

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. V. Toyka

Maladaptive Plastizität bei Schreibkrampf Patienten

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
David Thomas Weise
aus Nürnberg

Würzburg, Dezember 2006

Referent: Prof. Dr. med. J. Claßen
Koreferent: Prof. Dr. med. A. Fallgatter
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2008

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition und Klassifikation von Dystonien	1
1.2 Epidemiologie der Dystonien	3
1.3 Schreibkrampf (Graphospasmus)	3
1.4 Anforderungen an pathophysiologische Modelle der (fokalen Hand-) Dystonie	5
1.5 Plastizität und Langzeitpotenzierung (LTP)/ Langzeitdepression (LTD)	6
1.6 Assoziative Paarstimulation (PAS)	8
1.7 Ziele der Arbeit	11
2. Patienten und Methoden	12
2.1 Patienten und Kontrollgruppe	12
2.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und elektrische Nervenstimulation	14
2.3 Messmethode	14
2.4 Versuchsablauf	15
2.4.1 Prinzipieller Ablauf der assoziativen Paarstimulation (PAS)	16
2.4.1 Intervention 1 (MN-PAS21.5)	17
2.4.2 Intervention 2 (UN-PAS21.5)	18
2.4.3 Intervention 3 (MN-PAS10)	18
2.5 Statistische Analysen	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Analyse der Ausgangsparameter der TMS und der elektrischen Stimulation	20
3.2 Kontrolle der Aufmerksamkeit	22
3.3 Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität nach MN-PAS21.5 und UN-PAS21.5 bei gesunden Kontrollen: Abhängigkeit von Zeit und Topographie	22

3.3.1 MN-PAS21.5	22
3.3.2 UN-PAS21.5	23
3.3.3 Gemeinsame Darstellung von MN- und UN-PAS21.5	24
3.4 Vergleich der PAS21.5-Effekte bei Schreibkrampf-Patienten und gesunden Kontrollen	25
3.4.1 PAS21.5 bei Schreibkrampf-Patienten	25
3.4.2 Statistische Analyse	27
3.5 Zeitlicher Verlauf der topographischen Spezifität	28
3.6 Vergleich des zeitlichen Exzitabilitätsverlaufs nach PAS bei gesunden Kontrollen und Schreibkrampf-Patienten	29
3.7 PAS10-induzierte Effekte bei gesunden Kontrollen und bei Schreibkrampf-Patienten	31
3.7.1 PAS10 bei gesunden Kontrollen	31
3.7.2 PAS10 bei Schreibkrampf-Patienten	32
3.7.3 Vergleich der PAS10-Effekte	33
4. Diskussion	34
4.1 Neue Eigenschaften bidirektionaler PAS-induzierter Plastizität bei Gesunden	34
4.2 Verstärkte Zunahme von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten	36
4.3 Räumliche Desorganisation von LTP/LTD-ähnlicher Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten	39
4.4 Zusammenhänge zwischen Eigenschaften der Dystonie und Abweichungen assoziativer Plastizität	40
4.5 Steht gestörte neuronale Plastizität im Zusammenhang mit vorher identifizierten Abnormalitäten neuronaler Inhibition?	43
4.6 Therapeutische Schlussfolgerungen	45
4.7 Veränderungen des Kortex der nicht-dystonen Extremität	46
4.8 Gestörte Plastizität bei anderen Erkrankungen und Ausblick	46
5. Zusammenfassung	48

Abkürzungen	50
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	52
Literaturverzeichnis	53
Danksagung	
Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation von Dystonien

Der Begriff Dystonie geht auf Oppenheim zurück, der erstmalig eine „Dystonia musculorum deformans“ beschrieb, die er anderen Bewegungsstörungen nicht zuordnen konnte (Oppenheim, 1911). Erst sehr viel später fasste man unter dem Begriff Dystonie ein Krankheitsspektrum zusammen, das durch eine zentralnervöse Fehlfunktion bei der Kontrolle von Bewegungen gekennzeichnet ist, und löste damit die Vorstellung ab, dass es sich um eine Erkrankung des Muskels oder des peripheren Nerven handelte (Marsden, 1976). Da die Symptome unter Belastungssituationen zunehmen können, wurde die Erkrankung häufig als psychogen verkannt. Die bis heute gültige Definition der Dystonie stellte Fahn 1988 auf. Demnach handelt es sich bei den Dystonien um zentralnervös bedingte Bewegungsstörungen, die durch abnorme Haltungen und/oder repetitive Bewegungen als Folge tonischer (langsamer) und phasischer (schneller) unwillkürlicher Muskelkontraktionen charakterisiert sind. Die Dystonie ist Folge einer fehlerhaften Ansteuerung der Muskulatur durch die Gebiete des Gehirns, die normalerweise die feine Abstimmung von Muskelaktivität regulieren (Fahn, 1988).

Die eher deskriptive Definition des Krankheitsbildes schließt ein relativ breites Spektrum ätiologischer und klinischer Entitäten ein. Die Dystonie kann als eigenständiges Krankheitsbild, primär (idiopathisch oder hereditär) auftreten und (seltener) auch als Symptom einer anderen Erkrankung des Gehirns (symptomatische bzw. sekundäre Dystonie). Neben dieser ätiologischen Einteilung lassen sich die Dystonien nach dem Manifestationsalter in infantil, juvenil und adult oder nach der topographischen Verteilung in fokal, segmental, multifokal, generalisiert und halbseitig einteilen. Während bei den fokalen Dystonien nur einzelne Muskeln oder Muskelgruppen betroffen sind, greifen segmentale Dystonien auf benachbarte Muskelgruppen einer Körperregion über und schließen bei generalisierten Dystonien mehr oder weniger den gesamten Körper ein. Die halbseitige Form der Dystonie (Hemidystonie) nimmt eine Sonderstellung ein, da sie größtenteils symptomatisch ist (Fahn and Jankovic, 1984) (Abb.1).

Im Folgenden wird der Schwerpunkt auf die fokale Handdystonie, insbesondere den Schreibkrampf gelegt, der Gegenstand der hier vorgestellten Untersuchungen ist.

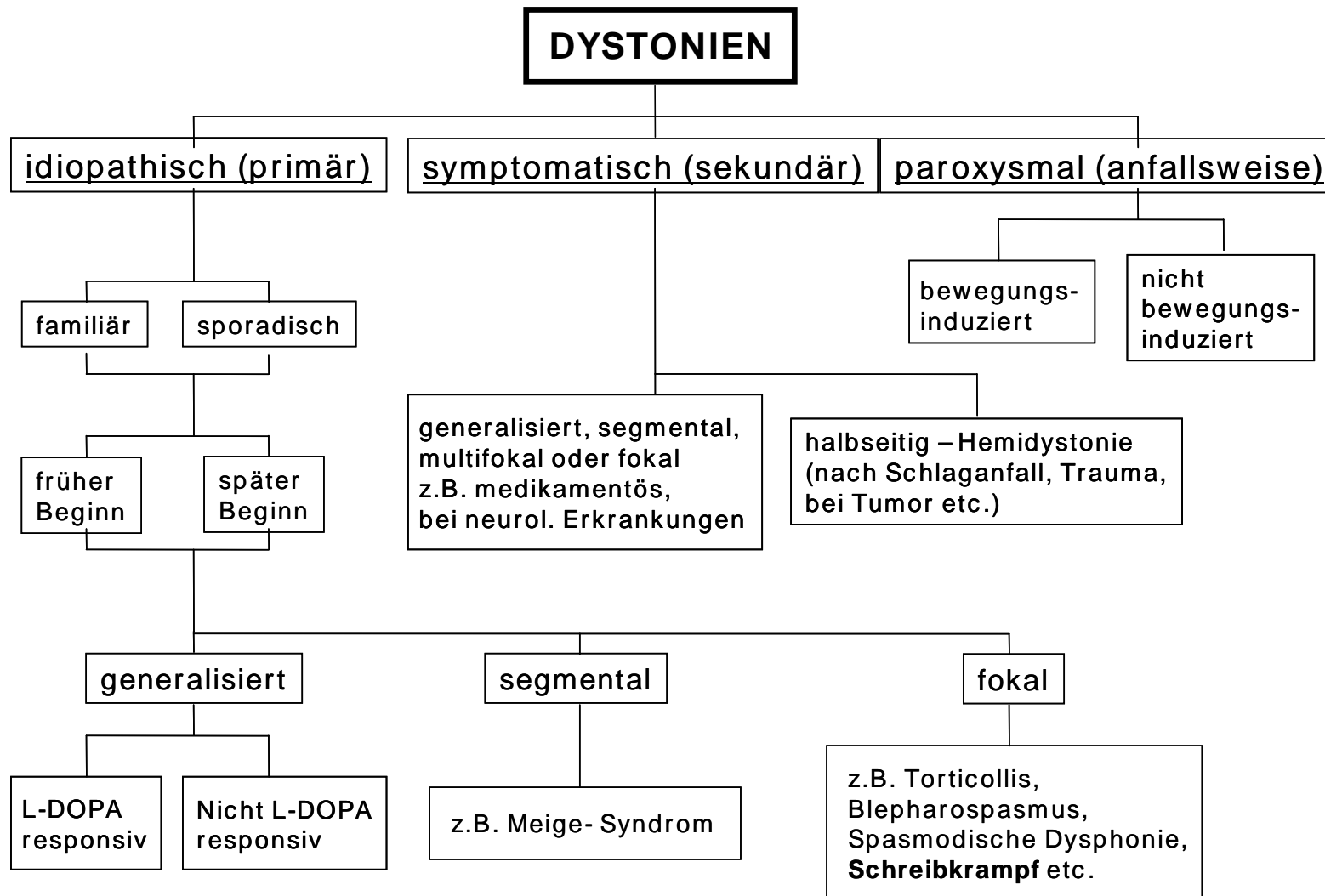


Abb. 1: Einteilung der Dystonien (modifiziert nach Fahn und Jankovic, 1984)

1.2 Epidemiologie

Bislang fehlen ausreichende Daten zur Epidemiologie der Dystonien. Schätzungen gehen von einer Gesamtprävalenz von 40/100.000 aus. Die idiopathischen Dystonien machen mit ca. 80% den größten Anteil aus. Dabei entfallen ca. 90% auf die fokalen und nur ca. 10% auf die generalisierten Dystonien. Bei den symptomatischen Dystonien sind die generalisierten Formen häufiger als die fokalen. Die Inzidenz der fokalen Dystonien, also alle in einem Jahr neu aufgetretenen Fälle pro 100.000 Einwohner, liegt bei 2-3 Fällen (ESDE, 2000). Damit ist die Dystonie zwar etwa sechsmal seltener als die Parkinson-Erkrankung, aber immerhin annähernd so häufig wie Multiple Sklerose.

Das Erkrankungsalter, in dem die häufigsten Neuerkrankungen der idiopathischen fokalen Dystonie auftreten, ist das mittlere Lebensalter. Beim Schreibkrampf gibt es im Gegensatz zu den anderen Dystonien keine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

Die geschätzte Prävalenz des Schreibkrampfes in Deutschland liegt bei 8/100000, der damit die häufigste aktionspezifische Dystonie und dritthäufigste fokale Dystonie nach dem Torticollis spasmodicus und Blepharospasmus ist (ESDE, 2000; Nutt et al., 1988).

Allerdings gibt es zum einen nur wenig Literatur über genaue epidemiologische Daten, zum anderen sind diese großen regionalen Schwankungen unterworfen (Claypool et al., 1995; Defazio et al., 2001; ESDE, 2000; Nakashima et al., 1995; Nutt et al., 1988). Man kann aber davon ausgehen, dass die Zahlen insgesamt zu niedrig angesetzt sind, da Dystonien häufig nicht erkannt oder mit anderen Erkrankungen verwechselt werden. Die Dunkelziffer dürfte also relativ hoch sein (ESDE, 2000).

1.3 Schreibkrampf (Graphospasmus)

Der Schreibkrampf ist eine fokale Dystonie des Armes. Er zählt zu den aktionsspezifischen Dystonien, die sich von den anderen Formen der fokalen Dystonien wie etwa dem Torticollis spasmodicus oder dem Blepharospasmus dadurch unterscheiden, dass die unwillkürlichen Muskelkontraktionen erst beim Ausführen einer spezifischen Tätigkeit auftreten. Wenn nicht geschrieben wird, ist der Arm nicht verkrampft. Andere motorische Handlungen, bei denen sich tätigkeitsspezifische Dystonien manifestieren können, sind das Spielen von Musikinstrumenten (z.B. Klavierspielerkrampf oder Gitarristenkrampf) oder das Ausüben von Sportarten (z.B.

„Yips“ des Golfspielers, ein Verkrampfen der Hand beim Halten des Schlägers vor dem Abschlag).

Beim Schreibkrampf kommt es sofort oder kurze Zeit nach Beginn des Schreibens zu einer unwillkürlichen, unkontrollierbaren, anhaltenden gleichzeitigen Kontraktion von Agonisten und Antagonisten, was sich in einer Verkrampfung der Hand- und Unterarmmuskeln, teilweise auch der Muskeln des Oberarms und der Schulter äußert und zu verdrehter, unnatürlicher und zum Teil statischer Handhaltung führt. Bei manchen Patienten treten Schmerzen und/oder ein Tremor hinzu. Das Schriftbild ist in unterschiedlichem Maße gestört: Es wird krakelig, die Linie kann nicht gehalten werden und es wird unleserlich. Im Extremfall ist das Schreiben unmöglich.

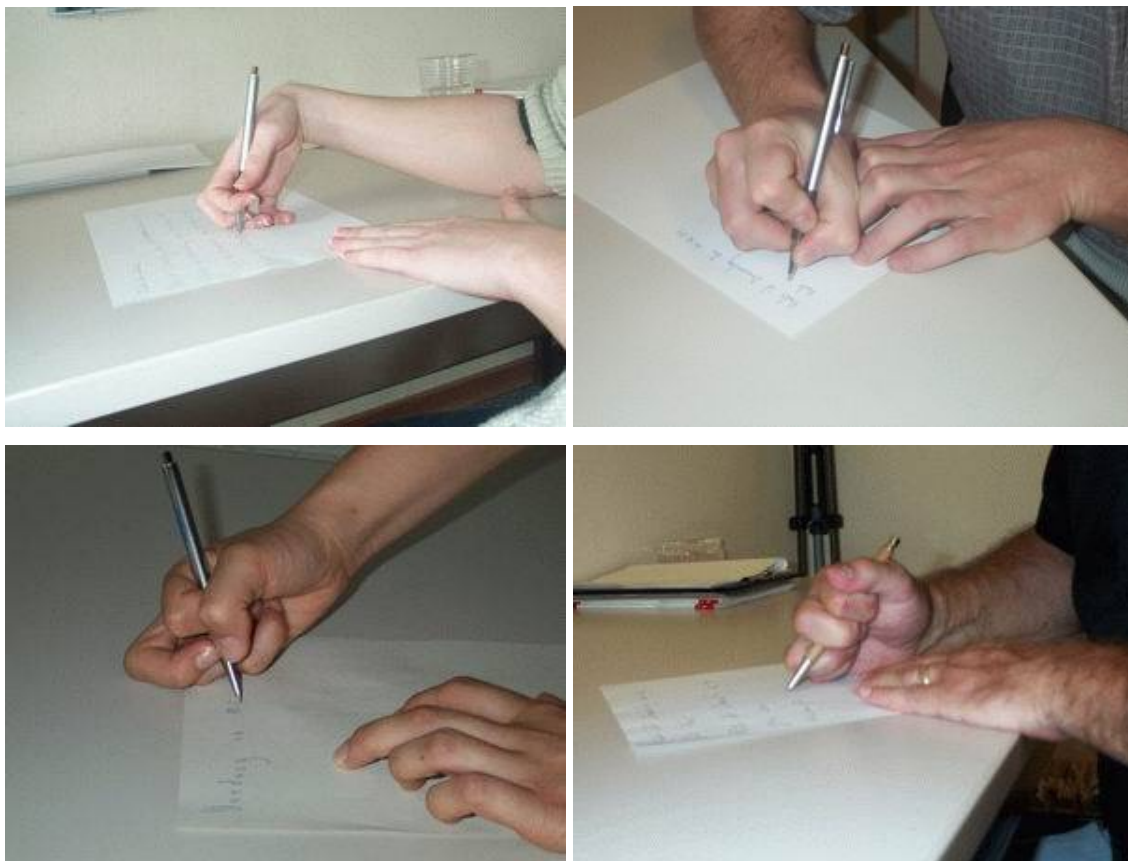


Abb. 1: Typische Handstellung bei Schreibkrampf (Quelle: www.lrz-muenchen.de)

Man unterscheidet den einfachen Schreibkrampf, bei dem die Verkrampfung nur bei der Tätigkeit des Schreibens auftritt, vom dystonen Schreibkrampf. Hier sind auch andere differenzierte feinmotorische Tätigkeiten gestört, wie z.B. Stricken, Malen,

Zähneputzen etc. Der progrediente Schreibkrampf stellt den Übergang zwischen diesen beiden Formen dar, bei dem aus einem zu Beginn isolierten Schreibkrampf im weiteren Verlauf eine dystone Fehlstellung der Hand auch bei anderen Tätigkeiten entsteht (Marsden and Sheehy, 1990).

1.4 Anforderungen an pathophysiologische Modelle der (fokalen Hand-) Dystonie

Ein allgemein gültiges Erklärungsmodell für Dystonien muss den Eigenschaften und bisherigen Erkenntnissen über Dystonien gerecht werden. Das Modell sollte eine Erklärung für das klinische Bild aus Kokontraktionen von agonistischen und antagonistischen Muskeln liefern sowie das Miteinbeziehen solcher Muskeln erklären, die normalerweise nicht an der intendierten motorischen Aktion beteiligt sind. Es muss außerdem die Dynamik der Erkrankung erfassen, also sowohl den Übergang vom einfachen zum dystonen Schreibkrampf als auch die Ausbreitung auf benachbarte Körperpartien im Laufe der Erkrankung. Für eine wachsende Zahl dystoner Syndrome konnte in den letzten Jahren eine genetische Basis gefunden werden, was nahe legt, dass ein Teil der idiopathischen fokalen oder segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters hereditär sein könnte. Die häufige Assoziation sekundärer Dystonien mit Läsionen im Bereich der Basalganglien läßt vermuten, dass auch bei idiopathischen Formen eine Funktionsstörung im Bereich der Basalganglien ursächlich ist (Hallett, 1998; Marsden and Sheehy, 1990; Mink, 2003). Untermuert wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass einige genetische Formen wie das Segawa-Syndrom auf L-Dopa ansprechen (Segawa et al., 1971) und Dystonien bzw. Dyskinesien durch antidopaminerge Medikamente induziert werden. Die motorischen Eigenschaften von Dystonien könnten auf ein Defizit der reziproken Umfeldinhibition („Surround-Inhibition“) zurückzuführen sein (Rothwell et al., 1983). Die „Surround-Inhibition“ ist ein bekanntes Organisationscharakteristikum von sensorischen Systemen und könnte in Analogie, vermittelt durch den direkten und indirekten Basalganglien-Pfad, auch im motorischen System zu einer Kontrastverschärfung im Sinne einer Fokussierung auf die intendierten Muskeln führen (Hallett, 1998; Mink, 1996). Im Normalfall aktiviert das Gehirn spezifische Zielmuskeln für eine bestimmte Bewegung, während Muskelgruppen in der Umgebung, die nicht an der Bewegung beteiligt sind, GABA-vermittelt gehemmt

werden (Bütefisch et al., 2000; Liepert et al., 1998). Verminderte selektive Rekrutierung bei Dystonien könnte demnach durch fehlerhafte GABA-vermittelte Inhibition zustande kommen (Hallett, 2004). Diese Indizien stammen von neurophysiologischen Studien (Berardelli et al., 1998), magnetischer Resonanzspektroskopie des Motorkortex (Levy et al., 2002), histopathologischen Hinweisen auf fehlerhafte striatale inhibitorische Interneurone in hereditär-degenerativen Formen (Goto et al., 2005) und von Tiermodellen der Dystonie (Gernert et al., 2000). Obwohl Dystonien offensichtlich motorische Störungen sind, weisen mehrere Studien auf eine pathogenetische Bedeutung des somatosensiblen Systems hin (Hallett, 1995). Ein experimentelles Modell für Handdystonien bei Affen führte durch exzessive repetitive Bewegungen zu einer somatosensorischen Dedifferenzierung zusammen mit einem dystonen Phänotyp (Byl et al., 1996). Umgekehrt ergab sich nach Kartierung („Mapping“) des somatosensiblen Kortex von Patienten mit fokaler Handdystonie mittels somatosensibeler evozierter Potentiale (Bara-Jimenez et al., 1998), Magnetenzephalographie (MEG) (Elbert et al., 1998) und funktionellem MRT (Sanger et al., 2002) bei sensibler Fingerstimulation ein entdifferenzierter somatosensorischer Homunkulus der Hand sowie vergrößerte und zum Teil überlappende rezeptive Felder. Hier könnte das Zusammenspiel zwischen sensiblem und motorischem Kortex durch die fehlerhafte „Justierung“ der Basalganglien bedingt sein und zu dystonen Symptomen führen (Kaji, 2001). Da die Inhibition häufig auch in der nicht betroffenen Extremität von Dystonieklienten (Ridding et al., 1995) und in asymptomatischen Trägern von Dystonie-assoziierten-Genmutationen (Edwards et al., 2003) vermindert war bzw. nur 30-40% dieser DYT1 Genträger auch klinische Symptome entwickelten (Rothwell et al., 2003), ist zu vermuten, dass auch andere Faktoren zu einem dystonen Phänotyp führen.

Eine weitere Eigenschaft insbesondere der fokalen Dystonien ist die Tatsache, dass Dystonien häufig im Zusammenhang mit extensiver Bewegung bzw. Übung entstehen und sich auf benachbarte Körperregionen ausbreiten können.

1.5 Plastizität und LTP/ LTD

Bei Gesunden wurde gezeigt, dass wiederholte periphere sensible Stimulation und Bewegungen zu Veränderungen topographischer Repräsentation im sensomotorischen Kortex führten, die auf plastische Veränderungen zurückgeführt wurden (Spengler et al., 1997; Wang et al., 1995). Solche Veränderungen kortikaler Exzitabilität stellen einen wichtigen Aspekt funktioneller Reorganisation neuronaler Netzwerke dar. Die Bereitschaft des Gehirns zur Reorganisation, d.h. die Fähigkeit zur strukturellen und funktionellen Flexibilität, wird als neuronale Plastizität bezeichnet. Neuronale Strukturen prägen sich durch Erfahrungen, Lernen und Gedächtnis in jedem Gehirn individuell aus. Neuronale Netzwerke sind dynamisch und auch im Erwachsenenalter veränderbar, so dass Übung die Effizienz bereits existierender neuronaler Verschaltungen steigern kann (Borojerdi et al., 2001). Solche erfahrungsabhängigen Veränderungen der synaptischen Effizienz formen sensorische rezeptive Felder und motorische Repräsentationen im Gehirn und führen zur Umorganisation funktioneller Hirnkarten (Buonomano and Merzenich, 1998). Diese Modulierbarkeit dient der Anpassung an sich ständig verändernde Bedingungen. Belege für Veränderungen kortikaler Repräsentationen im sensorischen und/oder motorischen Kortex fanden sich z.B. nach Amputationen (Chen et al., 1998; Cohen et al., 1991; Kew, 1994), bei Patienten mit Schlaganfall (Manganotti et al., 2002; Shimizu et al., 2002), bei peripherer Nervenblockade (Pons et al., 1991; Werhahn et al., 2002), aber auch durch intensives Training (Jenkins et al., 1990; Merzenich et al., 1983a; Merzenich et al., 1983b) oder selbst einfache Bewegungen (Classen et al., 1998).

Veränderungen der synaptischen Effizienz, als deren zellulärer Kandidatenmechanismus die Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) gilt, hält man allgemein für einen der wichtigsten Mechanismen, die dem Lernen und der Bildung von motorischen Engrammen zugrunde liegen könnten. Bereits vor über 50 Jahren stellte der kanadische Neuropsychologe Donald Hebb theoretische Überlegungen über das Lernen und Gedächtnis an. LTP wird nach ihm als assoziativ bezeichnet, wenn die postsynaptische Zelle B wiederholt oder anhaltend von einer anderen Zelle A erregt wird (Hebb, 1949) oder wenn zwei voneinander unabhängige Signale an dieselbe Zelle B gelangen (Buonomano and Merzenich, 1998). Hebb postulierte, dass dies aus Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen

resultierte. Wiederholte synchrone Aktivierungen könnten demnach unter spezifischen Rahmenbedingungen zu einer Steigerung der Transmissionseffizienz bzw. des Wirkungsgrades einer Synapse zwischen einem prä- und postsynaptischen Neuron führen. Im klassischen Modell für diesen Prozess konnte durch hochfrequente Impulsserien an Hippocampuszellen eine anhaltend größere, d.h. „potenzierte“ Antwort hervorgerufen werden (Magee and Johnston, 1997), was als Langzeitpotenzierung („long-term potentiation“, LTP) bezeichnet wurde (Bliss and Lomo, 1973). Dies geschieht bei der frühen LTP durch eine erhöhte N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorempfindlichkeit (NMDA, postsynaptische Wirkung) und über eine vermehrte (durch Stickoxid (NO) als Botenstoff vermittelte) Transmitterausschüttung glutamaterger Synapsen (präsynaptische Wirkung). Späte LTP kommt durch Genaktivierung und Bildung neuer Rezeptoren und neuer Synapsen zustande (Andersen and Soleng, 1998). Um LTP zu erzeugen, ist es von Bedeutung, dass das exzitatorische postsynaptische Potential (EPSP) hervorgerufen durch den schwachen konditionierenden Reiz vor oder synchron mit dem starken exzitatorischen Reiz am postsynaptischen Neuron eintrifft. Verhält es sich umgekehrt, d.h. das postsynaptische Neuron feuert, bevor das EPSP durch den afferenten Reiz induziert wurde, kommt es zu einer Verminderung der synaptischen Effizienz („long-term depression“, LTD) (Feldman, 2000; Levy and Steward, 1983; Markram et al., 1997).

Die Formen der assoziativen LTP und LTD sind deshalb so interessant, weil sie ein Modell darstellen, wie Impulse aus unterschiedlichen Quellen (intrakortikal, kortikokortikal, thalamokortikal oder spinokortikal) zusammentreffen und zu einer lokalen Reorganisation kortikaler Muster führen können (Asanuma and Pavlides, 1997; Donoghue et al., 1996). Auch periphere elektrische Stimulation führt mit einer kurzen Latenz über Afferenzen aus dem somatosensorischen Kortex zu einem Input in den Motorkortex. Diese beinhalten alle somatosensorischen Qualitäten (Porter and Lemon, 1995). Obwohl die Bedeutung besonders von LTP bei der kortikalen Reorganisation allgemein anerkannt ist, könnte LTD einen besonders wichtigen Beitrag bei der Bildung von Umfeldinhibition („Surround-Inhibition“) leisten, indem es zur aktivitätsabhängigen Reduktion verhaltensirrelevanter oder unwichtiger Stimuli beiträgt (Bear et al., 1987; Glazewski and Fox, 1996).

Es wurden in letzter Zeit unterschiedliche Versuchsprotokolle entwickelt, mit denen sich die Exzitabilität im motorischen System gezielt herauf- und herabregeln lässt.

1.6 Assoziative Paarstimulation (PAS)

Durch die Einführung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), einer nicht-invasiven und schmerzlosen kortikalen Stimulationsmethode im Jahre 1985 ist es möglich, genauere Erkenntnisse über die Physiologie und Pathophysiologie des menschlichen motorischen Systems einschließlich der Untersuchung plastischer Vorgänge zu gewinnen (Barker et al., 1985). Diese Technik erlaubt es, gezielt Stellen auf dem Schädel zu stimulieren und Muskelantwortpotentiale (motorisch evozierte Potentiale, MEP) mit Oberflächenelektroden über den spezifischen kontralateralen Muskelgruppen abzuleiten. Das Prinzip der TMS beruht darauf, dass durch einen phasisch applizierten Magnetreiz ein schwacher Strom im unter der Spule liegenden neuronalen Gewebe induziert wird, durch den horizontal verlaufende intrakortikale Fasern erregt werden und schließlich zu transsynaptischer Aktivierung von Neuronen des Tractus corticospinalis führen (Rothwell, 1997).

Somatosensible Informationen projizieren auf Pyramidenzellen des primär-motorischen Kortex. Ein großer Teil dieser Projektionen vom somatosensorischen Kortex zu den Ausgangsneuronen (Pyramidenzellen) des primär-motorischen Kortex zeigt eine starke topographische Spezifität. Homologe sensorische und motorische Hirnregionen sind miteinander verbunden, d.h. die somatosensiblen Informationen konvergieren auf solche Neurone, die die Bewegung derjenigen Muskelregionen steuern, aus der die somatosensible Information stammt (Caria et al., 1997; Classen et al., 2000; Rosén and Asanuma, 1972).

Gestützt auf diese Erkenntnisse entwickelten Stefan et al. das Modell der assoziativen Paarstimulation (PAS), das synaptische Veränderungen nicht-invasiv im menschlichen Motorkortex untersucht. PAS besteht aus der Kombination von repetitiver niedrigfrequenter Stimulation eines peripheren Nerven mit TMS über der homotopen Repräsentation im primär-motorischen Kortex (Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003). Nach PAS kam es zu einer Änderung der kortikalen Exzitabilität, die sich in der Höhe der MEP-Amplitude ausdrückte. Die durch PAS induzierbare motorkortikale Plastizität weist eine starke Ähnlichkeit zu der an Hirnschnitten (Magee and Johnston, 1997;

Markram et al., 1997) und tierexperimentell (Zhang et al., 1998) gut belegten Hebb'schen assoziativen Form der Potenzierung synaptischer Effizienz (LTP und LTD) auf (Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003). Diese Veränderung der Exzitabilität hielt für 30 bis 90 min an, war reversibel und topographisch spezifisch (Sandbrink et al., 2001; Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003). Je weiter die kortikale Repräsentation des heterotopen Muskels von der kortikalen Repräsentation des Zielmuskels entfernt war, desto größer wurde der Gradient (Stefan et al., 2000). Dies bestätigt die topographische Spezifität sensomotorischer Integration.

Die Richtung der durch PAS induzierten kortikalen Exzitabilitätsänderung hing in Analogie zur sog. „spike-timing dependant plasticity“ in Gehirnschnitten von Tieren (Dan and Poo, 2004) vom genauen zeitlichen Intervall zwischen dem afferenten Stimulus und dem Magnetreiz ab (Wolters et al., 2003). Die Exzitabilität stieg dann an, wenn die mittels TMS im primär-motorischen Kortex induzierten neuronalen Ereignisse dem durch afferenten elektrischen Stimulus induzierten Ereignis folgten, wohingegen die Exzitabilität abnahm, wenn sich die Reihenfolge durch minimale Modifizierung des Interstimulusintervalls änderte. Bei einem Interstimulusintervall von 25ms (PAS25) feuert das Motoneuron kurz nach Eintreffen des konditionierenden peripheren elektrischen Reizes, was zu einem Anstieg der Exzitabilität führt. Wird die Reihenfolge der im motorischen Kortex induzierten Ereignisse durch eine Verkürzung des Interstimulusintervalls auf 10ms umgekehrt, kommt es zu einer Abnahme der Exzitabilität (Sandbrink et al., 2001; Wolters et al., 2003).

Die pharmakologischen Eigenschaft der Abhängigkeit von der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren der durch PAS induzierten motorkortikalen Plastizität legen eine enge Verwandtschaft zu den aus Tierexperimenten bekannten LTP- und LTD-Phänomenen (siehe oben) nahe (Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003). Die synaptische Eigenschaft der PAS-induzierten Exzitabilitätsänderungen wird außerdem durch die Beobachtung gestützt, dass LTP, die als neuronales Substrat motorischen Lernens gilt (Asanuma and Pavlides, 1997; Bliss, 1998), nach dem Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten bzw. motorischem Training sowohl bei Tieren (Rioult-Pedotti et al., 2000; Rioult-Pedotti et al., 1998) als auch beim Menschen (Stefan et al., 2006; Ziemann et al., 2004) reduziert war.

1.7 Ziele der Arbeit

Wie bereits erwähnt, führt wiederholte periphere Stimulation durch Mechanismen der Plastizität zu Veränderungen topographischer Repräsentationen im sensomotorischen Kortex (Spengler et al., 1997; Wang et al., 1995). Ist die Plastizität fehlerhaft, könnten physiologische Eingangsmuster, wie repetitive Bewegungen oder sensible Stimuli zu einem fehlerhaften sensomotorischen Ausgang führen.

In dieser Studie nutzen wir die Methode der assoziativen Paarstimulation zur Überprüfung der Hypothese, dass neuronale Plastizität bei Patienten mit Schreibkrampf gestört ist. Wir untersuchten dabei sowohl LTP- als auch LTD-ähnliche Plastizität durch Verwendung zweier unterschiedlicher Interstimulusintervalle. Bereits Quartarone und Mitarbeiter fanden mittels PAS25 heraus, dass PAS eine deutlich gesteigerte Plastizität der kortikalen Erregbarkeit auslöste, wobei allerdings einige Fragen offen blieben (Quartarone et al., 2003). In Pilotuntersuchungen an gesunden Kontrollen stellte sich heraus, dass durch leichte Verringerung des Interstimulusintervalls bei PAS-induzierender LTP-ähnlicher Plastizität der Anstieg der Exzitabilität nicht wie in vorherigen PAS-Experimenten direkt nach der Intervention einsetzte, sondern erst mit einer gewissen Zeitverzögerung auftrat. Durch die Tatsache, dass wir bei allen Experimenten die postinterventionelle Messung auf 85 Minuten verlängerten, konnten wir erstmals den Zeitverlauf und die Dauer der Exzitabilitätsveränderungen zwischen gesunden Kontrollen und Schreibkrampf-Patienten vergleichen. Außerdem sollte der Frage nachgegangen werden, inwieweit dabei die topographische Spezifität der sensomotorischen Integration, d.h. das Miteinbeziehen vom Zielmuskel entfernter Muskelrepräsentationen, beeinträchtigt ist oder ob diese durch eine allgemein gesteigerte Exzitabilität zustande kommt.

Durch Testung der bidirektionalen (LTP- und LTD-ähnliche) Plastizität im primär-motorischen Kortex sowie durch Modifizierung und Intensivierung der PAS-Protokolle könnten sich neue wichtige Aspekte der Plastizität bei Dystonien ergeben und die These untermauert werden, dass maladaptive Plastizität einen pathogenetischen Faktor für die Dystonie darstellt. Zudem könnten einige klinische Beobachtungen erklärt und eventuell therapeutische Konsequenzen gezogen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollgruppe

Es wurden 10 Patienten mit fokaler Handdystonie (insbesondere Schreibkrampf) und 10 in Alter und Geschlecht den Patienten entsprechende freiwillige Probanden, jeweils fünf Frauen und fünf Männer, untersucht. Die Probanden der Kontrollgruppe hatten alle eine normale neurologische Untersuchung. Die Schreibkrampfpatienten wurden eingeteilt in einfacher Schreibkrampf, wenn sich die dystonen Bewegungen nur beim Schreiben äußerten bzw. dystoner Schreibkrampf, wenn die Dystonie auch bei anderen feinmotorischen Tätigkeiten auftrat (Sheehy and Marsden, 1982). Sie waren zwischen 26 und 51 Jahre alt bei einem Altersdurchschnitt von $38,5 \pm 9,1$ Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung). Das Alter der Kontrollgruppe lag zwischen 25 und 53 Jahren, im Mittel $38,3 \pm 9,7$ Jahre (Mittelwert \pm SA). Jeweils 9 Probanden waren Rechtshänder, jeweils einer war Linkshänder. Die Krankheitsdauer des Schreibkrampfes lag zwischen einem und 11 Jahren (im Mittel $4,9 \pm 3,6$ Jahre), wobei zum Zeitpunkt der Studie nur zwei Patienten mit Botulinumtoxin behandelt wurden. Um Einflüsse vorheriger therapeutischer Botulinumtoxin-Injektionen zu vermeiden, wurden die behandelten Patienten frühestens 3 Monate nach der letzten Injektion zu einem Zeitpunkt untersucht, da sich der therapeutische Effekt bereits vollständig zurückgebildet hatte. Die demographischen Daten und die klinischen Charakteristika der Dystoniepatienten und der gesunden Kontrollen sind in Tabelle 1 zusammengefasst (siehe nächste Seite). Alle Patienten und Kontrollpersonen wurden über die Methoden, Ablauf und Risiken der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Experimente.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Händigkeit	Typ des SK	Krankheitsdauer (Jahre)	Zeit seit letzter Botulinumtoxin Injektion	Kontrolle	Alter (Jahre)	Geschlecht	Händigkeit
1	26	w	links	einfach	1	3 Monate	1	25	w	links
2	44	w	rechts	dyston	3	keine	2	43	w	rechts
3	50	m	rechts	dyston	3	keine	3	45	w	rechts
4	51	w	rechts	dyston	11	10 Jahre	4	35	m	rechts
5	46	w	rechts	dyston	6	keine	5	53	w	rechts
6	37	m	rechts	dyston	2	keine	6	49	m	rechts
7	40	m	rechts	einfach	2	3 Monate	7	36	m	rechts
8	24	m	rechts	einfach	11	7 Jahre	8	45	w	rechts
9	38	w	rechts	einfach	4	1 Jahr	9	25	m	rechts
10	29	m	rechts	einfach	6	keine	10	27	m	rechts
MW ± SA	38,5 ± 9,6				4,9 ± 3,6			38,3 ± 10,2		

Tab.1 Demographische und klinische Daten der Patienten und Kontrollen;

SK = Schreibkrampf; Botox = Botulinum Toxin; w = weiblich; m = männlich; keine = keine vorherige Botulinum-Injektion; MW ± SA = Mittelwert ± Standardabweichung.

2.2 Transkranielle Magnetstimulation und elektrische Nervenstimulation

Die fokale transkranielle Magnetstimulation (TMS) erfolgte mit einer an einen Magstim 200 Stimulator (Magstim, Whitland, Dyfed, UK) angeschlossenen Schmetterlingsspule (7 cm Durchmesser pro Windung). Die Spule wurde tangential zum Kopf gehalten, so dass der Griff nach hinten und lateral zeigte und einen 45° Winkel in sagittaler Ebene bildete. Somit war das erzeugte elektrische Feld ungefähr senkrecht zum Sulcus centralis (Rothwell et al., 1999). Bei Rechtshändern wurden die Reize auf der dominanten linken Hemisphäre appliziert, bei Linkshändern entsprechend auf der rechten. Stimulationsparadigma und –intensität, Spulenform, Orientierung und Art der stimulierten Strukturen spielen eine entscheidende Rolle für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse (Kammer et al., 2001).

Für die periphere Nervenreizung wurde ein elektrischer Stimulator (Digitimer, England, Digitimer Ltd., Modell DS7A) verwendet, der mit einem Standardstimulationsblock am Handgelenk verbunden wurde. Um einen afferenten elektrischen Strom, also von distal nach proximal zu erzeugen, wurde die Kathode proximal angebracht. Die Impulsdauer wurde auf 200µs, der Widerstand auf 200 V_{max} und die Stimulationsintensität auf 300% der sensiblen (perzeptiven) Schwelle (siehe unten) eingestellt.

Die zusätzliche Applikation eines sensiblen Reizes geschah mit einem weiteren elektrischen Digitimer DS7A Stimulator und zwei Ringelektroden an Daumengrundphalanx bzw. Kleinfingermittelphalanx (Kathode) und entsprechender Endphalanx (Anode). Die Impulsdauer war 100µs, der Widerstand 200 V_{max} und die Intensität 150% der perzeptiven Schwelle.

2.3 Meßmethode

Die Muskeln M. abductor pollicis brevis (APB) und M. abductor digiti minimi (ADM) (auf der rechten Seite bei Rechtshändern, links bei Linkshändern) wurden mit Aufrauhpaste und Desinfektionsmittel präpariert. Um die EMG-Aktivität der beiden Muskeln erfassen zu können, wurden Oberflächenelektroden (Silber-Silberchlorid; Modell 9013L0202, Dantec Medical; Skovlunde; Dänemark) mit Pflaster angebracht. Die aktive Elektrode wurde dabei auf den jeweiligen Muskelbauch, der durch Abduktion des Daumens bzw. des kleinen Fingers lokalisiert wurde, platziert, die

inaktive Referenzelektrode entsprechend auf das zugehörige Metakarpophalangealgelenk. Die Rohsignale der beiden Muskeln wurden verstärkt (CED 1902, UK, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) und, um störende Einflüsse zu minimieren, mit einem Hochpass bei 1Hz und einem Tiefpass bei 2000Hz gefiltert. Die EMG-Signale wurden mit 5 kHz Abtastrate aufgezeichnet, mittels eines Analog-Digital-Wandlers digitalisiert (CED 1401 plus, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) und in einem Laborcomputer gespeichert, um die Kurven zu visualisieren und später auswerten zu können.

2.4 Versuchsablauf

Die Probanden nahmen in einem komfortablen Sessel Platz. Nach Anlegen der Erdungen (eine pro Arm), der Oberflächenelektroden an ABP und ADM (s.o.), des Stimulationsblockes am entsprechenden Nerven des Handgelenks (s.o.) und der Ringelektroden am zugehörigen Finger (s.o.) wurde die perzeptive Schwelle des zu stimulierenden Nerven bestimmt. Der Proband gab bei ansteigender Stimulatorintensität an, wann er zum ersten Mal einen mindestens bis in die Handfläche ziehenden Impuls verspürte. Damit gingen wir sicher, wirklich den Nerven und nicht nur sensible Nervenendigungen am Handgelenk zu stimulieren.

Als perzeptive Schwelle des kutanen Reizes an Daumen bzw. kleinem Finger wurde die Intensität gewählt, bei welcher der Proband mindestens 5 von 10 Impulsen erkannte (Stefan et al., 2004).

Die optimale Spulenposition („Hotspot“) wurde so gewählt und mit einem Filzstift auf der Kopfhaut markiert, dass das motorisch evozierte motorische Potential (MEP) im kontralateralen entspannten Zielmuskel eine maximale Größe annahm. Der Zielmuskel war dabei als ein Muskel definiert, der im sensiblen Innervationsgebiet des peripheren Nerven liegt. Bei der Intervention mit Stimulation des N. medianus wurde der APB, bei der des N. ulnaris der ADM als Zielmuskel gewählt. Je nach Versuchsprotokoll wurde die motorische Ruheschwelle (resting motor threshold, RMT) am entsprechenden Hotspot bestimmt. Sie bezeichnet die minimale Reizintensität, die erforderlich ist, um ein MEP auszulösen. Die Bestimmung der RMT erfolgt anhand der Auswertung von 10 aufeinander folgenden MEPs, d.h. wenn mindestens fünf von zehn MEPs mit einer Amplitude von mindestens 50 μ V ausgelöst werden (Rossini et al., 1994; Rothwell et al.,

1999). Anschließend wurde die Stimulationsintensität gesucht, die eine Peak-to-peak-Amplitude von ungefähr 1mV im entspannten Zielmuskel evozierte (SI_{1mV}). Mit dieser Intensität wurde alle weiteren MEPs durchgeführt. Die TMS Impulse zur Bestimmung der RMT und SI_{1mV} wurden über einen Fußschalter ausgelöst.

Um Vorinnervation zu vermeiden, wurde während des gesamten Experimentes die Entspannung des Zielmuskels akustisch über einen Lautsprecher und die Entspannung beider Muskeln visuell über einen Monitor kontrolliert (audiovisuelles Feedback).

2.4.1 Prinzip der assoziativen Paarstimulation

Assoziative Paarstimulation wurde durchgeführt, indem wiederholt (0,1Hz, 180 Reize) elektrische Stimulation eines peripheren Nerven am Handgelenk der dominanten Hand (N. medianus oder N. ulnaris) mit darauf folgender TMS über dem kortikalen Repräsentationsareal des Zielmuskels (APB bei N. medianus (MN-PAS) bzw. ADM bei N. ulnaris (UN-PAS)) mit einem konstanten Interstimulusintervall (ISI) kombiniert wurde. Die Intensität des elektrischen Reizes betrug 300% der perzeptiven Schwelle, die der TMS wurde beibehalten (SI_{1mV}). Insgesamt wurden 180 Reizpaare appliziert, ein Reizpaar alle 10s (0,1Hz), was zu einer Interventionsdauer von 30min führte. Der Computer wurde so programmiert, dass er die Reizpaare mit konstantem ISI triggerte. Als Intervall wurde in verschiedenen Sitzungen 21,5ms oder 10ms gewählt (Abb. 3).

Wie Stefan et al. bestätigten, spielt die Aufmerksamkeit des Probanden eine wichtige Rolle für Exzitabilitätsveränderungen (Stefan et al., 2004). Die Aufmerksamkeit wurde während der Intervention kontrolliert, indem zusätzlich wenige schwache elektrische Impulse jeweils zwischen zwei Reizpaaren mittels Ringelektroden an der Zielregion appliziert wurden. Es wurden 6 bis 8 (im Mittel 7) Stromimpulse (Stimulusdauer 100 μ s, 150% der perzeptiven Schwelle) am Dig. I in MN-PAS oder Dig. V in UN-PAS gegeben. Es wurde darauf geachtet, die elektrischen Impulse asynchron zu den Doppelpaaren zu geben. Nach der Intervention wurden die Probanden aufgefordert, die Anzahl der gezählten empfundenen Reize zu nennen. Sie erhielten dabei keine Rückmeldung über die Richtigkeit ihrer Angaben.

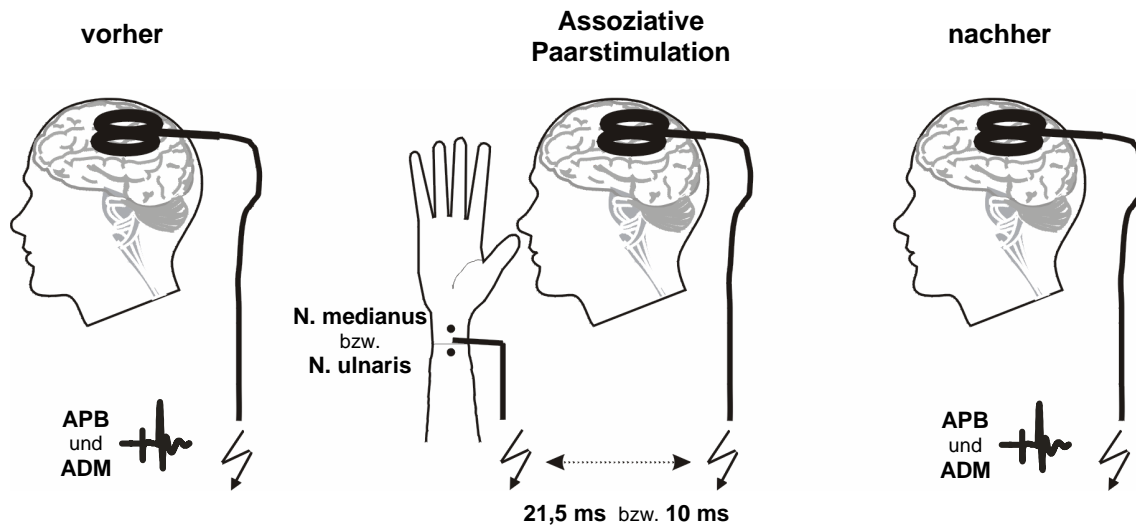


Abb. 3: Prinzip der assoziativen Paarstimulation: Testamplituden wurden im kontralateralen M. abductor pollicis brevis (APB) und M. abductor digiti minimi (ADM) durch transkranielle magnetische Einzelimpulse (TMS) vor und nach der Intervention ausgelöst. Während der Stimulation wurden 180 Reizpaare, die aus einem Stimulus am N. medianus (MN-PAS) bzw. N. ulnaris (UN-PAS) der dominanten Hand und einem darauf folgenden Magnetreiz über dem kortikalen Repräsentationsareal des APB (MN-PAS) bzw. ADM (UN-PAS) bestanden, mit einem konstanten Interstimulusintervall mit einer Frequenz von 0,1Hz appliziert. Als Intervall zwischen zwei assoziativen Reizen wurde in verschiedenen Sitzungen 21,5ms (MN-PAS21.5 und UN-PAS21.5) bzw. 10ms (PAS-MN10) gewählt.

2.4.2 Intervention 1 (MN-PAS21.5)

Der periphere elektrische Reiz wurde am N. medianus verabreicht. Der APB war entsprechend der Zielmuskel, an dessen Hotspot auch der TMS Impuls appliziert wurde. Die Kontrolle der Aufmerksamkeit erfolgte durch zusätzliche schwache elektrische Impulse am Daumen. Das Interstimulusintervall betrug 21,5ms (Abb. 4).

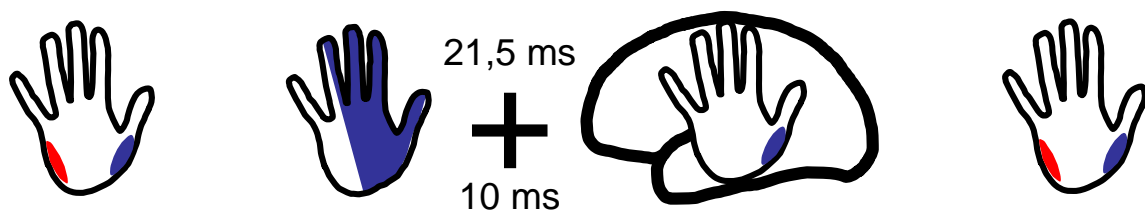


Abb. 4: MN-PAS21.5 bzw. MN-PAS10: Kopplung von sensiblem Medianusreiz mit TMS über dem Hotspot des APB als Zielmuskel mit Interstimulusintervall von 21,5ms bzw. 10ms.

2.4.3 Intervention 2 (UN-PAS21.5)

Der elektrische Impuls am N. ulnaris wurde mit dem TMS Impuls über dem optimalen Punkt für die Stimulation des ADM, dem Zielmuskel, gepaart. Die Probanden wurden aufgefordert, die zusätzlich am kleinen Finger gegebenen Reize zu zählen. Das Interstimulusintervall betrug ebenfalls 21,5ms (Abb. 5).

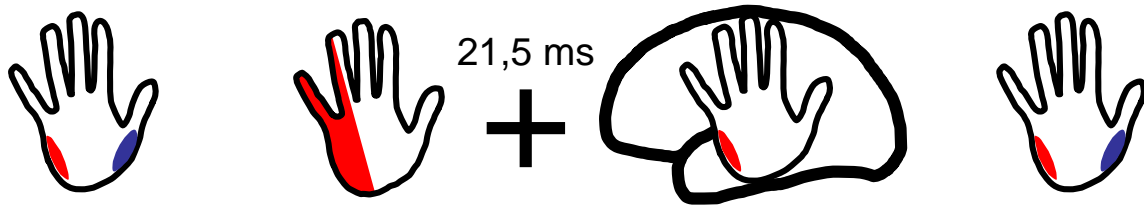


Abb. 5: UN-PAS21.5: Kopplung von sensiblen Ulnarisreizen mit TMS über dem Hotspot des ADM als Zielmuskel mit Interstimulusintervall von 21,5ms.

2.4.4 Intervention 3 (MN-PAS10)

Wie in Intervention 1 wurde der sensible Reiz am N. medianus mit dem TMS Impuls über dem Hotspot des APB gekoppelt (Abb. 4). Die Aufmerksamkeitskontrolle wurde auf gleiche Weise durchgeführt. Das Interstimulusintervall betrug 10ms.

Die kortikale Exzitabilität des primären motorischen Handareals wurde sowohl vor (Ausgangswert) als auch nach Intervention bestimmt, indem jeweils TMS-Impulse über dem Hotspot des Zielmuskels appliziert und MEPs vom APB und ADM abgeleitet wurden. Die Frequenz betrug im Mittel 0,1Hz, allerdings wurde der Abstand in einer Zeitspanne von 8 und 12s variiert ($0,1\text{Hz} \pm 20\%$). Die Stimulationsintensität ($SI_{1\text{mV}}$) blieb während des gesamten Versuches konstant. Die Messung vor der Intervention dauerte 10min (60 Messungen), was einen stabileren Ausgangswert gewährleistete. In vorherigen Versuchprotokollen waren nur 20 Messungen durchgeführt worden (Quartarone et al., 2003; Stefan et al., 2000).

Direkt nach der Intervention wurden 180 TMS-Reize und 60 Reize nach jeweils 45 und 75min appliziert. Die Bedingungen waren dabei die gleichen wie bei der Messung vor Stimulation (Frequenz $0,1\text{ Hz} \pm 20\%$, $SI_{1\text{mV}}$).

In der Pause wurden die Probanden aufgefordert, weiterhin die Hand ruhig und entspannt zu lassen, was mittels Lautsprecher kontrolliert wurde.

Die absoluten Veränderungen der Exzitabilität (MEP-Amplitude) von APB und ADM und deren zeitlicher Verlauf sowie die topographische Spezifität der assoziativen Paarstimulation wurden anschließend betrachtet.

2.5 Statistische Analysen

Die peak-to-peak-Amplitude jeder Kurve der MEPs wurde gemessen. MEPs mit offensichtlicher Vorinnervation wurden ausgeschlossen. Die MEP-Amplituden wurden in 6 Zeitblöcke (Epochen) von je 10min Dauer unterteilt (jeweils 60 Messungen): eine Epoche vor (t0) und fünf Epochen nach der Intervention (t1 (0-10min), t2 (10-20min), t3 (20-30min), t4 (45-55min) und t5 (75-85min)).

Die Amplituden der jeweiligen Epoche wurden gemittelt und auf den Ausgangswert normalisiert (Änderung in Prozent zum Ausgangswert). Mit diesen Mittelwerten erfolgten die weiteren statistischen Analysen. Diese wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measures analysis of variance, ANOVA_{RM}) durchgeführt, wobei die genau untersuchten Faktoren im Ergebnisteil genannt werden.

Für die post-hoc Analysen wurden zweiseitige t-Tests verwendet. Die Messdaten nach der Intervention wurden mit dem Ausgangswert mittels gepaarter, einseitiger t-Tests verglichen, nachdem a priori Hypothesen über die Richtung der Veränderungen aufgestellt wurden. Es wurde die sogenannte Korrekturmethode der „False Discovery Rate“ („false discovery rate correction“, (Curran-Everett, 2000)) für Mehrfachvergleiche angewendet. Die Effekte wurden als signifikant betrachtet, wenn $P < 0,05$ war. Alle Daten wurden als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse der Ausgangsparameter der TMS und der elektrischen Stimulation

Zuerst wurden die Ausgangsparameter der beiden Muskeln APB und ADM (RMT und SI_{1mV}), die perzeptiven Schwellen des N. medianus und N. ulnaris sowie des Daumens und des kleinen Fingers analysiert und jeweils zwischen Kontrollen und Patientenkollektiv verglichen (Tab. 2).

Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe unterschieden sich die motorischen Schwellen (RMT) der Zielmuskeln (APB bei MN-PAS und ADM bei UN-PAS), d.h. die minimale Reizintensität, die erforderlich ist, um ein MEP im jeweiligen Zielmuskel auszulösen. In beiden Gruppen mussten höhere Schwellenintensitäten gewählt werden, um das kleinere motorische Repräsentationsareal des ADM zu stimulieren.

Die SI_{1mV} für APB und ADM, also die Intensität, die nötig ist, um eine Peak-to-Peak-Amplitude von ungefähr 1mV im jeweiligen Muskel zu erzeugen, lag bei den Patienten tendenziell niedriger als bei den Kontrollen, ohne dass dieser Unterschied signifikant war (APB: $P=0,246$; ADM: $P=0,263$).

Für die elektrische Stimulation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der perzeptiven Schwellen des N. medianus ($P=0,192$) und N. ulnaris ($P=0,457$) zwischen beiden Gruppen. Um den etwas tiefer liegenden N. ulnaris zu reizen, mussten sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Patienten höhere Intensitäten gewählt werden. Die Interventionen wurden insgesamt in keiner Gruppe mit signifikant höherer peripherer elektrischer Stimulationsintensität durchgeführt.

3.2 Kontrolle der Aufmerksamkeit

Die Aufmerksamkeit während der Intervention wurde getestet, indem zufällig gegebene schwache Reize (im Mittel 7) am Zielfinger zwischen den Impulspaaren gezählt wurden (Tab. 2).

	RMT		SI1mV		SI1mV		MN-PAS (MEP-Amp.)		UN-PAS (MEP-Amp.)		Perzeptive Schwelle		Aufmerk- samkeit
	(%MSO)		(%MSO)		(% der RMT)		(mV)		(mV)		(mA)		Fehlerzahl
	APB	ADM	APB	ADM	APB	ADM	APB/ Homo	ADM/ Hetero	ADM/ Homo	APB/ Hetero	MN	UN	(% der TS)
CTRL	35.5 ± 2.4	36.8 ± 2.6	47.8 ± 3.9	48.9 ± 4.2	134.6 ± 6.7	132.2 ± 4.8	0.94 ± 0.1	0.91 ± 0.2	0.84 ± 0.1	0.97 ± 0.2	4.2 ± 0.3	5.7 ± 0.6	9.9 ± 3.7
SK	34.8 ± 1.8	35.8 ± 1.9	43.7 ± 3.0	45.1 ± 2.9	125.4 ± 3.8	125.6 ± 3.1	1.07 ± 0.1	1.25 ± 0.4	0.96 ± 0.1	1.69 ± 0.6	4.9 ± 0.4	6.4 ± 0.7	13.0 ± 3.8
P	0.816	0.757	0.417	0.465	0.246	0.263	0.185	0.502	0.443	0.502	0.192	0.457	0.571

Tab. 2 Ausgangswerte und Aufmerksamkeit der Patienten und gesunden Kontrollen; CTRL = Kontrollen, SK = Schreibkrampf-Patienten, RMT = motorische Schwelle, SI1mV = Stimulatorintensität um 1mV-Amplitude zu erzeugen, %MSO = Prozent des maximalen Stimulatoroutputs, % der RMT = Prozent der motorischen Schwelle, MEP-Amp. = MEP-Amplituden, % of TS = Prozent der Teststimuli, Werte als Mittelwert ± Standardfehler angegeben; P = P-Wert des t-Tests.

Die Fehlerquote der Kontrollen lag bei $0,09 \pm 0,04$, d.h. im Mittel wurden $10 \pm 4\%$ der zusätzlich gegebenen schwachen elektrischen Reize am Daumen bzw. kleinen Finger nicht erkannt. Die Aufmerksamkeit der Patienten war tendenziell, aber nicht signifikant schlechter ($P=0,571$; Tab.2).

3.3 Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität nach MN-PAS21.5 und UN-PAS21.5 bei den gesunden Kontrollen: Abhängigkeit von Zeit und Topographie

3.3.1 MN-PAS21.5

In Abbildung 6 und 7 sind die Veränderungen der MEPs von APB und ADM im zeitlichen Verlauf nach assoziativer Paarstimulation des N. medianus (MN-PAS21.5) bzw. des N. ulnaris (UN-PAS21.5) mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms dargestellt.

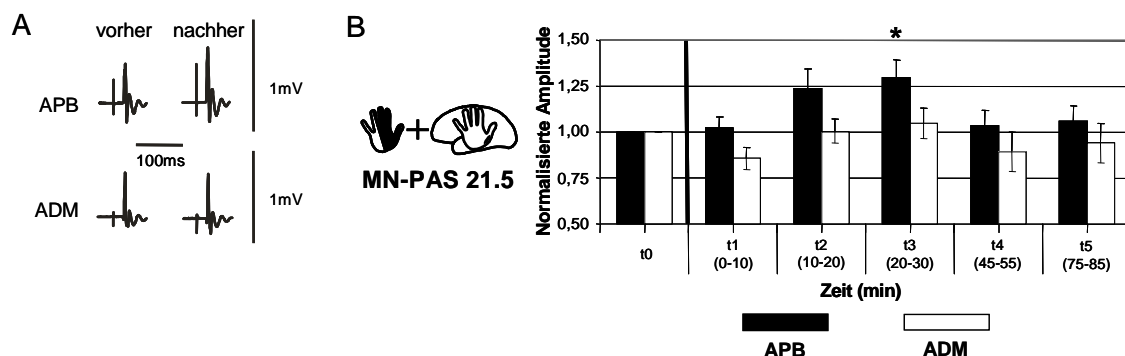


Abb. 6: *A* Repräsentatives Beispiel von MEPs einer **gesunden Kontrollperson** vor und nach PAS des N. medianus mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms (MN-PAS21.5). *B* Zeitabhängige Veränderungen der gemittelten MEP-Amplituden des homotopen APB (schwarz) und heterotopen ADM (weiß) bei den **gesunden Kontrollen** nach PAS des N. medianus mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms (MN-PAS21.5).

MN-PAS21.5 führte zu einem Anstieg der MEP-Amplituden des APB (Abb. 6). Dieser Anstieg war einige Minuten nach Beendigung der PAS21.5-Intervention zu verzeichnen und erreichte ein Maximum 20-30 min post interventionem. Die MEP-Amplituden des ADM blieben hingegen im Wesentlichen unverändert.

3.3.2 UN-PAS21.5

Ein prinzipiell gleiches Muster stellte sich nach UN-PAS21.5 dar (Abb. 7). Einige Minuten nach UN-PAS21.5 begannen die MEP-Amplituden des ADM anzusteigen und erreichten ihr Maximum 20 bis 55min nach der Intervention. Im Gegensatz dazu zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen der APB-Amplituden.

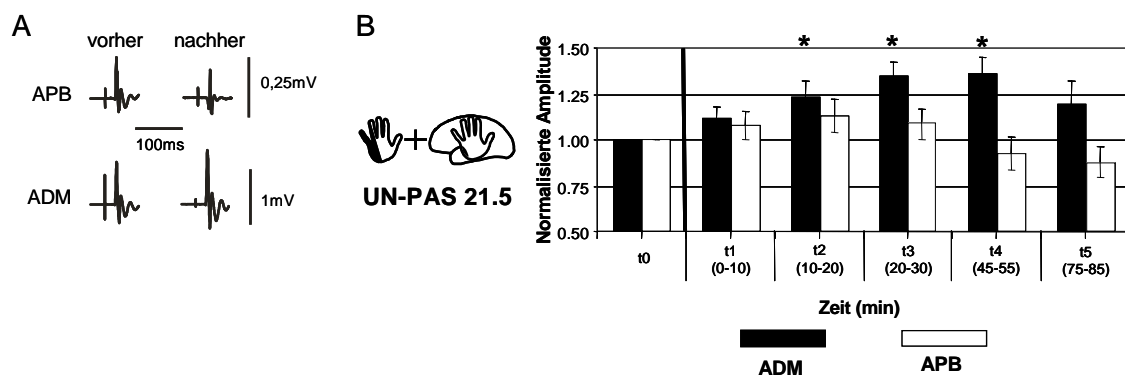


Abb. 7: **A** Repräsentatives Beispiel von MEPs einer **gesunden Kontrollperson** vor und nach PAS des *N. ulnaris* mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms (UN-PAS21.5). **B** Zeitabhängige Veränderungen der gemittelten MEP-Amplituden des homotopen ADM (schwarz) und heterotopen APB (weiß) bei den **gesunden Kontrollen** nach PAS des *N. ulnaris* mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms (UN-PAS21.5).

Die Varianzanalyse der gesamten Daten beider Interventionen mit Messwiederholung (ANOVA_{RM}) mit den Faktoren ZEIT (t0, t1,..., t5), NERV (MN, UN) und MUSKEL (APB, ADM) zeigte einen signifikanten Haupteffekt der ZEIT (F=5,626; P<0,000), sowie eine signifikante Interaktion von NERV * MUSKEL (F=16,541; P=0,003) und ZEIT * NERV * MUSKEL (F=4,329; P=0,003). Keine der anderen Hauptfaktoren und Interaktionen waren signifikant.

Die signifikante Tripelinteraktion ZEIT * NERV * MUSKEL legt nahe, dass der Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität nach PAS21.5 auf den Muskel beschränkt war, der jeweils topographisch kongruente („homotope“) Stimulation erhalten hatte. War im Gegensatz dazu die periphere Stimulation topographisch inkongruent („heterotop“), zeigte sich kein Effekt der PAS21.5-Intervention.

Post-hoc t-Tests ergaben, getrennt für beide Interventionen, einen signifikanten Anstieg der MEP-Amplituden des homotop stimulierten Muskels. MN-PAS21.5 führte zu einem

Anstieg der APB-Amplituden im Zeitintervall (Epoche) t3 (20-30 min) um $31 \pm 10\%$ ($P=0,005$) im Vergleich zum Ausgangswert (Abb. 6). Nach UN-PAS21.5 kam es zu einem signifikanten relativen Anstieg der ADM-Amplituden in den Epochen t2 ($24 \pm 9\%$; $P=0,013$), t3 ($36 \pm 8\%$; $P=0,001$) und t4 ($37 \pm 9\%$; $P=0,002$) (Abb. 7). Weder nach MN-PAS21.5 noch nach UN-PAS21.5 waren im heterotop konditionierten Muskel signifikante Veränderungen der aufgezeichneten MEP-Amplituden zu verzeichnen.

3.3.3 Gemeinsame Darstellung von MN- und UN-PAS21.5

Um die Analyse der Effekte von PAS21.5 zu vereinfachen und die statistische Aussagekraft zu erhöhen, wurden die Faktoren NERV und MUSKEL auf einen Faktor TOPO (von „Topographie“) mit den zwei Graden „homo“ und „hetero“ reduziert. Für „homo“ wurden die Ergebnisse der homotopen Konditionierung (APB-Amplituden mit MN-PAS21.5 und ADM-Amplituden mit UN.PAS21.5) betrachtet. Entsprechend wurden in „hetero“ die Ergebnisse der heterotopen Stimulation (ADM-Amplituden mit MN-PAS21.5 und APB-Amplituden mit UN-PAS21.5) zusammengefasst. Passend zu dieser Interpretation, ergab die ANOVA_{RM} (ZEIT(t0, t1,..., t5); TOPO(homo, hetero)) einen signifikanten Effekt von ZEIT ($F=6,004$; $P<0,001$), TOPO ($F=14,999$; $P=0,001$) und TIME * TOPO ($F=3,564$, $P=0,005$) (Abb. 8).

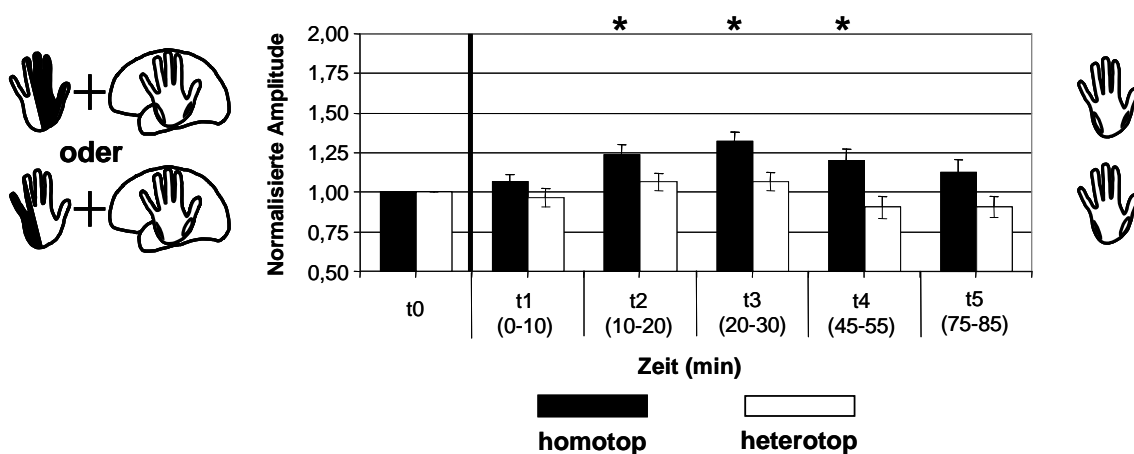


Abb. 8: Zeitabhängige Veränderungen der gemittelten MEP-Amplituden der homotopen Muskeln (APB in MN-PAS und ADM in UN-PAS, schwarz) und heterotopen Muskeln (ADM in MN-PAS und APB in UN-PAS, weiß) bei den **gesunden Kontrollen** nach PAS des N. medianus / N. ulnaris mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms.

Wurden post-hoc t-Tests über die zusammengefassten Daten gerechnet, ergab sich ein signifikanter fazilitierender Effekt auf den homotopen Muskel mit relativem Anstieg um $25 \pm 7\%$ ($P=0,001$) in der Epoche t2 (10-20min), $34 \pm 6\%$ ($P<0,001$) in t3 (20-30min) und $21 \pm 7\%$ ($P=0,006$) in t4 (45-55min). Im heterotopen Muskel konnte kein Effekt der assoziativen Paarstimulation beobachtet werden. Dementsprechend unterschieden sich homotoper und heterotoper Muskel signifikant in den Epochen t2 (10-20min; $P=0,012$), t3 (20-30min; $P=0,000$), t4 (45-55min; $P=0,001$) und t5 (75-85min; $P=0,005$).

3.4.Vergleich der PAS21.5-Effekte bei Schreibkrampf-Patienten und gesunden Kontrollen

Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Ausgangswerten (RMT, SI_{1mV} , perzeptive Schwellen für Nerv bzw. kutanen Reiz) und der Aufmerksamkeit zwischen Schreibkrampf-Patienten und gesunden Kontrollen (Tab. 2).

3.4.1 PAS21.5 bei Schreibkrampf-Patienten

MN-PAS21.5 oder UN-PAS21.5 führte bei den Dystonie-Patienten zu einem Anstieg der MEP-Amplituden in APB und ADM (Abb. 9 & 10).

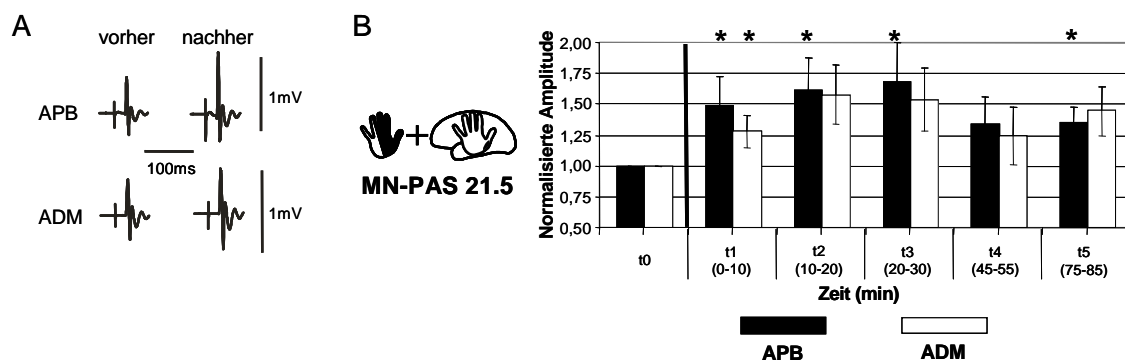


Abb. 9: *A* Repräsentatives Beispiel von MEPs eines **Schreibkrampf-Patienten** vor und nach PAS des *N. medianus* mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms (MN-PAS21.5). *B* Zeitabhängige Veränderungen der gemittelten MEP-Amplituden des homotopen APB (schwarz) und heterotopen ADM (weiß) bei den **Schreibkrampf-Patienten** nach PAS des *N. medianus* mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms (MN-PAS21.5).

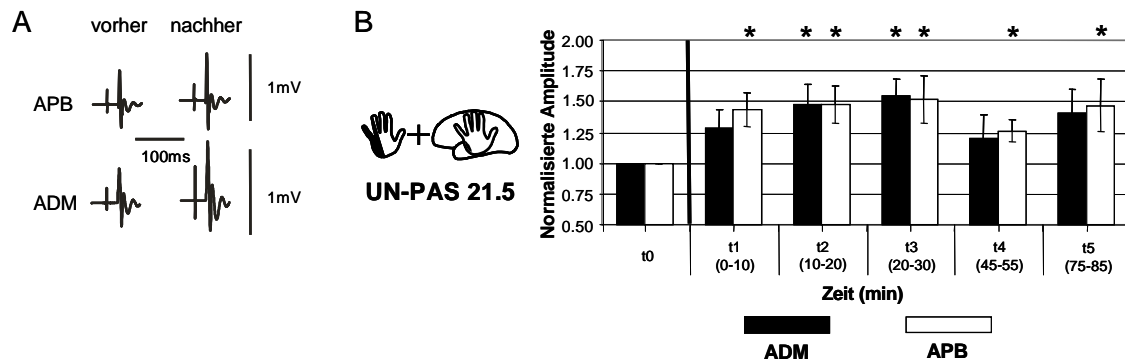


Abb.10: *A* Repräsentatives Beispiel von MEPs eines **Schreibkrampf-Patienten** vor und nach PAS des *N. ulnaris* mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms (UN-PAS21.5). *B* Zeitabhängige Veränderungen der gemittelten MEP-Amplituden des homotopen ADM (schwarz) und heterotopen APB (weiß) bei den **Schreibkrampf-Patienten** nach PAS des *N. ulnaris* mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms (UN-PAS21.5).

Die ANOVA_{RM} (ZEIT (t0, t1, ..., t5), NERV (MN, UN), MUSKEL (APB, ADM)) mit dem gesamten Datensatz aus beiden Interventionen zeigte nur einen signifikanten Effekt des Hauptfaktors ZEIT (F=8,231; P<0,001), während kein anderer Hauptfaktor oder Interaktion signifikant war. Insbesondere waren die Interaktionen NERV * MUSKEL (F=0,014; P=0,909) und ZEIT * NERV * MUSKEL (F=0,276; P=0,924) nicht signifikant.

Um den Vergleich mit den Beobachtungen bei den gesunden Kontrollen zu vereinfachen, wurden die Ergebnisse von MN-PAS21.5 und UN-PAS21.5 bei den Schreibkrampf-Patienten für weitere statistische Analysen zusammengefasst. ANOVA_{RM} (ZEIT (t0, t1,..., t5), TOPO (homo, hetero)) zeigte einen signifikanten Effekt von ZEIT (F=10,295; P<0,001), während TOPO (F=0,012; P=0,913) und die Interaktion ZEIT * TOPO (F=0,196; P=0,963) nicht signifikant waren. Die nicht signifikante ZEIT * TOPO Interaktion legt nahe, dass sich, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, der zeitabhängige Effekt der PAS21.5 Intervention nicht zwischen den Muskelrepräsentationen unterschied, die topographisch kongruente (homotope) oder inkongruente (heterotope) Stimulation erhielten. Die MEP-Amplituden, sowohl von APB als auch vom ADM, waren in allen Zeitintervallen nach PAS21.5 größer als der Ausgangswert (Abb. 11).

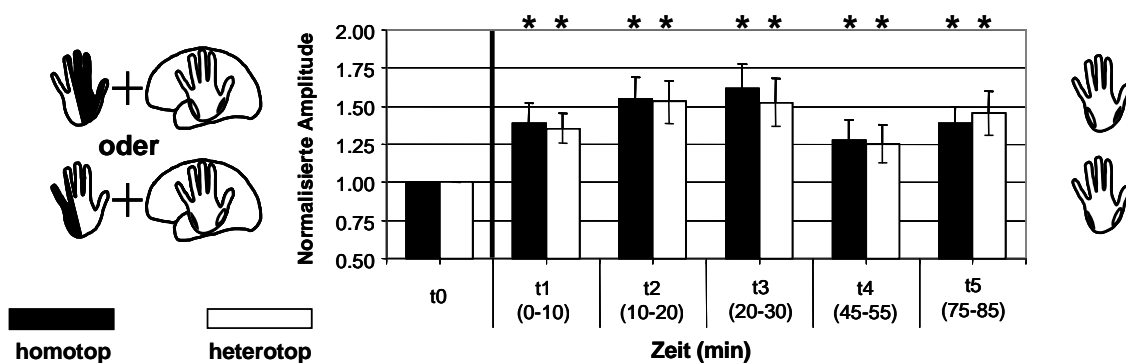


Abb. 11: Zeitabhängige Veränderungen der gemittelten MEP-Amplituden der homotopen Muskeln (APB in MN-PAS und ADM in UN-PAS, schwarz) und heterotopen Muskeln (ADM in MN-PAS und APB in UN-PAS, weiß) bei den **Schreibkrampf-Patienten** nach PAS des *N. medianus* / *N. ulnaris* mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms.

Post-hoc t-Tests zeigten im homotopen (t1 (0-10 min nach PAS21.5), $38 \pm 14\%$, $P=0,006$; t2 (10-20 min), $54 \pm 15\%$, $P=0,001$; t3 (20-30 min), $62 \pm 17\%$, $P=0,001$; t4 (45-55 min), $27 \pm 15\%$, $P=0,034$; t5 (75-85 min), $39 \pm 11\%$, $P=0,001$) und heterotopen Muskel (t1, $34 \pm 10\%$, $P=0,001$; t2, $51 \pm 14\%$, $P=0,001$; t3, $50 \pm 15\%$, $P=0,001$; t4, $23 \pm 11\%$, $P=0,023$; t5, $42 \pm 13\%$, $P=0,003$) zu allen Zeitpunkten einen Anstieg der MEP-Amplituden im Vergleich zum Ausgangswert. Entsprechend war mittels t-Test in keiner der Epochen ein signifikanter Unterschied zwischen homotopem und heterotopem Muskel zu ermitteln. Diese Beobachtung deutet daraufhin, dass der Anstieg der Exzitabilität früher einsetzt und länger anhält als bei den gesunden Kontrollen (siehe unten). Betrachtet man die Ergebnisse der Schreibkrampf-Patienten, die mit Botulinumtoxin behandelt wurden, getrennt von den unbehandelten Patienten, so ergeben sich keine offensichtlichen Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen (Daten nicht abgebildet).

3.4.2 Statistische Analyse

Um den Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und Schreibkrampf-Patienten zu untersuchen, wurde eine 3-faktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren ZEIT (t0, t1,..., t5), TOPO (homo, hetero) und GRUPPE (Kontrolle, SK) durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der gesunden Kontrollen, wurde ein ungesättigtes Modell verwendet, welches nur die Einflüsse des Faktors GRUPPE auf PAS21.5 induzierte Effekte testete.

Es wurde ein signifikanter Effekt für ZEIT * GRUPPE ($F=9,313$; $P<0,001$) gefunden, nicht aber für die Tripelinteraktion ZEIT * TOPO * GRUPPE ($F=0,939$; $P=0,507$).

Demnach weist die Analyse daraufhin, dass sich die zeitabhängige Veränderung der MEP-Amplituden zwischen Schreibkrampf-Patienten und gesunden Kontrollen unterscheidet. Post-hoc Analysen ergaben größere MEP-Amplituden bei Schreibkrampf-Patienten in allen Zeitintervallen nach der Intervention, abgesehen von der Epoche t4 (t1, $P<0,001$; t2, $P=0,001$; t3, $P=0,003$; t4, $P=0,053$; t5, $P<0,001$).

Da allerdings die Tripelinteraktion ZEIT * TOPO * GRUPPE nicht signifikant war, ist statistisch nicht belegt, dass der topographische Gradient von homotop und heterotop konditioniertem Muskel zeitabhängig zwischen Patienten und Kontrollen differiert.

3.5 Zeitlicher Verlauf der topographischen Spezifität

Es ist in Erwägung zu ziehen, dass sich die topographisch unterschiedliche Veränderung der Exzitabilität mit dem PAS-induzierten Anstieg der Exzitabilität vermischt hat.

Um den Zeitverlauf des topographischen Gradienten der PAS-induzierten Plastizität zu untersuchen, wurden die beiden PAS21.5-Experimente (MN-PAS21.5 und UN-PAS21.5) miteinander kombiniert. Dabei wurde das Verhältnis des homotop zum heterotop konditionierten Muskel berechnet und als Asymmetrie-Ratio der beiden aufgezeichneten Muskeln definiert. Es wurde eine ANOVA mit den Faktoren ZEIT (t0, t1,..., t5) und GRUPPE (Kontrolle, SK) gerechnet. Sie erbrachte einen signifikanten Effekt des Hauptfaktors ZEIT ($F=2,581$; $P=0,028$) und einen starken Trend der Interaktion ZEIT * GRUPPE ($F=2,172$; $P=0,059$) als Hinweis darauf, dass sich der topographische Gradient der Modulation von MEP-Amplituden in Abhängigkeit von der Zeit zwischen gesunden Kontrollen und Schreibkrampf-Patienten unterscheidet. Post-hoc Analysen zeigten, dass sich dieser Unterschied in den letzten Epochen t4 und t5 manifestiert (t4: $P=0,044$; t5: $P=0,018$), zu einem Zeitpunkt, an dem das Maximum der Exzitabilität bereits erreicht wurde (Abb. 12).

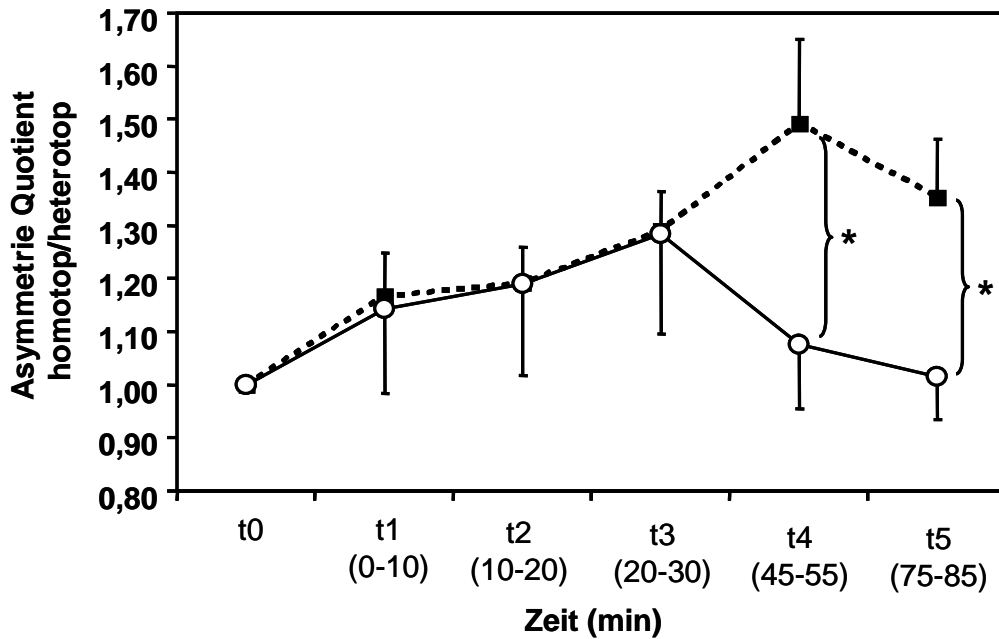


Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der topographischen Spezifität als Quotient aus homotopem und heterotopem Muskel bei PAS21.5 bei Schreibkrampf (durchgezogene Linie, Kreise) und gesunden Kontrollen (gestrichelte Linie, Vierecke, ausgefüllt=signifikant).

3.6 Vergleich des zeitlichen Exzitabilitätsverlaufs nach PAS bei gesunden Kontrollen und Schreibkrampf-Patienten

Wie bereits erwähnt, stiegen die MEP-Amplituden in der Patientengruppe früher an und blieben länger erhöht. Es wurde der relative Zeitverlauf der durch PAS-induzierten MEP-Amplituden zwischen Gesunden und Patienten verglichen, indem Anstieg und Abfall der MEP-Amplituden relativ zum Maximum des PAS21.5-induzierten Effektes betrachtet wurden (Abb. 13).

Errechnet man also den ersten Anstieg individuell als Überschreiten der Schwelle, z.B. 33% des individuellen Maximums und den Abfall als entsprechendes Unterschreiten dieser Schwelle und bildet anschließend die Mittelwerte von Anstieg, Abfall und Dauer, so zeigt sich in der Gruppe der Schreibkrampf-Patienten ein Anstieg nach $18,8 \pm 4,6$ min und ein Abfall unter diese Schwelle nach $89,5 \pm 7,2$ min. Bei den gesunden Kontrollen ergeben sich ähnliche Werte ($16,4 \pm 2,5$ min bzw. $91,9 \pm 7,4$ min). Gleichermäßen waren keine Unterschiede von Anstieg, Abfall und Dauer zwischen Gesunden und Schreibkrampf-Patienten nachweisbar, wenn die Schwelle bei 25% oder 50% des maximalen Anstiegs festgelegt wird (Daten nicht gezeigt).

Da die Zeitpunkte der relativen MEP-Amplitudenveränderungen in beiden Gruppen gleich war, könnte eine Störung der Steigerung der Plastizität ausreichen, um den Unterschied ihres zeitlichen Anstiegs und Abfalls zu erklären.

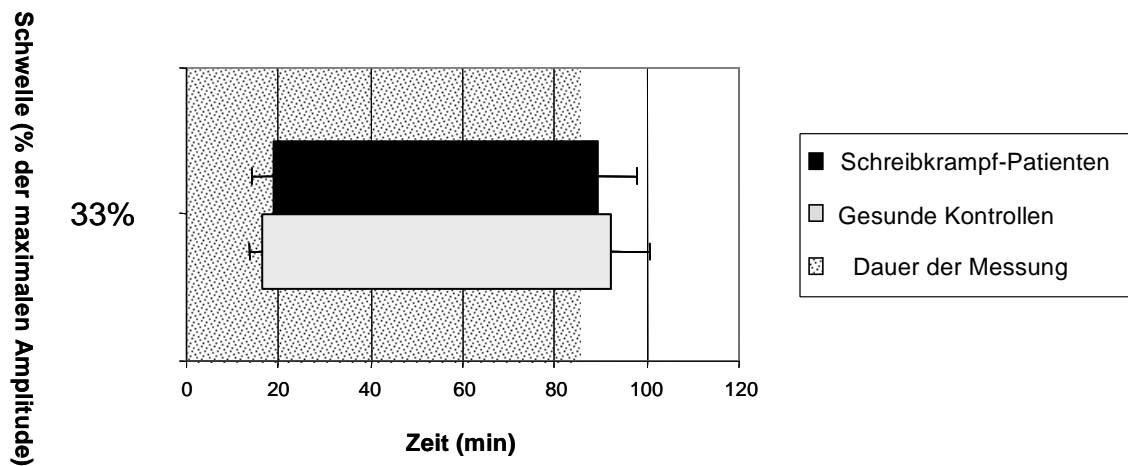


Abb. 13: Beginn, Dauer und Ende der Exzitabilitätssteigerung des homotopen Muskels bei Schreibrampf-Patienten (schwarz) und gesunden Kontrollen (grau) nach MN-PAS21.5 und UN-PAS21.5, definiert als Über- (Anstieg) und Unterschreiten (Abfall) der Schwelle definiert als 33% des maximalen individuellen Anstiegs.

3.7 PAS10-induzierte Effekte bei gesunden Kontrollen und Schreibkrampf-Patienten

3.7.1 PAS10 bei gesunden Kontrollen

In Abbildung 14 sind die Veränderungen der MEPs von APB und ADM im zeitlichen Verlauf nach assoziativer Paarstimulation des N. medianus bei einem Interstimulusintervall von 10ms dargestellt. Nach MN-PAS10 kam es bei den gesunden Kontrollen zu einem Abfall der MEP-Amplituden des homotopem APB, während die des heterotopem ADM anstiegen (Abb.14).

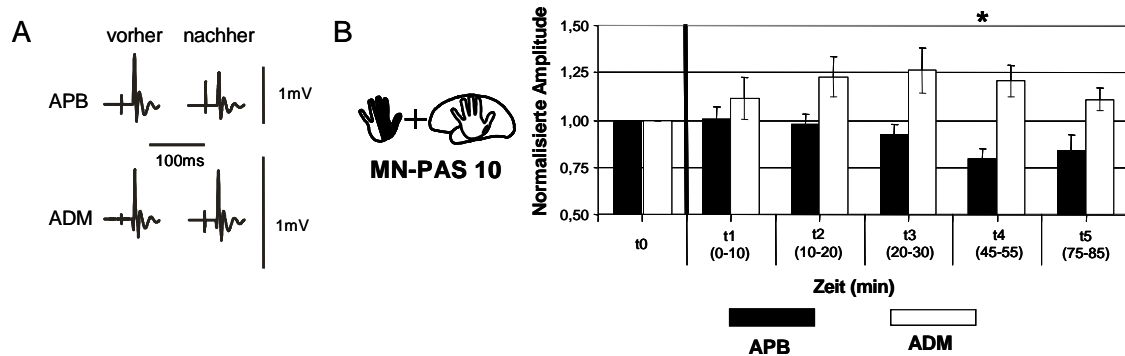


Abb. 14: *A* Repräsentatives Beispiel von MEPs einer **gesunden Kontrollperson** vor und nach PAS des N. medianus mit einem Interstimulusintervall von 10ms (MN-PAS10). *B* Zeitabhängige Veränderungen der gemittelten MEP-Amplituden des homotopem APB (schwarz) und heterotopem ADM (weiß) bei den **gesunden Kontrollen** nach PAS des N. medianus mit einem Interstimulusintervall von 10ms (MN-PAS10).

ANOVA_{RM} mit den Faktoren ZEIT (t0, t1, ..., t5) und TOPO (homo, hetero) zeigte einen signifikanten Effekt von TOPO (F=10,593; P=0,010) und ZEIT * TOPO (F=2,652; P=0,035), während ZEIT (F=1,900; P=0,113) nicht signifikant war.

Post-hoc t-Tests nach der Adjustiermethode der False Discovery Rate ermittelten eine signifikante Reduktion der APB-Amplitude auf $80 \pm 5\%$ 45-55min (t4) nach der MN-PAS10 Intervention (P=0,001), während in den ersten beiden postinterventionellen Intervallen keine Effekte im homotopem Muskel zu verzeichnen waren. Im ADM zeigten sich gegensinnige Effekte. Dort kam es nach PAS10 in allen Epochen zu einem relativen Anstieg von 13-29%, der allerdings nach der False Discovery Rate gerade nicht mehr signifikant war (t1, P=0,159; t2, P=0,026; t3, P=0,031; t4, P=0,016; t5, P=0,051).

3.7.2 PAS10 bei Schreibkrampf-Patienten

Abbildung 15 veranschaulicht die Effekte der assoziativen Paarstimulation des N. medianus mit 10ms Interstimulusintervall auf die Exzitabilität bei Patienten mit Schreibkrampf.

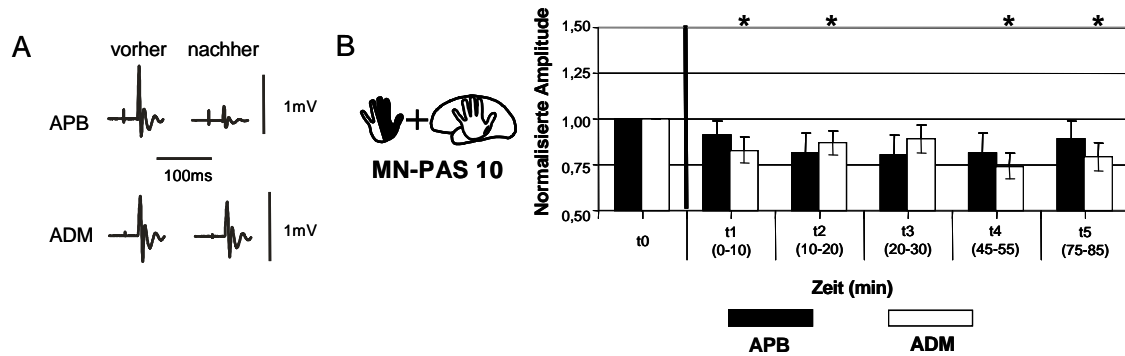


Abb. 15: *A* Repräsentatives Beispiel von MEPs eines **Schreibkrampf-Patienten** vor und nach PAS des N. medianus mit einem Interstimulusintervall von 10ms (MN-PAS10). *B* Zeitabhängige Veränderungen der gemittelten MEP-Amplituden des homotopen APB (schwarz) und heterotopen ADM (weiß) bei den **Schreibkrampf-Patienten** nach PAS des N. medianus mit einem Interstimulusintervall von 10ms (MN-PAS10).

Wie auch bei PAS21.5 zeigten sich hier unterschiedliche Muster. Durch MN-PAS10 kam es in allen Epochen nach Intervention zu einer Reduktion der MEP-Amplituden des homotop konditionierten APB und des heterotopen ADM.

ANOVA_{RM} mit den Faktoren ZEIT (t0, t1,..., t5) und TOPO (homo, hetero) zeigte einen signifikanten Effekt von ZEIT (F=4,587; P=0,002), wohingegen TOPO (F=0,042; P=0,8412) und ZEIT * TOPO (F=1,015; P=0,420) nicht signifikant waren. Die fehlende Signifikanz der ZEIT * TOPO Interaktion signalisiert bereits, dass die räumliche Spezifität des MN-PAS10 induzierten MEP-Abfalls aufgehoben war.

Im APB konnte in allen Zeitintervallen ein Abfall der MEPs (in t4 bis auf 80%) beobachtet werden, der allerdings (durch einen Ausreißer in der Messung) nur an der Grenze zur Signifikanz lag (t1, P=0,128; t2, P=0,058; t3, P=0,059; t4, P=0,066; t5, P=0,153). Auch im heterotopen ADM war eine Abnahme der Exzitabilität auf 89-74% zu verzeichnen (t1, P=0,017; t2, P=0,037; t3, P=0,081; t4, P=0,003; t5, P=0,011).

Wird nicht zwischen homo- und heterotopem Muskel unterschieden, so ergibt sich durch MN-PAS10 bei den Schreibkrampf-Patienten in allen Zeitintervallen eine

hochsignifikante Reduktion der MEP-Amplituden (t_1 , $P=0,009$; t_2 , $P=0,009$; t_3 , $P=0,016$; t_4 , $P=0,001$; t_5 , $P=0,010$).

3.7.3 Vergleich der PAS10-Effekte

Um den unterschiedlichen Effekt von MN-PAS10 auf gesunde Kontrollen und Schreibkrampf-Patienten statistisch zu untersuchen, wurde eine 3-faktorielle ANOVA mit den Faktoren ZEIT (t_0 , t_1, \dots, t_5), TOPO (homo, hetero) und GRUPPE (Kontrolle, SK) gerechnet. In Analogie zur Analyse bei PAS21.5 verwendeten wir ein ungesättigtes Modell, das nur die Effekte des Faktors GRUPPE auf PAS10-induzierte Effekte testete. Es offenbarte signifikante Interaktionen von ZEIT * GRUPPE ($F=3,880$; $P<0,001$) sowie ZEIT * TOPO * GRUPPE ($F=3,137$; $P<0,001$). Die letztgenannte Interaktion erbrachte den Nachweis, dass sich der topographische Gradient homotop und heterotop konditionierter Muskeln zeitabhängig zwischen Schreibkrampf-Patienten und gesunden Kontrollen unterscheidet. Ursache der signifikanten ZEIT * TOPO * GRUPPE Interaktion ist, dass die ADM-Amplituden bei den Schreibkrampf-Patienten deutlich kleiner waren als bei den gesunden Kontrollprobanden.

Betrachtet man die post-hoc Analysen (siehe oben) waren die ADM-Amplituden der Patienten in allen Epochen kleiner als die der Kontrollen (t_1 , $P=0,041$; t_2 , $P=0,008$; t_3 , $P=0,018$; t_4 , $P<0,001$; t_5 , $P=0,004$), während sich die APB-Amplituden in keiner Epoche signifikant unterschieden.

4. Diskussion

Mittels assoziativer Paarstimulation ist es möglich, bei Gesunden in kurzer Zeit eine funktionelle Reorganisation innerhalb des motorischen kortikospinalen Systems zu induzieren (Stefan et al., 2000). Die Messwerte vor und nach Intervention repräsentierten das Aktivierungsniveau des unter bestimmten Bedingungen stimulierten Areals, d.h. die Summe des Netzwerk-Ausgangs der jeweils aktivierten erregenden und inhibierenden Fasern. Wir konnten zeigen, dass sich das Muster der stimulationsinduzierten Reorganisation zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit fokaler Handdystonie unterscheidet. Unter Verwendung zweier Hebb'scher assoziativer Stimulationsprotokolle, für die gezeigt wurde, dass sie neuronale Plastizität unterschiedlicher Polarität induzieren, wiesen die Schreibkrampf-Patienten abnorme dynamische Veränderungen kortikospinaler Exzitabilität auf. Plastizität war verändert in Bezug auf ihre Größe bzw. Höhe, ihre zeitlichen Eigenschaften und ihre räumliche Organisation.

4.1 Neue Eigenschaften bidirektionaler PAS-induzierter Plastizität bei Gesunden

Wir bedienten uns eines modifizierten fazitätierenden PAS-Protokolls, das im Gegensatz zu vorher publizierten Protokollen, die ein Interstimulusintervall von 25ms verwendeten (Quartarone et al., 2003; Stefan et al., 2000), aus einem kürzeren Intervall von 21,5ms und doppelt so vielen Reizpaaren (180 versus 90) bestand. Durch dieses veränderte Protokoll kam es zu einer Reduktion des maximalen PAS-induzierten Anstiegs der Exzitabilität. Auf der anderen Seite wurde das Exzitabilitätsmaximum erst nach einer Latenz von ca. 30min. nach der PAS-Intervention erreicht und erlaubte somit, die Verlaufsdynamik kortikaler Exzitabilitätsveränderungen genauer zu untersuchen. Ähnliche Beobachtungen machten Morgante und Mitarbeiter, die sich des gleichen Interstimulusintervalls bedienten und einen verzögerten Anstieg der Exzitabilität feststellten (Morgante et al., 2006). Denkbar wäre, dass die verminderte Wirksamkeit des modifizierten fazitätierenden PAS-Protokolls zu einer Demaskierung der zeitlichen Veränderungen der Exzitabilität führt, die mit vorherigen Protokollen nicht zu erfassen war. Eine vergleichbare zeitliche Dynamik der Plastizität beschrieb Magee 1997 in

einem Tierexperiment, das assoziative LTP in hippocampalen Hirnschnitten untersuchte (Magee and Johnston, 1997). LTP als zugrunde liegender Mechanismus steht also im Einklang mit den zeitlichen Eigenschaften der PAS-induzierten Plastizität. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass Rückschlüsse von karthographischen Untersuchungen (sog. „Mapping“) PAS-induzierter kortikaler Exzitabilität auf zelluläre Phänomene wie LTP oder LTD aufgrund der non-invasiven Technik und fehlender in vivo Studien im Tiermodell nur begrenzt zulässig sind. So könnten neben LTP und LTD auch andere prä- oder postsynaptische Mechanismen synergistisch an Veränderungen von intrinsischer neuronaler Exzitabilität beteiligt sein (Daoudal and Debanne, 2003; Li et al., 2004; Zhang and Linden, 2003).

Unsere Studie zeigte zudem bisher unbekannt räumliche Eigenschaften PAS10-induzierter Plastizität bei gesunden Probanden. Bekannt ist, dass PAS10 zu einem Abfall der Exzitabilität im homotop stimulierten Muskel führt. Der Einfluss auf die Exzitabilität des heterotop konditionierten Muskel war in vorherigen Untersuchungen weniger stark ausgeprägt oder gar nicht vorhanden (Quartarone et al., 2003; Ridding and Taylor, 2001; Stefan et al., 2000), während wir einen Anstieg der MEPs vom heterotop stimulierten Muskel beobachteten (Abb.14). PAS10-induzierte Plastizität könnte demnach stärkere und qualitativ andersartige räumliche Eigenschaften als fazitätierende PAS-Protokolle haben.

Interessanterweise wurden in einer Untersuchung über die Mechanismen der Schmerzwahrnehmung ähnliche Beobachtungen gemacht. Hier waren die Areale Stimulation-induzierter LTD-ähnlicher Veränderungen der Schmerzwahrnehmung von heterosynaptischer LTP-ähnlicher Fazitätierung angrenzender Hautpartien umgeben (Klein et al., 2004). Stimulation-induzierte Depression von synaptischer Übertragung kann dementsprechend mit heterosynaptischer Verstärkung angrenzender Synapsen assoziiert sein (Royer and Pare, 2003). Unsere Ergebnisse sind also kompatibel mit der Hypothese, dass LTD-ähnliche Plastizität einen wichtigen Mechanismus räumlicher Organisation in Systemen mit Verhaltenskorrelaten wie z.B. der Motorik und der Schmerzwahrnehmung darstellt.

4.2 Verstärkte Zunahme von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten

Bereits Quartarone und Mitarbeiter hatten mit dem ursprünglich von Stefan und Mitarbeitern entwickelten PAS-Protokoll (ISI von 25ms und Stimulationsfrequenz von 0,05Hz) (Stefan et al., 2000) gezeigt, dass der fazilitierende Effekt auf TMS-evozierte MEPs des Zielmuskels bei Schreibkrampf-Patienten gesteigert war (Quartarone et al., 2003). Unsere Arbeit bestätigt diese Beobachtungen, ergänzt und erweitert aber die bisherigen Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Dystonie.

Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass das Ausmaß der Modulation kortikaler Exzitabilität durch Plastizität-induzierende Protokolle stark von der vorherigen synaptischen Aktivität der angesteuerten neuronalen Verbindungen abhängt. Zwei Gruppen konnten zeigen, dass die PAS-induzierte Steigerung kortikaler Exzitabilität im Anschluss an repetitive ballistische (Ziemann et al., 2004) oder dynamische (Stefan et al., 2006) Daumenbewegungen vorübergehend blockiert ist. Es ist daher denkbar, dass der gesteigerte fazilitierende Effekt PAS-induzierter Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten Folge einer verminderten Aktivität der betroffenen dystonen Hand vor Intervention ist. Dann wäre die fazilitierende PAS-induzierte Plastizität nicht krankhaft verändert, sondern könnte ausreichend durch eine aktivitätsabhängige laterale Verlagerung der Modifikationsschwelle („sliding threshold“) (Abraham and Tate, 1997; Bear et al., 1987; Bienenstock et al., 1982) zwischen fazilitierenden und supprimierenden Induktionsbedingungen erklärt werden. Dieser Mechanismus, der als homeostatische Plastizität oder Metaplastizität bezeichnet wurde (Abraham and Tate, 1997), dient dem Organismus dazu, die synaptische Effizienz im Gleichgewicht zu halten (Abbott and Nelson, 2000).

Wie bereits oben erwähnt, führt PAS10 zu LTD-ähnlicher Plastizität in gesunden Kontrollen (Wolters et al., 2003). Da LTD durch vorherige synaptische Inaktivität abnimmt, während die Bildung von LTP verstärkt ist (Kirkwood et al., 1996), müsste im Falle einer „sliding threshold“ (siehe oben) die Wirksamkeit von PAS vermindert sein. In unserer Studie war die PAS10-induzierte Reduktion der kortikalen Exzitabilität bei Schreibkrampf-Patienten jedoch größer als in der Kontrollgruppe (Abb. 14 bzw. 15). Selbst wenn nur der homotop konditionierte APB betrachtet wird, war der PAS10-

induzierte Abfall der Exzitabilität bei den Patienten zumindest nicht kleiner. Unsere Ergebnisse machen es folglich unwahrscheinlich, dass der gesteigerte fazilitierende Effekt von PAS21.5 (bzw. PAS25 bei Quartarone und Mitarbeitern) lediglich eine Folge der nicht registrierten Aktivierungsunterschiede im Kortex ist, also im Falle der Schreibkrampf-Patienten aus der Inaktivität der betroffenen Hand resultiert.

Aufmerksamkeit stellt einen starken Modulator der PAS-induzierten Plastizität dar (Stefan et al., 2004). Es wäre also denkbar, dass der größere fazilitierende PAS-Effekt bei Schreibkrampf-Patienten eine Folge gesteigerter Aufmerksamkeit auf die Zielhand ist. Diese Hypothese ist allerdings unwahrscheinlich, da die Aufmerksamkeit der Patienten der der Kontrollpersonen entsprach bzw. tendenziell schlechter war.

Die Tatsache, dass PAS10-induzierte Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten nicht reduziert war, legt also komplexere Veränderungen bei der Kontrolle von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität nahe (siehe unten). Zusammenfassend weisen unsere Beobachtungen darauf hin, dass PAS-induzierte LTP-ähnliche Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten tatsächlich verändert ist.

Unsere Beobachtung, dass die PAS10-induzierte Suppression kortikaler Exzitabilität in der Gruppe der Schreibkrampf-Patienten stärker ausgeprägt war, steht in Einklang mit der Mehrheit der bisherigen Studien. Es ist bekannt, dass repetitive TMS des prämotorischen Kortex mit einer Frequenz von 1Hz (1-Hz rTMS) die Aktivität sowohl im Stimulationsareal als auch im primär-motorischen Kortex und den supplementär-motorischen Arealen unterdrückt (Gerschlagler et al., 2001; Munchau et al., 2002). In Schreibkrampf-Patienten kam es nach rTMS zu einer größeren Reduktion der metabolischen Aktivität, gemessen mittels PET, als bei gesunden Kontrollen (Siebner et al., 2003). Theta-burst Stimulation, ein kürzlich eingeführtes repetitives TMS-Protokoll (Huang et al., 2005), reduzierte in ähnlicher Weise die kortikale Exzitabilität von Dystoniepatienten stärker als bei gesunden Probanden (Edwards et al., 2004). Zudem erhöhte die auf den primär-motorischen Kortex von Schreibkrampf-Patienten applizierte 1-Hz rTMS die (vorher gestörte) intrakortikale Inhibition, während sie in gesunden Kontrollen unverändert blieb (Siebner et al., 1999b). Wie bereits erwähnt, ähneln die physiologischen Eigenschaften von PAS10-induzierter Plastizität denen von

assoziativer LTD (Wolters et al., 2003). Demzufolge erhärtet unsere Untersuchung die Vermutung, dass die gesteigerte Reaktion von Schreibkrampf-Patienten auf Protokolle, die einen supprimierenden Effekt auf die Exzitabilität ausüben, auf einer Induktion von LTD basiert.

Eine einzige Studie an Schreibkrampf-Patienten berichtet von einer fehlenden Suppression kathodaler transkranieller Gleichstrom-Stimulation (cTDCS) auf kortikospinale Exzitabilität (Quartarone et al., 2005). cTDCS ist eine zuverlässige Methode, um in gesunden Kontrollen die Abnahme von MEP-Amplituden zu induzieren (Nitsche and Paulus, 2000). Da cTDCS höchstwahrscheinlich durch nicht-synaptische Effekte wirkt (Ardolino et al., 2005), spricht ihr fehlender supprimierender Effekt nicht gegen eine gesteigerte LTD-ähnliche synaptische Plastizität bei Dystoniepatienten.

Wie bereits erwähnt, erlaubte unser Protokoll zusätzlich zum Umfang der Modulation Aussagen über krankhafte Abweichungen im Verlauf PAS-induzierter Plastizität zu treffen. Bei Schreibkrampf-Patienten setzte der PAS21.5 Effekt auf die kortikale Exzitabilität früher ein und dauerte länger an als bei den gesunden Kontrollen (Abb.11). Diese Ergebnisse weisen auf eine gestörte Entwicklung bei der Bildung von Plastizität in Dystoniepatienten hin. Da die Geschwindigkeit des Anstiegs und des Abfalls relativ zum Maximum des PAS-induzierten Effekts unverändert blieb, (Abb. 13), könnten beide Störungen, also gesteigerter Anstieg und gestörte Dynamik synaptischer Plastizität, dieselbe pathologische Veränderung darstellen.

Kurz zusammengefasst, deuten unsere Ergebnisse auf eine Steigerung motorischer kortikaler Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten hin, die sowohl für LTP- als auch LTD-ähnliche Phänomene gilt (Abb. 16).

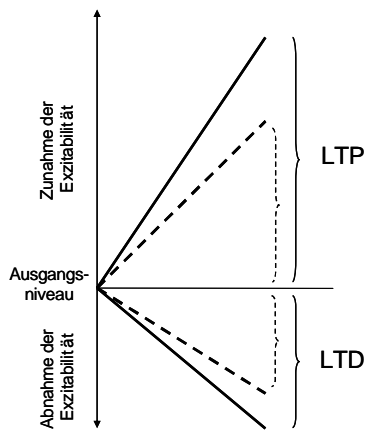


Abb. 16: Schematische Darstellung der gesteigerten Exzitabilitätsveränderungen durch LTP- bzw. LTD-induzierende Protokolle an der Hebb'schen Synapse bei Dystonie-Patienten (durchgezogene Linien) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (gestrichelte Linie).

4.3 Räumliche Desorganisation von LTP/LTD-ähnlicher Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten

Vorherige Studien (Quartarone et al., 2003; Ridding and Taylor, 2001; Stefan et al., 2000) an gesunden Kontrollen demonstrierten, dass assoziative Paarstimulation in hohem Maße auf die kortikale Zielrepräsentation, die doppelten kongruenten Input erhält, begrenzt ist. Im Gegensatz dazu zeigten Quartarone und Mitarbeiter bei Schreibkrampf-Patienten, dass PAS auch in benachbarten Muskelrepräsentationen zu gesteigerter Exzitabilität führt (Quartarone et al., 2003). Da auch in gesunden Kontrollen die räumliche Spezifität PAS-induzierter Plastizität (mit einem ISI von 25ms) nicht absolut ist (Quartarone et al., 2003; Stefan et al., 2000), bleibt unklar, ob der Verlust topographischer Spezifität, d.h. das Miteinbeziehen vom Zielmuskel entfernter Muskelrepräsentationen, ausreichend durch die allgemein erhöhte Exzitabilitätssteigerung erklärt ist. Unsere Studie macht deutlich, dass sich die topographische Organisation zwischen Patienten und Kontrollen bei beiden PAS-Protokollen unterscheidet.

Allerdings konnte die statistische Analyse mittels dreifaktorieller ANOVA wie in der Studie von Quartarone und Mitarbeitern (Quartarone et al., 2003) nicht beweisen, dass die topographische Desorganisation nach dem steigenden PAS21.5 Protokoll in Abhängigkeit des Gesundheitszustandes des Probanden variiert. Ursächlich könnte sein, dass sich Verlust des somatotopon Gradienten und verstärkte Steigerung der MEP-

Amplituden vermischen. Nur im PAS10-Protokoll, das LTD-ähnliche Plastizität induziert, zeigte die ANOVA einen Verlust somatotoper kortikaler Plastizität.

Wie bereits vorher beschrieben, nahmen bei den nicht-dystonen Probanden die MEP-Amplituden des homotop konditionierten APB Muskel ab, während die MEP-Antworten des heterop konditionierten ADM sogar anstiegen (Abb. 14). Dies könnte auf eine Kontrastverschärfung des benachbarten kortikalen Repräsentationsareals durch laterale Hemmung bzw. hier laterale Fazilitierung hinweisen (Hallett, 1998; Mink, 1996). Im Gegensatz dazu suppressierte PAS10 bei Schreibkrampf-Patienten die kortikale Exzitabilität in homotop und heterotop konditionierten Muskeln (Abb.15) und deutet damit mehr noch als das fazilitierende PAS21.5-Protokoll auf eine fehlende Fokussierung durch mangelnde räumliche Spezifität hin (Berardelli et al., 1998). Untersucht man die topographische Organisation im gesamten Datensatz beider PAS Protokolle, zeigten sich 45-85 min nach der PAS Intervention, d. h. nach dem maximalen (fazilitierenden bzw. supprimierenden) Effekt auf die Exzitabilität, Unterschiede in der Exzitabilitätsausdehnung (Abb. 12). Die somatotop Organisation LTD-ähnlicher Plastizität scheint also schwerwiegender als die der LTP-ähnlichen Plastizität gestört. Der Verlust der räumlichen Differenzierung ist dabei unabhängig von der Plastizitätssteigerung.

4.4 Zusammenhänge zwischen Eigenschaften der Dystonie und Abweichungen assoziativer Plastizität

Viele Parallelen suggerieren einen engen Zusammenhang zwischen abweichender PAS-induzierter Plastizität und Eigenschaften dystoner Bewegungsstörungen. Wir fanden heraus, dass neuronale Plastizität zur Entdifferenzierung von motorischen Repräsentationen führt. Miteinbeziehung (Overflow) von irrelevanten Muskeln, ein Kardinalkennzeichen fokaler Dystonien, könnte somit Folge pathologischer räumlicher Eigenschaften assoziativer Plastizität sein. Zusätzlich könnte der Verlust der räumlichen Differenzierung Bedeutung für die Progression der Dystonie auf benachbarte Körperregionen haben (Abb. 17).

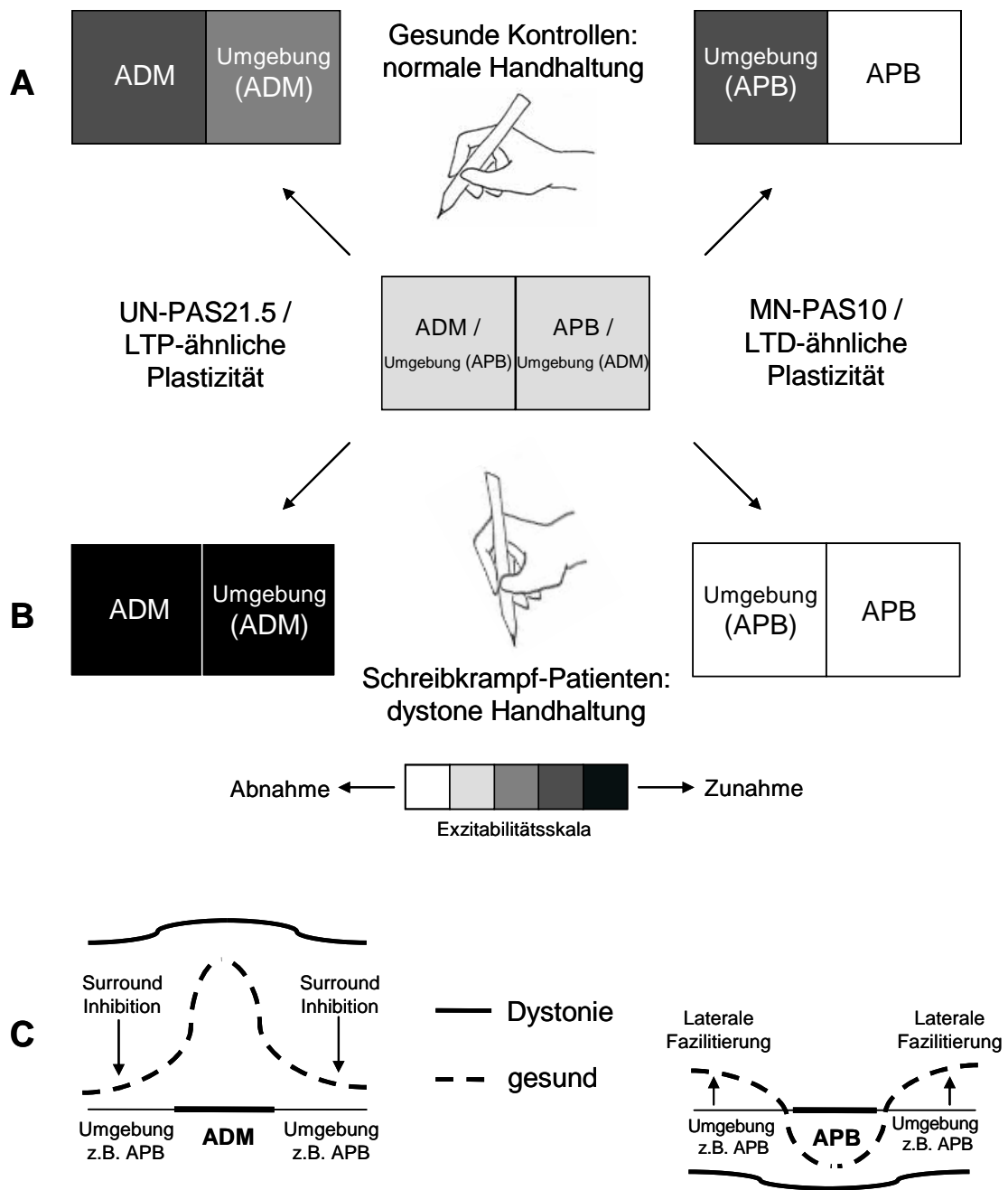


Abb.17: *A* Kontrastverschärfung durch LTP- und LTD-ähnliche Plastizität bei gesunden Kontrollen führt zu einer normalen Handhaltung z.B. beim Schreiben. *B* Fehlende Kontrastverschärfung durch LTP- und LTD-ähnliche Plastizität bei Dystonie-Patienten führt zu einer dystonen Handhaltung bei feinmotorischer Tätigkeit wie z.B. Schreiben. Die Stärke der Exzitabilität ist durch Graustufen gekennzeichnet. *C* Intakte Surround-Inhibition (Schema links) bzw. laterale Fazilitierung (Schema rechts) hat bei Gesunden (gestrichelte Linie) eine Fokussierung auf den Zielmuskel zur Folge. Bei Dystonie (durchgezogene Linie) sind diese Mechanismen nur ungenügend ausgeprägt.

Im sensorischen System ist LTD fundamental, um die kortikale Empfindlichkeit gegenüber (bewegungs-)irrelevanten sensorischen Stimuli zu reduzieren (Allen et al., 2003). Da für die PAS10-induzierte Plastizität ein stärkerer Verlust an räumlicher Differenzierung besteht, könnte die gestörte Fokazität LTD-ähnlicher Plastizität einen größeren Effekt auf motorisches Verhalten haben als die Störung ihres LTP-ähnlichen Gegenparts. Vorherige Arbeiten haben gezeigt (Stefan et al., 2006; Ziemann et al., 2004), dass die Art der Plastizität, die durch PAS untersucht wird, eng mit neuronalen Mechanismen bei motorischem Lernen repetitiver Bewegungen verknüpft ist. Defekte solcher Mechanismen könnten also mit der Tatsache in Zusammenhang stehen, dass fokale Dystonien häufig im Rahmen intensiver Übung entstehen. Während es durch positives Lernen zu einer verbesserten Effizienz und Qualität der Zielbewegung kommt, führte vermehrte Übung bei Patienten mit fokaler Handdystonie zur Reduktion der Bewegungsqualität und -effizienz sowie zu übermäßiger Ermüdung. Somit ergibt sich ein Teufelskreis aus negativer kompensatorischer Fehlhaltung, zunehmender Muskelspannung und intensivierter Übung (Byl, 2004).

Das experimentelle Design der PAS beinhaltet die Aktivität somatosensorischer Afferenzen und intrakortikaler neuronaler Schaltkreise. Diese kombinierte Aktivierung ist deshalb so wichtig, weil Dystonien als motorische Funktionsstörungen Folge von Störungen des sensorischen Inputs sein können, so z. B. nach Nervenläsionen und schmerzhaften Traumen (Chen et al., 2002; Flor et al., 1995). Nimmt man eine ausschließlich somatosensorische Genese der Dystonie an (Hallett, 1995), muss postuliert werden, dass die motorische Repräsentation einen passiven Spiegel des somatosensorischen Systems darstellt. Eine solche Hypothese erscheint in Anbetracht der schweren Desorganisation innerhalb des motorischen Systems bei Dystonie-Patienten unwahrscheinlich. Andererseits ist kaum vorzustellen, dass somatosensorische Störungen ohne Bedeutung für die Entstehung von Dystonien sind. Jede Theorie über die Pathophysiologie der Dystonie ist daher lückenhaft, wenn nicht sowohl motorische als auch somatosensorische Fehlfunktionen in Betracht gezogen werden. Die Bildung motorischer Repräsentationen ist eine Konsequenz des Lernens und dabei abhängig von einem intakten somatosensorischen System (Pavrides et al., 1993) und intakter Somatotopie (Singh and Scott, 2003). Eine gestörte somatotopie Zuordnung und eine

gesteigerte Plastizität, wie sie in unseren Experimenten bei Dystonien beobachtet wurde (siehe oben), kann dabei zu pathologischen sensomotorischen Repräsentationen führen. Pathologisch gesteigerte neuronale Plastizität bei Dystonie beinhaltet auch, dass sich neue und möglicherweise fehlerhafte motorische Repräsentationen und Engramme zu schnell ausbilden können (Blake et al., 2002). Da es bei Schreibkrampf-Patienten später als bei Gesunden zu einer Abnahme der Plastizität kommt, besteht die Gefahr, dass sich motorische Muster stabilisieren, lange nachdem die Bewegung beendet wurde. Normale Übungsintensität oder Bewegungswiederholungen bzw. normaler sensibler Input im PAS-Modell könnten also bei Patienten mit fokaler Handdystonie bzw. prädisponierten Personen zu gestörtem motorischen Output führen und letztendlich zur Dedifferenzierung der entsprechenden Areale im Kortex beitragen (siehe unten). Damit ließen sich auch die Fälle von Schreibkrampf erklären, bei denen in der Vorgeschichte keine intensive Schreib- bzw. andere repetitive feinmotorische Tätigkeit eruierbar war. Diese Überlegungen machen deutlich, dass korrekte motorische Organisation durch Störungen der zeitlichen und räumlichen Eigenschaften von Plastizität gefährdet ist.

Auch wenn letztlich nicht geklärt werden konnte, ob die Veränderungen der Plastizität primär oder sekundär waren, weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass gestörte Plastizität eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Dystonien einnimmt und deren klinische Eigenschaften erklären kann.

4.5 Steht gestörte neuronale Plastizität im Zusammenhang mit vorher identifizierten Abnormalitäten neuronaler Inhibition?

Die Frage, warum die normalen Grenzen neuronaler Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten überschritten werden, bleibt weiter unbeantwortet. Da unser Protokoll die Aktivierung einer afferenten somatosensorischen Leitungsbahn mit einer externen Aktivierung des Motorkortex verbindet, könnte die räumliche Abnormalität der PAS-induzierten Plastizität auf einer Störung neuronaler Prozesse vor oder innerhalb des Motorkortex beruhen. Tatsächlich haben vorherige Untersuchungen an Dystonie-Patienten Anhalt für eine räumliche Dedifferenzierung der somatosensiblen (Bara-Jimenez et al., 1998; Elbert et al., 1998; Tinazzi et al., 2000) und der motorischen Repräsentation (Garraux et al., 2004) bzw. eine Störung der sensomotorischen

Integration ergeben (Abbruzzese et al., 2001; Bertolasi et al., 2003; Tamburin et al., 2002). Diese Fehlfunktionen könnten einen prädisponierenden (intrinsischen) Faktor für die Entwicklung von Dystonien darstellen, die sich bei Eintreten zusätzlicher Faktoren wie z.B. repetitiver Handbewegungen (extrinsischer Faktor) klinisch manifestieren (Hallett, 2002; Tamburin et al., 2002). Somatosensible Dedifferenzierung könnte zwar zum Verlust der räumlichen Differenzierung im Motorkortex beitragen, erklärt aber nicht zwanglos die gesteigerte motorische Plastizität. Denkbar wäre es, dass repetitive Bewegungen direkt zu plastischen Veränderungen des sensorischen und motorischen Kortex führen (Hallett, 2002).

Es lässt sich weiter spekulieren, ob räumliche Dedifferenzierung und gesteigerte Plastizität mit krankhaften Veränderungen der neuronalen Inhibition verknüpft sind, die vorher im motorischen und somatosensorischen System identifiziert wurden (Hallett, 2004). Dabei bleibt unklar, ob die defekte Inhibition innerhalb des sensorischen Systems Ursache oder Folge der reduzierten Hemmung innerhalb des motorischen Systems ist. Fraglich ist, ob gestörter somatosensorischer Input zu gestörtem motorischen Output führt oder ob gestörter motorischer Output das somatosensorische System beeinflusst und zu subtilen sensorischen Symptomen führt (Tinazzi et al., 2003). Entsprechend dieser Hypothese würde defekte Inhibition nicht alleine, sondern nur aufgrund ihres Effektes auf synaptische Plastizität zu einem dystonen Phänotyp führen. Lokale GABA-erge Inhibition hat eine entscheidende Bedeutung für die Fokussierung LTD-abhängiger Plastizität (Foeller and Feldman, 2004). Die räumliche Störung der Expression bzw. Bildung LTD-ähnlicher Plastizität kann daher gut durch fehlerhafte neuronale Inhibition erklärt werden. Außerdem leistet GABA-erge Inhibition einen Beitrag zur Bildung von LTP im somatosensorischen (Dykes, 1997) und motorischen Kortex (Hess et al., 1996). In Tiermodellen der Dystonie war defiziente striatale GABA-erge Inhibition (Gernert et al., 2000) assoziiert mit verstärkter LTP-Bildung (Kohling et al., 2004). Deshalb ist denkbar, dass eine Steigerung PAS-induzierter LTP-ähnlicher Plastizität in Dystonien durch neuronale Disinhibition begünstigt wird. Diese Überlegungen würden erklären, warum intensiver (berufsbezogener) Handgebrauch, der mit kortikaler Disinhibition (Floyer-Lea et al., 2006) und mit repetitiver afferenter Stimulation verknüpft ist, einen Risikofaktor für die Entwicklung von Dystonien darstellt (Byl et al., 1997; Byl et al., 1996).

4.6 Therapeutische Schlussfolgerungen

Unsere Überlegungen suggerieren, dass pharmakologisch gesteigerte Inhibition ein rationaler Annäherungsversuch zur Behandlung von Dystonien ist. Passend dazu könnte dem positiven Effekt von Tiagabin, einem GABA-Wiederaufnahmehemmer, im Tiermodell der Dystonie (Kreil and Richter, 2005) eine Interaktion mit Mechanismen der Neuroplastizität zugrunde liegen.

Ein weiterer Therapieansatz wäre es, motorische Repräsentationen durch intensives Üben (Wiedererlernen) oder durch therapeutische interventionelle Stimulation zu normalisieren. Vorherige Untersuchungen zeigen allerdings, dass motorisches Training nur zu einer leichten Reduktion dystoner Symptome beiträgt, ohne die gestörte motorische Repräsentation rückgängig zu machen (Zeuner et al., 2005). Ruhigstellung bzw. Training des sensorischen Input waren weitaus effektiver in der Behandlung von Dystonien. So führten Immobilisation der Hand (Priori et al., 2001) und sensorisches Training nicht nur zu einem Rückgang der Symptomatik (Candia et al., 2002; Zeuner et al., 2002), der in der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr nachweisbar blieb (Zeuner and Hallett, 2003), sondern auch über Mechanismen der Plastizität zu Veränderungen der kortikalen Repräsentation (Candia et al., 2003). Umgekehrt könnte ein Trickmanöver durch zusätzlichen sensiblen Reiz, ähnlich wie bei der zervikalen Dystonie, das Ungleichgewicht zwischen sensorischem Input und motorischen Output bei Patienten mit fokaler Handdystonie überwinden (Murase et al., 2000).

Im Gegensatz zu diesen Veränderungen auf Verhaltensebene konnten Siebner und Mitarbeiter durch Steigerung der unzureichenden intrakortikalen Inhibition mittels rTMS zumindest eine zeitweilige Verbesserung der klinischen Symptomatik erreichen (Siebner et al., 1999a; Siebner et al., 1999b). Die hier verwendete assoziative Paarstimulation könnte in Kombination mit verhaltensmodifizierenden Strategien einen weiteren Ansatz darstellen, Veränderungen kortikaler Repräsentationen therapeutisch zu nutzen.

4.7 Veränderungen des Kortex der nicht-dystonen Extremität

In vorherigen Studien an Dystoniepatienten wurden auch auf der nicht betroffenen Seite Veränderungen des sensiblen (Garraux et al., 2004) und motorischen Kortex mit zum Teil vergrößerten und verschobenen Repräsentationen der Hand (Byrnes et al., 1998) beobachtet. Während die sensomotorische Integration der nicht-dystonen Extremität ähnlich wie auf der betroffenen Seite gestört war (Tamburin et al., 2002), blieb die verminderte Inhibition auf die symptomatische Hand beschränkt (Chen et al., 1997)

Vorläufige Ergebnisse aus unserem Labor deuten ebenso darauf hin, dass die PAS-induzierte Plastizität bei Dystonie-Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden auch an der nicht betroffenen Hand vermindert ist (Schramm et al., 2005). Interessanterweise war die durch theta-burst Stimulation induzierbare motorische kortikale Plastizität bei asymptomatischen Trägern einer Dystonie-prädisponierenden Genmutation ebenfalls reduziert (Edwards et al., 2004) (*siehe jedoch (Candia et al., 2003; Ghilardi et al., 2003)*), während sie bei symptomatischen Patienten, wie in unseren Experimenten, gesteigert war (Edwards et al., 2004). Wenngleich diese Beobachtungen einen indirekten Nachweis für die pathogenetische Rolle gesteigerter Plastizität bei Dystonien erbringen, machen sie deutlich, dass Plastizität adaptiv moduliert werden kann.

4.8 Gestörte Plastizität bei anderen Erkrankungen und Ausblick

Auch wenn zukünftige Studien zeigen sollten, dass gestörte Plastizität nicht primär zur Entwicklung von Dystonien beiträgt, sondern nur sekundär als Folge der Erkrankung entsteht, ist davon auszugehen, dass Plastizität unabhängig von ihrer Genese zur Etablierung von pathologischen Bewegungsrepräsentationen beiträgt.

Veränderungen der kortikalen Plastizität als wesentlicher Pathomechanismus werden nicht nur für die Gruppe der Dystonien diskutiert, sondern finden sich auch bei anderen Erkrankungen. So könnte reduzierte Plastizität bei Parkinson-Patienten mitverantwortlich für deren Unterbeweglichkeit sein (Morgante et al., 2006; Ueki et al., 2006). Es ist denkbar, dass der gestörte dopaminerge Stoffwechsel, der manchen Dystonieformen wie dem M. Parkinson zugrunde liegt, zu gestörter Plastizität führt. Gedächtnisstörungen bei M. Alzheimer, einer weiteren neurodegenerativen Erkrankung,

könnten ebenfalls auf pathologische Plastizitätsvorgänge zurückzuführen sein (Small, 2004).

Einige Gruppen postulieren, dass abnorme Empfindungsstörungen wie der Phantomschmerz (Elbert and Rockstroh, 2004; Karl et al., 2001), der zentrale Schmerz (Zhuo, 2005) und der Tinnitus (Jastreboff and Hazell, 2004) als „auditives Phantomphänomen“ (Muhl nickel et al., 1998) ebenso in Zusammenhang mit maladaptiver neuronaler Plastizität stehen. Auch in der Psychiatrie gewinnt neuronale Plastizität an Bedeutung (Peled, 2005), und könnte für die Pathogenese der Schizophrenie (Gisabella et al., 2005) oder affektiver Störungen (Rainnie et al., 2004) von Wichtigkeit sein. Das Gilles-de-la-Tourette Syndrom (Ziemann et al., 1997) und Chorea Huntington (Mazarakis et al., 2005), Krankheiten mit motorischen, kognitiven und psychiatrischen Symptomen stellen möglicherweise ein Bindeglied zwischen gestörter Plastizität bei Bewegungsstörungen und psychiatrischen Erkrankungen dar.

Unsere Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung dieses Konzeptes im motorischen System und unterstreichen, dass neuronale Plastizität nur dann vorteilhaft ist, wenn sie innerhalb sinnvoller Grenzen gehalten wird (Quartarone et al., 2006). Es ist anzunehmen, dass auch in Zukunft kein einfacher Pathomechanismus die „idiopathische“ Genese von Bewegungsstörungen und insbesondere der Dystonie erklären wird, sondern ein komplexes Netzwerk unterschiedlicher Komponenten und Faktoren der Erkrankung zugrunde liegt. Es wird sich zeigen, inwieweit sich unser Modell der maladaptiven Plastizität als pathophysiologisches Modell der Dystonie und anderer Erkrankungen etabliert und sich darin zukünftige histopathologische, biochemische, radiologische oder nuklearmedizinische Studien integrieren lassen. Mit der aktuellen Studie konnte zumindest ein kleiner Schritt dazu beigetragen werden, Licht hinter die Kulissen dieser erstmals 1911 beschriebenen „eigenartigen Krampfkrankheit“ (Oppenheim, 1911) zu bringen. Insbesondere für die betroffenen Patienten bleibt zu hoffen, dass aus diesen Erkenntnissen weitere therapeutische Konzepte gewonnen werden können.

5. Zusammenfassung

Der Schreibkrampf ist eine Form der fokalen Handdystonie, die durch anhaltende, unwillkürliche Verkrampfung der Hand beim Schreiben gekennzeichnet ist und zu unnatürlicher, zum Teil statischer und schmerzhafter Handhaltung führt. Bei prädisponierten Personen kann dieser nach exzessiver Wiederholung von stereotypen Bewegungen auftreten. Bewegungen und sensible Stimulation führen durch Mechanismen neuronaler Plastizität zu dynamischer Modulation sensibler und motorischer kortikaler Repräsentationen. Wird neuronale Plastizität nicht in natürlichen Grenzen gehalten, kann es zu veränderten, entdifferenzierten neuronalen Repräsentationen wie sie bei fokaler Handdystonie gefunden werden, führen. Zelluläre Kandidatenmechanismen für die Bildung neuronaler Engramme sind die Langzeitpotenzierung und –depression (LTP / LTD) neuronaler Synapsen.

Wir verwendeten die als ein Modell für assoziative LTP und LTD beim Menschen entwickelte assoziative Paarstimulation (PAS). Mit dieser Methode untersuchten wir die zeitlichen und räumlichen Eigenschaften neuronaler Plastizität des Motorkortex bei Schreibkrampf-Patienten. Eine niederfrequente elektrische Stimulation eines peripheren Nerven (N. medianus (MN) oder N. ulnaris (UN)) wurde wiederholt (0,1Hz, 180 Reizpaare) mit einer transkraniellen Magnetstimulation (TMS) über dem homotopen kontralateralen Motorkortex mit einem Zeitintervall von 21,5ms (MN-PAS21.5; UN-PAS21.5) oder 10ms (MN-PAS10) kombiniert. Bei MN-PAS21.5 und MN-PAS10 wurde die optimale Spulenposition so gewählt, dass das magnetisch evozierte motorische Potential (MEP) im kontralateralen M. abductor pollicis brevis (APB) eine maximale Größe annahm, für UN-PAS21.5 wurde die Spule über dem "Hotspot" des M. abductor digiti minimi (ADM) platziert. Zehn Schreibkrampf-Patienten (Alter 39±9 Jahre; Mittelwert±Standardabweichung) und 10 gesunde bezüglich Alter und Geschlecht angepasste Probanden wurden untersucht. Veränderungen der Exzitabilität wurden mittels TMS bis zu 85 min nach der jeweiligen Intervention gemessen.

Nach MN-PAS21.5 oder UN-PAS21.5 stieg die Amplitude der MEPs bei den gesunden Probanden nur in den Muskeln, die homotope externe PAS Stimulation erhalten hatten (APB Zielmuskel für MN; ADM für UN), nicht aber in Muskeln, die nicht homotop stimuliert worden waren. Im Gegensatz dazu stiegen bei Schreibkrampf-Patienten nach

MN-PAS21.5 oder UN-PAS21.5 die Amplituden der APB und ADM-MEPs unabhängig von dem Ort der peripheren oder zentralen Stimulation. Bei Schreibkrampf-Patienten war eine frühere, stärkere und längere Zunahme der kortikalen Exzitabilität im Vergleich zu den Kontrollen zu verzeichnen. Qualitativ ähnliche Beobachtungen konnten in umgekehrtem Sinne (frühere und längere Abnahme der Exzitabilität im homo- und heterotopen Muskel) nach MN-PAS10 gemacht werden.

LTP- und LTD-ähnliche Plastizität ist bei Schreibkrampf-Patienten demnach gesteigert und die normale strenge topographische Spezifität PAS-induzierter Plastizität aufgehoben. Diese maladaptive Plastizität könnte ein Bindeglied zwischen repetitiven Bewegungen und gestörter sensomotorischer Repräsentation darstellen, damit zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der Dystonie beitragen und letztendlich mögliche therapeutische Konsequenzen implizieren.

Abkürzungen

ADM	M. abductor digiti minimi
ANOVA _{RM}	Varianzanalysen mit Messwiederholung („repeated measures analysis of variance“)
APB	M. abductor pollicis brevis
Botox	Botulinumtoxin
cTDCS	Kathodale transkranielle Gleichstrom-Stimulation („cathodal transcranial direct current stimulation“)
CTRL	Gesunde Kontrollen
EMG	Elektromyogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
GABA	γ -Amino-Buttersäure
Hetero	Heterotoper Muskel
Homo	Homotoper Muskel
ISI	Interstimulusintervall
LTD	Langzeitdepression („Long-term depression“)
LTP	Langzeitpotenzierung („Long-term potentiation“)
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MRT	Kernspintomographie
MN-PAS10	Assoziative Paarstimulation des N. medianus mit einem Interstimulusintervall von 10ms
MN-PAS21.5	Assoziative Paarstimulation des N. medianus mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoff
P	Ergebnis der post-hoc Analyse mittels t-Test
PAS	Assoziative Paarstimulation („Paired associative Stimulation“)
PAS 25	Assoziative Paarstimulation mit einem Interstimulusintervall von 25ms
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

%MSO	Prozent des maximalen Stimulatoroutputs
RMT	Motorische Ruheschwelle („resting motor threshold“)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnestimulation
SA	Standardabweichung
SI _{1mV}	Stimulationsintensität um ein MEP von ca. 1mV Amplitude auszulösen
SK	Schreibkrampf
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Teststimulus
UN-PAS21.5	Assoziative Paarstimulation des N. ulnaris mit einem Interstimulusintervall von 21,5ms

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abb. 1: Einteilung der Dystonien
- Abb. 2: Typische Handstellung bei Schreibkrampf
- Tab. 1: Demographische und klinische Daten der Patienten und Kontrollen
- Abb. 3: Prinzip der assoziativen Paarstimulation
- Abb. 4: MN-PAS21.5 bzw. MN-PAS10
- Abb. 5 : UN-PAS 21,5
- Tab. 2: Ausgangswerte und Aufmerksamkeit der Patienten und gesunden Kontrollen
- Abb. 6a: MN-PAS21.5 Rohdaten Kontrolle
- Abb. 6b: MN-PAS21.5 Zeitverlauf der normalisierten Daten
- Abb. 7a: UN-PAS21.5 Rohdaten Kontrolle
- Abb. 7b: UN-PAS21.5 Zeitverlauf der normalisierten Daten
- Abb. 8: PAS21.5 homo vs. hetero Zeitverlauf der normalisierten Daten Kontrolle
- Abb. 9a: MN-PAS21.5 Rohdaten SK
- Abb. 9b: MN-PAS21.5 Zeitverlauf der normalisierten Daten SK
- Abb. 10a: UN-PAS21.5 Rohdaten SK
- Abb. 10b: UN-PAS21.5 Zeitverlauf der normalisierten Daten SK
- Abb. 11: PAS21.5 homo vs. hetero Zeitverlauf der normalisierten Daten SK
- Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der topographischen Spezifität
- Abb. 13: Beginn, Dauer und Ende der Exzitabilitätssteigerung
- Abb. 14a: MN-PAS10 Rohdaten Kontrolle
- Abb. 14b: MN-PAS10 Kontrolle
- Abb. 15a: MN-PAS10 Rohdaten SK
- Abb. 15b: MN-PAS10 Zeitverlauf der normalisierten Daten – SK
- Abb. 16: Schematische Darstellung der gesteigerten Exzitabilitätsveränderungen durch LTP- bzw. LTD-induzierende Protokolle an der Hebb'schen Synapse
- Abb. 17: Schematische Darstellung der gestörten Kontrastverschärfung bei LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität durch ungenügende Surround-Inhibition bzw. laterale Fazilitierung bei Dystonie-Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen

Literaturverzeichnis

- Abbott LF, Nelson SB. Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci* 2000; 3 Suppl: 1178-83.
- Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 2001; 124: 537-45.
- Abraham WC, Tate WP. Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 303-23.
- Allen CB, Celikel T, Feldman DE. Long-term depression induced by sensory deprivation during cortical map plasticity in vivo. *Nat Neurosci* 2003; 6: 291-9.
- Andersen P, Soleng AF. Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 26: 353-9.
- Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005; 568: 653-63.
- Asanuma H, Pavlides C. Neurobiological basis of motor learning in mammals. *Neuroreport* 1997; 8: I-VI.
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 1998; 44: 828-31.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- Bear MF, Cooper LN, Ebner FF. A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science* 1987; 237: 42-8.
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; 121 (Pt 7): 1195-212.
- Bertolasi L, Romito S, Tinazzi M, Rizzuto N, Priori A. Impaired heteronymous somatosensory motor cortical inhibition in dystonia. *Mov Disord* 2003; 18: 1367-73.
- Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 1982; 2: 32-48.
- Blake DT, Byl NN, Merzenich MM. Representation of the hand in the cerebral cortex. *Behav Brain Res* 2002; 135: 179-84.
- Bliss TV. The saturation debate. *Science* 1998; 281: 1975-7.

- Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)* 1973; 232: 331-56.
- Boroogerdi B, Ziemann U, Chen R, Butefisch CM, Cohen LG. Mechanisms underlying human motor system plasticity. *Muscle Nerve* 2001; 24: 602-13.
- Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21: 149-86.
- Bütefisch C, Boroogerdi B, Battaglia F, al. e. Task dependent intracortical inhibition is impaired in patients with task specific dystonia. *Mov Disord* 2000; 15 (suppl 3): 153.
- Byl NN. Focal hand dystonia may result from aberrant neuroplasticity. *Adv Neurol* 2004; 94: 19-28.
- Byl NN, Merzenich MM, Cheung S, Bedenbaugh P, Nagarajan SS, Jenkins WM. A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex. *Phys Ther* 1997; 77: 269-84.
- Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996; 47: 508-20.
- Byrnes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, Sacco P, Shipman JM, Stell R, et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998; 121 (Pt 5): 977-88.
- Candia V, Schafer T, Taub E, Rau H, Altenmüller E, Rockstroh B, et al. Sensory motor retuning: a behavioral treatment for focal hand dystonia of pianists and guitarists. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1342-8.
- Candia V, Wienbruch C, Elbert T, Rockstroh B, Ray W. Effective behavioral treatment of focal hand dystonia in musicians alters somatosensory cortical organization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7942-6.
- Caria MA, Kaneko T, Kimura A, Asanuma H. Functional organization of the projection from area 2 to area 4gamma in the cat. *J Neurophysiol* 1997; 77: 3107-3114.
- Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002; 111: 761-73.
- Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci* 1998; 18: 3443-50.
- Chen R, Wassermann EM, Canos M, Hallett M. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 1997; 49: 1054-9.

- Classen J, Liepert A, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J. Neurophysiol.* 1998; 79: 1117-1123.
- Classen J, Steinfelder B, Liepert J, Stefan K, Celnik P, Cohen LG, et al. Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task dependent. *Exp Brain Res* 2000; 130: 48-59.
- Claypool DW, Duane DD, Ilstrup DM, Melton LJ, 3rd. Epidemiology and outcome of cervical dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1995; 10: 608-14.
- Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain* 1991; 114: 615-27.
- Curran-Everett D. Multiple comparisons: philosophies and illustrations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1-8.
- Dan Y, Poo MM. Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron* 2004; 44: 23-30.
- Daoudal G, Debanne D. Long-term plasticity of intrinsic excitability: learning rules and mechanisms. *Learn Mem* 2003; 10: 456-65.
- Defazio G, Livrea P, De Salvia R, Manobianca G, Coviello V, Anaclerio D, et al. Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. *Neurology* 2001; 56: 1579-81.
- Donoghue JP, Hess G, Sanes JN. Substrates and mechanisms for learning in motor cortex. In: Bloedel J, Ebner, T., Wise, S.P., editor. *Acquisition of motor behavior in vertebrates*. Cambridge, MA: MIT Press, 1996: 363-386.
- Dykes RW. Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 535-45.
- Edwards M, Huang Y, Mir Pea. Differential motor system plasticity in manifesting and non-manifesting carriers of the DYT1 gene carriers. *Mov Disord* 2004; 19: P232.
- Edwards MJ, Huang YZ, Wood NW, Rothwell JC, Bhatia KP. Different patterns of electrophysiological deficits in manifesting and non-manifesting carriers of the DYT1 gene mutation. *Brain* 2003; 126: 2074-80.
- Elbert T, Candia V, Altenmuller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, et al. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 1998; 9: 3571-5.
- Elbert T, Rockstroh B. Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *Neuroscientist* 2004; 10: 129-41.

- ESDE. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247: 787-92.
- Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1-8.
- Fahn S, Jankovic J. Practical management of dystonia. *Neurol Clin* 1984; 2: 555-69.
- Feldman DE. Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. *Neuron* 2000; 27: 45-56.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482-4.
- Floyer-Lea A, Wylezinska M, Kincses T, Matthews PM. Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *J Neurophysiol* 2006; 95: 1639-44.
- Foeller E, Feldman DE. Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14: 89-95.
- Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K, Hallett M. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004; 55: 736-9.
- Gernert M, Hamann M, Bennay M, Loscher W, Richter A. Deficit of striatal parvalbumin-reactive GABAergic interneurons and decreased basal ganglia output in a genetic rodent model of idiopathic paroxysmal dystonia. *J Neurosci* 2000; 20: 7052-8.
- Gerschlagler W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001; 57: 449-55.
- Ghilardi MF, Carbon M, Silvestri G, Dhawan V, Tagliati M, Bressman S, et al. Impaired sequence learning in carriers of the DYT1 dystonia mutation. *Ann Neurol* 2003; 54: 102-9.
- Gisabella B, Bolshakov VY, Benes FM. Regulation of synaptic plasticity in a schizophrenia model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13301-6.
- Glazewski S, Fox K. Time course of experience-dependent synaptic potentiation and depression in barrel cortex of adolescent rats. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1714-29.
- Goto S, Lee LV, Munoz EL, Tooyama I, Tamiya G, Makino S, et al. Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2005; 58: 7-17.
- Hallett M. Is dystonia a sensory disorder? *Ann Neurol* 1995; 38: 139-140.
- Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol* 1998; 55: 601-3.

- Hallett M. Blepharospasm: recent advances. *Neurology* 2002; 59: 1306-12.
- Hallett M. Dystonia: Abnormal Movements Result from Loss of Inhibition. *Adv Neurol* 2004; 94: 1-9.
- Hebb DO. *The organization of behavior; A neuropsychological theory*. New York: Wiley, 1949.
- Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1765-1778.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201-6.
- Jastreboff P, Hazell J. Chapter 2. The neurophysiological model of tinnitus an decreased sound tolerance; *Tinnitus Retraining Therapy. Implementing the Neurophysiological Model*. Cambridge University Press 2004.
- Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 1990; 63: 82-104.
- Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J Med Invest* 2001; 48: 142-6.
- Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 250-8.
- Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 2001; 21: 3609-18.
- Kew JJ, Ridding, M.C., Rothwell, J.C., Passingham, R.E., Leigh, P.N., Sooriakumaran, S., Frackowiak, R.S., Brooks, D.J. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol* 1994; 72: 2517-2524.
- Kirkwood A, Rioult MC, Bear MF. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 1996; 381: 526-8.
- Klein T, Magerl W, Hopf HC, Sandkuhler J, Treede RD. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci* 2004; 24: 964-71.
- Kohling R, Koch UR, Hamann M, Richter A. Increased excitability in cortico-striatal synaptic pathway in a model of paroxysmal dystonia. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 236-45.

- Kreil A, Richter A. Antidystonic efficacy of gamma-aminobutyric acid uptake inhibitors in the dtsz mutant. *Eur J Pharmacol* 2005; 521: 95-8.
- Levy LM, Ziemann U, Chen R, Cohen LG. Rapid modulation of GABA in sensorimotor cortex induced by acute deafferentation. *Ann Neurol* 2002; 52: 755-61.
- Levy WB, Steward O. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience* 1983; 8: 791-7.
- Li CY, Lu JT, Wu CP, Duan SM, Poo MM. Bidirectional modification of presynaptic neuronal excitability accompanying spike timing-dependent synaptic plasticity. *Neuron* 2004; 41: 257-68.
- Liepert J, Classen J, Cohen LG, Hallett M. Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res*. 1998; 118: 421-6.
- Magee JC, Johnston D. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 1997; 275: 209-13.
- Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 936-43.
- Marsden CD. Natural history of idiopathic torsion dystonia. *Adv Neurol* 1976; 14: 177-187.
- Marsden CD, Sheehy MP. Writer's cramp. *Trends Neurosci* 1990; 13: 148-53.
- Markram H, Lübke J, Frotscher M, Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997; 275: 213-5.
- Mazarakis NK, Cybulska-Klosowicz A, Grote H, Pang T, Van Dellen A, Kossut M, et al. Deficits in experience-dependent cortical plasticity and sensory-discrimination learning in presymptomatic Huntington's disease mice. *J Neurosci* 2005; 25: 3059-66.
- Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 1983a; 8: 33-55.
- Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* 1983b; 10: 639-65.
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 381-425.
- Mink JW. The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 2003; 60: 1365-8.

- Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 2006; 129: 1059-69.
- Muhlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 10340-3.
- Munchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2002; 22: 554-61.
- Murase N, Kaji R, Shimazu H, Katayama-Hirota M, Ikeda A, Kohara N, et al. Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 2000; 123 (Pt 9): 1813-29.
- Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, Takahashi K. Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan. *Mov Disord* 1995; 10: 440-3.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527 Pt 3: 633-9.
- Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3: 188-94.
- Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (dysbasia lordotica progressiva, dystonie musculorum deformans). *Neuro Centrabl* 1911; 30: 1090-1107
- Pavlidis C, Miyashita E, Asanuma H. Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *J Neurophysiol* 1993; 70: 733-41.
- Peled A. Plasticity imbalance in mental disorders the neuroscience of psychiatry: implications for diagnosis and research. *Med Hypotheses* 2005; 65: 947-52.
- Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 1991; 252: 1857-60.
- Porter R, Lemon R. Corticospinal function and voluntary movement. Vol 45. Oxford: Clarendon Press, 1995.
- Priori A, Pesenti A, Cappellari A, Scarlato G, Barbieri S. Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. *Neurology* 2001; 57: 405-9.
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003; 126: 2586-96.

- Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Romano M, et al. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain* 2005; 128: 1943-50.
- Quartarone A, Sant'Angelo A, Battaglia F, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, et al. Enhanced long-term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in blepharospasm. *J Neurosci* 2006; 26: 716-21.
- Rainnie DG, Bergeron R, Sajdyk TJ, Patil M, Gehlert DR, Shekhar A. Corticotrophin releasing factor-induced synaptic plasticity in the amygdala translates stress into emotional disorders. *J Neurosci* 2004; 24: 3471-9.
- Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 493-8.
- Ridding MC, Taylor JL. Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol* 2001; 537: 623-31.
- Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000; 290: 533-6.
- Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1998; 1: 230-4.
- Rosén I, Asanuma H. Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input-output relations. *Exp Brain Res* 1972; 14: 257-273.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79-92.
- Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997; 74: 113-122.
- Rothwell JC, Edwards M, Huang YZ, Bhatia KP. Physiological studies in carriers of the DYT1 gene mutation. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159: 880-4.
- Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 97-103.
- Rothwell JC, Obeso JA, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of dystonias. *Adv Neurol* 1983; 39: 851-63.
- Royer S, Pare D. Conservation of total synaptic weight through balanced synaptic depression and potentiation. *Nature* 2003; 422: 518-22.

- Sandbrink F, Stefan K, Wolters A, Kunesch E, Benecke R, Classen J. Reduktion kortikaler Exzitabilität durch geeignet dimensionierte Paarstimulation. *Aktuelle Neurologie* 2001; 28: M378.
- Sanger TD, Pascual-Leone A, Tarsy D, Schlaug G. Nonlinear sensory cortex response to simultaneous tactile stimuli in writer's cramp. *Mov Disord* 2002; 17: 105-11.
- Schramm A, Weise D, Reiners K, Naumann M, Classen J. E. Associative motor cortex plasticity is reduced on the non-affected side in focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: e104.
- Segawa M, Ohmi K, Itoh S, al. e. Childhood basal ganglia disease with remarkable response to l-DOPA. *Shinryo (Tokyo)* 1971; 24: 667-72.
- Sheehy MP, Marsden CD. Writers' cramp-a focal dystonia. *Brain* 1982; 105 (Pt 3): 461-80.
- Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 2002; 125: 1896-907.
- Siebner HR, Auer C, Ceballos-Baumann A, Conrad B. Has repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area a therapeutic application in writer's cramp? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999a; 51: 265-75.
- Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlager W, Rothwell JC, et al. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain* 2003.
- Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999b; 52: 529-37.
- Singh K, Scott SH. A motor learning strategy reflects neural circuitry for limb control. *Nat Neurosci* 2003; 6: 399-403.
- Small DH. Mechanisms of synaptic homeostasis in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004; 1: 27-32.
- Spengler F, Roberts TP, Poeppel D, Byl N, Wang X, Rowley HA, et al. Learning transfer and neuronal plasticity in humans trained in tactile discrimination. *Neurosci Lett* 1997; 232: 151-4.
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123: 572-84.
- Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol* 2004; 92: 66-72.

- Stefan K, Wycislo M, Gentner R, Schramm A, Naumann M, Reiners K, et al. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cereb Cortex* 2006; 16: 376-85.
- Tamburin S, Manganotti P, Marzi CA, Fiaschi A, Zanette G. Abnormal somatotopic arrangement of sensorimotor interactions in dystonic patients. *Brain* 2002; 125: 2719-30.
- Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L, Frasson E, Mauguiere F, Fiaschi A. Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain* 2000; 123 (Pt 1): 42-50.
- Tinazzi M, Rosso T, Fiaschi A. Role of the somatosensory system in primary dystonia. *Mov Disord* 2003; 18: 605-22.
- Ueki Y, Mima T, Kotb MA, Sawada H, Saiki H, Ikeda A, et al. Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 60-71.
- Wang X, Merzenich MM, Sameshima K, Jenkins WM. Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 1995; 378: 71-5.
- Werhahn KJ, Mortensen J, Kaelin-Lang A, Boroojerdi B, Cohen LG. Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain* 2002; 125: 1402-13.
- Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003; 89: 2339-45.
- Zeuner KE, Bara-Jimenez W, Noguchi PS, Goldstein SR, Dambrosia JM, Hallett M. Sensory training for patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2002; 51: 593-8.
- Zeuner KE, Hallett M. Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up. *Mov Disord* 2003; 18: 1044-7.
- Zeuner KE, Shill HA, Sohn YH, Molloy FM, Thornton BC, Dambrosia JM, et al. Motor training as treatment in focal hand dystonia. *Mov Disord* 2005; 20: 335-41.
- Zhang LI, Tao HW, Holt CE, Harris WA, Poo M. A critical window for cooperation and competition among developing retinotectal synapses. *Nature* 1998; 395: 37-44.
- Zhang W, Linden DJ. The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 885-900.
- Zhuo M. Targeting central plasticity: a new direction of finding painkillers. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2797-807.

Ziemann U, Iliac TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 1666-72.

Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1277-84.

Danksagung

Diese Arbeit entstand an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg unter der Leitung von Herrn Professor Dr. K.-V. Toyka. Ihm sei für die Bereitstellung der technischen Hilfsmittel und des Arbeitsplatzes gedankt.

Ganz herzlich möchte ich mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. J. Claßen für die unermüdliche hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit bedanken. Auch in schwierigen Zeiten lehrte er mich, nicht aufzugeben, sondern mit Optimismus und neuen Ideen nach Problemlösungen zu suchen. So schaffte er es, meine Freude und Begeisterung am wissenschaftlichen Arbeiten zu wecken. Ich danke Herrn Prof. Dr. J. Claßen für die Möglichkeit der Präsentation meiner Ergebnisse auf dem Kongress der Movement Disorder Society 2004 in Rom und der Publikation der Arbeit in einem internationalen Journal.

Ein großer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. K. Reiners und seinem freundlichen und stets hilfsbereiten Team aus der Elektrophysiologie, die mich in die Geheimnisse der TMS und Neurographie einwiesen. Durch Herrn Prof. Dr. K. Reiners hütendes Auge und offenes Ohr war er ein wertvoller Ansprechpartner bei jeglichen Fragen und Problemen.

Des Weiteren sei Herrn Dr. A. Schramm und Herrn Prof. Dr. M. Naumann gedankt. Sie ermöglichten den Kontakt zu den Patienten und leisteten kontinuierliche und konstruktive Hilfestellung.

Den Patienten und auch den Probanden bin ich ganz besonders dankbar für ihr Engagement, ihre Geduld und Kooperation, die diese Studie überhaupt erst möglich machte.

Meinen ganz besonderen und tiefen Dank richte ich an meine Eltern und meinen Bruder, die durch ihre finanzielle, kulinarische und vor allem moralische Förderung einen wesentlichen Anteil an dieser Arbeit haben.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen verstorbenen Großvätern, die mir durch ihre Moral und positive Lebenseinstellung immer ein Vorbild waren und bleiben werden.

Curriculum vitae

Name David Thomas Weise
Geburtsdatum 13.09.1978
Geburtsort Nürnberg
Eltern Marie-Ange Weise, geb. Doxin
Thomas Weise
Familienstand ledig

Schulbildung

1985 – 1989 Grundschule Brand, Eckental
1989 – 1997 Emil-von-Behring Gymnasium, Spardorf
1997 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Zivildienst

08/1997 – 08/1998 Johanniter-Unfallhilfe e.V. Nürnberg
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium der Humanmedizin

1998 – 2001 Julius-Maximilians Universität Würzburg
1998 – 2005 Stipendiat nach dem Bayerischen Hochbegabtenförderungsgesetz
09/2000 **Ärztliche Vorprüfung**
03/01 – 04/01 Famulatur Chirurgische Gemeinschaftspraxis Dr. Altmeppen / Dr.
Anetsberger / Dr. Mogendorf, Erlangen
09/2001 **Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**
2001 – 2002 Université Claude Bernard Lyon I, Frankreich mit u. a.
Famulaturen Orthopädie, Neurologie und Pädiatrie, Centre
Hospitalier Universitaire de Lyon, Frankreich
07/02 – 08/02 Famulatur Innere Medizin, Hôpital Général de Yaoundé,
Kamerun
2002 – 2005 Julius-Maximilians Universität Würzburg
02/03 – 03/03 Famulatur Neurologische Universitätsklinik Würzburg

09/2004

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/04 – 01/05

1. Tertial des Praktischen Jahres: Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois (CHUV) Lausanne, Schweiz

02/05 – 03/05

2. Tertial des Praktischen Jahres, 1. Hälfte: St. Thomas' Hospitals
London (King's College), Großbritannien

04/05 – 05/05

2. Tertial des Praktischen Jahres, 2. Hälfte: Chirurgische
Universitätsklinik Würzburg

06/05 – 09/05

3. Tertial des Praktischen Jahres: Medizinische Klinik II der
Universität Würzburg

11/2005

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

18.11.2005

Approbation als Arzt

Seit 01/2006

Assistenzarzt an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg

Würzburg, Dezember 2006