

Untersuchung von hirnstrukturellen Veränderungen
bei Patienten mit zervikaler Dystonie mittels
Voxel-basierter Morphometrie
unter Berücksichtigung des Einflusses einer
Therapie mit Botulinumtoxin

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Ludger Levers
aus Vreden

Gießen 2016

Aus der Klinik für Neurologie (Direktor Prof. Dr. med. M. Kaps)
der Justus-Liebig Universität Gießen

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Iris Reuter, PhD
2. Gutachter: Prof. Dr. Marc Schlamann

Tag der Disputation: 17.04.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Historisches	1
1.2	Definition und Klassifikation	2
1.3	Fokale Dystonien im Überblick	8
1.4	Zervikale Dystonie	9
1.4.1	Epidemiologie	9
1.4.2	Diagnostik und Klinik	9
1.4.3	Therapie.....	14
1.5	Das motorische System	18
1.6	Theorien zur Ätiologie und Pathophysiologie.....	20
1.7	Fragestellungen	27
2	Material und Methoden	28
2.1	Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomographie.....	28
2.1.1	Physikalische Grundlagen	28
2.1.2	VBM.....	30
2.2	Probanden	31
2.3	Datenerhebung und Parameter der MRT-Messung.....	33
2.4	Preprocessing	33
2.5	Analyse der GM mit SPM8.....	34
2.6	Analyse klinischer Parameter mit SPSS.....	36
3	Ergebnisse	36
3.1	Ergebnisse der VBM-Analyse	36
3.2	Ergebnisse SPSS: Analyse klinischer Parameter	38
4	Diskussion	40
4.1	VBM-Analyse	41
4.2	Statistische Analyse.....	42
4.3	Limitationen und Ausblick.....	44
5	Zusammenfassung/Summary	46
6	Abkürzungsverzeichnis	49
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	50
8	Literaturverzeichnis	51
9	Erklärung zur Dissertation	60

1 Einleitung

1.1 Historisches

Obwohl die Dystonie, eine im Gehirn verursachte Fehlfunktion der Bewegungskontrolle, bereits in der Antike beschrieben wurde, ist die Ätiologie dieser Erkrankung bis heute nicht vollkommen geklärt. So soll z. B. der Redner Demosthenes an einer zervikalen Dystonie erkrankt gewesen sein. Beim Einüben seiner Reden soll er sich eine Schwertspitze an das Kinn gehalten haben, um seinen Kopf an den unwillkürlichen Seitwärtsdrehungen zu hindern (s. Abb. 1).

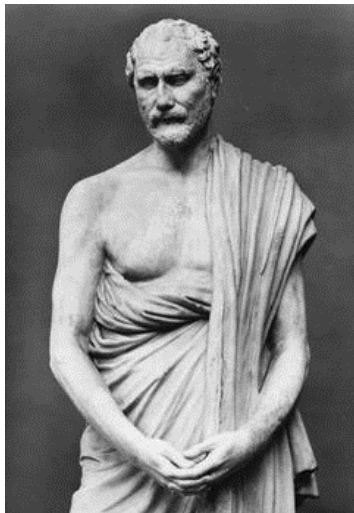


Abb.1

Demosthenes in Marmor

(aus Baumeister 1885)



Abb. 2

Der Gähner“, Pieter Bruegel d.Ä.

Musée des Beaux Arts, Brüssel

Dem niederländischen Maler Piether Brueghel, der Ältere (1525-1569) wird das Gemälde „Der Gähner“ zugeschrieben, das einen Mann zeigt, der vermutlich an dem nach ihm benannten „Brueghel-Syndrom“ litt, später nach dem französischen Neurologen Henry Meige (1866-1940) auch Meige-Syndrom genannt (Blepharospasmus-omandibuläre Dystonie).

Die erstmalige Beschreibung der Krankheitsentität der Dystonie erfolgte im Jahre 1887 durch Wood sowie 1888 durch Gowers, gefolgt von Erwähnungen durch Thompson und Destarac in 1901 (Thompson 1896).

Auf Thompson geht ebenfalls die erste Beschreibung der „geste antagonistique“ zurück, einem „sensorischen Trick“ durch den Dystonie-Patienten in der Lage sind die Dystonie in ihrer Ausprägung abzumildern.

1.2 Definition und Klassifikation

Bereits 1908 beschrieb Schwalbe bei drei Mitgliedern einer Familie eine „eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen“ (Schwalbe, 1908). Nach der heutigen Klassifikation würden diese Fälle als DYT1- oder „Oppenheims Dystonie“ eingestuft werden (Schwalbe 1908).¹ Die erstmalige Verwendung des Begriffs „Dystonie“ geht auf den Berliner Neurologen Herrmann Oppenheim (1858-1919) zurück, der bei einer Gruppe 8-14jähriger Patienten jüdischer Herkunft (Ashkenazi Jews) mit einer Bewegungsstörung konfrontiert wurde, die er damals bekannten Erkrankungen wie der Chorea oder Athetose nicht zuordnen konnte. Das von Oppenheim als Dystonia musculorum deformans charakterisierte Syndrom zeichnete sich durch unwillkürliche tonische oder klonische bewegungsinduzierte Muskelkontraktionen verschiedener Körperregionen aus. Als weiteres kennzeichnendes Merkmal der Erkrankung beschrieb er ein Nebeneinander von paroxysmaler muskulärer Hypertonie und generalisierter Hypotonie (Oppenheim, 1911). Während Oppenheim eine organische Ursache für die Dystonie vermutete, glaubte Schwalbe an eine zugrundeliegende Störung psychischer Natur. In einer von Herz 1944 veröffentlichten Arbeit, in der er über die elektrophysiologische und kinematographische Untersuchung von Patienten mit Dystonie berichtete, fand er bei diesen Patienten als typisches Muster ebenfalls anhaltende abnorme

¹ Obwohl die fokalen isolierten Dystonien mittlerweile als organisch bedingte neurologisch-motorische Bewegungsstörungen klassifiziert werden, weisen mehrere Studien darauf hin, dass im Rahmen von fokalen isolierten Dystonien psychiatrische Syndrome wie soziale Phobien (Gündel et al., 2001 und 2003), Depressionen (Duane und Vermilion, 2004; Lauterbach et al., 2004) oder zwanghafte Symptome (Cavallaro et al., 2002) in einer erhöhten Rate auftreten oder sogar der Manifestation der dystonen Symptome vorausgehen können. Diese Beobachtungen sind vor dem Hintergrund früher Berichte aus dem zwanzigsten Jahrhundert zu betrachten, als die fokale isolierte Dystonie als ein hysterisches Syndrom angesehen wurde, welches einen ungelösten psychologischen Konflikt widerspiegelt (Cleveland, 1959; Choppy-Jacolin et al., 1977). (?)

Mittlerweile konnten Studien zeigen, dass Störungen innerhalb des striatothalamico-corticalen Kreislaufes nicht nur eine Rolle bei der Entstehung von Dystonien, sondern auch bei der Entstehung sensomotorischer Defizite im Rahmen einer hysterischen Konversionsstörung spielen (Vuilleumier et al., 2001).

Haltungen und unterschied erstmals die primären (idiopathischen) von den sekundären (symptomatischen) Dystonien und formulierte Kriterien für ihre Diagnose (Herz 1944). 1960 erweiterte Zeman den Begriff Dystonie auf lokalisierte Bewegungsstörungen, die er als „forme fruste“ der generalisierten Dystonie ansah, da sie vermehrt bei Angehörigen von Patienten mit generalisierter Dystonie auftraten (Zeman et al., 1960). In den Folgejahren wurde zunehmend deutlich, dass die Entität Dystonie ein breites klinisches Erscheinungsbild aufweisen kann, so dass sich die Notwendigkeit einer differenzierten Klassifikation ergab.

Die seit Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts geltende Klassifikation der Dystonien entlang der drei Achsen Alter bei Erstmanifestation, der Lokalisation sowie der Ätiologie (nach Fahn 1984, Fahn et al. 1998) erfuhr nach kritischer Überprüfung durch ein internationales Expertengremium grundlegende Änderungen hinsichtlich Definition, Phänomenologie und Klassifikation, die 2013 in einem Konsensuspapier veröffentlicht wurden (Albanese et al., 2013). Durch die neue Definition erfolgt die Spezifizierung der Dystonie als eine Bewegungsstörung, die durch anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen charakterisiert ist, die abnorme, sich oft wiederholende Bewegungen, Körperhaltungen oder auch beides verursachen können. Dystone Bewegungen folgen dabei in der Regel einem bestimmten Muster, können mit einer Drehung und/oder einem Tremor einhergehen (Albanese et al., 2013).

Die bereits oben erwähnte bisher gültige dreigliedrige Klassifikation zur Beschreibung dystoner Syndrome wurde im Rahmen der neu vorgeschlagenen Ordnung weiterentwickelt zu einem zweigliedrigen Achsensystem:

Achse 1: Klinische Charakterisierung des dystonen Syndroms

Achse 2: Ätiologie

Achse 1: Klinische Charakterisierung

Die bisherigen Achsen Erkrankungsalter und topische Ausbreitung wurden von dem Gremium zu einer Achse klinischer Charakteristika zusammengefasst und um weitere Kriterien ergänzt (Albanese et al., 2013).

Die klinische Charakterisierung der Dystonie erfolgt nach:

- dem Alter bei Erstmanifestation
- dem Verteilungsmuster
- dem zeitlichen Muster des Auftretens
- der Koexistenz weiterer Bewegungsstörungen und
- anderer neurologischer Manifestationen.

Die Differenzierung hinsichtlich des Alters bei Ersterkrankung sah in der bisherigen Fassung zwei Kriterien vor, die

- mit frühem Beginn (bis 26 Jahre – early-onset) sowie
- mit Erkrankungsbeginn nach dem 26. Lebensjahr (late-onset) (Fahn et al., 1998)

Für die bis zum 26. Lebensjahr aufgetretenen Dystonien (early-onset) galt, vor allem bei Beginn der Symptomatik im Kindesalter, dass diese als monogen verursacht galten und eine deutliche Generalisierungstendenz aufwiesen. Für die Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter (late-onset) hingegen, dass diese meist fokal begrenzt blieben (Klein, 2005) und eine Ausbreitung der Symptomatik seltener beobachtet wurde (Marsden et al., 1976; Lim et al., 2001).

Insbesondere vor dem Hintergrund der Bedeutung des Alters bei Erstmanifestation für Diagnose und Prognose wurde in dem Konsensuspapier eine verfeinerte Kategorisierung hinsichtlich des Alters bei Erstmanifestation vorgeschlagen, basierend auf den in dieser Altersgruppe am wahrscheinlichsten auftretenden Störungen (Albanese et al., 2013). Die sich aus diesen Überlegungen ergebende altersabhängige Differenzierung erfolgt nun durch fünf Alterskategorien.

Dystonie mit Beginn:

- im Säuglingsalter (Geburt bis zwei Jahre)
- in der Kindheit (drei bis zwölf Jahre)
- im Jugendalter (13-20 Jahre) sowie im
- frühen Erwachsenenalter (21-40 Jahre) und
- späten Erwachsenenalter (älter als 40 Jahre)

Die topische Ausbreitung der Dystonien wurde mit der zweiten Achse erfasst und beschrieben. Man unterschied zwischen fokaler, multifokaler, segmentaler und generalisierter Dystonie sowie Hemidystonien (Tinazzi et al., 2003). Eine fokale Dystonie liegt vor, wenn sich die Symptome nur in einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen einer Körperregion (wie z. B. beim Blepharospasmus, der zervikalen Dystonie, dem Schreibkrampf, der oromandibulären Dystonie, der laryngealen Dystonie) zeigten (Fahn et al., 1998; Kaji, 2001). Entsprechend wurde eine Dystonie bei der die Symptome gleichzeitig an mehreren Regionen des Körpers auftrat als multifokale (Fahn et al., 1998), bei zwei beteiligten benachbarten Körperregionen als segmentale (z. B. Meige-Syndrom = oromandibuläre Dystonie + Blepharospasmus) Dystonie bezeichnet.

Zeigte sich die Bewegungsstörung über den gesamten Körper verteilt, unter Einbeziehung mindestens einer unteren Extremität, des Körperstammes und eines weiteren Körperteils wurde dies als generalisierte Dystonie bezeichnet (Lim et al., 2001), als Hemidystonie wenn mehrere Regionen einer Körperseite, wie das Bein, der Arm und das Gesicht betroffen waren (Pettigrew und Jankovic, 1985).

Bis auf eine Änderung bei der generalisierten Dystonie wurde diese Klassifikation hinsichtlich des Verteilungsmusters vom Expertengremium weitestgehend übernommen. Ergänzend wurde vorgeschlagen, dass das Hauptmerkmal der generalisierten Dystonie die Beteiligung des Rumpfes sein sollte und die Beinbeteiligung ein weiteres Merkmal darstellt, das auftreten kann, aber nicht zwingend erforderlich ist (Albanese et al., 2013). Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs können Dystonien differenziert werden in solche die mit ihrer Symptomatik über einen längeren Zeitraum unverändert auftreten und solche die im Verlauf progredient erscheinen. Das Kriterium der Variabilität ermöglicht eine weitere Differenzierung bezüglich des Auftretens der Dystonie, die persistent, aktionsspezifisch mit täglichen Fluktuationen oder paroxysmal auftreten kann. Bei der isolierten Dystonie ist das dystone Erscheinungsbild, mit Ausnahme eines eventuell vorliegenden Tremors, das einzige motorische Symptom. Ebenfalls werden hier andere gleichzeitig auftretende neurologische oder systemische Manifestationen erfasst. Besteht neben der Dystonie eine weitere Bewegungsstörung (z. B. Myoklonus, Parkinsonsyndrom, Dystonie plus) liegt eine kombinierte Dystonie vor.

Wenn ursächlich von einem degenerativen Gehirnprozess ausgegangen werden kann wird diese heredodegenerative Dystonie genannt (Fahn et al., 1998).

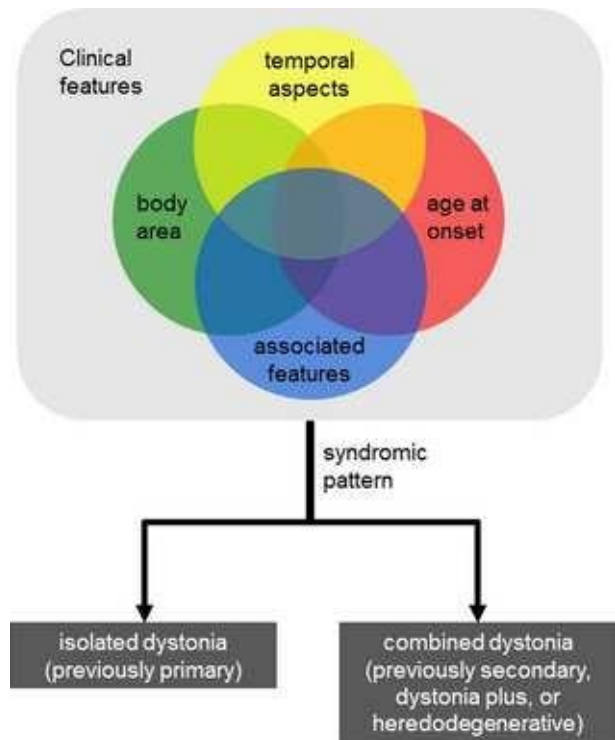


Abb 3. Achse I: nach neuer Klassifikation s. Jinnah HA, Albanese A (2014)

Achse 2: Ätiologie

Die Erfassung ätiologischer Aspekte mit einer Differenzierung in primäre bzw. sekundäre Dystonie solle nach Vorschlag des Expertengremius in einer zweiten Achse erfolgen. In der bisherigen Klassifikation lag eine primäre bzw. idiopathische Dystonie vor, wenn die Erkrankung unbekanntes Ursprungs war oder aber wenn genetische Veränderungen nachgewiesen werden konnten (Ozelius et al., 1997; Fahn et al., 1998). War eine klinisch manifeste Dystonie Folge einer identifizierbaren somatischen Erkrankung (metabolisch, strukturelle Läsion) oder toxischer bzw. medikamentöser Genese wurde diese als sekundäre Dystonie bezeichnet (Schmidt et al., 2008).

Durch diese Art der Differenzierung kam es aber zu keiner ausreichenden Abbildung phänomenologischer und ätiologischer Aspekte (Albanese et al., 2013).

Die sich an diese Gegebenheiten anknüpfende Überlegung führte zum Vorschlag des Expertengremiums, ätiologische Aspekte auf der Grundlage zweier Bedingungen zu erfassen:

- nachweisbare anatomische Veränderungen (wie Degenerationen, strukturelle Läsionen oder aber deren Fehlen),
- Vererbungsmuster (vererbt oder erworben).

Einen vergleichenden Überblick hinsichtlich der beiden Klassifikationssysteme s.

Abbildung 4.

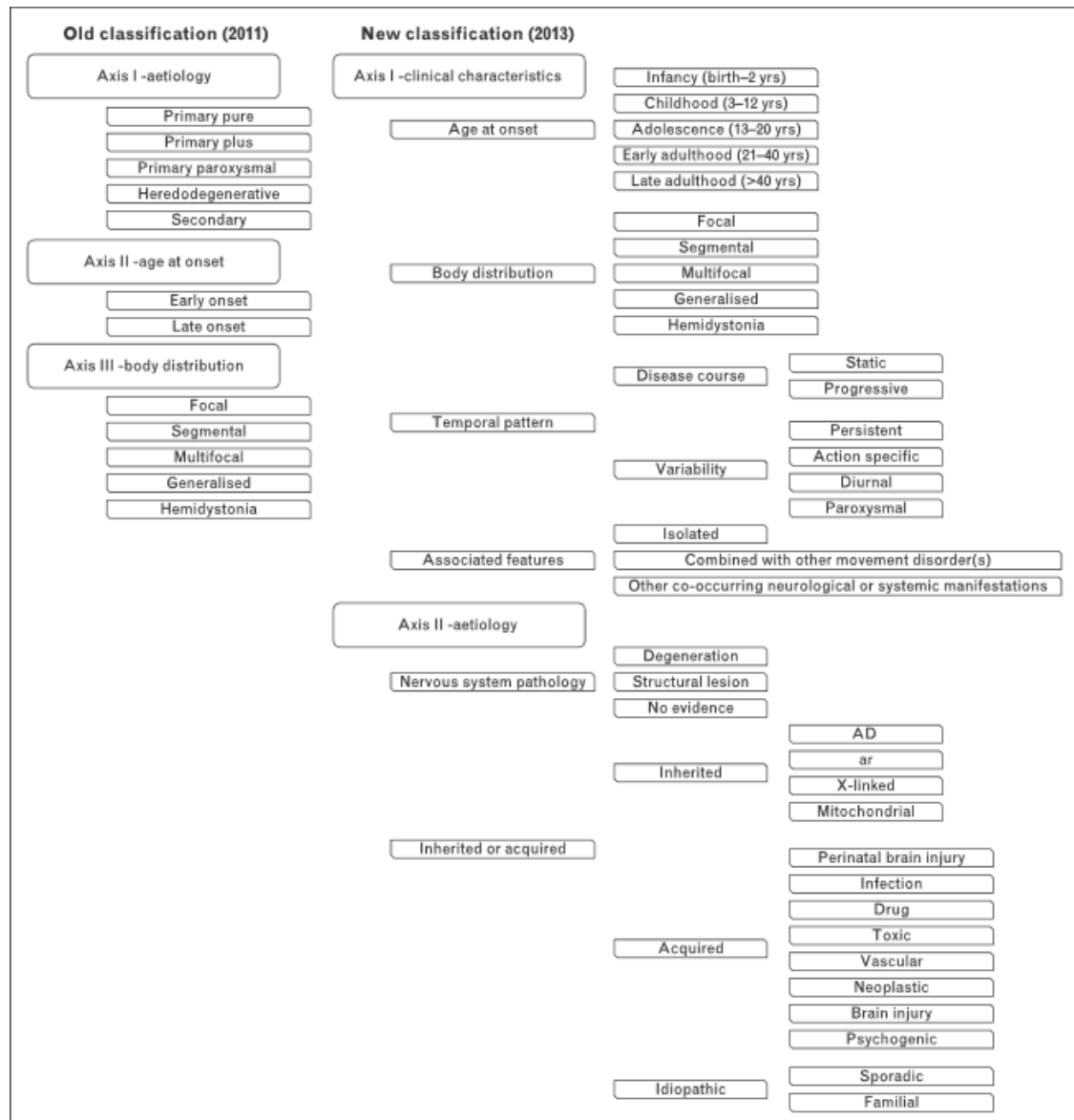


Abb. 4: Übersicht alte und neue Klassifikation; vgl. Balint et al., 2014

1.3 Fokale Dystonien im Überblick

Die häufigsten Dystonien des Erwachsenenalters stellen die fokalen („auf einzelne Körperregion begrenzte“) Dystonien dar (Ceballos-Baumann, 2005). Zu diesen zählen der Blepharospasmus, der die Augen betrifft, die oromandibuläre Dystonie, bei der das Gesicht, der Mund und Kiefer betroffen sind, die laryngeale Dystonie mit Hyperkinese der Stimmbänder, die Handdystonie, bei der der Unterarm oder die Hand betroffen sind sowie die zervikale Dystonie, bei der die Muskulatur im Bereich der Schultern und/oder des Nackens betroffen sind.

Blepharospasmus

Typisch für den Blepharospasmus oder „Lidkrampf“ ist der unwillkürliche Augenlidschluss über Kontraktion des Augenringmuskels und anderer Muskeln. Er tritt meist im mittleren bis höheren Erwachsenenalter auf und ist bei Frauen fast doppelt so häufig als bei Männern (1,8:1). Die Prävalenz liegt bei 1,7-3,1 pro 100.000 Einwohner. Beeinträchtigend wird der Blepharospasmus besonders durch seine funktionelle Sehbehinderung (Naumann, 2003). Klinisch lässt sich der klassische, tonische Blepharospasmus und der Lidöffnungsinhibitionstyp differenzieren (Ceballos-Baumann, 2005).

Meige-Syndrom

Mit einer Häufigkeit von über 60% weisen Patienten mit einem Blepharospasmus zusätzlich eine oromandibuläre Dystonie auf, was nach H. Meige als „Meige-Syndrom“ bezeichnet wird, seltener auch als Bruegel-Syndrom in Anlehnung an dessen Bild „Der Gähner“ aus dem 16. Jahrhundert. Die Prävalenz liegt bei 6,8 pro 100.000 Einwohner (Ceballos-Baumann, 2005).

Oromandibuläre Dystonie

Charakteristisch für die oromandibuläre Dystonie ist die Kontraktion der Muskeln im Mund- und Kieferbereich (Grimassieren, Nase rümpfen, Kieferaufreißen und Kiefersperre). Es wird differenziert zwischen einem fazialen, Kieferschließungs- und

Kieferöffnungstyp (Ceballos-Baumann, 2005). Während der erste Typ ein rein kosmetisches Problem für den Patienten darstellt, sind die letzten beiden Typen auch funktionell beeinträchtigend.

Spasmodische Dysphonie/pharyngeale Dystonie

Bei der Spasmodischen Dysphonie liegt eine Dystonie der Kehlkopfmuskeln (Larynx) vor, durch die es zu aktionsinduzierten Sprech- und Stimmstörungen kommt. Die pharyngealen Dystonien sind gekennzeichnet durch Dystonien im Zungen-, Rachen- und Schlundbereich (Pharynx), die zu Schluckbeschwerden führen. Die Häufigkeit wird mit 5 pro 100.000 Einwohner angegeben (Ceballos-Baumann, 2005).

1.4 Zervikale Dystonie

1.4.1 Epidemiologie

Die *zervikale Dystonie* stellt mit einer Prävalenz von 11,5/100.000 (Asgeirsson et al., 2006) die am häufigsten vorkommende fokale isolierte Dystonie dar. (Placzek et al., 2001). Die Erkrankung tritt gehäuft zwischen dem 30. Und dem 50. Lebensjahr auf, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sein sollen als Männer (Dauer et al., 1998; Velickovic et al., 2001; Asgeirsson et al., 2006).

1.4.2 Diagnostik und Klinik

Diagnostisch erfolgt zunächst die ausführliche Anamnese und neurologische Untersuchung der Patienten. Zum Ausschluss ehemals als sekundär bezeichneter Dystonien werden weitere diagnostische Maßnahmen (Laboranalysen, kraniale Bildgebung, Lumbalpunktion) vorgenommen (Pauls und Timmermann, 2012). Vor einer klinischen Erstmanifestation der zervikalen Dystonie, berichten Patienten retrospektiv oft von Verspannungsgefühlen im Nackenbereich oder einem Kopfzittern. Ein unspezifisches Ziehen des Kopfes zu einer Seite oder aber einschließende Bewegungsimpulse werden oft fehldiagnostiziert als Arthritis, zervikale Radikulopathie oder auch psychiatrisch verursacht (Jankovic et al., 1991). Typischerweise entwickelt sich die zervikale Dystonie im Laufe einiger Wochen bis Monate zum Vollbild und wird

gelegentlich vom Patienten erst dann bemerkt, wenn er darauf angesprochen wird. Jedoch ist auch ein akuter Beginn innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen möglich. Die zervikale Dystonie ist eine chronische Erkrankung, die sich zunächst progredient entwickelt, bei der es aber im weiteren Verlauf häufig zu einer Symptomstabilisierung kommt. Eine Ausbreitung der Symptomatik auf benachbarte Muskelpartien, z. B. dem Gesicht oder den oberen Gliedmaßen wird bei etwa einem Drittel der Patienten beobachtet. (Jahanshahi et al., 1990). In etwa 10 bis 20% der Fälle, insbesondere bei jüngeren Patienten, wird selten eine Besserung im Sinne einer Remission beobachtet (Dauer et al., 1998). Durch Kontraktion des M. sternocleidomastoideus, des oberen Trapezius und des M. splenius capitus wird der Kopf der Patienten unwillkürlich zur erkrankten Seite gedreht oder geneigt. Die zervikale Dystonie tritt intermittierend auf, häufig begleitet von einem Tremor, gelegentlich auch von kurzen ruckartigen Bewegungen. Je nach überwiegender Zugrichtung bezeichnet man die resultierende Fehlstellung als Ante-, Latero-, Retrocollis oder rotatorischen Torticollis. (Jankovic et al., 1991; Velickovic et al., 2001). Aufgrund der teilweise tonischen Kontraktionen und daraus resultierenden Fehlhaltungen ist die Erkrankung bei etwa 80% der Patienten von ausgeprägten Schmerzen begleitet (Braune et al., 1999; Factor et al., 2000) mit einer dadurch bedingten negativen Beeinflussung der Lebensqualität (Adler und Kumar, 2000; Camfield et al., 2002; Ben-Shlomo et al., 2002). Dabei sind bevorzugte Schmerzlokalisationen die Nackenregion (100%), gefolgt von ipsilateralen Schmerzen im Bereich des Schultergürtels (74%), der Lendenwirbelsäule und der Brustwirbelsäule (29% bzw. 18%) (Benecke et al., 2003). Emotionale Einflüsse können die Symptomatik verstärken (Lim et al., 2001), im Schlaf sistieren die Symptome. Obwohl die zervikale Dystonie nicht willkürlich zu unterdrücken ist, können viele Patienten mit bestimmten kleinen Handgriffen (sog. „sensorischen Tricks“, „geste antagonistique“) die Symptomatik abmildern (Abbruzzese und Berardelli, 2003). Dabei berühren die Patienten leicht die Wange oder das Kinn auf der zur Drehrichtung ipsilateralen Seite (Velickovic et al., 2001). Diese leichte Berührung kann ausreichen, um den Kopf aus der dystonen Haltung wieder in die Normalstellung zurück zu bringen. Die Reduktion der dystonen Aktivität im gleichzeitig abgeleiteten EMG bei sensorischen Reizen spricht dafür, dass

die Wirkung dieses „sensorischen Tricks“ nicht allein auf eine einfache mechanische Korrektur der Fehlhaltung zurückzuführen ist, sondern auf eine Beeinflussung efferenter „motorischer Programme“ durch kopfnaher afferente Impulse (Jahanshahi, 2000).

Wie oben bereits erläutert kommt es in Abhängigkeit der betroffenen Muskulatur zu unterschiedlichen klinischen Ausprägungen der zervikalen Dystonie. Es werden drei Hauptbewegungsrichtungen des Kopfes unterschieden:

- Rotatorischer Torticollis - Drehung um eine vertikale Achse
- Laterocollis - Seitliche Kippung auf die Schulter
- Antero- bzw. Retrocollis - Neigung nach vorne oder hinten

Insgesamt ergeben sich dadurch in Abhängigkeit von der Richtung sechs unterschiedliche Grundtypen:

- Torticollis nach rechts und links
- Laterocollis nach rechts und links sowie
- Anterocollis und Retrocollis.

Darstellung verschiedener Ausprägungen der zervikalen Dystonie:

Torticollis nach links

(Torticollis nach rechts nicht dargestellt)

Retrocollis



Laterocollis nach rechts

(Laterocollis nach links nicht dargestellt)

Anterocollis

Abb. 5: Darstellung der klinischen Ausprägungsmöglichkeiten der zervikalen Dystonie (Aus dem Internet: www.torticollis.org/understanding)

In diesen Grundmustern sind meist folgende dyston überaktiven Muskeln oder Muskelgruppen involviert:

Drehung beim rotatorischen Torticollis:

- kontralateral: M. sternocleidomastoideus;
- ipsilateral: M. splenius capitis, M. levator scapulae und M. trapezius.

Seitneigung beim Laterocollis:

- ipsilateral: M. sternocleidomastoideus, M. splenius capitis, Scalenusmuskeln, tiefe Nackenmuskulatur

Rückwärtsneigung beim Retrocollis:

- bilateral: Mm. Splenii capitis, Mm. Trapezii, tiefe Nackenmuskulatur

Vorwärtsneigung beim Anterocollis:

- bilateral: Mm. Sternocleidomastoidei, Scalenusmuskeln, Mundboden-
Muskulatur.

Neben diesen „reinen“ Ausprägungsformen können auch Mischformen auftreten, so dass sich komplexe dystone Erscheinungsbilder ergeben. Erfahrungsgemäß zeigen 66-80 % der von einer zervikalen Dystonie betroffenen Patienten mehrere Richtungsabweichungen aus der Neutralposition. Im Verlauf zeigt sich die beteiligte Muskulatur meist hypertrophiert sicht- und/oder tast- und damit klinisch identifizierbar. Des Weiteren können durch phasische Ansteuerung der Nackenmuskulatur ebenfalls sehr komplexe Kopftremorformen auftreten z. B. in Form eines „Nein-Nein-Tremor“, „Ja-Ja-Tremor“ oder auch als Mischformen. Eine noch größere Komplexität kann die Ausprägung der zervikalen Dystonie durch die Beteiligung der thorakozervikalen Muskulatur erhalten, so dass es im Ergebnis zu einem sog. „Shift“, einem Verschieben des Kopfes im Verhältnis zum Rumpf kommt. Die sich dadurch ergebenden Fehlstellungskonstellationen führen zu einer besonderen Schwierigkeit hinsichtlich einer erfolgreichen Therapie (Chan et al.,

1991; Jankovic et al., 1991; Velickovic et al., 2001). Auf diese zusätzlichen Fehlstellungsnuancen soll aber im Folgenden nicht weiter Bezug genommen werden, da die bereits oben erwähnten 6 Grundtypen klinisch im Vordergrund stehen.

Die Erfassung des Schweregrades der zervikalen Dystonie erfolgt z. B. durch den auch von uns angewandten TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale).

Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

Mit Hilfe der häufig angewendeten Fremdbeurteilungsskala „Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale“ wird es dem Untersucher ermöglicht, den Schweregrad der zervikalen Dystonie zu objektivieren (Consky und Lang, 1994). Neben der Skala des Schweregrades beinhaltet der TWSTRS zwei weitere Subskalen: die Leistungsskala (Arbeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Autofahren, lesen) sowie die Erfassung der Schmerzausprägung. Die Schweregradskala ist in sechs Kategorien unterteilt:

A Maximale Exkursion: Dieser Teil beschäftigt sich mit dem Ausmaß der Halsdrehung und abnormen Bewegung (inkl. Rotation, Laterokollis, Antero-/Retrokollis, Verschiebung nach lateral und in der Sagittalebene).

B Dauer: Bezeichnet die Häufigkeit (vereinzelt, zeitweise, häufig oder andauernd), in der der Patient während der Untersuchung an dystonen Symptomen leidet.

C Effekt von sensorischen Tricks: Dieser Teil befasst sich mit der Beeinflussbarkeit der Symptome durch sensorische Tricks.

D Schulterhebung oder -anteversion: Dieser Teil begutachtet einen eventuellen Schulter-tiefstand.

E Ausmaß der Beweglichkeit: Diese Kategorie prüft die Fähigkeit des Patienten, den Kopf entgegen der vom Torticollis vorgegebenen Richtung ohne Hilfe von Tricks zu bewegen.

F Zeit: Hier wird gemessen, wie lange der Patient den Kopf innerhalb von 10 Grad der Neutralstellung ohne Zuhilfenahme von Tricks halten kann, ohne von der Symptomatik beeinträchtigt zu sein.

In der Auswertung können Aussagen über die Einzelaspekte der dystonen Bewegungsstörung getroffen oder aber alle Werte der Kategorien A-F addiert und so der Gesamtschweregrad der Erkrankung quantifiziert werden, wobei der Gesamtschweregrad, bei Verdopplung der Punktwerte aus der Kategorie B, einen Maximalwert von 35 erreichen kann.

1.4.3 Therapie

Bisher stehen keine kurativen Therapieansätze zur Verfügung; die therapeutischen Ansätze dienen der Symptomlinderung und somit der Verbesserung der Lebensqualität. Nach Einführung von Botulinumtoxin in den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts kam es zu deutlichen Fortschritten in der symptomatischen Behandlung der Dystonie. Die gute Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber anderen Therapieoptionen, vor allem der medikamentösen Behandlung, konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Brin et al., 1987, Tsui et al., 1986, Stell et al., 1988, Blackie et al., 1990, Jankovic et al., 1990, Ceballos-Baumann, 2001).

Botulinumtoxininjektionen:

Die regelmäßige Injektion von Botulinumtoxin Typ A in die von der Dystonie betroffenen Muskulatur stellt gegenwärtig das Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der zervikalen Dystonie dar (Hallett, 2002, Defazio und Livrea, 2004; Costa et al., 2005). Dabei handelt es sich um das Exotoxin von *Clostridium botulinum*, einem grampositiven anaeroben Sporenbildner, dessen Herstellung mittels Isolierung aus Bakterienkultur erfolgt. Das grampositive Bakterium produziert Botulinumtoxin als Exotoxin mit sieben Serotypen (A, B, C, D, E, F, G) wobei zu therapeutischen Zwecken vor allem Botulinumtoxin Typ A (z. B. Botox®, Dystport®) und in den letzten Jahren auch Typ B (z. B. Myobloc®, Neurobloc®), (Botulinumtoxin Typ C und Botulinumtoxin Typ F wurden in einzelnen Studien getestet) Verwendung finden. Die erstmalige Anwendung

von Botulinumtoxin Typ A bei Patienten mit zervikaler Dystonie und anderer komplexerer Dystonien, erfolgte 1984 in den USA (Dressler et al., 1989, Jankovic et al., 1990). Nach lokaler Injektion in die überaktive Muskulatur diffundiert es in Nervenendigungen der motorischen Endplatte und bindet an präsynaptische Rezeptoren, mit anschließender Endozytose und irreversibler Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin. Durch die Störung der präsynaptischen Übertragung kommt es zu einer Schwäche der Muskulatur, die je nach Applikationsweise und Dosierung des Toxins nach Stunden oder Tagen eintreten kann. Dieser Effekt hält in der Regel etwa drei Monate an (Lu et al., 1995, Bhaumik et al., 1999, Kessler et al., 1999). Mit einer Latenz von ca. 7 Tagen reagieren Muskel und Nerv auf die funktionelle Denervierung mit Synthese von neuen Azetylcholinrezeptoren und kollateraler Aussprossung von Axonen. Dadurch kommt es zur Reinnervation von Muskelfasern und Wiedererlangung deren Funktion. Bei ca. 60-80% der Patienten kommt es durch die Behandlung mit Botulinumtoxin A zu einer deutlichen Verbesserung der dystonen Symptomatik (Tsui et al., 1986, Gelb et al., 1989, Ceballos-Baumann et al., 1990, Poewe et al., 1992), aber auch der assoziierten Beschwerden wie Kopf- und Nackenschmerzen (Dressler 2000, Ceballos-Baumann 2005). Als vorübergehende Nebenwirkung kann sich eine Dysphagie und Halteschwäche des Kopfes einstellen (Gelb et al., 1989, Poewe et al., 1993, Brashear et al., 2000). Die Dysphagie tritt durchschnittlich 9,7 Tage nach der Injektion auf und dauert durchschnittlich 3,5 Wochen an (Kessler et al., 1999). Häufig werden steigende Dosierungen notwendig. Obwohl es unter der Behandlung mit Botulinumtoxin A gewöhnlich zu guten therapeutischen Erfolgen kommt, sind ca. 20% der Patienten mit zervikaler Dystonie mit der Behandlung nicht zufrieden und brechen diese ab (primäre Therapieversager) (Ceballos- Baumann, 2005). Jankovic et al. (1991) konnten in einer Untersuchung zeigen, dass Patienten mit langem Erkrankungsverlauf vor Beginn der Botulinumtoxin-Behandlung eine geringere Ansprechrate aufwiesen, als solche, die bereits kurz nach Beginn der Symptomatik mit regelmäßigen Botulinumtoxin-Injektionen behandelt wurden. Auch kann sich die Behandlung bestimmter Subtypen der zervikalen Dystonie, z. B. dem Anterocollis, schwieriger gestalten, da hier die tiefe paravertebrale Muskulatur nicht ohne radiologische Unterstützung erreicht werden kann (Jinnah et al.,

2013). In etwa 3 bis 10% der Fälle kann es zu einer Antikörperbildung (Antikörper-Syndrom) kommen (sekundäre Therapieversager), sodass der Patient auf eine Wiederholungsinjektion nicht mehr anspricht. Kann ein positiver Nachweis von Antikörpern gegen Botulinumtoxin Typ A geführt werden, besteht seit März 2001 die Möglichkeit auf den Serotyp Botulinumtoxin Typ B zu wechseln (Panicker et al., 2003, Lew et al., 2000).

An weiteren evtl. ergänzenden bzw. alternativen Therapieoptionen finden Anwendung:

Medikamentöse Therapie:

Eine medikamentöse Behandlung mit Neuroleptika, Anticholinergika, Dopamin, Baclofen und Muskelrelaxantien waren lange die einzig zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen zur Behandlung von Dystonien, wobei die entsprechende Studienlage zur oralen Pharmakotherapie vergleichsweise unbefriedigend ist. Die meisten Erfahrungen in der Therapie von Dystonien liegen mit Trihexiphenidyl, einem Anticholinergikum, vor (Brans et al., 1996; Burke et al., 1986). Dies zeigte sich aber im Vergleich mit Botulinumtoxin sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der auftretenden Nebenwirkungen unterlegen (Brans et al., 1996). Benzodiazepine, insbesondere Clonazepam, stellen eine weitere medikamentöse Option dar. Ebenso kommen Baclofen und Dopamin-Speicher-Entleerer, wie Tetrabenazin und Clozapin zum Einsatz. Die meisten Hinweise auf eine antidystone Wirkung konnten hier für Tetrabenazin gefunden werden (Jankovic, 1982).

Tiefenhirnstimulation:

Bei therapierefraktärer Torsionsdystonie und der generalisierten Dystonie, kommt als neueres Verfahren die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus (Gpi) und zum Teil auch des Nucleus subthalamicus (STN) zum Einsatz (Alterman und Snyder, 2007; Kleiner-Fisman et al., 2007; Zittel et al., 2009; Volkmann et al., 2012).

Operative Verfahren:

Bei therapieresistenten Fällen, die ein sekundäres Therapieversagen unter Botulinumtoxin zeigen und die nicht ausreichend auf eine andere medikamentöse Therapie ansprechen, kann durch eine selektive operative Durchtrennung peripherer motorischer Nervenäste zu den betroffenen Muskeln eine Besserung erzielt werden. Die früher geläufige Rhizotomie C1-C3, ebenso wie Myotomien oder Dekompressionen des M. sternocleidomastoideus, sind aber inzwischen obsolet (Bertrand, 1993; Münchau et al., 2001).

Weitere Therapiemaßnahmen:

Begleitend zur Behandlung mit regelmäßigen Botulinumtoxin-Injektionen können physiotherapeutische Maßnahmen durchgeführt werden. In einer Studie von Zetterberg und Kollegen zeigten sich Hinweise auf eine Schmerzlinderung bei Patienten mit zervikaler Dystonie (Zetterberg et al., 2008).

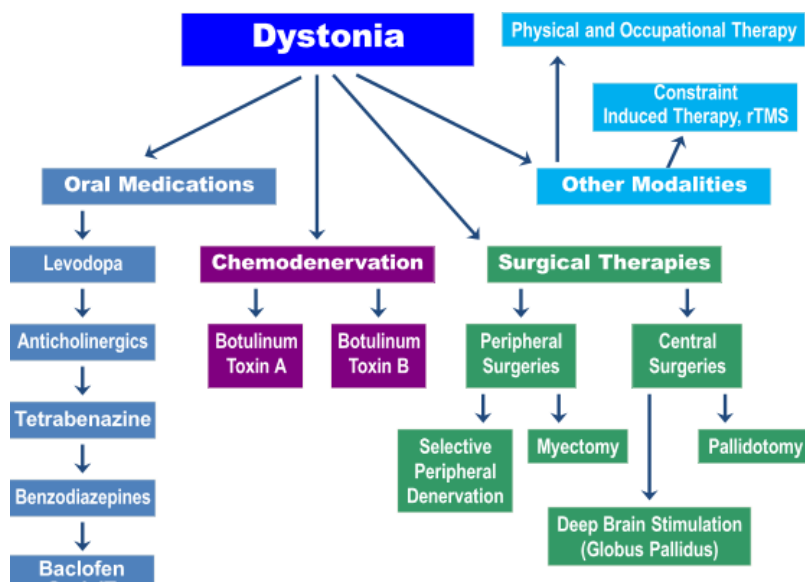


Abb 6.: Überblick Therapieoptionen: nach Jankovic J. 2009

1.5 Das motorische System

Da die Ursache der Dystonien im motorischen System des Gehirns verortet wird, soll in einem kurzen Überblick die physiologische Generierung und Kontrolle motorischer Abläufe dargestellt werden. Aufgabe des zentralen motorischen Systems ist die Generierung und Modulation von Bewegungen und Bewegungsabläufen. Durch einen v.a. im limbischen System gebildeten Bewegungsantrieb entstehen Bewegungsimpulse in Assoziationszentren (PMC und SMA) des Kortex. Im weiteren Verlauf werden diese Impulse über verschiedene Wege weitergeleitet, moduliert und korrigiert um schließlich im motorischen Kortex zu konvergieren und über das Rückenmark zur Ausführung zu gelangen. Zum einen erfolgt die Weiterleitung der Impulse direkt zu den bewegungsvorbereitenden Zentren im motorischen Kortex des Frontallappens (M1), werden aber, bevor sie über das Rückenmark zur Ausführung gelangen, in der kortiko-thalamo-kortikalen Neuronenschleife zwischen Kortex und Thalamus, moduliert. Des weiteren werden die Bewegungsimpulse aus dem Assoziationskortex über die Basalganglien bzw. dem Cerebellum zur kortiko-thalamo-kortikalen Neuronenschleife geleitet, dort moduliert bzw. korrigiert und über den motorischen Kortex zum Rückenmark geleitet. Die Erregung, die vom Thalamus zum motorischen Kortex weitergeleitet wird, gelangt schließlich zur Ausführung. Durch die Einflussnahme des Cerebellums werden Bewegungen koordiniert, durch die der Basalganglien das Bewegungsausmass beeinflusst. Da vor dem Hintergrund der oben dargestellten Zusammenhänge davon auszugehen ist, dass die Basalganglien und, neueren Studienergebnissen zur Folge, auch das Cerebellum in der Genese dystoner Erkrankungen von entscheidender Bedeutung sind, soll im folgenden kurz auf die Basalganglien und das Cerebellum eingegangen werden.

Die Basalganglien (BG)

Die BG sind im Marklager des Großhirns lokalisierte Kerngebiete. Sie bestehen zum einen aus dem Striatum und dem Pallidum (Globus Pallidus, GP). Das Striatum wird weiter differenziert in Ncl. Caudatus (NC) und dem Putamen, die entwicklungsgeschichtlich einen Ursprung besitzen. Unter funktionellen Aspekten werden der Ncl. Subthalamicus und die Substantia nigra den BG zugerechnet. Den

genannten Kernen ist gemeinsam, dass sie in ihrem Zusammenwirken eine bedeutsame Rolle für die Regulation der Motorik besitzen, und somit von zentraler Bedeutung für die Aufklärung von Bewegungsstörungen sind. Durch die BG erfolgt die Regulation und Feinabstimmung von Bewegungen, indem sie für eine ständige Balance zwischen Exzitation (Erregung) und Inhibition (Hemmung) sorgen. Durch eine im Bereich der BG vorliegende Schädigung bzw. Störung kann es zu einem Ungleichgewicht dieser Balance kommen, mit der möglichen Folge der Störung der Bewegungsausmasse. So konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden, dass Läsionen im Bereich der BG oder des Thalamus mit dystonen Symptomen vergesellschaftet sind (Bhatia et al., 1994; Lee et al., 1994, Marsden et al., 1985, Pettigrew et al., 1985), bzw. bei Patienten mit fokalen Dystonien sowohl Aktivitäts- (Moore et al., 2012) als auch Volumenveränderungen (Black et al., 1998; Etgen et al., 2006; Granert et al., 2011) der BG nachgewiesen wurden. Das Striatum wird als zentrale Funktionseinheit für die Verarbeitung motorischer Impulse angesehen. Nach Erhalt exzitatorischer Afferenzen (Glutamat) aus dem motorischen, sensorischen und präfrontalen Kortex und überwiegend hemmenden Afferenzen (Dopamin) aus der Substantia nigra führt der Einfluss des Striatum v.a. zur inhibitorischen Beeinflussung der motorischen Impulse. Die inhibitorischen Efferenzen (GABA) des Striatum werden ins Pallidum und in die Substantia nigra projiziert. Insgesamt erhält das Striatum also motorische Impulse aus dem Kortex, die im Zusammenspiel mit anderen Afferenzen unterdrückt oder verstärkt werden können. In Läsionsexperimenten konnte gezeigt werden, dass die inhibitorische Verarbeitung dominiert (Trepel, 2004). Durch das Striatum erfolgt also die Inhibition von Bewegungsimpulsen über Projektionsfasern ins Pallidum, wobei diese Bewegungsimpulse durch Projektionen aus der Substantia nigra und dem Thalamus moduliert werden. Die Afferenzen des Pallidum entstammen v.a. dem Striatum (GABA, inhibitorisch) und dem Nucleus subthalamicus (Glutamat, exzitatorisch). Nach Modulation im Pallidum entsendet es die inhibitorischen Efferenzen (GABA) an den Thalamus, die wiederum exzitatorisch auf den motorischen Kortex einwirken. In der Summe erscheint die Wirkung des Pallidum antagonistisch zum Striatum, somit also exzitatorisch wirkend im motorischen System.

Das Cerebellum

Neuroanatomisch ist das Cerebellum unterhalb des Okzipitallappens und oberhalb der Medulla oblongata gelegen. Es dient vor allem als wichtigstes Integrationszentrum für das Erlernen, die Koordination und Feinabstimmung von Bewegungsabläufen (Trepel, 2004). Eingehende Afferenzen entstammen der Pons, dem Rückenmark, verschiedenen Hirnstammzentren sowie dem Kortex, Efferenzen projizieren in den Thalamus, Nucleus ruber, den Nuclei vestibularis und die Formatio reticularis.

In aktuellen Arbeiten fanden sich Hinweise für die Bedeutung des Cerebellum für die Pathogenese primärer Dystonien (Carbon et al., 2009; Kojovic et al., 2013; Sadnicka et al., 2012; Wu et al., 2010). Es ließen sich sowohl strukturelle (Delmaire et al., 2007; Draganski et al., 2003; Obermann et al., 2007) als auch funktionelle Veränderungen (Carbon et al., 2008; Odergren 1998; Wu et al., 2010) bei an einer Dystonie erkrankten Patienten nachweisen. Es wird davon ausgegangen, dass eine beobachtete cerebelläre Hyperaktivität einen Kompensationsmechanismus von erfolgten Veränderungen des Kortex oder der BG widerspiegeln. (Benali et al., 2005; Carbon et al., 2008; Doyon 2008; Sadnicka et al., 2012). Für diese Annahme spricht, dass bei Patienten mit Dystonie keine cerebelläre Klinik nachweisbar ist wohl aber, wie oben bereits beschrieben, funktionelle und morphologische Veränderungen im Cerebellum beschrieben werden konnten. Neben dieser sekundären Ursache ist aber ebenfalls eine primäre, im Cerebellum liegende Ursache nicht auszuschließen (Kojovic et al., 2013). Nach Darstellung der physiologischen Abläufe bei der Generierung und Ausführung motorischer Impulse soll im folgenden Abschnitt kurz auf aktuell bestehende Vorstellungen zur Genese dystoner Störungen eingegangen werden.

1.6 Theorien zur Ätiologie und Pathophysiologie der Dystonie

Die allgemein bei Dystonien beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen legen ein dysfunktionales Zusammenwirken solcher Strukturen nahe, die an der Bewegungsplanung bzw. -ausführung beteiligt sind. Wie oben bereits angeführt, deuten Studienergebnisse darauf hin, dass durch Schäden bzw. funktionelle Beeinträchtigungen

Durch die aus dem motorischen und prämotorischen Kortex sowie Assoziationsarealen ausgehenden exzitatorischen Fasern zum Striatum und der dadurch bedingten überaktiven direkten Verbindung zum Globus Pallidus internus (Gpi) kommt es zu dessen Aktivitätsreduktion. Die ebenfalls überaktive inhibitorische Verbindung zum Globus Pallidus externus (Gpe), von dort weiter vermindert-inhibitorisch zum Nucleus subthalamicus (STN) und weiter exzitatorisch zur Substantia Nigra Pars reticularis (SNr) und dem Gpi erklärt die mit der Dystonie vergesellschaftete Bradykinese (Verlangsamung der Bewegungsabläufe; vgl. Ceballos-Baumann et al., 1997).

In weiterer Folge hemmen Gpi und SNr nur unzureichend die ventroanterioren und ventrolateralen Thalamuskern, die wiederum mit verstärkten exzitatorischen Projektionen zum Kortex (SMA) reagieren, die motorische Schleife schließen und die Übererregung auf die Pyramidenbahn zu den Extremitäten leiten. Auch wird der für die Haltungs- und Reflexregulation zuständige Nucleus pedunculo pontinus vermindert von Gpi und SNr gehemmt.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die aktuell diskutierten Erklärungsansätze bzgl. der Genese dystoner Erkrankungen gegeben werden:

Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns:

Insgesamt zeigt sich der Zusammenhang der Dystonie mit sowohl anatomischen als auch funktionellen intrazerebralen Veränderungen nach dem bisherigen Kenntnisstand heterogen. So konnten bei Patienten mit zervikaler Dystonie bisher keine offensichtlichen Läsionen oder direkten Nachweise eines degenerativen Prozesses gefunden werden. Studien liefern hierzu zum Teil widersprüchliche Ergebnisse selbst unter Anwendung des gleichen bildgebenden Verfahrens. Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit sind die bisherigen Resultate der Forschungsarbeiten unter Anwendung der Methode der voxelbasierten Morphometrie. Durch diese, aber auch durch andere Verfahren der

morphologischen Volumenmessungen, gelang der Nachweis struktureller Veränderungen des Gehirns. Diese zeigen allerdings zum aktuellen Zeitpunkt ebenfalls ein hohes Maß an Heterogenität. Die meisten Studien auf diesem Gebiet kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. So zeigten sich bei Patienten die an unterschiedlichen Formen fokaler Dystonie erkrankt waren sowohl erhöhte als auch verringerte Volumina der grauen Substanz in Putamen und Pallidum.

Egger et al. (2007) konnten mit Hilfe der voxelbasierten Morphometrie bei 31 Patienten mit Dystonie erstmals morphologische Veränderungen der grauen Substanz im Gpi, Nucleus accumbens und präfrontalen Kortex nachweisen. Auch wurde eine bilaterale Volumenvergrößerung im Putamen bei verschiedenen fokalen Dystonien nachgewiesen. (Black et al., 1998; Etgen et al., 2006).

Viele der bisher identifizierten Strukturen wurden in einzelnen Studien beschrieben. Eine Wiederholung des Nachweises deren Beteiligung konnte nur selten in einer weiteren Arbeit erbracht werden (s. Tabelle 1).

Table 1 | Comparison of methodologies and results of previous VBM studies in craniocervical dystonias.

Ref.	MRI	SPM	FWHM	Mod	Dys	PTS	HC	p value	Decreased GM	Increased GM
Draganski et al. (9)	1.5T	SPM99	10 mm	No	CD	10	10	< 0.05 correct	R caudal SMA, R visual cortex, R dlPFC	R GPI, bilateral motor cortex, cerebellar flocculus
Etgen et al. (13)	1.5T	SPM2	12 mm	No	BSP	16	16	< 0.001 uncorrected	L inferior parietal lobule	Bilateral putamen
Egger et al. (10)	1.5T	SPM2	12 mm	No	CD	11	11	< 0.05 correct		Bilateral orbitofrontal cortex, R GPI, medial frontal gyrus, L SMA, and cingulate gyrus
Obermann et al. (12)	1.5T	SPM2	12 mm		BSP	11	11	< 0.05 correct	Bilateral thalamus, putamen	Bilateral caudate head, cerebellum
					CD	9	9	< 0.05 correct	Bilateral putamen, superior temporal lobule	Bilateral caudate head, thalamus, L posterior cerebellar lobe, and superior temporal lobule
Suzuki et al. (14)	1.5T	SPM8	9 mm	No	BSP	32	48	< 0.05 correct		Bilateral sensory-motor cortices, L cingulate
Martino et al. (15)	3T	SPM8	8 mm	Yes	BSP	25	24	< 0.05 correct	L superior temporal gyrus, postcentral gyrus	R middle frontal gyrus
								< 0.001 uncorrected		Bilateral superior frontal gyrus, R middle frontal gyrus, L anterior cingulate
Pantano et al. (16)	1.5T	SPM5	12 mm	Yes	CD	19	28	< 0.05 correct	Bilateral premotor and primary sensory-motor cortices, L caudate head, putamen	
Prell et al. (11)	1.5T	SPM2	8 mm	Yes	CD	24	24	< 0.001 uncorrected	L precentral, SMA, medial temporal gyrus, and R somatosensory association cortex	L GPI, frontal eye field, R claustrum, putamen, and bilateral medial surface of occipital lobe

FWHM, full width half maximum; Mod, modulation; Dys, type of dystonia; PTS, number of patients; dlPFC, dorsolateral prefrontal cortex; GPI, globus pallidus internus.

Tabelle 1: s. Piccinin et al.; Frontiers in Neurology; January 2015, S2

In funktionellen Studien gelang es allerdings mittels funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Aktivitätsunterschiede in verschiedenen Hirnarealen bei einem Vergleich einer an zervikaler Dystonie erkrankten Patientengruppe mit gesunden Kontrollen nachzuweisen. Erste Hinweise auf einen relativen Hypermetabolismus der Basalganglien (des Putamen) bei der zervikalen Dystonie zeigten sich in PET-Untersuchungen (Galardi et al., 1996).

Anhand von Studien mit PET, sowie elektrophysiologischer Untersuchungen wird derzeit dem Gpi eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Dystonie zugeschrieben. Seine abnorme und verminderte Aktivität würde zu einer reduzierten Inhibition thalamischer Projektionskerne führen, die wiederum eine erhöhte thalamische kortikale Projektion zur Folge hat.

In PET-Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Dystonie zu erhöhter Aktivität der motorischen Planungszentren, aber zu einer deutlich verringerten metabolischen Aktivität im Thalamus kommt (Vietek et al., 1999).

Für Patienten mit einer Musikerdystonie fand Granert et al. (2011) vergrößerte Volumina des ipsilateralen Putamen und Pallidum. Bradley et al. (2009) konnten eine solche Volumenerhöhung des Putamens sogar bei klinisch nicht betroffenen Verwandten von Patienten mit zervikaler Dystonie nachweisen. Pantano et al. (2011) hingegen fanden bei Patienten mit zervikaler Dystonie verringerte Volumina in Striatum, prämotorischen Arealen, M1 und S1. In einer weiteren Studie zeigten sich auch im sensomotorischen Kortex morphometrische Veränderungen. Insbesondere bei der zervikalen Dystonie scheint es sich weder um eine ausschließlich sensorische, noch ausschließlich motorische Störung zu handeln. In PET-Studien gelang der Nachweis einer ipsilateralen Aktivitätssteigerung der Parietallappen. Dies führte zur Vermutung, dass die Funktion dieses Kortexareals der integrativen Verarbeitung unterschiedlicher kontralateraler Informationsmodalitäten dient, und dass ursächlich für die Dystonie möglicherweise von einer sensomotorischen Störung ausgegangen werden kann (Naumann et al 2000).

Verminderte Inhibition:

Als weiterer möglicher pathogener Mechanismus wurde eine mangelnde Hemmung motorischer Impulse auf multiplen Ebenen des ZNS vermutet, die dann zu den typischen Ko-Kontraktionen und dem z. T. massiven „Overflow“ an Muskelaktivität führen. Dieser Verlust der inhibitorischen Funktionen konnte auf Rückenmark-, Hirnstamm- und kortikaler Ebene nachgewiesen werden (Berardelli et al., 1985; Nakashima K et al., 1989; Panizza M et al., 1989). Das typische motorische Erscheinungsbild einer Dystonie könnte auf ein Defizit der sogenannten reziproken Umfeldinhibition (surround inhibition) zurückzuführen sein (Sohn et al., 2004; Rothwell JC et al., 1983). Durch diese wird, über die Basalganglien vermittelt, die Aktivität umliegender, nicht an einer Bewegung beteiligter Muskeln gehemmt. Dieses, auch für das sensorische System bekannte Organisationscharakteristikum, ist also für eine Fokussierung motorischer Informationen im Sinne einer Kontrastverschärfung verantwortlich. Ursächlich wurde ein Mangel des hemmenden Botenstoffs γ -Aminobuttersäure (GABA) diskutiert (Levy L et al., 2002). Die Ergebnisse sind aber umstritten (Herath P. et al., 2010). Kortikale Repräsentationen und veränderte Hirnaktivitäten könnten also Folge veränderter oder fehlender Inhibition auf verschiedensten Ebenen sein. Eine mögliche Ursache könnte ein genetischer Verlust inhibitorischer Interneurone sein (Hallett M. 2011).

Genetische Veränderungen:

Es wird angenommen, dass primäre Dystonien zumindest zum Teil genetischen Ursprungs sind. Diese Annahme beruht auf der Beobachtung von in einzelnen Familien gehäuft auftretenden Dystonien. Mittlerweile ist der Nachweis genetischer Veränderungen für verschiedene Dystonieformen gelungen. Eine Einteilung erfolgt nach dem sog. DYT-Verschlüsselungssystem mit dem es möglich ist, vererbte Dystonien zu differenzieren und Genloci zu benennen (Albanese et al., 2013). Die am häufigsten mit primären Dystonien assoziierten Mutationen befinden sich auf dem DYT1- und dem THAP1-Gen. Eidelberg et al. (1998) konnten für sowohl symptomatische als auch asymptotische DYT1-Gen-Trägern (dystonia-1-torsion-Gen) eine deutliche

Steigerung der metabolischen Aktivität im Nucleus lentiformis (= Putamen + Pallidum), Cerebellum sowie im akzessorischen Motorkortex nachweisen. Bei diesem gesteigerten Metabolismus des Gpi zeigte sich dazu passend, eine Dichteerhöhung der grauen Substanz (Draganski et al., 2003). Diese Beobachtungen lassen Rückschlüsse auf die Aktivität der striatopallidalen Bahnen zu, die eine deutlich erhöhte Hemmung des Pallidums zur Folge haben. In den letzten 20 Jahren gelang für insgesamt 25 Dystonieformen die Identifikation monogener Ursachen (Lohmann und Klein, 2013).

Motorische Überbeanspruchung:

Die Entstehung sogenannter aktionsspezifischer Dystonien (z. B. Musikerdystonie) kann, vermutlich im Zusammenspiel mit anderen Faktoren, durch ein bestimmtes Verhalten begünstigt werden. So scheint eine aufgabenspezifische Dystonie in ihrer Entstehung Folge exzessiver, repetitiver Aktivität bestimmter Muskeln zu sein (Hallett, 1998; Lin et al., 2009). Es konnte in verschiedenen Tiermodellen, im Zusammenhang mit repetitiven, stereotypen, täglich durchgeführten Bewegungen eine De-Differenzierung des somatosensiblen Kortex (Byl, 1996) und gesteigerte Entladungsmuster im Pallidum nachgewiesen werden (Brotchie et al., 1991). Wenn davon ausgegangen wird, dass die BG eine wichtige Rolle beim Erlernen motorischer Fähigkeiten spielen, sind Menschen mit diesen Fähigkeiten am ehesten betroffen. Sollte die Rolle der BG darin bestehen, die Aktivität einer bestimmten Übung zu erhöhen wird deutlich, dass eine verminderte Hemmfunktion zu einem Überschießen von Bewegungen und unfreiwilligen Spasmen führt (Berardelli et al., 1998), wobei für diese Prozesse eine gewissen Prädisposition von Bedeutung zu sein scheint, da aktionsspezifische Dystonien nicht bei allen Menschen auftreten die repetitive Übungen durchführen. (Lin, 2009). Denkbar wäre also, dass in mild ausgeprägten Formen andere Systeme Defizite kompensieren und eine Dystonie nur zum Tragen kommt, wenn diese Systeme versagen (Berardelli et al., 1998).

Veränderter sensorischer Input:

Auch wenn Dystonien offensichtlich motorische Störungen sind, fanden sich in verschiedenen Studien vermehrt Hinweise für eine Störung der sensorischen Verarbeitung und somit Beteiligung des somatosensiblen Systems (Hallett, 1995; Bradley et al., 2009). Diese Beobachtungen führen zu der Frage, ob motorische Störungen letztlich durch sensorische Störungen verursacht sein könnten. Angenommen wird hier, dass eine gestörte Verarbeitung sensorischer Reize über den somatosensiblen Kortex zu einer abnormen Wahrnehmung einer Bewegung führt (Hallett, 1998), mit der Folge eines gestörten sensomotorischen Feedbacks. Als Hinweis auf indirekte zentralnervöse Konsequenzen nach modifizierten peripheren sensorischen Input wäre auch der Einfluss von Injektionen mit Botulinumtoxin zu werten, die nachweislich zu strukturellen, dynamischen Veränderungen im Volumen der GM bei Patienten mit zervikaler Dystonie führen. Da die Unterschiede ausschließlich in den höheren motorischen Arealen, die für die Bewegungsplanung und Raumwahrnehmung zuständig sind, nachgewiesen wurden, können die nachgewiesenen hirnmorphologischen Veränderungen als Unterstützung der Hypothese gelten, dass auch kognitive Defizite für die Pathophysiologie der zervikalen Dystonie bedeutsam sind (Delnooz et al., 2015).

1.7 Fragestellungen

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der zervikalen Dystonie sind bis heute nicht in allen Einzelheiten geklärt. Unter Berücksichtigung der bestehenden Studienlage ist aber von einer generalisierten Schädigung im motorischen System, mit Beteiligung u.a. der BG und des Cerebellum auszugehen. Im Rahmen diverser Studien konnten bisher viele Veränderungen, physiologischer, funktioneller und auch struktureller Art beschrieben. Die erhobenen Befunde waren jedoch zum Teil widersprüchlich.

Ziel dieser Untersuchung soll vor allem der Nachweis von in früheren Arbeiten beschriebenen morphologischen Veränderungen der GM bei Patienten mit zervikaler Dystonie sein unter besonderer Berücksichtigung des ebenfalls vorbeschriebenen

Einflusses regelmäßiger Injektionen von Botulinumtoxin in die betroffene Muskulatur und damit verbundener sensorischer Rückkopplungen auf sensomotorische Areale mit daraus resultierenden morphologischen Veränderungen in diesen Kortexarealen. Im einzelnen:

1. Zeigen Patienten mit dem klinischen Syndrom einer zervikalen Dystonie morphologische Veränderungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe?
 - a) Welcher Natur sind sie? Findet sich eine Zunahme oder eine Abnahme der grauen Substanz?
 - b) Wo befinden sich diese Areale der morphologischen Veränderungen?
 - c) Sind diese Areale ausschließlich im Bereich der die Erkrankung repräsentierenden Hirnregion lokalisiert?
2. Stehen diese Veränderungen im Zusammenhang mit der Dauer der Erkrankung?
3. Inwieweit zeigen sich diese Veränderungen durch die regelmäßige Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen als beeinflussbar?
4. Worin liegen die Unterschiede der hier vorgelegten Studie zu bereits veröffentlichten ähnlichen Studien?

2 Material und Methoden:

2.1 Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomographie

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Die Erfassung von Resonanzsignalen, die von Atomkernen des zu untersuchenden Gewebes, mit einem von Null verschiedenen Kernspin, nach Stimulation durch ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld ausgesendet werden, ist das grundlegende Prinzip der Bildgenerierung durch das Verfahren der Magnetresonanztomographie. Dabei wird die Eigenschaft von Protonen in Atomen mit ungeraden Kernladungszahlen auf einer Präzessionsachse zu rotieren als Kernspin bezeichnet, über deren Eigendrehimpuls ein magnetisches Dipolmoment aufgebaut wird.

Da der menschliche Körper zu ca. 60-80 % aus Wasser besteht, bietet sich besonders die Messung des Dipolmoments von Wasserstoffprotonen für die Untersuchung lebender Gewebe an. Befinden sich die Dipolmomente im Normalzustand (= „unangeregter Zustand“), heben sich die magnetischen Dipolmomente der Protonen durch ihre zufällige räumliche Verteilung auf. Bei Überlagerung eines starken äußeren Magnetfeldes, wie dem eines MR-Tomographen, kommt es zu Wechselwirkungen, mit der Folge, dass sich die Magnetfelder der einzelnen Protonen parallel oder antiparallel zu den Magnetfeldlinien ausrichten.

Einen energetisch günstigeren Zustand nehmen die parallel ausgerichteten „angeregten“ Protonen ein, so dass diese in einem leichten Überschuss vorliegen und ein magnetischer Summenvektor resultiert. In Abhängigkeit von der magnetischen Flussdichte des äußeren Magnetfeldes ergibt sich die Präzessionsfrequenz. Über den Zusammenhang der Frequenz der ausgesandten elektromagnetischen Strahlung mit der Stärke des angelegten Magnetfeldes wird es möglich, die räumliche Quelle des empfangenen elektromagnetischen Signals tomografisch zu rekonstruieren. Nach Anlegen verschiedener magnetischer Gradienten durch ein Gewebe präzedieren die Protonen der einzelnen Schichten in unterschiedlichen Frequenzen, so dass sich das empfangene Signal einer bestimmten Schicht zuordnen lässt. Nach Ausrichtung der Protonen im äußeren Magnetfeld wird beim Messvorgang ein kurzer Hochfrequenzimpuls der entsprechenden Resonanzfrequenz eingestrahlt, der die Protonen um einen bestimmten Winkel (in der Regel 90°) kippt und die Präzession synchronisiert, so dass alle Protonen in Phase rotieren und ein messbares Dipolmoment mit einer resultierenden Abnahme der Longitudinalmagnetisierung und Zunahme der Quermagnetisierung erzeugt wird. Von der Empfangsspule wird dann, das sich bei Rückkehr auf das Ausgangsniveau ausgesandte Signal, zu definierten Zeiten aufgezeichnet und als Bildpunkt dargestellt. Zu einer Wiederzunahme des longitudinalen Vektors kommt es nach abschalten des Impulses und Rückkehr der Protonen in ihren ursprünglichen Zustand (longitudinale Relaxation), darstellbar in einer exponentiellen Kurve mit der gewebeabhängigen Zeitkonstante T1. Dieser Vorgang wird auch Spin-Gitter-Relaxation genannt und beschreibt die Wechselwirkung zwischen Protonen und

Empfängerspule. Zu einer Abnahme der transversalen Magnetisierung kommt es durch die ebenfalls auftretende Wechselwirkung zwischen den Spins der einzelnen Protonen und der sich ergebenden Dephasierung der Protonen (transversale Relaxation bzw. Spin-Spin-Relaxation, definiert durch die Zeitkonstante T₂).

2.1.2 Die Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

Durch die klassischen morphometrischen Verfahren werden zumeist Hypothesen überprüft, bei denen für bestimmte neurologische Störungen bekannte Hirnregionen untersucht werden. Nach Generierung hochaufgelöster MRT-Bilder wird in einem nächsten Schritt von möglichst verblindeten Untersuchern Bildschicht für Bildschicht der interessierenden Hirnregionen (ROI, Region of Interest) untersucht. In einem nächsten Schritt kann das Volumen dieser Hirnregionen für jeden Versuchsteilnehmer ermittelt und ein Gruppenvergleich durchgeführt werden (Caviness et al., 1989 und 1995). Eine Schwierigkeit dieses Vorgehens besteht darin, dass bereits sehr gute Hypothesen vorliegen sollten. Um diese Problematik zu entschärfen erschien die Etablierung morphometrischer Verfahren notwendig, welche die hypothesenfreie Analyse über das gesamte Gehirn hinweg erlauben. Dies wird mit der voxelbasierten Morphometrie (VBM) realisiert: Es werden die Intensitätswerte der Bildpunkte (engl.: voxel aus **v**olume **x** **e**lement) an den neuroanatomisch korrespondierenden Stellen miteinander verglichen. Da auch gesunde Gehirne eine erhebliche morphologische Varianz aufweisen, ist für dieses Vorgehen eine spezifische Bildvorverarbeitung notwendig. Nach Abschluss der Vorverarbeitung kann eine statistische Analyse Bildpunkt für Bildpunkt (Voxel für Voxel, d. h. Voxel-basiert) erfolgen. Im Vergleich zu der klassischen Morphometrie ist die VBM vom Untersucher nicht beeinflussbar, so dass durch die VBM eine objektive, gleichförmige und umfassende Bemessung anatomischer Unterschiede im gesamten Gehirn möglich wird. Nach Einführung der Methode Ende der 90er Jahre wurden bereits vielfach Erkrankungen bezüglich möglicher pathophysiologischer Veränderungen untersucht. Zum Beispiel gelang der Nachweis einer vermehrten Dichte der grauen Substanz im Hypothalamus bei Cluster- Kopfschmerzpatienten (May et al., 1999) mit der Folge, dass therapieresistente Patienten nach Einbringen von Stimulationselektroden in den Hypothalamus, von einer deutlichen Linderung der Schmerzsymptomatik berichteten (Leone et al., 2004).

2.2 Probanden

In diese Studie konnten 24 Probanden eingeschlossen werden. Das Probandenkollektiv bestand zum einen aus 12 Patienten (7 weibliche und 5 männliche) mit bekannter zervikalen Dystonie, die in regelmäßigen Abständen mit Botulinumtoxin-Injektionen behandelt wurden. Als Kontrollgruppe konnten wir 12 gesunde alters- und geschlechts-gematchte Probanden einschließen (7 weibliche und 5 männliche).

Vor dem ersten Messtermin wurde für jeden Patienten, neben einer kurzen Anamnese der Krankengeschichte, das Alter bzw. Geburtsdatum erhoben. Des Weiteren wurde vor den jeweiligen Scan-Terminen für jeden Patienten der TWSTRS-Score erhoben (s. Tabelle 1). Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie war ein Mindestalter von 18 Jahren sowie ein Höchstalter von 65 Jahren. In einem Vorgespräch wurde sichergestellt, dass keiner der nachweislich gesunden Probanden zum Untersuchungszeitpunkt, beziehungsweise in ihrer Vorgeschichte, unter dem Einfluss einer das zentrale oder periphere Nervensystem beeinträchtigenden Medikation stand. Keiner der Patienten wies zum Untersuchungszeitpunkt neben der Dystonie eine andere neurologische, psychiatrische oder sonstige somatische Erkrankung auf. Die Patienten wurden zum einen über die Botox-Ambulanz der Klinik für Neurologie der JLU-Gießen sowie aus weiteren neurologischen Ambulanzen Deutschlands rekrutiert. Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte aus der allgemeinen Bevölkerung. Alle Teilnehmer wurden ausführlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis gemäß der Deklaration von Helsinki. Das hier verwendete Studienprotokoll wurde durch die Ethik-Kommission (112/01) der JLU Gießen in vollem Umfang genehmigt. Von den Untersuchungen wurden Patienten und Probanden ausgeschlossen, bei denen eine Kontraindikation für MRT-Untersuchungen vorlagen. Hierunter fallen insbesondere im Körper befindliche Gegenstände wie Herzschrittmacher, Aneurysmaclips, Endoprothesen und endovaskuläre Stents.

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Erkrankungsdauer (Jahre)	Behandlungsdauer (Jahre)	TWSTRS t1	TWSTRS t2
001	w	34	8	5	15	7
003	w	46	11	6	16	12
008	m	26	7	4	7	2
009	w	34	9	6	17	13
013	w	63	4	3	14	9
014	m	61	2	2	18	14
015	m	52	4	3	11	6
016	w	57	14	5	9	6
017	w	54	5	4	14	9
019	m	49	15	4	13	8
027	w	58	4	2	11	8
028	m	47	7	5	16	15

Tabelle 2: Ergebnisse der klinischen Evaluation der 12 Patienten

Die Patienten wurden in einem Therapieintervall von \geq drei Monaten mit Botox-Injektionen behandelt, bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von $4,91 \pm 2,29$ Jahren und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 8,33 Jahren bei einer Standardabweichung von 5,12 Jahren. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten lag bei 49,41 Jahren (32-63 Jahre), das der männlichen Patienten bei 47 Jahren (26-61 Jahre) (s. Tabelle 2).

	Patientenkollektiv		Probandenkollektiv	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
männlich	46,6	11,5	45,4	10,8
weiblich	49,3	11,1	49,4	11,3

Tabelle 3: Nach Geschlecht differenzierte Gegenüberstellung der Altersmittelwerte und Standardabweichung zwischen Patienten- und Probandengruppe

2.3 Datenerhebung und Parameter der MRT-Messung

Die MRT-Datensätze der Patienten wurden zum einen gegen Ende eines Injektionsintervalls bei nachlassender Wirkung des Botulinumtoxins und ca. zwei bis vier Wochen nach erfolgter Injektion bei maximaler Wirkung gewonnen. Die Erhebung erfolgte durch ein Magnetom Symphony Magnetresonanz-Tomographen mit einer Feldstärke von GE 1,5 Tesla der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) und einer Zirkulär-Polarisierten Kopfspule. Nach Anfertigung eines Planungsscans in den drei Raumebenen wurden bei jedem Patienten und Probanden räumlich gut aufgelöste T1-gewichtete MRT-Datensätze in Form einer 3-D MP-RAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) aufgenommen. Die Repetitionszeit TR betrug 20 ms, die Echozeit betrug 5 ms bei einem flip angle von 40°. Es wurden 256 Schichten dargestellt bei einer Schichtdicke von 1 mm. Die Gesamtaufnahmezeit für diesen Datensatz betrug 5 min. Die technischen Parameter waren für alle Studienteilnehmer einheitlich.

2.4 Preprocessing der Daten

Die komplette Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SPM8 (Statistical Parametric Mapping (SPM) software; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London UK: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk> auf der Basis von Matlab 7.1 (The Mathworks, Inc., Natick MA) (Ashburner & Friston, 2000). Die Daten wurden zunächst in mehreren Verarbeitungsschritten für die nachfolgende statistische Analyse vorbereitet (Preprocessing). Vor dem eigentlichen Preprocessing wurden alle strukturellen Aufnahmen auf Artefakte hin untersucht und der ‚Origin‘ der Aufnahmen auf die anteriore Kommissur (AC) festgelegt. Um die Intersubjekt-Registrierung der strukturellen Aufnahme zu verbessern wurde für das Preprocessing die ‚diffeomorphic anatomical registration using exponentiated Lie algebra‘ (DARTEL)-Technik verwendet. Zur weiteren Bearbeitung wurden die folgenden Schritte ausgeführt: (1) Generierung der Aufnahmen

für graue Masse (GM), weiße Masse (WM) und zerebrospinale Flüssigkeit (CSF) durch das ‚standard unified segmentation model‘ in SPM8, (2) Erstellung eines GM Population Template für den gesamten Datensatz der 24 in die Studie aufgenommenen Probanden (Patientengruppe und Kontrollgruppe) unter Verwendung der DARTEL Technik (Ashburner, 2007), (3) Registrierung zur Anpassung der GM DARTEL Templates auf die ‚Probability Maps‘ für Gewebe des Montreal Neurological Institute (MNI) Space (<http://www.mni.mcgill.ca/1>). Anschließend erfolgte die sukzessive Ausführung des nicht-linearen ‚Warping‘ der GM-Aufnahmen mittels des DARTEL GM-Template im MNI Space, (4) Modulierung der Aufnahmen zur Erhaltung der relativen GM-Volumina trotz der räumlichen Normalisierung, (5) Glättung der Aufnahmen mit einem Gauß’schen Kernel von 10mm FWHM (full width at half maximum). Die so gewonnenen vorverarbeiteten Daten der 24 Probanden wurden für die statistische Analyse verwendet. Neben der Analyse morphologischer Veränderungen der GM untersuchten wir mit Hilfe des SPSS inwieweit zwischen den von uns erhobenen klinischen Parametern wie Erkrankungsdauer (ED), Behandlungsdauer (BD) und dem Schweregrad der zervikalen Dystonie, erfasst durch den TWSTRS-Score zu beiden Messzeitpunkten, signifikante Zusammenhänge bestehen.

2.5 Statistische Analyse der GM mit SPM8

Die statistische Analyse des GM-Volumens erfolgte auf der Grundlage des im SPM8 implementierten allgemeinen linearen Modells. Das mit SPM8 erfasste totale intrakraniale Volumen ($TIV = GM + WM + CSF$) wurde als globale Variable verwendet. Die im Preprocessing erhobenen vorverarbeiteten Datenwerte geben dabei den proportionalen Anteil der GM in einem Voxel wieder. Zur signifikanzstatistischen Schätzung der einzelnen Effekte wurde die Gauß’sche Random Field Theory angewendet. Im einzelnen wurden folgende Kontraste analysiert:

- a. Die Gruppenunterschiede im GM-Volumen zu Messzeitpunkt 1 sowie zu Messzeitpunkt 2 zwischen den Patienten mit zervikaler Dystonie und der Kontrollgruppe ($P > K$) wurden jeweils mit zweiseitigen t-Tests ($t < 0,05$, FWE korrigiert) als Ganzkopfanalysen durchgeführt. Für diesen Gruppenvergleich erfolg-

ten ebenfalls Region-of-Interest-Analysen (ROI-Analysen) (t-test für zwei Stichproben; $p < 0,05$, FWE korrigiert) auf Cluster-Ebene. Die ROIs wurden in Anlehnung an die in der Literatur beschriebenen, für die Pathophysiologie der zervikalen Dystonie relevanten, neuroanatomischen Strukturen festgelegt. Als ROIs verwendeten wir den SMA, Putamen bds., Globus Pallidus bds., Ncl. caudatus bds., parietalen Kortex bds. sowie das Cerebellum. Sämtliche ROI-Masken finden sich in der ‚WFU PickAtlas‘-Toolbox Version 2.4.

- b. Durch einen gepaarten t-Test erfolgte die Analyse der GM-Veränderungen im Patientenkollektiv in beide Richtungen (Zu-/Abnahme der GM); keine Berücksichtigung von TIV und Alter der Patienten.
- c. Mittels multipler Regression, Analyse der GM-Veränderungen bei Vergleich Zeitpunkt t1-t2; unter Berücksichtigung von BD, ED und Behandlungseffekt (TWSTRS t2-t1), ohne Berücksichtigung von Alter und TIV als Kovariate.
- d. Zur Überprüfung eines Interaktionseffekts zwischen Erhebungszeitpunkt und Gruppen wurde eine 2-faktorielle ANOVA mit Messwiederholung über ein flexible factorial design realisiert. (Hypothese: Kontrollen und Patienten unterscheiden sich signifikant in der Veränderung der GM über die Messzeitpunkte hinweg: bei den Kontrollen wird keine Veränderung erwartet (da kein Treatment), bei den Patienten erwarten wir eine Veränderung des Volumens der GM). Hier wurde entsprechend Alter und TIV ebenfalls nicht als Kovariate integriert.

2.6 Statistische Analyse klinischer Parameter mit SPSS

- a. Behandlungseffekt und Schweregrad der zervikalen Dystonie (TWSTRS-Score t1-t2) – mit gepaartem t-Test
- b. Behandlungseffekt (TWSTRS-Score t1-t2) und Erkrankungsdauer berechnet mit Produkt-Moment-Korrelation nach Pearsson
- c. Behandlungseffekt und Behandlungsdauer berechnet mit Produkt-Moment-Korrelation nach Pearsson.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der VBM-Analyse

Zu a. Morphologische Veränderungen im Gruppenvergleich (Pat > Kontr)

Wie oben bereits ausgeführt gelang einzelnen Arbeitsgruppen der Nachweis struktureller Veränderungen des Gehirns durch die Anwendung verschiedener Verfahren morphologischer Volumenmessung. So konnten Egger et al., (2007) bei 31 Dystoniepatienten mit Hilfe der voxelbasierten Morphometrie strukturelle Veränderungen der grauen Substanz im GPI, im Nucleus accumbens und dem präfrontalen Kortex nachweisen. In einer anderen Untersuchung gelang bei verschiedenen Formen der fokalen Dystonie der Nachweis einer bilateralen Volumenerhöhung des Putamen (Black et al., 1998, Etgen et al., 2006). Die Ergebnisse zu den strukturellen Veränderungen waren allerdings inkonsistent. So zeigten sich in einer weiteren Studie, die mit Patienten durchgeführt wurde, die ebenfalls an unterschiedlichen Formen fokaler Dystonie erkrankt waren, sowohl erhöhte als auch verringerte Volumina der grauen Substanz des Putamen und Pallidum.

In der von uns durchgeführten Studie konnten wir keine signifikanten Veränderungen der GM im Hinblick auf die angeführten Kontraste nachweisen. Auch in den sich anschließenden ROI-Analysen, mit den oben genannten Zielstrukturen, die für die Daten beider Messzeitpunkte t1 und t2 durchgeführt wurden, zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der GM.

Zu b-c Analyse innerhalb der Patientengruppe

Für die Patientengruppe untersuchten wir die Auswirkungen der regelmäßigen Botulinumtoxin-Injektionen auf das Volumen der GM zunächst als Whole Brain Analyse durch Vergleich der GM-Volumina zu den Zeitpunkten t1-t2. Hier konnten keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden. Auch unter Hinzunahme der Kovariaten des TWSTRS-Scores, der ED und BD zeigten sich keine signifikanten Befunde.

Zu d. Anova

Bezogen auf unsere oben formulierten Fragestellungen lassen sich bezüglich der VBM-Auswertung zusammenfassend folgende Aussagen treffen. In unserer Studie ließen sich keine signifikanten morphologischen Veränderungen der GM nachweisen. In der statistischen Auswertung zeigte sich allerdings eine signifikante Korrelation zwischen ED und dem gemessenen Totalen intrakraniellen Volumen (TIV)

3.2 Ergebnisse SPSS: Analyse klinischer Parameter mit SPSS

Behandlungseffekt und Schweregrad der zervikalen Dystonie (TWSTRS-Score ($t1 - t2$))

Die Erhebung der TWSTRS-Scores erfolgte in unserer Untersuchung 2-3 Wochen vor der nächsten bzw. ca. 3-4 Wochen nach erfolgter Injektion. Hier zeigte sich in der Patientengruppe eine Reduktion des TWSTRS-Scores als Maß für die Reduktion des Schweregrades. Die Mittelwerte des TWSTRS zum Zeitpunkt 1 ($M = 13.42$, $SD = 3.34$) und Zeitpunkt 2 ($M = 9.08$, $SD = 3.80$) unterschieden sich signifikant ($t(11) = 17.05$, $p < 0.001$) (analysiert mit gepaartem t-Test). Damit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse, dass die Patienten in hohem Maße von einer Botulinumtoxin-Therapie profitieren.

Behandlungseffekt (TWSTRS-Score ($t1-t2$)) und Erkrankungsdauer

Es wurde im Rahmen verschiedener Arbeiten ein Zusammenhang zwischen Behandlungseffekt und Erkrankungsdauer beschrieben. So berichten Mezaki et al., 1994 und Giladi et al., 2000 eine deutlichere Reduktion des Schweregrades bei Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer. In anderen Arbeiten konnte dieser Zusammenhang nicht gefunden werden (Blackie et al., 1990; Anderson et al., 1992). In unserem Patientenkollektiv fanden wir zwischen den Differenzwerten des TWSTRS ($M=11.583$) und der Erkrankungsdauer ($M = 8.333$) eine signifikante Korrelation ($r = 0.638$; $p = .025$). (Gerechnet: Produkt-Moment-Korrelation nach Pearsson). Als Erklärungsmodell für diese Beobachtung wird angenommen, dass in einer früheren Erkrankungsphase die Pathologie im zentralen Nervensystem (ZNS) noch instabil ist und somit durch die Botox-Behandlung besser beeinflusst werden kann (Mezaki et al., 1994; Gilade et al., 2000). Jankovic J, 2004 hingegen vermutet, dass nach längerer Erkrankungsdauer entstandene Kontrakturen von Bedeutung sein könnten.

Behandlungsdauer und Behandlungseffekt

Bisher existiert zu dieser Fragestellung nur wenig Literatur, mit z. T. widersprüchlichen Angaben. So beobachteten Ramirez-Castaneda et al., 2014 in einer 20-Jahre-Follow-up-Studie, eine im Verlauf der Behandlung länger anhaltende Besserung der Symptomatik und damit einhergehend eine Verlängerung der jeweiligen Therapieintervalle bei weniger unerwünschten Nebenwirkungen. Wir konnten in unserem Patientenkollektiv allerdings keine Hinweise für einen signifikanten Zusammenhang nachweisen.

Zur Beurteilung des Behandlungseffektes sind neben der Botox-Wirkung weitere Faktoren von Bedeutung. In Studien konnte wiederholt nachgewiesen werden, dass der Benefit einer Botox-Behandlung ebenfalls abhängig zu sein scheint von der psychischen Konstitution des Patienten. So gaben Patienten an, dass die Besserung der dystonen Symptomatik unter Botox-Behandlung zum Beispiel negativ beeinflusst werde durch Schlafmangel oder emotionalen Stress. Es komme im Behandlungsintervall zu Exazerbation der dystonen Symptomatik in Abhängigkeit von situativen und emotionalen Faktoren. Der Bedeutung dieser Wechselwirkungen wird in neueren Studien Rechnung getragen, nachdem bereits mehrfach nachgewiesen wurde, dass psychiatrische Komorbiditäten (z. B. Depression, Angststörungen) nicht nur als Reaktion auf die Beeinträchtigung durch die Dystonie im alltäglichen Leben von Bedeutung zu sein scheinen, sondern psychopathologische Veränderungen bereits vor dem Auftreten der eigentlichen Bewegungsstörung beobachtet werden können. Es scheint sogar so zu sein dass die Belastungen durch die psychische Erkrankung von den Patienten als schwerwiegender angesehen werden als die Bewegungsstörung an sich (s. z. B. Skogseid et al., 2007).

4. Diskussion

Die Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen der Dystonie und die damit einhergehenden morphologischen Veränderungen, sowie die Einordnung der Studienergebnisse ist nicht zuletzt durch die Variabilität des Krankheitsbildes eine große Herausforderung. Eine wichtige Rolle dürfte dabei in Zukunft deshalb die Identifizierung einzelner Dystonie-Subgruppen spielen, wozu Untersuchungen zum möglichen Zusammenhang zwischen klinischen Charakteristika des Syndroms und den intrazerebralen Veränderungen einen wesentlichen Beitrag leisten werden.

In der vorliegenden MRT-Studie führten wir eine strukturelle Bildgebungsanalyse mit an zervikaler Dystonie erkrankten Patienten durch und verglichen diese mit den Analysen gesunder Kontrollpersonen. Die Ursache der Dystonie wurde lange vornehmlich in einer Regelkreisstörung der Basalganglien gesehen, die durch verminderte laterale Inhibition neben gewünschten motorischen Steuerprogrammen auch unerwünschte zulässt.

Untersucht wurden 12 Patienten, 7 Frauen (58,3%) und 5 Männer (41,67%). Das Verhältnis Frauen zu Männern betrug 1,4. Diese Verteilung gibt das auch in der Literatur beschriebene häufigere Auftreten der zervikalen Dystonie bei Frauen wieder. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten lag bei 49,41 Jahren (32-63 Jahre), das der männlichen Patienten bei 47 Jahren (26-61 Jahre). Damit repräsentiert die untersuchte Patientengruppe gut das aus Studien bekannte Durchschnittsalter der Patienten mit zervikaler Dystonie mit einem mittleren Erkrankungsalter von 45 (19-76 Jahren) (Nutt et al., 1988). Die Patienten wurden in einem Therapieintervall von \geq drei Monaten mit Botulinumtoxin-Injektionen behandelt, bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von $4,91 \pm 2,29$ Jahren und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 8,33 Jahren bei einer Standardabweichung von 5,12 Jahren.

Es wurden jeweils 12 Patienten und gesunde Probanden mit Hilfe der voxelbasierten Morphometrie untersucht. Die voxelbasierte Morphometrie ist, basierend auf T1-gewichtete Dünnenschichtsequenzen, eine etablierte Methode um morphologische Veränderungen des Gehirns im Gruppenvergleich darzustellen. Desweiteren erfolgte die statistische Analyse einiger mit der Erkrankung in Zusammenhang stehenden Parametern wie Behandlungsdauer, Behandlungseffekt, Erkrankungsdauer.

4.1 VBM-Analyse

Durch die Möglichkeiten der modernen Bildgebung konnten zu zentralen neuronalen Verarbeitungsvorgängen vielfältige Daten erhoben und so bedeutsame Erkenntnisse auch zur Neurobiologie der Dystonie zusammengetragen werden. Durch die sich ergebenden Resultate war es möglich die hinter der Phänomenologie der Dystonie stehenden intrazerebralen Prozesse aufzuklären und zur Bildung von Modellen der Pathophysiologie der Dystonie heranzuziehen, die aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Ätiologie nicht in vollem Umfang zu erklären in der Lage sind.

In Vorstudien konnten in verschiedenen Hirnarealen Veränderungen der GM nachgewiesen werden. Wie oben bereits erwähnt konnte z. B. Bradley et al. (2009) in ihrer Untersuchung eine Volumenerhöhung des Putamen zeigen, die sich auch bei klinisch nicht betroffenen Verwandten von Patienten mit zervikaler Dystonie nachweisen ließen. Pantano et al. (2011) hingegen fanden bei Patienten mit zervikaler Dystonie verringerte Volumina in Striatum, prämotorischen Arealen, M1 und S1 (vgl. Tabelle 1).

In einer weiteren Studie zeigten sich auch im sensomotorischen Kortex morphologische Veränderungen. Insbesondere bei der zervikalen Dystonie scheint es sich demzufolge weder um eine ausschließlich sensorische bzw. ausschließlich motorische Störung zu handeln. Auffallend ist auch, dass in älteren Studien wiederholt Variationen mit Zu- oder Abnahme der Grauen Substanz der Basalganglien nachgewiesen werden konnten. Diese waren in den späteren Studien nicht mehr nachweisbar. In der von uns durchgeführten Studie mit Untersuchung der oben angeführten Kontrasten konnten wir ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachweisen. So zeigten sich keine nachweisbaren Veränderungen der GM im direkten Vergleich des Patientenkollektivs mit dem der Kontrollgruppe. Auch fanden wir in der differenzierteren Analyse der GM unter Berücksichtigung klinischer Parameter wie Erkrankungsdauer, Behandlungsdauer, Behandlungserfolg (TWSTRS t1-t2) keine signifikanten Veränderungen der GM.

In einer Korrelationsanalyse zwischen Erkrankungsdauer und totalem intrakraniellen Volumen ergab sich eine positive Korrelation, so dass Patienten mit längerer Erkrankungsdauer ein größeres TIV zeigten als solche mit kürzerer Erkrankungsdauer.

Es gelang allerdings keine spezifische Zuordnung auf einzelne Kompartimente des TIV (GM, WM, CSF).

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die heterogenen Ergebnisse vorhandener Studien die Möglichkeiten der Interpretation der Befunde und deren Einordnung in ein systematisches Gesamtmodell zur Pathophysiologie der Dystonie sehr einschränken.

Die Gründe für diese Heterogenität liegen zum einen in der Komplexität der für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Dystonie verantwortlicher pathologischer Abläufe an sich, des weiteren liegen zum Teil beträchtliche methodische Limitationen vor, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse zusätzlich erschweren (s.u.).

Als Erklärung für die divergierenden Ergebnisse dürften z. B. die Updates der Auswertesoftware, die weite Verbreitung der 3 T oder noch stärkerer MRT-Scanner mit der sich dadurch eröffnenden Möglichkeit einer noch detaillierteren Darstellung struktureller Veränderungen sein.

4.2 Statistische Analyse

Behandlungseffekt und Schweregrad der zervikalen Dystonie (TWSTRS-Score $t1 - t2$)

Die regelmäßige Injektion von Botulinumtoxin stellt gegenwärtig die Therapie der Wahl für Patienten mit zervikaler Dystonie dar. Von signifikanten Effekten in der Behandlung der zervikalen Dystonie ist vielfach berichtet worden (Tsui et al.; 1986; Lorentz et al., 1991; Jankovic et al., 1989; Brans et al., 1998). Damit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse, dass auch die in unsere Studie eingebundenen Patienten in hohem Maße von einer Botulinumtoxin-Therapie profitieren.

Behandlungseffekt (TWSTRS-Score (t1-t2) und Erkrankungsdauer

Es wurde im Rahmen verschiedener Arbeiten ein Zusammenhang zwischen Behandlungseffekt und Erkrankungsdauer beschrieben. So berichten Mezaki et al., 1994 und Giladi et al., 2000 eine deutlichere Reduktion des Schweregrades bei Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer. In anderen Arbeiten konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht bestätigt werden (Blackie et al., 1990; Anderson et al., 1992). Als Erklärungsmodell für diese Beobachtung für das bessere Ansprechen der Therapie bei kürzerer Erkrankungsdauer wird angenommen, dass in einer früheren Erkrankungsphase die Pathologie im zentralen Nervensystem (ZNS) noch instabil ist und somit durch die Injektion besser beeinflusst werden kann (Mezaki et al., 1994; Gilade et al., 2000).

Behandlungsdauer und Behandlungseffekt

In verschiedenen Studien konnte als Folge regelmäßiger Injektionen von Botulinumtoxin in die von der Dystonie betroffene Muskulatur Veränderungen der GM nachgewiesen werden. So zeigte Piccinin et al., dass das GM-Volumen und die Dauer der Botox-Behandlung im linken unteren temporalen Gyrus negativ und im linken fusiformen, superioren parietalen, postcentralen Gyrus positiv korreliert war.

Delnooz et al., konnten in einer longitudinal angelegten Studie eine Vermehrung der GM im rechten dorsalen PM unter regelmäßiger Botox-Behandlung nachweisen. Bei diesen in diversen Studien nachgewiesenen morphologischen Veränderungen bleibt aber unklar, ob es sich dabei um primäre, ätiologiebegründende Veränderungen handelt oder aber um sekundäre Veränderungen, die ein Korrelat kompensatorischer Anpassungsprozesse darstellen. Neben der Beeinflussung der GM fanden sich auch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Besserung der Phänomenologie. Zum einen wird über einen deutlicheren Behandlungseffekt nach längerer Therapiedauer berichtet, dies wird mit

einer kumulativen Wirkung des Toxins erklärt (Brans et al.,1998). Poewe et al., (1992) negieren aber einen solchen Effekt. In beiden Arbeiten wurde die Wirkungsentwicklung des Toxins innerhalb des ersten Anwendungsjahres untersucht. Dennoch sind die Ergebnisse widersprüchlich. (s. o.)

Erklären ließe sich diese Beobachtung eventuell dadurch, dass über längere Zeiträume hinweg unterschiedliche Gruppen von Respondern bestehen (Erbguth et al., 1991) z. B. vor dem Hintergrund einer möglichen Antikörperbildung gegen das Toxin (Brashear et al., 1991). Dadurch könnte sich der Behandlungseffekt reduzieren. Des Weiteren ist die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Ergebnisses bei kleinen Kollektivgrößen in allen bisherigen Untersuchungen recht hoch.

4.3 Limitationen und Ausblick

In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die VBM eine geeignete und etablierte Methode ist, um morphologische Unterschiede als Korrelat neurologischer Erkrankungen darzustellen. Ein großer Vorteil der voxelbasierten Morphometrie besteht vor allem darin, dass große Stichproben computergestützt untersucht werden können (Ashburner u. Friston, 2001).

Dadurch wird die statistische Aussagekraft erhöht. Auch durch die Automatisierung der Analyse ist die voxelbasierte Morphometrie insgesamt objektiver da untersucherunabhängig. Mit der voxelbasierten Morphometrie können, im Gegensatz zu herkömmlichen morphometrischen Verfahren, sowohl das gesamte Hirnvolumen als auch kleinere Regionen (Region of Interest, ROI) analysiert werden. Nicht geeignet ist das Verfahren allerdings für kleinere bzw. Einzeluntersuchungen.

Weitere Limitationen dieses Verfahrens bestehen hinsichtlich der geringen Gewebespezifität. Auch wenn wiederholt von Veränderungen der Konzentration, Dichte

oder der Volumina berichtet wird, beschreiben Voxelintensitäten in der VBM nicht die tatsächlichen Veränderungen auf neuronaler Ebene, wie z. B. die der Zelldichte, Zellgröße, Grad der Myelinisierung oder der Vaskularisation (Zatorre et al., 2012). Auch ist dieses Verfahren nicht geeignet um Aussagen über mikroskopische Veränderungen, Zytoarchitektur, Funktionalität oder der Histochemie bestimmter Regionen zu treffen.

Die Ergebnisse werden vermutlich auch durch die Größe, die Konfiguration und die Anordnung der beteiligten Neuronennetzwerke, durch die Anzahl der lokalen und überregionalen Synapsen, sowie die weiteren nicht-neuronalen Zellen beeinflusst. Limitiert wird die Methode zudem durch ihre Abhängigkeit von der Güte der Überlagerung der einzelnen Bilder sowie von gutem Kontrast zwischen der grauen und weißen Substanz der zugrunde liegenden Gehirnaufnahmen. Die dadurch entstehende Abhängigkeit vom Scanner und MR-Sequenz erfordert unter anderem, dass alle zur Analyse bestimmten Bilder vom selben Scanner stammen und mit der gleichen MR-Sequenz erzeugt werden, deren Auflösung und Schichtdicke die technischen Grenzen des Verfahrens bestimmt. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien wird durch die Folgen der Benutzung unterschiedlicher Geräte weiter erschwert.

Hier ist bezüglich der von uns durchgeführten Untersuchung anzumerken, dass die Bilderzeugung mit einem 1,5T- MR-Tomographen nicht ausreichend sensitiv gewesen sein könnte um vorhandene morphologische Veränderungen aufzudecken. Dennoch ist es in früheren Untersuchungen bei vergleichbarer Fragestellung gelungen signifikante Volumenänderungen der GM, z. B. des Putamen, mit 1,5 T Magnetstärke nachzuweisen (s. Tabelle 1). Als Erklärung für den fehlenden Nachweis signifikanter Ergebnisse sei auch die in dieser Studie aufgenommene geringe Teilnehmerzahl angeführt, wobei anzumerken ist, dass es sich bei der zervikalen Dystonie um eine eher seltene Erkrankung handelt (Prävalenz von 11-12 pro 100.000), so dass dadurch die Generierung eines ausreichend großen Patientenkollektivs erschwert ist.

4.Zusammenfassung

Die zervikale Dystonie ist mit einer Prävalenz von 11,5 pro 100.000 die häufigste fokale Dystonie. Trotz intensiver Forschungsanstrengungen ist es bisher noch nicht gelungen, die Pathogenese der (zervikalen) Dystonie vollständig zu klären. Aktuell wird von einer generalisierten Schädigung auf verschiedenen Ebenen des ZNS ausgegangen, in welcher u. a. die Basalganglien und das Cerebellum von Bedeutung sein sollen. Seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts gilt die Behandlung der Patienten mit regelmäßigen Botulinumtoxin-Injektionen, aufgrund seiner reversiblen, chemisch denervierenden Wirkung, als Therapie der ersten Wahl. Auch zeigte sich in verschiedenen Studien, ein sensomotorischer kortikaler Effekt nach Botoxtherapie. Zur Klärung der Frage inwieweit es zu Veränderungen der GM bei Patienten mit zervikaler Dystonie im Vergleich mit gesunden Kontrollen kommt, untersuchten wir 12 Patienten (7 Frauen, 5 Männer) mit einer alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe. Insbesondere gingen wir der Frage nach, inwieweit die evtl. nachweisbaren Veränderungen im Zusammenhang mit den regelmäßigen Botulinumtoxin-Injektionen stehen. Von allen Teilnehmern wurde eine T1 gewichtete Sequenz erstellt und die Daten nach dem Ansatz von Ashburner und Friston (2000) statistisch ausgewertet. Der Schweregrad der zervikalen Dystonie wurde zu den zwei Messzeitpunkten mit dem TWSTRS-Score bestimmt (t1-t2).

Die Patienten mit zervikaler Dystonie zeigten im Vergleich zu den gesunden Probanden jeweils zu beiden Messzeitpunkten keine signifikanten morphologischen Unterschiede in der GM. Des weiteren untersuchten wir in der Patientengruppe, ob durch die Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen Veränderungen der GM nachgewiesen werden können. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der GM. Es zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Differenz der GM zu den beiden Messzeitpunkten und dem Behandlungseffekt, der Erkrankungsdauer und der Behandlungsdauer. Bezogen auf unsere oben formulierten Fragestellungen lassen sich bzgl. der VBM-Auswertung zusammenfassend folgende Aussagen treffen. In unserer Studie ließen sich keine signifikanten morphologischen Veränderungen der GM

nachweisen. In der statistischen Auswertung zeigte sich jedoch eine signifikante positive Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und dem gemessenen Totalen intrakraniellen Volumen (TIV), ohne dass eine differenzierte Zuordnung zu einem der Kompartimente (GM, WM, CSF) gelang. Der in unserem untersuchten Patientenkollektiv nachgewiesene positive Behandlungseffekt, durch Reduktion des TWSTRS-Scores als Maß für die Minderung des Schweregrades zum 2. Messzeitpunkt zeigte sich signifikant abhängig von der Erkrankungsdauer, dergestalt, dass der Behandlungseffekt mit kürzerer Erkrankungsdauer zunahm. Für den in der Literatur beschriebenen positiven Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und Behandlungserfolg fanden wir keine Bestätigung.

Summary

Cervical dystonia is the most common form of focal dystonia with a prevalence of 11.5 per 100.000. However, the pathogenesis remains poorly understood. While lacking clear degenerative neuropathology, cervical dystonia is a multisystem disease involving several neural networks such as the motor and sensory system. Since the 80th of last century, botulinumtoxin is the most effective therapy to reduce severity of dystonia. Botulinumtoxin acts peripherally by blocking the release of acetylcholine at the motor neuron terminal and thus reduces symptoms of dystonia. The aim of the present study was to investigate brain tissue alterations due to botulinumtoxin treatment in patients with primary cervical dystonia. The goal of this study to investigate the relationship between the morphological effects of Botulinum toxin and the clinical benefits of Botulinumtoxin therapy in patients with cervical dystonia. In this study scans of 12 patients with cervical dystonia (7w, 5m) and 12 age- and matched healthy controls with no history of neurological disorders were analysed using VBM. The treatment effect was evaluated using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS). We found no significant differences between the GM volume of patients with cervical dystonia and healthy controls neither before, nor after treatment with botulinumtoxin. All in all we found no GM volume alterations.

However, we found a significant correlation between disease duration and the total intracranial volume. In addition, we found a significant reduction of the degree of severity due to botulinumtoxin treatment. This treatment effect significantly correlated with disease duration.

A b k ü r z u n g s v e r z e of the c h n of the s

Abb.	Abbildung
AC	Anteriore Kommissur
BG	Basalganglien
BTX	Botulinumtoxin
CSF	Cerebro-spinal fluid/Liquor
EMG	Elektromyographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FWE	Family wise error
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GLM	General Linear Model/Allgemeines lineares Modell
GM	Gray Matter/Graue Substanz
Gpi	Globus Pallidus internus
Gpe	Globus Pallidus externus
m	männlich
ms	Millisekunde(n)
M1	Primärer motorischer Kortex
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
NC	Nucleus caudatus
PET	Positronenemissionstomografie
PMC	Präfrontaler Kortex
ROI	Region of interest
SMA	Supplementär motorisches Areal
SNr	Substantia nigra pars reticularis
SPM	Statistical parametric mapping
SPSS	Statistical Packages for Social Sciences
STN	Nucleus subthalamicus
T	Tesla
TE	time of echo
TR	time of relaxation
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
VBM	Voxel-basierte-Morphometrie
w	weiblich
WM	White matter/Weisse Substanz

A b b i l d u n g s v e r z e i c h n i s

Abbildung 1	Demosthenes; aus Baumeister	Seite 1
Abbildung 2	Gemälde „Der Gähner“	Seite 1
Abbildung 3	Überblick Achse I Neue Klassifikation	Seite 6
Abbildung 4	Überblick alte/neue Klassifikation	Seite 7
Abbildung 5	Klinische Ausprägungsmöglichkeiten zervikaler Dystonie	Seite 13
Abbildung 6	Überblick Therapieoptionen	Seite 19
Abbildung 7	Modell motorischer Informationsverarbeitung	Seite 23

T a b e l l e n v e r z e i c h n i s

Tabelle 1	Vergleich Methoden/Ergebnisse früherer VBM Untersuchungen	Seite 23
Tabelle 2	Ergebnisse klinische Evaluation	Seite 31
Tabelle 3	Altersmittelwerte/Standardabweichung Patienten/ Probanden	Seite 32

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Abbruzzese G, Berardelli A: Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 18, 2003: 231-240.
- Adler CH, Kumar R: Pharmacological and surgical options for the treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2000; 55(12 Suppl 5): 9-14.
- Albanese, A: Botulinumneurotoxine in der Behandlung von Bewegungsstörungen. URL: http://www.neurotoxininstitute.com/de/chapter_introduction.asp [01.04.2008].
- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, Hallet M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK: Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update. *Mov Disord* 2013; 28, 863-873.
- Alterman RL, Snyder BJ: Deep brain stimulation for torsion dystonia. *Acta Neurochir Suppl*. 2007; 97, 191-199.
- Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, Marsden CD: Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1992; 85: 524-529.
- Asgeirsson, H., Jakobsson, F., Hjaltason, H., Jonsdottir, H., and Sveinbjornsdottir, S.: Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Mov Disord*. 2006; 21, 293 – 298.
- Balint, B., Bhatia, K.P.: Dystonia: an update on phenomenology, classification, Pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Neurology*, 2014; Vol. 27; 468-476.
- Becker, G., Berg, D., Rausch, W.D., Lange, K. W., Riederer, P., Reiners, K.: Increased tissue copper and manganese content of the lentiform nucleus in primary adult-onset dystonia. *Annals of Neurology*, 1999; 46, 260-263.
- Benali, H., Moortele, P.-f. V. D.: Distinct basal ganglia territories are engaged in early. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102, 1267–1271.
- Benecke R, Dreßler D, Kunesch E, Probst T; Use of botulinum toxin in the treatment of muscle pain. *Schmerz* 2003; 17(6): 450-458.

- Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T; ESDE collaborative group What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(5): 608-614.
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Marsden, C. D.: Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*. 1985; 108, 593–608.
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallet M, Thompson DD, Manfredi M, Marsden CD: The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998; 121, 1195-1212.
- Berardelli, A. and Curra, A.: Pathophysiology and treatment of cranial dystonia. *Mov Disord*. 17 Suppl 12; 2002; S70 – S74.
- Bertolasi, L., Romito, S., Tinazzi, M., Rizzuto, N., and Priori, A.: Impaired heteronymous somatosensory motor cortical inhibition in dystonia. *Mov Disord*. 2003; 18, 1367 – 1373.
- Bertrand CM: Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: surgical technique, results, and observations in 260 cases. *Surg Neurol*. 1993; 40, 96-103.
- Bhatia, K. P., Marsden, C. D. (1994): The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*,1994;117, 859–876.
- Bhaumik S, Behari M: Botulinum toxin A-injection for cervical dystonia. *J Assoc Physicians India*. 1999; 47(3): 267-270.
- Black, K. J., Ongiir, D., Perlmutter, J. S.: Putamen volume in idiopathic focal dystonia. *Neurology*. 1998; 51, 819–824.
- Blackie JD, Lees AJ: Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990, 53: 640-643.
- Blood, A. J., Flaherty, A. W., Choi, J. K., Hochberg, F. H., Greve, D.N., Bonmassar, G., Rosen, B. R., and Jenkins, B. G.: Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann. Neurol*. 2004; 55, 744 – 748.

- Bradley, D., Whelan, R., Walsh, R., Reilly, R. B., Hutchinson, S., Molloy, F., Hutchinson, M.: Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain*, 2009; 132, 2327–2335.
- Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER, van Hilten JJ, van der Kamp W, Prins MH, Speelman JD: Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology*.1996; 46, 1066-1072.
- Brans JW, Lindeboom R, Aramideh M, Speelman JD: Long-term effect of botulinum toxin on impairment and functional health in cervical dystonia. *Neurology*. 1998; 50: 1461-1463.
- Brashear A, Watts MW, Marchetti A, Magar R, Lau H, Wang L; Duration of effect of botulinum toxin type A in adult patients with cervical dystonia: a 47retrospective chart review. *Clin Ther*.2000; 22(12): 1516-1524.
- Brashear A: The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia. *Semin Neurol* 2001, 21: 85-90.
- Braune HJ, Möller JC, Oertel WH: Erkrankungen der Basalganglien. In: Kunze K (Hrsg.): *Praxis der Neurologie*. 2. Aufl., 445-485, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1999.
- Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG: The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9, 222-234.
- Bressman, S. B., de Leon D., Raymond, D., Greene, P. E., Brin, M. F., Fahn, S., Ozelius, L. J., Breakefield, X. O., Kramer, P. L., and Risch, N. J. (1998): The role of the DYT1 gene in secondary dystonia. *Adv. Neurol*.1998; 78, 107 – 115.
- Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, Blitzer A, List T, Lange D, Lovelace RE: Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord*. 1987, 2: 237-254.

- Brotchie, P., Iansak, R., Horne, M. K.: Motor function of the monkey globus pallidus. 2. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain*, 1991, 114 4, 1685–1702.
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD: Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexiphenidyl. *Neurology*; 1986, 36, 160-164.
- Butterworth, S., Francis, S., Kelly, E., McGlone, F., Bowtell, R., and Sawle, G. V.: Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord.* 2003; 18, 673 - 682.
- Byl, N. N., Merzenich, M. M., Jenkins, W. M.: A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology*, 1996; 47, 508–520.
- Byl, N. N., Merzenich, M. M., Cheung, S., Bedenbaugh, P., Nagarajan, S. S., and Jenkins, W. M.: A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex. *Phys. Ther.* 1997; 77, 269 - 284.
- Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT Impact of cervical dystonia on quality of life. *Mov Disord.* 2002; 17(4) 838-841.
- Carbon, M., Eidelberg, D.: Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neuroscience*, 2009; 164, 220–229.
- Catalan, M. J., Honda, M., Weeks, R. a., Cohen, L. G., Hallett, M.: The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain*, 1998; 121 2, 253–264.
- Ceballos-Baumann AO, Gasser T, Dengler R, Oertel WH: Local injection treatment with botulinum toxin A in blepharospasm, Meige syndrome and hemifacial spasms. Observations in 106 patients. *Nervenarzt.* 1990, 61: 604-610.

- Ceballos-Baumann, A.O., Sheean, G., Passingham, R., Marsden, C., Brooks, D.
Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain*. 1997;120 (Pt 4), 571-82.
- Ceballos-Baumann AO: Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *J Neurol*, 2001, 248 [Suppl. 1]: 1/14-1/20.
- Ceballos-Baumann AO. Dystonien. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B (eds). *Bewegungsstörungen*. Stuttgart u.a. 2005;9:139.
- Chan, J, Brin MF, Fahn S; Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord*. 1991; 6(2): 119-126.
- Consky ES, Lang AE: Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M (Hrsg.): *Therapy with Botulinum Toxin*. New York: 1994; Marcel Dekker, 211-237.
- Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, Tsui J, Swenson M, Leurgans S, Fan W; Dystonia Study Group: Comparison of botulinum toxin serotypes A und B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005, 65: 1423-1429.
- Costa J, Espírito-Santo CC, Borges AA, Ferreira J, Coelho MM, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004900. DOI:10.1002/14651858.CD004900.pub2.
- Crossman, A. R. and Brotchie, J. M.: Pathophysiology of dystonia. *Adv. Neurol*. 1998, 78, 19 - 25.
- Dauer, W., Burke, R., Greene, P., Fahn, S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain*. 1995; 4;121, 47- 60.
- Defazio G, Livrea P: Primary blepharospasm: diagnosis and management. *Drugs*. 2004; 64, 237-244.

- Delmaire, C., Vidailhet, M., Elbaz, A., Bourdain, F., Bleton, J. P., Sang- la, S., Meunier, S., Terrier, A., Lehericy, S.: Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology*. 2007; 69, 376–380.
- Destarac T. Torticolis spasmodique et spasmes fonctionnels. *Revue Neurologique* 1901;9:591–597.
- Doyon, J.: Motor sequence learning and Mov Disord. *Curr Opin Neurol*, 2008; 21, 478–483.
- Draganski, B., Thun-Hohenstein, C., Bogdahn, U., Winkler, J., and May, A.: "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology*. 2003; 61, 1228 - 1231.
- Draheim N., Langzeit-Botulinumtoxin-Therapie bei zervikaler Dystonie: eine Kern spin-tomographische und quantitative EMG-Studie, 2011; Dissertation, TU München.
- Dressler D, Benecke R, Conrad B: Botulinum toxin in therapy of Craniocervical dystonia. *Nervenarzt*. 1989, 60: 386-393.
- Dressler D, Rothwell JC: Electromyographic Quantification of the Paralyzing Effect of Botulinum Toxin in the Sternocleidomastoid Muscle. *Eur Neurol* 2000, 43: 13-16.
- Egger, K., Müller, J., Schocke, M., Brenneis, C., Rinnerthaler, M., Seppi, K., Trieb, T., Wenning, G., Hallett, M., Poewe, W.: Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Movement Disorders*, 2007, Aug. 15, 22 (11), 1538-42.
- Eidelberg, D., Moeller, J. R., Antonini, A., Kazumata, K., Nakamura, T., Dhawan, V., Spetsieris, P., deLeon, D., Bressman, S. B., and Fahn, S.: Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann. Neurol*. 1998; 44, 303 - 312.
- Erbguth F, Kilian KD, Claus D, Neundörfer: Behandlung des Torticollis spasmodicus mit lokalen Injektionen von Botulinustoxin A. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 1991; 116: 567-572.

- Etgen T., Mühlau, M., Gaser, C., Sander, D. (2006): Bilateral grey-matter increase the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2006; 77,1017– 1020.
- Factor SA, Lew MF, Trosch RM : Current and emerging treatments for cervical dystonia. *CNS Spectr*; 2000; 5, 1-8.
- Fahn S, Eldridge R: Definition of dystonia and classification of dystonic the dystonic states. *Adv Neurol*; 1976; 14, 1-5.
- Fahn, S.: The varied clinical expressions of dystonia. *Neurol. Clin.*; 1984; 2, 541 – 554.
- Fahn, S., Bressman, S. B., and Marsden, C. D.: Classification of dystonia. *Adv. Neurol.*; 1998; 78, 1 - 10.
- Feve, A., Bathien, N., and Rondot, P.: Abnormal movement related Potentials in patients with lesions of basal ganglia and anterior thalamus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 994; 57, 100 - 104.
- Galardi, G., Perani, D., Grassi, F., Bressi, S., Amadio, S., Antoni, M., Comi, G., Canal, N., Fazio, F. (1996). Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism spasmodic torticollis. *Acta Neurologica Scandinavia*. 1994 (3), 172-6.
- Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ: Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*: 1989, 39: 403-1404.
- Ghika, J., Regli, F., and Growdon, J. H.: Sensory symptoms in cranial dystonia: a potential role in the etiology? *J. Neurol. Sci.*; 1993; 116, 142 - 147.
- Giladi N, Meer J, Kidan H, Honigman S. : Long-term remission of idiopathic cervical dystonia after treatment with botulinum toxin. *European Neurology*; 2000; 44: 144-146.
- Götz, JE: Funktionelle und morphometrische Veränderungen in Pallidum und Putamen bei Schreibkrampf; Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2015.
- Gowers, W. R. Gowers WR (1888): A manual of diseases of the nervous system. Philadelphia: P. Blakiston: Gowers WR; 1888; 1357 - 1357.

- Granert, O., Peller, M., Jabusch, H.-C., Altenmüller, E., Siebner, H. R.: Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011; 82, 1225–1231.
- Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. : Double- blind, placebo- controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*; 1990; 40: 1213-1218.
- Hallett, M.: Is dystonia a sensory disorder? *Ann Neurol*, 1995; 38, 139–140
- Hallett, M.: Physiology of dystonia. *Adv. Neurol.*, 1998; 78, 11 - 18.
- Hallett M: Blepharospasm: recent advances. *Neurology*; 2002; 59, 1306-1312.
- Hallet M. Dystonia: Abnormal movements result from loss of inhibition. In: Fahn S, Hallett M, DeLong MR (eds). *Dystonia 4: Advances in Neurology*; 2004;94:1-7.
- Hallett M: Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl* ; 2006; 70, 485-488.
- Hallett, M.: Neurophysiology of Dystonia: The Role of Inhibition. *Neurobiol Dis*, 2011; 42, 177–184.
- Herath, P., Gallea, C., Veen, J. W. d., Horovitz, S. G., Hallett, M.: In vivo neurochemistry of primary focal hand dystonia: a magnetic resonance spectroscopic neurometabolite profiling study at 3T. *Mov Disord*, 2010; 25, 2800–2808.
- Herz, E.: Dystonia I, II & III. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1944; 51, 52, 305; 20 - 355; 26.
- Hornykiewicz, O., Kish, S., Becker, L., Farley, I., Shannak K.: Brain neurotransmitters in dystonia musculorum deformans. *New England Journal of Medicine* Aug; 1986; 7/315 (6), 347-53.
- Ibanez, V., Sadato, N., Karp, B., Deiber, M. P., and Hallett, M.: Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology*. 1999;53, 96 –105.
- Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD: Natural history of adult-onset idiopathic torticollis. *Arch Neurol.* 1990; 47, 548-552.

- Jahanshahi, M.: Factors that ameliorate or aggravate spasmodic torticollis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 2000; 68 (2), 227-9.
- Jankovic J: Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann Neurol*; 1982; 11, 41-47.
- Jankovic, J., Svendsen, C.: Brain neurotransmitters in dystonia. *New England Journal of Medicine*; 1987; 316, 278-279.
- Jankovic J, Schwartz K: Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology*, 1990, 40: 277-280.
- Jankovic J, Brin MF: Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med*; 1991, 324: 1186-1194.
- Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K: Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*; 1991; 41, 1088-1091.
- Jankovic J: Treatment of cervical dystonia with Botulinum toxin. *Movement Disorders*; 2004, 109-115.
- Jinnah HA, Albanese A: Prevalent syndromic pattern in: The new classification system for the dystonias. Why was it needed and how was it developed; *Movement Disorder, Clinical Practise*; 2014; S280-284.
- Juraschek PE, Untersuchung von hirnstrukturellen Veränderungen bei Patienten mit essentiellen Tremor mittels Voxel-basierter Morphometrie, Dissertation, TU München, 2004.
- Kaji R: Basal ganglia as a sensory gating device for motor control. *J Med Invest* ; 2001; 48, 142-146.
- Karbe, H., Holthoff, V. A., Rudolf, J., Herholz, K., and Heiss, W. D. : Positron emission tomography demonstrates frontal cortex and basal ganglia hypometabolism in dystonia. *Neurology*; 1992; 42, 1540 - 1544.

- Kessler KR, Skutta M, Benecke R,;Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol.* 1999; 246(4): 265-274.
- Klein C: Movement disorders: classifications. *J Inherit Metab Dis*; 2005; 28, 425-439.
- Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, Jaggi JL, Stern MB: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neurophysiological status, and quality of life. *J Neurosurg* ; 2007; 107, 29-36.
- Kojovic, M., Pareés, I., Kassavetis, P., Palomar, F. J., Mir, P., Teo, J. T., Cordivari, C., Rothwell, J. C., Bhatia, K. P., Edwards, M. J.: Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences. *Brain*,; 2013; 136, 2038–2049.
- LeDoux, M. S. and Brady, K. A.: Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. *Mov Disord.*; 2003; 18, 60 – 69.
- Lee, M. S., Marsden, C. D.: Mov Disord following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord*; 1994; 9, 493–507.
- Levy, L. M., Hallett, M.: Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol.*; 2002; 51, 93-101.
- Lew MF, Brashear A, factor S: The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: summary of three controlled clinical trials. *Neurology*; 2000; 55, 29-35.
- Lim VK, Altenmuller E, Bradshaw JL : Focal dystonia: current theories. *Hum MovSci* ; 2001; 20, 875-914.
- Lin, P. T., Hallett, M. (2009): The pathophysiology of focal hand dystonia. *Hand Ther*, 2009; 22, 109–113.
- Lorentz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C: Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum- A toxin: a pilot study of 19 patients. *Med J Aust* 1990, 152: 528-530.

- Lu CS, Chen RS, Tsai CH: Double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin injections in the treatment of cervical dystonia. *J Formos Med Assoc.* 1995; 94(4): 189-192.
- Marsden CD, Harrison MJ, Bunday S: Natural history of idiopathic torsion dystonia. *Adv Neurol*, 1976; 14, 177-187.
- Marsden, C. D., Obeso, J. A., Lang, A. E., Hill, D., Se, L. (1985): The anatomical basis of symptomatic dystonia. Torsion dystonia is characterized by inappropriate prolonged muscle contractions which forcefully distort the body into typical postures. Dystonia often initially occurs on action, but if more advanced it. *Brain*: 1985,4, 463–483.
- Marsden, C., Quinn, N. The dystonias. *BMJ*. Jan 20, 1990; 300(6718), 139-44.
- Mezaki T, Kaji R, Hamano T, Nagamine T, Shibasaki H, Shimizu T, Kimura J: Optimisation of botulinum treatment for cervical and axial dystonias: experience with a Japanese type A toxin. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 1994; 57: 1535-1537.
- Mink, J. W.: The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 1996; 50, 381–425
- Moore, R. D., Gallea, C., Horovitz, S. G., Hallett, M.: Individuated finger control in focal hand dystonia: an fMRI study. *Neuroimage*, 2012; 61, 823–831.
- Müller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, Voller B, Grossmann J, Diez J, Homann N, Wenning GK, Schnider P, Poewe W: The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *Journal of Neurology*, 2002; 249: 842-846.
- Münchau A, Palmer JD, Dressler D, O'Sullivan JD, Tsang KL, Jahnshahi M, Quinn NP, Lees AJ, Bathia KP: Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. *Brain*: 2001; 124, 769-783.
- Nakashima, K., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Shannon, K., Marsden, C. D. : Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain*: 1989; 112, 681–697.

- Naumann, M., Hefter, H., Heinen, H.: Botulinumtoxin, Wirkprinzip und klinische Anwendung. Uni-Med. Verlag, 2003; 2. Auflage.
- Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ: Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord*; 1988, 3: 188-194.
- Obermann, M., Yaldizli, O., de, Greiff A., Lachenmayer, M. L., Buhl, A. R., Tumczak, F., Gizewski, E. R., Diener, H. C., and Maschke, M.: Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia, *Mov Disord*. 2007; 22, 1117 – 1123.
- Obermann, M., Yaldizli, O., de, Greiff A., Konczak, J., Lachenmayer, M. L., Tumczak, F., Buhl, A. R., Putzki, N., Vollmer-Haase, J., Gizewski, E. R., Diener, H. C., and Maschke, M.: Increased basal-ganglia activation performing a non- dystonia-related task in focal dystonia. *Eur. J. Neurol*.2008;
- Odergren, T., Stone-Elander, S., Ingvar, M. (1998): Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. *Mov Disord*,1998; 13, 497–508.
- Oga, T., Honda, M., Toma, K., Murase, N., Okada, T., Hanakawa, T., Sawamoto, N., Nagamine, T., Konishi, J., Fukuyama, H., Kaji, R., and Shibasaki, H.: Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain*; 2002; 125, 895 - 903.
- Oppenheim H: Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurologisches Centralblatt*; 1911; 30, 1090-1107.
- Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, de Leon D, Brin MF, Raymond D, Corey DP, Fahn S, Risch NJ, Buckler AJ, Gusella JF, Breakefield XO: The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP- binding protein. *Nat Genet*; 1997;17, 40-48.

- Panicker JN, Muthane UB; Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurol India*. 2003; 51(4): 455-460. Review
- Panizza, M. E., Hallett, M., Nilsson, J.: Reciprocal inhibition in patients with hand cramps. *Neurology*, 1989; 39, 85–89.
- Pantano, P., Totaro, P., Fabbrini, G., Raz, E., Contessa, G. M., Tona, F., Colosimo, C., Berardelli, A : A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *Am J Neuroradiol*, 2011; 32, 81–84.
- Pauls KAM, Timmermann L: Diagnostik und Therapieoptionen bei Dystonien. *Klin Neurophysiol*; 2012; 43, e1-e11.
- Perlmutter, J. S., Stambuk, M. K., Markham, J., Black, K. J., Gee-Minnich, L., Jankovic, J., and Moerlein, S. M.: Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. *J. Neurosci.*; 1997; 17, 843 - 850.
- Pettigrew LC, Jankovic J: Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1985; 48, 650-657.
- Placzek, M. R., Misbahuddin, A., Chaudhuri, K. R., Wood, N. W., Bhatia, K. P., and Warner, T. T. (2001): Cervical dystonia is associated with a polymorphism in the dopamine (D5) receptor gene. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 2001; 71, 262 – 264,
- Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, Heinen F, Wagner M, Deuschl G: Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin. One-year follow-up in 37 patients. *J Neurol*:1992, 239:21-25.
- Poewe W, Wissel J; Use of botulinum toxin in the treatment of cervical dystonia. *Baillieres Clin Neurol*. 1993; 2(1) : 179-185. Review.
- Ramirez-Castaneda J, Jankovic J; Long-term-efficacy, safety and side effect profile of botulinum-toxin in dystonia: a 20-years-follow-up. *Toxicon*. 2014; 344-348.
- Richter, A., Löscher, W.. Pathology of idiopathic dystonia: findings from genetic animal models. *Progress in Neurobiology*; 1998; 54 (6), 633-677.

- Rollnik JD, Matzke M, Wohlfarth K, Dengler R, Bigalke H; Low-dose treatment of cervical dystonia, blepharospasm and facial hemispasm with albumin-diluted botulinum toxin type A under EMG guidance. An open label study. *Eur Neurol.* 2000; 43(1): 9-12.
- Rothwell, J. C., Obeso, J. A., Day, B. L., Marsden, C. D.: Pathophysiology of dystonias. *Adv Neurol*, 1983; 39, 851–863.
- Sadnicka, a., Hoffland, B. S., Bhatia, K. P., Warrenburg, B. P. d., Edwards, M. J. (2012): The cerebellum in dystonia - help or hindrance? *Clin Neurophysiol*, 123, 65–70.
- Schmidt A, Schneider SA, Hagenah J, Klein C: Dystonien. *Nervenarzt Suppl*; 2008; 79, 53-66 .
- Schützl PM, Emotionserkennung bei Patienten mit zervikaler Dystonie, Diplomarbeit, Universität Wien, 2008.
- Schwalbe W,; Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen. *Inaug Diss.*, 1908; Berlin: G. Schade.
- Skogseid IM, Malt UF, Roislien J, Kerty E. Determinants and status of quality life after long-term botulinum therapy for cervical dystonia. *Europ J Neurol.* 2007; 14 (10): 1129-1137.
- Sohn, Y.H.; Hallett, M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann. Neurol.*, 2004, 56(4), 595-599.
- Spiess C., Auswirkungen unterschiedlicher Injektionsstrategien bei der Langzeitbehandlung der zervikalen Dystonie mit Botulinumtoxin A, Dissertation, Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf, 2005.
- Stell R, Thompson PD, Marsden CD: Botulinum toxin in spasmodic oricollis. *J; Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1988, 51: 920-923.
- Thompson, J. H.: A wry-necked family. *Lancet* ii, 1896; 24 - 24.
- Tinazzi, M., Rosso, T., and Fiaschi, A.: Role of the somatosensory system in primary dystonia. *Mov Disord.* 2003; 605 - 622.

- Trepel, M.: Neuroanatomie, Struktur und Funktion. 3. Auflage. Elsevier, Urban & Fischer; 2004, München, Jena.
- Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB: Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*; 1986, 2: 245-247.
- Velickovic M, Benabou R, Brin MF: Cervical dystonia pathophysiology and treatment options. *Drugs*; 2001, 61, 1921-43.
- Vitek, J. L., Chockkan, V., Zhang, J. Y., Kaneoke, Y., Evatt, M., DeLong, M. R., Triche, S., Mewes, K., Hashimoto, T., and Bakay, R. A.: Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann. Neurol.*; 1999, 46, 22 - 35.
- Vitek, J.: Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Movement Disorders*; 2002, 17, Suppl , S. 49-62.
- Volkman J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, Poewe W, Hering S, Eisner W, Müller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkah G, Vesper J, Classen J, Naumann M, Benecke R: DBS study group for dystonia: Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*; 2012, 11, 1029-1038.
- Vollrath CD; Dysinhibition im sensorischen System bei Patienten mit zervikaler Dystonie, Dissertation, Universität Duisburg-Essen, 2009.
- Waddy, H., Fletcher, N., Harding, A., Marsden, C.: A genetic study of idiopathic focal dystonias. *Annals of Neurology*; 1991, 29, 320-324.
- Wood, H. C. (1887): *Nervous Diseases and their diagnosis*. Philadelphia: Lippincott
- Wu, C. C., Fairhall, S. L., McNair, N. A., Hamm, J. P., Kirk, I. J., Cunnington, R., Anderson, T., Lim, V. K.: Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010; 81, 659–665.

Zeman, W., Kaelbling, R., Pasamanick, B., and Jenkins, J. T. (1959): Idiopathic dystonia musculorum deformans. I. The hereditary pattern. *Am. J. Hum. Genet*; 1959, 11, 188 - 202.

Zetterberg L, Halvorsen K, Farnstrand C, Aquilonius SM, Lindmark B: Physiotherapy in cervical dystonia: six experimental single-case studies. *Physiother Theory Pract*; 2008; 24, 275-290.

Zittel S, Moll CDE, Hamel W, Buhmann C, Engel AK, Gerloff C, Münchau A: Successful GPi deep brain stimulation in a patient with adult onset primary axial dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2009, 80, 811-812.

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift