



## **Fakultät für Medizin**

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Neurologische Klinik und Poliklinik

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. Bernhard Hemmer)

### **FMRT-Untersuchung funktioneller Konnektivität in Form von Ruhenetzwerken bei Patienten mit Embouchure Dystonie**

Jonas Gottfried Noé

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. B. Haslinger

2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 19.02.2015 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.02.2016 angenommen.

**Meinen Eltern**  
**Thomas und Susanne**  
**in Liebe und Dankbarkeit**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1. Grundlagen der Dystonie.....	4
1.2. Grundlagen der Embouchure Dystonie.....	7
1.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	10
1.4. Funktionelle Konnektivität.....	12
1.5. Independent Component Analysis.....	15
<b>2. Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>18</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
3.1. Teilnehmende Probanden.....	22
3.2. Datenakquisition .....	25
3.2.1. Studienaufbau .....	25
3.2.2. Aufnahmeprotokoll .....	25
3.3. Auswertung der Daten.....	26
3.3.1. Verwendete Software.....	26
3.3.2. Präprozessierung der Daten.....	26
3.3.3. Independent Component Analysis.....	29
3.3.4. Selektion der zu untersuchenden Ruhenetzwerke.....	31
3.3.5. Statistischer Vergleich funktioneller Konnektivität zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.....	32
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
4.1. Klinische Daten der Probanden.....	35
4.2. Ergebnisse der Analyse funktioneller Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke.....	37
4.2.1. Zusammensetzung der selektierten Ruhenetzwerke in Patienten- und Kontrollgruppe.....	37
4.2.1.1. Zusammensetzung des Lateral Motor Function Network..	38
4.2.1.2. Zusammensetzung des Sensorimotor Function Network..	39
4.2.1.3. Zusammensetzung des Cerebellar Network.....	40
4.2.1.4. Zusammensetzung des Auditory Function Network.....	41
4.2.1.5. Zusammensetzung des Primary Visual Network.....	42

4.2.2. Signifikante Gruppenunterschiede funktioneller Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke im Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe.....	43
4.3. Funktionelle Konnektivität der Ruhenetzwerke untereinander und signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich.....	46
4.4. Einfluss klinischer Variablen auf funktionelle Konnektivität in der Patientengruppe.....	48
4.4.1. Einfluss klinischer Variablen auf funktionelle Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke in der Patientengruppe.....	48
4.4.2. Einfluss klinischer Variablen auf funktionelle Konnektivität der Ruhenetzwerke untereinander in der Patientengruppe.....	48
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>49</b>
5.1 Diskussion der Zusammensetzung der selektierten Ruhenetzwerke.....	50
5.2. Diskussion der Veränderungen funktioneller Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke.....	50
5.2.1. Diskussion der Veränderungen funktioneller Konnektivität innerhalb des Lateral Motor Function Network.....	50
5.2.2. Diskussion der Veränderungen funktioneller Konnektivität innerhalb des Auditory Function Network.....	56
5.3. Diskussion der Veränderungen funktioneller Konnektivität der Ruhnetzwerke untereinander.....	59
<b>Limitationen der Studie und Ausblick .....</b>	<b>63</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>65</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>79</b>
<b>Veröffentlichungsliste.....</b>	<b>80</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>81</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer, cingulärer Kortex
AFN	Auditory Function Network
AP	Anterior-to-Posterior
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency
CN	Cerebellar Network
ED	Embouchure Dystonie
EPI	Echoplanar Imaging
FA	Flip Angle
FC	Funktionelle Konnektivität
FDR	False Discovery Rate
FH	Foot-to-Head
FHD	Fokale Handdystonie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FTSD	Fokale, task-spezifische Dystonie
FWHM	Full width at half maximum
GIFT	Group ICA of fMRI Toolbox
ICA	Independent Component Analysis
LMFN	Lateral Motor Function Network
MD	Musikerdystonie
MDL	Minimum Description Length
mFHD	Fokale Handdystonie bei Musikern
MNI	Montreal Neurologic Institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
PCA	Principal Component Analysis
PPC	Posteriorer, parietaler Komplex
Prä-SMA	Prä-supplementär-motorisches Areal
PVN	Primary Visual Network

RL	Right-to-Left
RN	Ruhenetzwerk
Rs-fMRT	Funktionelle Kernspintomographie im „Resting-state“
SK	Schreibkrampf
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SMFN	Sensorimotor Function Network
SPM	Statistical Parametric Mapping
TC	Time Course
TE	Echo Time
TR	Repetition Time

# 1. Einleitung

## **1.1. Grundlagen der Dystonie**

Dystonie ist eine Erkrankung aus dem Bereich der Bewegungsstörungen und durch unwillkürliche, z.T. anhaltende Muskelkontraktionen charakterisiert, die zu abnormalen Bewegungen und Körperhaltungen führen können (Fahn et al., 1998; Geyer und Bressman, 2006; Phukan et al., 2011).

Bisherige Schätzungen gehen von einer Mindestprävalenz aller Dystonien in Deutschland von 40/100.000 Personen aus (Diener, 2012). Fokale Dystonien (nur eine Körperregion/Muskelgruppe betroffen) sind dabei etwa zehnmal häufiger als generalisierte (Defazio et al., 2004).

Dystonien können nach den Kriterien Ätiologie, Alter bei Erkrankungsbeginn, betroffenen Körperarealen sowie nach zeitlichem Auftrettmuster bzw. Auslöser der Symptomatik klassifiziert werden (Albanese et al., 2013).

In der Ätiologie unterscheidet man zwischen primärer und sekundärer Dystonie. Die primäre Dystonie zeichnet sich durch das Fehlen richtungsweisender, neuropathologischer Befunde aus, bildgebende sowie Laboruntersuchungen sind in der Regel unauffällig. Man nimmt an, dass es sich um eine funktionelle Erkrankung der Hirnzellen handelt (Phukan et al., 2011).

Bei der sekundären Dystonie kann die Pathogenese auf strukturelle, durch Standarddiagnostik nachweisbare Ursachen zurückgeführt werden, beispielsweise auf zerebrovaskuläre Läsionen in den Basalganglien (Marsden et al., 1985).

Die Einteilung nach Alter bei Erkrankungsbeginn unterscheidet zwischen frühem und spätem Beginn (Altersgrenze 26 Jahre), da bei frühem Beginn hereditäre Dystonieformen mit in die Differentialdiagnose einbezogen werden müssen (Phukan et al., 2011).

Die Klassifikation entsprechend betroffener Körperareale unterscheidet zwischen fokaler, segmentaler (mindestens zwei benachbarte Regionen), multifokaler (mindestens zwei nicht benachbarte Regionen), Hemi- (gesamte Körperhälfte) und generalisierter Dystonie (Bressman, 2004).

Die Einteilung nach zeitlichem Muster klassifiziert z.B. nach Krankheitsverlauf, nach Variabilität im Tagesverlauf sowie Charakteristika der Symptomauslöser.

Klassische Vertreter mit durch bestimmte Auslöser hervorgerufenen, dystonen Symptomen sind die „fokalen, task-spezifischen Dystonien“ (FTSD). FTSD sind primäre, fokale, sich meist im Erwachsenenalter manifestierende Dystonien, deren Symptomatik nur bzw.

überwiegend durch bestimmte, feinmotorische Tätigkeiten ausgelöst wird und die ausgeführte Tätigkeit bis hin zur Unmöglichkeit beeinträchtigt. Gelegentlich kann die Symptomatik, von Beginn an oder im Verlauf der Erkrankung, auch andere Tätigkeiten betreffen (Torres-Russotto und Perlmutter, 2008). Der Schreibkrampf (SK) ist die häufigste Form einer FTSD, ebenso existieren z.B. Schuster- und Schneiderkrampf (Sheehy und Marsden, 1982; Torres-Russotto und Perlmutter, 2008).

Eine Untergruppe der FTSD bildet die meist professionelle Musiker betreffende Musikerdystonie (MD). Dieser Gruppe wird die im nächsten Punkt ausführlich behandelte Embouchure Dystonie (ED) bei Blech- und Holzbläsern (siehe 1.2) zugeordnet, ebenso FTSD bei Violinisten, Gitarristen und Pianisten (Frucht et al., 2001; Jankovic und Ashoori, 2008; Poore, 1887).

Ätiologisch nimmt man bei FTSD wie bei allen fokalen Dystonieformen eine multifaktorielle Genese an, bei der eine zugrundeliegende, genetische Komponente in Zusammenhang mit auslösenden Umweltfaktoren zur Manifestation der Erkrankung führt (Defazio et al., 2007). Bei MD und SK konnten dabei bereits mögliche genetische Loci identifiziert werden (Lohmann et al., 2014).

Bisherige pathophysiologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass die übermäßige Repetition der bei FTSD betroffenen, komplexen Bewegungsmuster zu einer Maladaptation der Hirnplastizität, verminderten kortikalen Inhibitionsmechanismen sowie gestörter Verarbeitung sensorischer Informationen führt (Altenmüller et al., 2012; Byl et al., 1996; Deuschl et al., 1995; Lenz und Byl, 1999). Dabei wird u.a. veränderter Funktion von Basalganglien und Zerebellum eine wichtige Rolle zugesprochen (Castrop et al., 2012; Prudente et al., 2014).

Klinisch stehen bei der Dystonie abnorme Bewegungen und Haltungen der von der betroffenen Muskulatur bewegten Gelenke im Vordergrund, die für Patienten einen hohen Leidensdruck erzeugen können (Geyer und Bressman, 2006). Außerdem zeigen sich prominente, sensorische Phänomene (Altenmüller und Jabusch, 2009). Ein solches Phänomen ist der bei verschiedenen fokalen Dystonien existente „sensorische Trick“ (Greene und Bressman, 1998; Schramm et al., 2007, 2004). Dabei gelingt es dem Erkrankten, klassischerweise durch sanfte Berührung der Haut des betroffenen Areals, die Symptomatik über die Dauer der Berührung zu reduzieren (was sich im Alltag zur Wiederherstellung der Funktionalität aber nur unzureichend umsetzen lässt) (Frucht et al., 2001). Dieser z.T. beeindruckende Effekt durch Modifikation des sensorischen Inputs weist bereits klinisch darauf hin, dass Dystonie nicht nur eine Erkrankung motorisch efferenter Funktion ist, sondern dass ebenso Veränderungen der Verarbeitung sensorisch afferenter

Information und sensomotorischer Integration eine wichtige Rolle spielen (Frucht et al., 2001; Lo et al., 2007).

Bisherige Therapiemöglichkeiten zur Dystonie im Allgemeinen stellen lediglich symptomatische Ansätze mit interindividuell unterschiedlichem Erfolg dar. Es existieren pharmakologische sowie ein neurochirurgischer Ansatz, die tiefe Hirnstimulation, der besonders schweren Fällen vorbehalten ist (Kupsch et al., 2006).

Angewandte pharmakologische Substanzen umfassen beispielsweise das bei Dopa-responsiver Dystonie wirksame Levodopa, das bei generalisierter Dystonie eingesetzte Anticholinergikum Trihexyphenidyl, sowie Botulinumtoxin, das in Form von Injektionen bei fokalen und segmentalen Dystonien zu zufriedenstellenden Erfolgen führt (Brans et al., 1996; Burke et al., 1986; Comella et al., 2005; Hwang et al., 2001). Botulinumtoxin wird dabei neben der Blockade neuromuskulärer Übertragung auch ein Effekt auf sensorisch-afferenten Input zugesprochen. Es gibt Hinweise dafür, dass es durch Blockade von Alpha-Neuronen der Muskelspindeln zu einer Modulation sensorischen Inputs auf spinale Gamma-Neurone kommt, was zu Verbesserung reziproker Inhibition und Symptomen führt und die Bedeutung der Sensorik bei der Pathophysiologie der Dystonie unterstreicht (Filippi et al., 1993; Priori et al., 1995). Es konnte gezeigt werden, dass diese Modulation sogar vorübergehend vorteilhafte Auswirkungen auf synaptische Plastizität und Erregbarkeit des motorischen Kortex hat (Gilio et al., 2000).

## **1.2. Grundlagen der Embouchure Dystonie**

Die ED ist eine FTSD, von der etwa 1% der Blech- und Holzbläser betroffen sind (Altenmüller, 2003).

Der Krankheitsbegriff leitet sich dabei von dem französischen Wort „embouchure“ ab, das im Deutschen „Ansatz“ bedeutet. Der Ansatz bezeichnet beim Musiker Stellung und Einsatz der perioralen Artikulations- und Lungenmuskulatur, durch die er die in das Mundstück strömende Luft kontrollieren und zur Erzeugung der gewünschten Töne nutzen kann (Byl et al., 1996; Frucht und Estrin, 2010; Lenz und Byl, 1999; Münte et al., 2002). Dies auf einem professionellen Niveau zu beherrschen, erfordert jahrelanges und intensives Training (Frucht, 2009).

Charakteristisches Merkmal der Erkrankung ist eine Beeinträchtigung der motorischen Feinsteuerung und Kontrolle der ansatzbildenden Muskulatur, die sich in reduzierter Qualität der gespielten Musik äußert und bei starker Ausprägung als perioraler Tremor oder in Form von Krämpfen wahrgenommen werden kann (Frucht, 2009; Frucht et al., 2001).

Die Erkrankung betrifft überwiegend professionelle Musiker, das männliche Geschlecht, manifestiert sich im Durchschnitt in der vierten Lebensdekade und führt meist innerhalb von drei Jahren zur vollständigen Unfähigkeit, zu spielen (Frucht, 2009).

Klinisch zeigt sich die Erkrankung bei Beginn meist lediglich durch reduzierte Qualität des Spiels bei ansonsten unauffälliger neurologischer Untersuchung. Meist kommen im Verlauf der Erkrankung zunehmend Symptome wie Lippentremor, subjektives Erschöpfungsgefühl oder Krämpfe der Lippenmuskulatur hinzu, die meist schmerzlos sind, zunächst oft nur bei bestimmten Tonfrequenzen oder bestimmten Techniken auftreten und sich typischerweise im weiteren Verlauf auf die übrigen Frequenzen ausbreiten. Selten sind andere orofaziale Tätigkeiten wie Sprechen oder Essen betroffen, eine überdurchschnittlich häufige Koinzidenz von Schreibkrampf wird jedoch berichtet. Eine spontane Rückbildung der Symptome wird im Regelfall nicht beobachtet, auch monate- bis jahrelange Spielpausen haben nur einen vorübergehend positiven Effekt. Nach Manifestation schreitet die Erkrankung kontinuierlich fort, bis das Spielen unmöglich wird. Die nachlassende Leistung wird von den Betroffenen oft zunächst einem mangelhaften Training zugeschrieben, mit der zumeist fatalen Konsequenz einer Intensivierung des Trainings, was in der Regel zu einer zunehmenden Verschlechterung der Symptome führt (Frucht, 2009).

Für die Betroffenen hat die Erkrankung psychologischen Stress zur Folge und geht häufig mit Verlust des Selbstwertgefühls oder reaktiver Depression einher, da nicht selten der gesamte Lebensunterhalt von ihrer musikalischen Leistung abhängt und diese Erkrankung

einen massiven Einschnitt in ihr Leben und ihre Karriere bedeutet. Da sie unter Medizinern jedoch relativ unbekannt ist, wird sie regelmäßig unter anderem als Trigeminusneuralgie, Trismus oder Depression fehldiagnostiziert. Betroffene haben bei Diagnosestellung oft bereits zahlreiche Arztbesuche hinter sich (Frucht et al., 2001).

Therapeutisch existiert bisher keine wirklich erfolgreiche Option. Für einige Patienten brachte die neue Einübung des Ansatzes mit Hilfe anderer Techniken oder Muskelgruppen zwar verbesserte Spielfähigkeit, diese konnte das vorherige professionelle Niveau aber nicht erreichen. Medikamentöse Ansätze wie Baclofen, Anticholinergika oder Injektionen von Botulinumtoxin sind rein symptomatisch und brachten wenig bis keinen Erfolg, ebenso wie alternative Methoden wie Akupunktur oder chiropraktische Manöver (Frucht, 2009; Frucht et al., 2001). Tiefgreifendes pathophysiologisches Verständnis ist notwendig, um zielgerichtete Therapiestrategien entwickeln zu können.

Ätiologie und Pathophysiologie sind bisher nur ansatzweise verstanden (Haslinger et al., 2010). Grundsätzlich wird wie bei allen FTSD ein multifaktorielles Erkrankungsmodell mit genetischer Prädisposition und auslösenden Umweltfaktoren propagiert (Defazio et al., 2007; Schmidt et al., 2009).

Naheliegende Auslöser wie neuropsychiatrisch wirksame Medikamente oder orofaziale Traumata (Operationen, Verletzungen) stehen zur Debatte, ihre Bedeutung wird allerdings als gering eingeschätzt (Frucht, 2009; Schmidt et al., 2009).

Im Mittelpunkt steht vor allem die Theorie von schrittweise zunehmender Maladaptation mit Zusammenbruch der für Musiker förderlichen, durch Training erworbenen, kortikalen Organisation und synaptischen Plastizität bei Überbeanspruchung der orofazialen Muskulatur (Altenmüller et al., 2012; Frucht, 2009; Haslinger et al., 2010; Hirata et al., 2004; Schmidt et al., 2009).

Das aktuelle Erklärungsmodell schreibt dabei erhöhter kortikaler Erregbarkeit und gestörten, intrakortikalen Inhibitionsmechanismen eine zentrale Rolle zu (Phukan et al., 2011).

Mit Hilfe bildgebender Methoden konnte bei ED-Patienten grundlegende, sensomotorische Überaktivität des kortikalen Gesichtsareals nachgewiesen und diese Hypothese gestützt werden (Haslinger et al., 2010). Diese Überaktivität wird im Zusammenhang mit intrinsisch gestörter Basalganglienfunktion, gestörter somatosensorisch-motorischer Integration oder als Resultat pathologischer, kortikaler Reorganisation von Repräsentationsarealen diskutiert (Eidelberg et al., 1998; Haslinger et al., 2010). Hinweise auf Unterschiede in der Pathophysiologie der MD im Vergleich zu anderen FTSD konnten z.B. in Studien über Musiker mit fokaler Handdystonie (mFHD) und Patienten mit SK gefunden werden, in der z.B. bei beiden Erkrankungen signifikante, aber unterschiedliche Veränderungen sensomotorischer Integrationsmuster an der Hand nachgewiesen werden konnten

(Rosenkranz et al., 2005). Ebenso konnte bei Musikern mit mFHD, nicht aber bei Patienten mit SK, reduziertes Timing bei der Detektion auditorischer Stimuli gezeigt werden, Hinweis auf zusätzliche Veränderungen in asymptomatischen, auditorischen Arealen bei Patienten mit MD (Lim et al., 2003).

### **1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) kann einen entscheidenden Beitrag zur Untersuchung der Pathophysiologie primärer Dystonieformen leisten, da mit ihrer Hilfe nicht-invasiv und ohne Einsatz von Kontrastmittel oder Röntgenstrahlung das Gehirn auf funktioneller Ebene untersucht werden kann (Phukan et al., 2011; Zoons et al., 2011).

Die MRT an sich ist eine Bildgebungsmethode, die auf den physikalischen Eigenschaften von Atomkernen des ubiquitär im Körper vorkommenden Elements Wasserstoff basiert und durch magnetische Anregung dieser Atomkerne im zu untersuchenden Gewebe messbare Signale erzeugt. Diese werden elektronisch verarbeitet und in detaillierte Strukturbilder transformiert, die aus dreidimensionalen Bildpunkten, sogenannten Voxeln, bestehen.

Die fMRT unterscheidet aktive von nicht aktiven Hirnarealen, indem sich das als „Blood oxygen level dependency (BOLD)“-Effekt bekannte Phänomen zunutze gemacht wird. Aktives Hirngewebe wird im Vergleich zu nicht aktivem reaktiv vermehrt von sauerstoffreichem Blut perfundiert, was als „hemodynamic response function“ bezeichnet wird und lokal zu einer geringen (1-5%), aber messbaren Verstärkung des Signals führt. Die Ursache liegt in der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaft des Eisenatoms in Oxyhämoglobin im Vergleich zu Desoxyhämoglobin.

Für eine zeitlich adäquate Auflösung sorgt die als „Echo-planar Imaging“ (EPI) bezeichnete Gradienten-Echosequenz, bei der durch schnellere Ausführung der technischen Aufnahmeschritte bei reduzierter, räumlicher Auflösung etwa alle zwei Sekunden eine komplette Aufnahme des Gehirns akquiriert wird. Für eine detaillierte Darstellung zerebraler Aktivität wird zusätzlich ein hochauflösendes, anatomisches T1-gewichtetes Bild als Abbildungshintergrund aufgenommen (Schneider und Fink, 2006).

Es gibt verschiedene Arten des fMRT-Studiendesigns. Bei „Task-related“-fMRT wird kortikale Aktivierung als Reaktion auf einen Stimulus oder eine durchgeführte Aufgabe gemessen (Schneider und Fink, 2006). Dem gegenüber steht „Resting-state“-fMRT (Rs-fMRT), bei dem der Proband während der Aufnahme ohne Stimulus oder Aufgabe entspannt mit geschlossenen Augen im Kernspintomographen liegt (Rosazza und Minati, 2011). In der Rs-fMRT beobachtete Ergebnisse werden eher als primär vorliegende Veränderungen und nicht als Reaktion auf einen Stimulus oder eine ausgeführte Aufgabe gewertet. Dies macht Rs-fMRT besonders für Studien zu FTSD interessant, wo sich in bisherigen Studien mittels überwiegend „Task-related“-fMRT schwer bzw. nur durch besonderen Aufwand unterscheiden lässt, welche Ergebnisse auf zugrundeliegende Veränderungen, und welche auf die Aufgabe selbst und damit einhergehenden, durch die dystone Symptomatik erzeugten, sekundären Veränderungen zurückzuführen sind (Haslinger et al., 2010;

Mohammadi et al., 2012). Dies gilt insbesondere für Patienten mit PTSD, die in Ruhe klinisch asymptomatisch sind, wo in Rs-fMRT gefundene Veränderungen daher eine Prädisposition zur Entwicklung der Symptome bei Durchführung einer Aufgabe darstellen können (Dresel et al., 2014; Mohammadi et al., 2012).

Ein Aspekt zerebraler Funktion, der mittels Rs-fMRT untersucht werden und wertvolle, pathophysiologische Hinweise liefern kann, ist funktionelle Konnektivität - die Kommunikation und Interaktion funktionell zusammengehöriger Hirnareale (siehe 1.4) (Mohammadi et al., 2012).

## 1.4 Funktionelle Konnektivität

Funktionelle Konnektivität (sog. „functional connectivity“, FC) ist definiert als Kommunikation und Interaktion funktionell zusammengehöriger Hirnareale, selbst wenn sie anatomisch voneinander entfernt sind. Auf zerebraler Ebene entspricht sie vermutlich synchroner, neuronaler Aktivität, deren messbares Korrelat zeitlich korrelierende Fluktuationen des MRT-Signalverlaufs im niedrigfrequenten Bereich ( $<0.1$  Hz) sind. Akquiriert man seriell eine Anzahl von  $n$  fMRT-Bildern, so gibt es für jeden Voxel  $n$  Signalwerte, die im Zeitverlauf, unabhängig von eventuellen aufgaben-induzierten Aktivierungen, Fluktuationen im Ausmaß von etwa 0,5 – 5% des Signalwerts im Frequenzbereich von 0.001 – 0.1 Hz aufweisen. Diese Fluktuationen im BOLD-Signal spiegeln die Hämodynamik des Gehirns wieder, die wiederum von der neuronalen Aktivität abhängig ist. Je ähnlicher dabei der BOLD-Zeitverlauf (sog. „time course“, TC) der Voxel der zusammengehörigen Areale, desto stärker die FC, so die bisherige Hypothese (Beckmann et al., 2005; Biswal et al., 1997; Calhoun et al., 2008; Fox und Raichle, 2007; Rosazza und Minati, 2011).

Es lassen sich dabei drei Aussagen treffen:

1. Welche Areale sind funktionell zusammengehörig (Rosazza und Minati, 2011)?

Gruppen von Arealen mit korrelierenden TCs werden als „Netzwerke“ zusammengefasst und können als räumliche Hirnkarten dargestellt werden (Calhoun et al., 2008). FC in Form von Netzwerken kann sowohl im „Task-related“- als auch im „Resting-state“-Studiendesign untersucht werden, wo sie als „Ruhenetzwerke“ (RNs) bezeichnet werden (Calhoun et al., 2008; Damoiseaux et al., 2006).

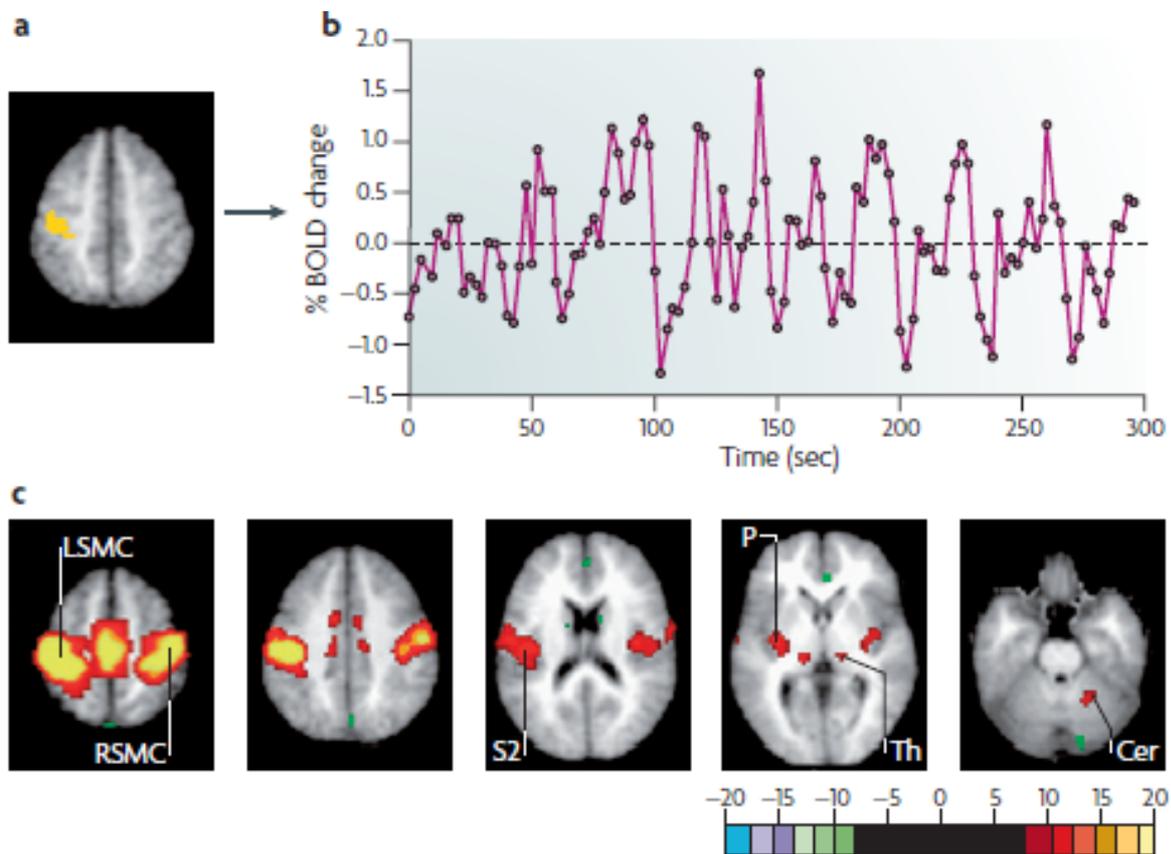
2. Wie stark sind die einzelnen Areale in dieses Netzwerk eingebunden bzw. wie stark ist die FC dieser Areale untereinander ausgeprägt (Rosazza und Minati, 2011)?

3. Wie stark ist die FC dieser Netzwerke untereinander ausgeprägt (Korrelationsstärke netzwerkspezifischer TCs) (Dovern et al., 2012)?

**Abb. 1** zeigt beispielhaft Areale, die FC mit dem linken sensomotorischen Kortex aufweisen, und damit Areale, deren TCs signifikant miteinander korrelieren.

Die in dieser Abbildung gezeigten Areale sind als das RN „Sensorimotor Function Network“ (SMFN) bekannt (Biswal et al., 1995). Es existieren zahlreiche weitere RNs, die beispielsweise Areale der auditorischen (Auditory Function Network, AFN) bzw. visuellen (Primary Visual Network, PVN) Funktion oder das Zerebellum (Cerebellar Network, CN) enthalten und sich als zuverlässig reproduzierbar erwiesen haben (Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2008; Damoiseaux et al., 2006; Smith et al., 2009). Dadurch eignen sie sich für interindividuelle oder Gruppenvergleiche und somit für Studien zu Erkrankungen, wie sie

bereits vielfach zu verschiedenen Entitäten durchgeführt worden sind (Baudrexel et al., 2011; Delnooz et al., 2012; Kühn und Gallinat, 2011; Wu et al., 2011).



**Abb. 1:** a) Der linke sensomotorische Kortex weist den unter b) angezeigten TC auf. Voxel, deren TCs mit diesem und untereinander statistisch signifikant korrelieren (z-Skala, Signifikanzschwelle  $z=+/-8$ ), sind unter c) angezeigt. Signifikante FC besteht also zwischen dem linken (LSMC) und rechten somatomotorischen Kortex (RSMC), supplementär-motorischen Areal (SMA), somatosensorischen Kortex (S2), Putamen (P), Thalamus (Th) und Zerebellum (Cer) (aus (Fox und Raichle, 2007)).

Studien konnten außerdem zeigen, dass sich adaptive Veränderungen synaptischer Plastizität, beispielsweise durch repetitives, motorisches Training oder kognitive Prozesse, in veränderter FC im „Resting-state“ widerspiegeln. Veränderungen der FC kann dabei aufzeigen, welche Areale z.B. beim motorischen Lernen eine Rolle spielen und auch unerwartete Dynamik in Arealen aufdecken, die beim Durchführen der Aufgabe selbst primär nicht aktiviert werden (Guerra-Carrillo et al., 2014).

Bei gesunden, professionellen Musikern konnte beispielsweise erhöhte FC zwischen motorischen (z.B. Gyrus praecentralis, Zerebellum) und multisensorischen (somatosensorisch, auditorisch, visuell) Arealen festgestellt werden, die als Ergebnis langjähriger, intensiven Trainings gewertet wurde und sich weitgehend mit den Ergebnissen

vorheriger, struktureller Bildgebungsstudien deckt, die in diesen Arealen erhöhtes Volumen grauer Substanz nachweisen konnten (Gaser und Schlaug, 2003; Luo et al., 2012).

Diese Eigenschaft macht Untersuchungen der FC für Studien zu Erkrankungen, bei deren Pathophysiologie maladapten Prozessen neuronaler Plastizität eine wichtige Rolle zugeordnet wird, zu einem vielversprechenden Werkzeug.

Bei der PTSD Schreibkrampf konnten bereits Veränderungen der FC in Arealen der Sensomotorik nachgewiesen werden (Delnooz et al., 2012; Dresel et al., 2014; Mohammadi et al., 2012).

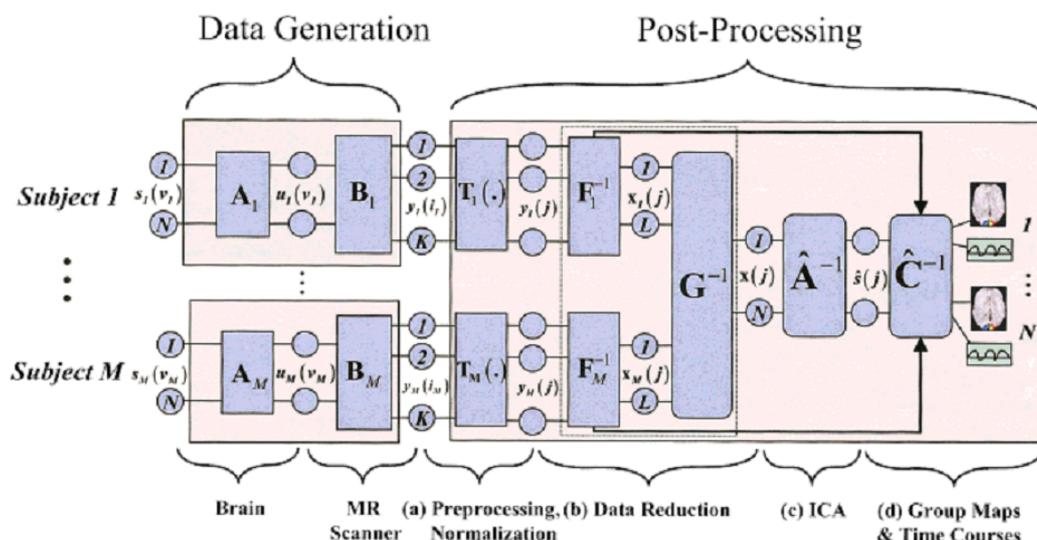
## 1.5. Independent Component Analysis

FC kann mit Hilfe der „Independent Component Analysis“ (ICA) untersucht werden. Die ICA ist eine Analyseverfahren der Signalverarbeitung und wird grundsätzlich angewandt, um ein aus voneinander unabhängigen und unbekanntem Komponenten zusammengesetztes Signal in diese Komponenten zu zerlegen, ohne vorher Kenntnisse über die Datenstruktur (z.B. Anzahl, Lokalisation oder Stärke der Komponenten) zu benötigen (sog. „blind source separation“) (Mckeown et al., 1998).

Im vierdimensionalen Rs-fMRT-Datensatz (3D-Ortsinformation (x, y, z) x TC) entsprechen diese Komponenten den TCs räumlich unabhängiger, z.T. überlappender Signalquellen (in Voxeln (x, y, z) repräsentierte Neuronengruppen), die zu verschiedenen Aufnahmezeitpunkten einen unterschiedlichen Beitrag zum gemessenen Gesamtsignal (TCs aller Voxel) leisten und durch deren Kombination das Gesamtsignal zusammengesetzt werden kann (Mckeown et al., 1998). Voxel, deren TCs mit dem TC einer bestimmten Komponente signifikant korrelieren, werden dieser Komponente zugeordnet und können als räumliche Hirnkarte dargestellt werden.

Es hat sich herausgestellt, dass einige, in verschiedenen Probandengruppen reproduzierbare Komponenten RNs entsprechen, während andere eher Artefaktquellen darstellen und für die weitere Auswertung verworfen werden können. So ist es möglich, aus dem fMRT-Datensatz die robustesten Signalquellen möglichst artefaktfrei aus dem gemessenen Gesamtsignal herauszufiltern (Allen et al., 2011).

Die einzelnen Schritte der ICA-Analyse werden im Folgenden mit Hilfe von **Abb. 2** überblickend dargestellt.

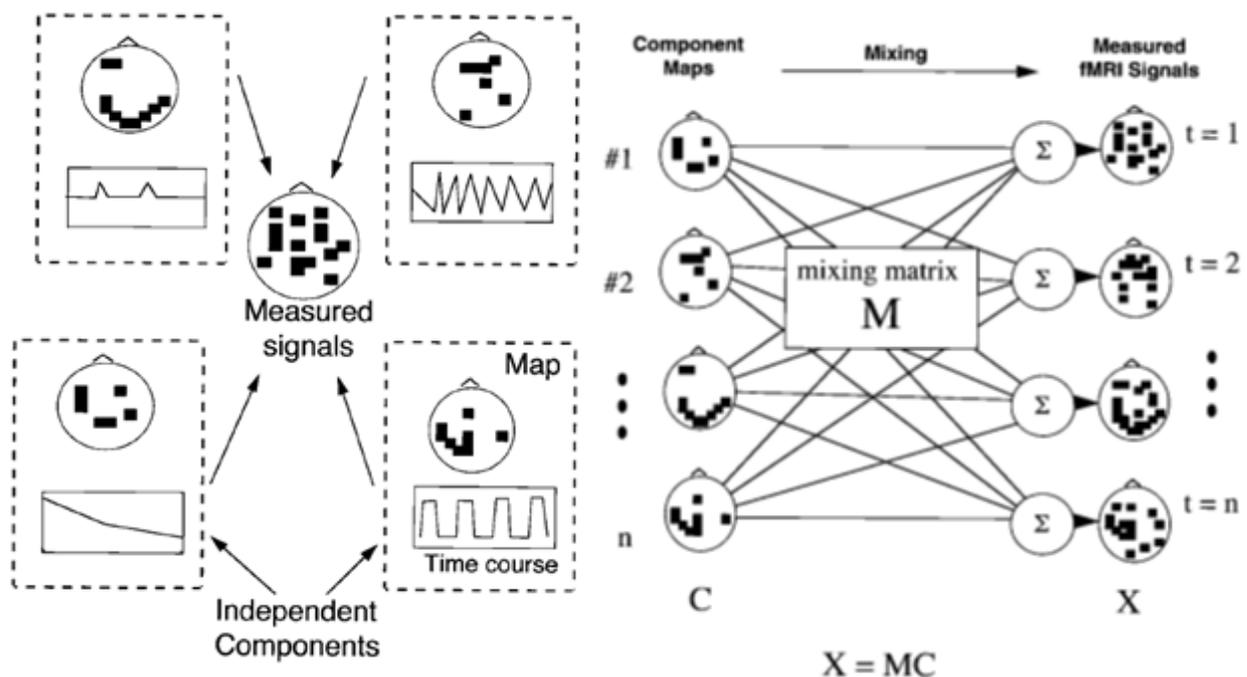


**Abb. 2:** Schema der ICA-Analyse von fMRT-Daten einer Gruppe aus M Testpersonen (aus (Calhoun et al., 2001)).

Nach Datenakquisition und Präprozessierung der fMRT-Datensätze der Testpersonen (siehe **Abb. 2(a)**) wird zunächst eine Datenreduktion mit Hilfe der „Principal Component Analysis“ (PCA, dt.: Hauptkomponentenanalyse, siehe **Abb. 2(b)**) durchgeführt, um bei der ICA selbst Computerleistung zu sparen (Calhoun et al., 2001; Mckeown et al., 1998). Ebenso werden im Verlauf der PCA die 3D-Orts- & Zeitinformationen der einzelnen Testpersonen in einer gemeinsamen Matrix zusammengefasst, um sie der ICA zugänglich zu machen und Ergebnisse auf Gruppenebene zu erhalten.

Das Grundprinzip der PCA besagt, dass es möglich ist, den in den gemessenen Daten (z.B. BOLD-Signalintensität in einem Voxel) statistisch vorhandenen Effekt (z.B. spontane Schwankungen der Signalintensität im Ruhezustand) durch eine geringere Anzahl von Hauptkomponenten und deren Linearkombination zu rekonstruieren. Im Regelfall werden zwei Schritte zur Datenreduktion durchgeführt. Der erste Schritt reduziert die Datenmatrizen der einzelnen Testpersonen mit Hilfe einer Reduktionsmatrix ( $F^{-1}$ ). Anschließend werden die Daten aller Personen in die Aggregatmatrix zusammengefasst, die im zweiten Schritt durch eine weitere Reduktionsmatrix ( $G^{-1}$ ) weiter reduziert wird.

Die Anzahl der resultierenden Hauptkomponenten entspricht der Menge der anschließend berechneten ICA-Komponenten (Calhoun et al., 2001).



**Abb. 3:** Links: Mehrere Komponenten, die räumlich voneinander unabhängig sind, tragen entsprechend ihrer charakteristischen TCs an jedem Messpunkt zum gemessenen Gesamtsignal bei. Rechts: Die Beiträge folgen dabei den Regeln eines zunächst unbekanntes Gleichungssystems (sog. „mixing matrix“ M). Mit Hilfe der ICA wird die wahrscheinlichste Lösung für dieses Gleichungssystem gefunden. Durch Invertieren der

„mixing matrix“ kann das Gesamtsignal dann in die einzelnen Komponenten zerlegt werden (aus (McKeown et al., 1998)).

Die ICA zerlegt diese Aggregatmatrix (durch PCA reduziertes und zusammengefasstes Gesamtsignal aller Probanden) unter Berechnung und anschließender Invertierung eines Gleichungssystems (siehe **Abb. 2(c)** mit „mixing matrix“ A (Zusatz  $^{-1}$  = invertiert) und **Abb. 3** („mixing matrix“ M)) in seine einzelnen, unabhängigen Komponenten/Signalquellen (siehe **Abb. 2(c)**  $\hat{s}(j)$  und **Abb. 3**).

Der letzte Arbeitsschritt ist die „back-reconstruction“ (siehe **Abb. 2(d)**  $C^{-1}$  -> „Group Maps and Time Courses“). Aus komponentenspezifischen TCs, „mixing matrix“ und den Reduktionsmatrizen der PCA können nun sowohl auf Gruppenebene als auch individuell für jede Testperson die Komponenten (TCs) mit zugehöriger Hirnkarte konstruiert werden. Diese werden zusätzlich voxelweise einem statistischen Test für zufällige Effekte unterzogen, um das Risiko für falsch positive Voxel zu minimieren, bevor die finale Komponente als TC und räumliche Hirnkarte mit enthaltenen Arealen angezeigt wird (Calhoun et al., 2001).

Komponenten, die RNs entsprechen, können anschließend selektiert und für weitere Analysen extrahiert werden (Calhoun et al., 2008).

## 2. Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich der FC in Form von RNs mit Hilfe der ICA zwischen professionellen Musikern mit ED und gesunden, professionellen Musikern.

Ergebnisse bisheriger fMRT-Studien zur ED im „Task-related“-Design unterstützen das aktuelle, pathophysiologische Modell von Maladaptation und pathologischer, synaptischer Plastizität, erlauben dabei aber lediglich Aussagen über aufgabeninduzierte Aktivität von Arealen, die im Gehirn zur Ausführung der Aufgabe rekrutiert werden (Haslinger et al., 2010). Die Untersuchung der FC in Form von RNs mit Hilfe der ICA bietet die Möglichkeit, synaptische Plastizität und kortikale Organisation in einem globalen Ansatz zu untersuchen, der nicht durch ein bestimmtes Studiendesign oder durch motorische Aufgabe/sensorischen Stimulus induzierte, möglicherweise sich reziprok potenzierende Veränderungen sensorischen Inputs/motorischen Outputs beeinflusst bzw. limitiert ist (Guerra-Carrillo et al., 2014). Untersuchungen zur FTSD Schreibkrampf konnten bereits Veränderungen der FC in betroffenen Arealen nachweisen, was diese Methode auch für Untersuchungen zur ED ins Interesse rückt (Dresel et al., 2014; Mohammadi et al., 2012).

Insbesondere interessieren bei Patienten mit ED RNs mit Arealen der Sensomotorik, d.h. die RNs SMFN (enthält sensomotorischen Kortex und SMA) und CN (enthält Zerebellum und Basalganglien) (Calhoun et al., 2008).

Da das für ED relevante, sensomotorische Mundareal bei verschiedenen Probandengruppen nicht reliabel Teil des SMFN ist, wird zusätzlich das „Lateral Motor Function Network“(LMFN) untersucht, welches das sensomotorische Mundareal enthält (sowie weitere Teile des sensomotorischen Kortex, SMA, Prä-SMA und Anteile des Zerebellums) (Allen et al., 2011; Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2008).

Weiterhin interessieren AFN (enthält primär und sekundär auditorische Areale) und PVN (enthält primär visuelle Areale), da Evidenz existiert, dass adaptive Prozesse und kortikale Reorganisation in diesen Arealen eine Rolle beim musikalischen Lernen und Erwerb professioneller, musikalischer Fähigkeiten spielen (Luo et al., 2012). Veränderungen der Integration auditorischer Stimuli bei Patienten mit mFHD deuten ebenso auf eine mögliche Implikation auditorischer Areale im Verlauf der verschiedenen MDs hin (Lim et al., 2003).

Daraus leiten sich folgende Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit ab:

- 1) LMFN, SMFN, CN, AFN und PVN sollen zwischen einer Gruppe von professionellen Musikern mit ED und einer Gruppe gesunder, professioneller Musiker auf Veränderungen der FC innerhalb der Netzwerke sowie FC der Netzwerke untereinander verglichen werden (Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2008; Damoiseaux et al., 2006).

- 2) In der Gruppe professioneller Musiker mit ED soll der Effekt des Ausprägungsgrades der Dystonie, Krankheitsdauer und Gesamtspieldauer (Multiplikation der Anzahl aktiver Jahre mit täglicher Übungszeit vor Erkrankungsbeginn) auf FC innerhalb der Netzwerke sowie auf FC der Netzwerke untereinander untersucht werden.

### **3. Material und Methoden**

### **3.1. Teilnehmende Probanden**

An der Studie nahmen insgesamt 30 rechtshändige Probanden teil. Für die Patientengruppe wurden 15 professionelle Blechbläser mit ED über das Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin in Hannover, für die Kontrollgruppe 15 gesunde, professionelle Blechbläser rekrutiert. Es wurde auf möglichst hohe Übereinstimmung in Geschlecht, Alter und Instrument geachtet.

Einschlusskriterien umfassten Alter unter 65 Jahren, musikalische Professionalität, die durch Besitz eines akademischen Abschlusses einer Musikhochschule belegt wurde, sowie Rechtshändigkeit, bestimmt durch das „Edinburgh Handedness Inventory“ (Haslinger et al., 2010; Oldfield, 1971).

Ausschlusskriterien waren Linkshändigkeit, Alter über 65, sekundäre/multifokale Dystonie, zusätzliche neurologische oder psychiatrische Erkrankungen sowie Vorliegen von Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (z.B. Vorhandensein elektronischer Implantate wie Herzschrittmacher oder Hörgerät, Metallteile im Körper, Klaustrophobie, Schwangerschaft).

Von jedem Probanden wurden Videos aufgenommen, in denen er Tonleitern, Quinten und Quartan spielen sollte, bei Patienten mit Fokus auf symptomprovozierende Tonfrequenzen. Der Ausprägungsgrad der Dystonie wurde von einem Experten des Instituts für Musikphysiologie und Musikermedizin mit einem Wert von 1 (keine Dystonie) bis 5 (schwere Dystonie) quantifiziert (siehe **Tab. 1**) (Haslinger et al., 2010).

<b>Dystoniewert</b>	<b>Ausprägungsgrad der Embouchure Dystonie</b>
1	Keine Dystonie
2	Mögliche Embouchure Dystonie
3	Milde Embouchure Dystonie
4	Moderate Embouchure Dystonie
5	Schwere Embouchure Dystonie

**Tab. 1:** Erläuterung des Dystoniewerts

**Tab. 2** stellt zusammenfassend anamnestisch erhobene und klinische Daten beider Gruppen, sortiert nach Instrument, dar, die in Zweistichproben T-Tests auf signifikante Unterschiede hin untersucht wurden.

<b>Patientengruppe</b>								
Gruppe/ Proband	Geschlecht	Alter, Jahre	Instrument	Erkrankungs- dauer, Monate	Spieldauer, Jahre	Tägliche Übungszeit, Stunden		Dystonie- wert
						vor ED	mit ED	
<b>P1</b>	M	43	Horn	120	37	5	5	5
<b>P2</b>	M	50	Horn	14	37	4.5	2	4
<b>P3</b>	M	40	Horn	55	27	4	2	3
<b>P4</b>	F	52	Horn	120	40	3	3	5
<b>P5</b>	M	32	Horn	24	22	4	0.5	1
<b>P6</b>	M	33	Horn	95	22	3	0.3	3
<b>P7</b>	M	55	Trompete	367	47	2	0	1
<b>P8</b>	M	55	Trompete	91	43	7	3.5	1
<b>P9</b>	M	50	Trompete	62	36	1.5	0.5	3
<b>P10</b>	M	48	Trompete	65	41	3	0	4
<b>P11</b>	M	35	Trompete	60	27	1.5	0	3
<b>P12</b>	M	32	Trompete	83	25	5.5	1.5	2
<b>P13</b>	M	38	Posaune	108	26	3.5	2.5	3
<b>P14</b>	M	40	Posaune	72	24	2.5	2.5	4
<b>P15</b>	M	59	Posaune	75	53	2.5	0	2
<b>MW</b>	-	<b>44.1</b>	-	<b>94.1</b>	<b>33.8</b>	<b>3.5</b>	<b>1.6</b>	<b>2.9</b>
<b>(SD)</b>		<b>(9.2)</b>		<b>(81.5)</b>	<b>(9.8)</b>	<b>(1.5)</b>	<b>(1.5)</b>	<b>(1.3)</b>

<b>Gesunde Kontrollgruppe</b>								
Gruppe/ Proband	Geschlecht	Alter, Jahre	Instrument	Erkrankungs- dauer, Monate	Spieldauer, Jahre	Tägliche Übungszeit, Stunden		Dystonie- wert
<b>C1</b>	M	46	Horn	-	34	3		1
<b>C2</b>	M	47	Horn	-	25	2.5		2
<b>C3</b>	M	32	Horn	-	19	3.5		2
<b>C4</b>	F	34	Horn	-	25	4		1
<b>C5</b>	M	24	Horn	-	18	3.5		1
<b>C6</b>	M	24	Horn	-	17	2		1
<b>C7</b>	M	50	Horn	-	36	3		2
<b>C8</b>	M	56	Horn	-	47	3		1
<b>C9</b>	M	53	Horn	-	37	1.5		2
<b>C10</b>	M	43	Trompete	-	37	2.5		2
<b>C11</b>	M	41	Trompete	-	33	7		1
<b>C12</b>	M	34	Trompete	-	25	3		1
<b>C13</b>	M	47	Posaune	-	41	3		1
<b>C14</b>	M	33	Posaune	-	22	2.5		1
<b>C15</b>	M	54	Posaune	-	41	4		1
<b>MW</b>	-	<b>41.2</b>	-	-	<b>30.5</b>	<b>3.2</b>		<b>1.3</b>
<b>(SD)</b>		<b>(10.5)</b>			<b>(9.5)</b>	<b>(1.3)</b>		<b>(0.5)</b>

**Tab. 2:** Anamnestisch erhobene und klinische Daten der Probanden, sortiert nach Instrument.

Da bei ED-Patienten von einer überzufällig hohen Prävalenz von Schreibkrampf berichtet wurde, wurde bei der Patientengruppe post-hoc zusätzlich ein Screening mit Hilfe der „Arm Dystonia Dysability Scale“ durchgeführt, um eventuell vorhandene Störungen der Feinmotorik der Hände zu erfassen (Frucht, 2009; Zeuner et al., 2007).

Alle Patienten stimmten dem Studienprotokoll entsprechend den Leitlinien der Deklaration von Helsinki schriftlich zu. Die Studie wurde von der vorsitzenden Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt.

## **3.2. Datenakquisition**

### **3.2.1 Studienaufbau**

Für jeden Probanden wurden in einem 11:07-minütigen Durchgang fMRT-Bilder im „Resting-state“-Studiendesign aufgenommen: Probanden wurden instruiert, möglichst entspannt und mit geschlossenen Augen im MRT-Scanner zu liegen, ohne dabei einzuschlafen oder bestimmten Gedanken zu folgen. Es wurde keine Aufgabe ausgeführt und es wurde kein somatosensorischer, auditorischer oder visueller Stimulus appliziert.

Der Kopf wurde beidseits mit Schaumstoffkeilen in der Kopfspule fixiert, ebenso wurde ein Schaumstoffkeil zur Stabilisierung unter die Beine gelegt.

### **3.2.2. Aufnahmeprotokoll**

Die MRT-Bilder wurden mit einem 3.0 Tesla Magnetresonanztomographen (Phillips, Achieva) akquiriert.

Für die Aufnahme der Rs-fMRT-Bilder wurde die „Echoplanar Imaging (EPI)“-Gradienten-Echo-Sequenz verwendet. Das „Field of View“ betrug 216mm (AP) x 216mm (RL) x 125,5mm (FH), es wurden 303 Aufnahmen mit jeweils 36 Schichten der Dicke 3mm und Schichtabstand von 0,5mm aufgenommen. Die Voxelgröße betrug 3x3x3mm. Die TR betrug 2200ms, die TE 30ms und der FA 90°.

Bei jedem Probanden wurden die ersten fünf Aufnahmen des Durchgangs verworfen, um die Anfangsphase, in der sich die Magnetisierungsprozesse noch nicht im konstanten Gleichgewicht („Steady State“) befinden, zu berücksichtigen.

Für die Aufnahme des hochauflösenden Referenzbildes wurde die „Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo“ (MPRAGE) – Sequenz verwendet. Das „Field of View“ betrug 240mm (AP) x 240mm (RL) x 170mm (FH), es wurden 170 Schichten der Dicke 1mm aufgenommen. Die Voxelgröße betrug 1x1x1mm. Die TR betrug 9ms, die TE 4ms und der FA 8°.

### **3.3. Auswertung der Daten**

#### **3.3.1. Verwendete Software**

- MATLAB (<http://www.mathworks.co.uk/products/matlab/>)
- Statistical Parametric Mapping Version 8(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>)
- Group ICA of fMRI Toolbox Version 1.3h (GIFT) (<http://mialab.mrn.org/software/gift/>)
- Digitaler Hirnatlas "Automated Anatomical Labelling" der WFU PickAtlas-toolbox ([http://www.nitrc.org/projects/wfu\\_pickatlas](http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas)) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002)

#### **3.3.2. Präprozessierung der Daten**

Um Bilder verschiedener Probanden untereinander vergleichbar zu machen, müssen vor Durchführung der Independent Component Analysis verschiedene Verarbeitungsschritte durchgeführt werden (Präprozessierung). Diese Schritte sind: Bewegungskorrektur (Realignment), Koregistrierung, Normalisierung, Segmentierung und räumliche Glättung (Smoothing).

Die Präprozessierung wurde mit Statistical Parametric Mapping Version 8 durchgeführt (Ashburner et al., 2012). Statistical Parametric Mapping ist eine Methode, um fMRT-Datensätze voxelweise statistisch zu analysieren und Hypothesen zu überprüfen (Friston et al., 1991). Die gleichnamige Software kann von Präprozessierung der aufgenommenen Rohdaten über statistische Vergleiche (z.B. Gruppenvergleich zerebraler Aktivität) bis hin zur graphischen Darstellung der Ergebnisse alle notwendigen Schritte durchführen (Ashburner et al., 2012).

##### **Bewegungskorrektur (Realignment)**

Trotz größter Sorgfalt kommt es bei längeren Aufnahmezeiten zu kleinen Kopfbewegungen im Millimeterbereich, die eine Artefaktquelle darstellen. Durch sog. „rigid body transformations“ (Translation und Rotation im dreidimensionalen Raum), einer Teilgruppe der affinen Transformationen (Veränderungen von Position und Größe eines Bildes bei Erhalt der linearen Proportionen), werden die Aufnahmen zur räumlichen Übereinstimmung mit einem ausgewählten Referenzbild gebracht und Bewegungsartefakte so entfernt (Schneider und Fink, 2006). Als Referenzbild kann jedes Bild der Serie dienen, im Regelfall wird das erste Bild gewählt. Zusätzlich wird für die sich anschließende Koregistrierung aus allen Bildern ein gemittelttes EPI-Bild erstellt (Ashburner et al., 2012).

### Koregistrierung

In diesem Schritt werden funktionelle und strukturelle Aufnahmen in räumliche Übereinstimmung gebracht, indem die anatomische, T1-gewichtete MRT-Aufnahme durch „rigid body transformations“ auf das gemittelte EPI-Bild registriert wird. Dies geschieht primär, um bei der anschließend durchgeführten Normalisierung ein hochwertigeres Ergebnis zu erhalten und sekundär, um zerebrale Aktivität anatomisch korrekt auf dem hochauflösenden Hintergrundbild darstellen zu können (Schneider und Fink, 2006).

### Segmentierung und Normalisierung

Um den direkten Vergleich von Voxeln vergleichbarer Lokalisationen zwischen Probanden zu erlauben, müssen deren Bilddatensätze in ihren lokalen, makroanatomischen Verhältnissen an ein anatomisch standardisiertes Referenzgehirn und dessen Raum inklusive Koordinatensystem angeglichen werden (damit z.B. Voxel des Gyrus praecentralis auf vergleichbaren Koordinaten liegen). Der Normalisierungsprozess ist zweistufig, neben zunächst affinen Transformationen ist hierfür in einem zweiten Schritt die Anwendung nicht-affiner Transformationen (Deformierung, z.B. Verkrümmung, unter Erhalt topologischer, nicht aber linearer Eigenschaften) notwendig (Schneider und Fink, 2006). Standardgehirn und -raum des Montreal Neurologic Institute („MNI space“) wurden verwendet (Evans et al., 1993).

Um bei der Normalisierung die korrekte Lokalisation von Voxeln, die graue Substanz repräsentieren, zu verbessern und um Störeffekte nicht-zerebraler Strukturen (z.B. Schädelknochen) zu reduzieren, wird vor der Normalisierung noch die Segmentierung durchgeführt. Das strukturelle, T1-gewichtete MRT-Bild wird in die drei Substanzklassen graue Substanz, weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis segmentiert, indem jeder Voxel anhand seiner Signalintensität der Substanzklasse zugeordnet wird, in deren Intensitätsbereich sein Signalwert liegt (z.B. Voxel, deren Wert zwischen  $x$  und  $y$  liegt, werden als graue Substanz klassifiziert). Jedes der drei Segmente des T1-gewichteten MRT-Bildes wird dann auf das Standardgehirn der jeweiligen Substanzklasse im „MNI space“ normalisiert (Ashburner et al., 2012; Mechelli et al., 2005). Die anhand der Normalisierung des T1-gewichteten MRT-Bildes gewonnenen Verformungsparameter werden anschließend für alle drei Substanzklassen für die Normalisierung der EPI-Bilder angewandt, um dank der höheren, räumlichen Auflösung des T1-gewichteten MRT-Bildes ein möglichst präzises Ergebnis zu erhalten (Schneider und Fink, 2006).

### Räumliche Glättung (Smoothing)

In diesem Schritt werden Übergänge der Grauwerte zwischen Voxeln geglättet, indem der Grauwert eines Voxels mit denen der Nachbarvoxel innerhalb eines festgelegten Radius

durch Verwendung eines Gauß-Kernels (Filter) verrechnet und angeglichen wird (Schneider und Fink, 2006). Der Radius orientiert sich dabei an der räumlichen Auflösung des Signals, d.h. bei fMRT an der Voxelgröße bzw. Auflösung der „hemodynamic response function“. Sie liegt bei etwa 2-5mm. Für fMRT-Gruppenanalysen werden in der Regel Größen des 2-3fachen eines Voxels empfohlen, um den Auswirkungen von Mittelungsprozessen zwischen Probanden Rechnung zu tragen (Pajula und Tohka, 2014). Durch den Gauß-Kernel werden zufällige oder aus vorherigen Verarbeitungsschritten übrig gebliebene Störsignale entfernt und abrupte Sprünge der Grauwerte zwischen einzelnen Voxeln durch Mittelung benachbarter Werte innerhalb des Radius abgemildert (Ball et al., 2012; Schneider und Fink, 2006). Auf diese Weise lassen sich das Signal-Rausch-Verhältnis (sog. „signal-to-noise ratio“) und die Sensitivität der späteren Analyse erhöhen (Pajula und Tohka, 2014; Schneider und Fink, 2006). In der vorliegenden Studie wurde bei einer Voxelgröße von 3x3x3mm ein 8mm FWHM („Full width at half maximum“) Gauß-Kernel verwendet.

### **3.3.3. Independent Component Analysis**

Die Independent Component Analysis wurde mit der „Group ICA of fMRI Toolbox“ (GIFT) der Version 1.3h (<http://icatb.sourceforge.net/>) durchgeführt (Calhoun et al., 2001). In dieser Studie wurde für jede der beiden Gruppen eine separate „Group Independent Component Analysis“ durchgeführt (Wu et al., 2011; Zhang et al., 2009).

Zur Extraktion der Komponenten und räumlichen Hirnkarten aus den BOLD-Signalverläufen der Voxel der Bilddatensätze wurden in GIFT sequentiell vier Schritte durchgeführt.

1. Schätzung der Anzahl der Komponenten
2. Principal Component Analysis
3. Independent Component Analysis
4. „Back-reconstruction“ der Daten in räumliche Hirnkarten und TCs

#### 1. Schätzung der Anzahl der Komponenten

Vor Durchführung der ICA muss bestimmt werden, wie viele Komponenten die ICA aus den 3D Orts- und Zeitdatensätzen einer Gruppe extrahieren soll. Für eine Schätzung der Anzahl an Komponenten ist in GIFT eine Funktion implementiert. Diese Funktion verwendet das Prinzip der „Minimum Description Length“ (MDL), einen Ansatz aus der Informationstheorie, der die in den fMRT-Datensätzen enthaltene Information (Bits) auf Ordnung bzw. Regelmäßigkeiten untersucht. Es wird ein Modell minimaler Komplexität mit der kleinsten, notwendigen Anzahl an Parametern zur Beschreibung dieses Datencodes berechnet, die dann als Komponentenanzahl für die ICA vorgeschlagen werden (Li et al., 2007; Ramos, 2006; Rissanen, 1978). Die Schätzfunktion in GIFT berechnet diese minimale Anzahl individuell für jeden Datensatz der Gruppe und gibt neben dem kleinsten und größten Ergebnis innerhalb der Gruppe den Mittelwert aller Datensätze an, der als passende Anzahl an Komponenten für die Group-ICA vorgeschlagen wird (Calhoun et al., 2001). In der vorliegenden Studie schätzte die Funktion die Anzahl an ICA-Komponenten auf 34, das Minimum auf 17 und das Maximum auf 50 Komponenten. Die Zahl der Komponenten für die ICA wurde dementsprechend auf 34 festgelegt.

#### 2. Principal Component Analysis (PCA)

Für eine genauere Erklärung der PCA, ICA und „back-reconstruction“ sei auf Punkt 1.5 der Einleitung verwiesen.

In dieser Studie wurden zwei PCA-Schritte zur Datenreduktion durchgeführt (Calhoun et al., 2001). Für den ersten Schritt wurde eine Reduktion auf 50 Hauptkomponenten gewählt (per Schätzfunktion maximal geschätzte Komponentenzahl), um die Anzahl mit Bezug zur

Datenstruktur der Gruppen festzulegen. Im zweiten Schritt wurde eine weitere Reduktion auf 34 Hauptkomponenten durchgeführt (Allen et al., 2011).

### 3. Independent Component Analysis

Um die Voxelsignale der einzelnen Probanden miteinander vergleichbar zu machen, wurde „Intensity Normalization“ auf die Daten angewandt (Allen et al., 2011; Nyúl und Udupa, 1999).

Als Algorithmus, der aus den BOLD-Signalverläufen 34 Komponenten extrahiert, wurde der etablierte und vielfach verwendete „Infomax“-Algorithmus verwendet (Bell und Sejnowski, 1995; Calhoun et al., 2004).

Um die Reliabilität der Ergebnisse sicherzustellen, wurde „ICASSO“ mit einer Anzahl von 10 Wiederholungen durchgeführt. Da der ICA-Algorithmus eine stochastische Methode darstellt, kann die Reliabilität der Ergebnisse einzelner Durchläufe nicht sicher beurteilt werden. Mit Hilfe der ICASSO-Methode werden sequentiell mehrere ICA-Durchläufe mit verschiedenen Startparametern durchgeführt, um eine Aussage über die Zuverlässigkeit der Ergebnisse treffen und die stabilsten Komponenten wählen zu können (Himberg et al., 2004).

### 4. „Back-reconstruction“ der Daten

Zur „Back-reconstruction“ der Daten wurde die Methode „GICA 2“ verwendet.

### **3.3.4. Selektion der zu untersuchenden Ruhenetzwerke**

Es wurden fünf RNs selektiert und untersucht: das „Lateral Motor Function Network“, das „Sensorimotor Function Network“, das „Cerebellar Network“, das „Auditory Function Network“ und das „Primary Visual Network“ (Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2008).

Das „Lateral Motor Function Network“ ist durch Anteile von Gyrus prae- und postcentralis sowie der SMA, Prä-SMA und Anteile des Lobus VI des Zerebellums charakterisiert (Allen et al., 2011).

Das „Sensorimotor Function Network“ ist durch Anteile von Gyrus prae- und postcentralis sowie der SMA charakterisiert (Beckmann et al., 2005; Biswal et al., 1995; Calhoun et al., 2008).

Das „Cerebellar Network“ ist durch Anteile beider Hemisphären und des Vermis des Zerebellums charakterisiert (Calhoun et al., 2008).

Das „Auditory Function Network“ ist durch primär und sekundär auditorische Areale (inklusive Heschl'scher Gyrus), insulären, anterioren, cingulären Kortex (ACC) und durch Anteile des Thalamus charakterisiert (Beckmann et al., 2005).

Das „Primary Visual Network“ ist durch Sulcus calcarinus, Anteile des Precuneus und Gyrus lingualis charakterisiert (Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2008).

Diese fünf RNs wurden in Patienten- und Kontrollgruppe aus den 34 ICA-Komponenten visuell identifiziert und selektiert. Um die Untersucherabhängigkeit der Selektion zu reduzieren, wurden die Komponenten zur Bestätigung unter Verwendung publizierter (LMFN, AFN, PVN) bzw. in „Automated Anatomical Labeling“ erstellter Vorlagen (SMFN, CN, da keine offiziellen Daten zugänglich) unter Abgleich mit der Literatur einer räumlichen, multiplen Regressionsanalyse unterzogen (Allen et al., 2011; Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2008; Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

### **3.3.5. Statistischer Vergleich funktioneller Konnektivität zwischen Patienten- und Kontrollgruppe**

Der statistische Vergleich der FC wurde mit Matlab und SPM 8 durchgeführt und Ergebnisse im „MNI space“ dargestellt und beschrieben. Es wurde sowohl FC innerhalb der RN sowie FC der RN untereinander im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe untersucht.

Eine zweistufige Analyse wurde in SPM 8 durchgeführt, um voxelweise räumliche Ausdehnung und Höhe der FC der Areale innerhalb der RNs im Gruppenvergleich zu untersuchen. Zugehörigkeit eines Voxels zum RN und Höhe seiner FC innerhalb des RN werden durch Korrelationsstärke seines TC mit dem durch die ICA bestimmten, spezifischen TC des RN bestimmt. Alle Voxel eines RN weisen signifikant miteinander korrelierende TCs auf, deren Korrelationsstärke statistisch voxelweise zwischen zwei Gruppen verglichen werden kann (Calhoun et al., 2008; Rosazza und Minati, 2011).

Im ersten Schritt wurde für beide Gruppen die Signifikanz der Zugehörigkeit einzelner Voxel zum jeweiligen RN bestimmt. Hierfür wurden jeweils die in GIFT berechneten, räumlichen Hirnkarten der als RN identifizierten Komponenten der einzelnen Probanden aus GIFT extrahiert und in SPM zusammen jeweils voxelweisen Einstichproben T-Tests über die Gruppe unterworfen.

Das Ergebnis wurde mit einer Signifikanzschwelle von  $p < 0.05$  „False Discovery Rate“ (FDR) mit zusätzlicher Bonferroni-Korrektur für multiple Paarvergleiche (Division der Signifikanzschwelle durch Anzahl der Paarvergleiche) korrigiert, was bei fünf untersuchten RNs in eine effektive Signifikanzschwelle von  $p < 0.01$  FDR resultierte (Benjamini und Hochberg, 1995; Dunn, 1961). Als Mindestgröße für Ergebniscluster wurden 60 Voxel gewählt, um das Risiko für falsch positive Voxel zu minimieren.

Um den Einfluss klinischer Variablen auf Unterschiede in Komposition und FC innerhalb der RNs zu untersuchen, wurde in der Patientengruppe ein Regressionsmodell mit folgenden Variablen gerechnet: „Dystoniewert“, „Gesamtspieldauer“ (Multiplikation der Anzahl aktiver Jahre mit täglicher Übungszeit jeweils vor Erkrankungsbeginn) und „Erkrankungsdauer“.

Die Ergebnisse wurden mit einer Signifikanzschwelle von  $p < 0.05$  (FDR) mit zusätzlicher Bonferroni-Korrektur für fünf Paarvergleiche korrigiert (Benjamini und Hochberg, 1995; Dunn, 1961). Als Mindestgröße für Ergebniscluster wurden 60 Voxel gewählt, um das Risiko für falsch positive Voxel zu minimieren.

Im zweiten Schritt wurden für den Gruppenvergleich der FC innerhalb der RNs Zweistichproben T-Tests durchgeführt. Um falsch positive Voxel auszuschließen, wurde die

Analyse auf die zum RN zugehörigen Areale beschränkt, indem aus den Gruppenergebnissen der Einstichproben T-Tests beider Gruppen eine gemeinsame, RN-spezifische Maske erstellt wurde.

Ergebnisse wurden mit einer Signifikanzschwelle von  $p < 0.05$  FDR mit zusätzlicher Bonferroni-Korrektur für fünf Paarvergleiche korrigiert (Benjamini und Hochberg, 1995; Dunn, 1961). Als Mindestgröße für Ergebniscluster wurden 60 Voxel gewählt, um das Risiko für falsch positive Voxel zu minimieren.

Für die detaillierte Darstellung der Ergebnisse wurde aus den anatomischen, T1-gewichteten MRT-Aufnahmen aller 30 Probanden ein gemitteltetes Hintergrundbild erstellt.

Die Zuordnung der anatomischen Regionen und der Brodmann Areale zu den Koordinaten der Ergebniscluster erfolgte mit Hilfe des digitalen Hirnatlas "Automated Anatomical Labelling" der WFU PickAtlas-Toolbox. Die Zuordnungen wurden visuell anhand des anatomisch hochauflösenden Hintergrundbildes überprüft und bei fehlerhafter Zuordnung korrigiert.

Eine weitere Analyse wurde durchgeführt, um die FC der RNs untereinander im Gruppenvergleich zu untersuchen. Diese Analyse wird unter der Annahme durchgeführt, dass die Korrelationsstärke der spezifischen TCs verschiedener RNs als Maß für deren FC gewertet wird (Jafri et al., 2008).

Hierfür wurden die individuellen TCs der fünf RNs der einzelnen Probanden aus der GIFT-Toolbox in Matlab extrahiert. Für jeden Probanden wurde eine Korrelationsanalyse der TCs dieser RNs berechnet (z.B. Korrelation der TCs von LMFN und AFN) und diese anschließend in Zweistichproben T-Tests auf Unterschiede zwischen den Gruppen überprüft. Um den Einfluss klinischer Variablen auf Unterschiede in der FC der RNs untereinander zu untersuchen, wurden in der Patientengruppe in einem Regressionsmodell folgende Variablen integriert: „Dystoniewert“, „Gesamtspieldauer“ und „Erkrankungsdauer“.

Ergebnisse wurden jeweils einer Signifikanzschwelle von  $p < 0.05$  unterworfen.

## **4. Ergebnisse**

#### **4.1. Klinische Daten der Probanden**

Das Durchschnittsalter der Patientengruppe lag zum Studienzeitpunkt bei 44.1 (+/- 9.2) Jahren, das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn bei 36.3 (+/- 9.4) Jahren.

Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe zum Studienzeitpunkt betrug 41.2 (+/- 10.5) Jahre.

Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in Altersdurchschnitt zum Studienzeitpunkt ( $p > 0.05$ ) und durchschnittlicher Spieldauer am Instrument ( $p > 0.05$ ). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich durchschnittlicher, täglicher Übungszeit vor Erkrankungsbeginn der Patientengruppe und der Kontrollgruppe ( $p > 0.05$ ). Jedoch war die durchschnittliche, tägliche Übungszeit der Patientengruppe nach Erkrankungsbeginn sowohl im Vergleich zur Übungszeit vor Erkrankungsbeginn als auch zur täglichen Übungszeit der Kontrollgruppe signifikant vermindert (jeweils  $p < 0.01$ ).

Der durch einen ED-Experten bei Beurteilung der aufgenommenen Tonsequenzen bestimmte, durchschnittliche Dystoniewert der Patientengruppe (2.9 +/- 1.3) war signifikant höher ( $p < 0.001$ ) als der durchschnittliche Dystoniewert der gesunden Kontrollgruppe (1.3 +/- 0.5). Kein Teilnehmer der Kontrollgruppe zeigte dystonietypische Symptome.

Die Erhebung der „Arm Dystonia Disability Scale“ bei Patienten lieferte keine Hinweise auf klinischen Befall der Hände (Mittelwert 99,3%; Standardabweichung 1,76%).

Ein Patient berichtete von einer positiven Familienanamnese für Schreibkrampf über die letzten zwei Generationen jeweils väterlicherseits.

Bei 14 der 15 Patienten zeigten sich die mittleren Lagen als symptomatisch am stärksten betroffen, darunter bei zwei Patienten zusätzlich tiefe Lagen, bei fünf Patienten zusätzlich hohe Lagen sowie bei drei Patienten alle Lagen. Ein Patient berichtete bei lediglich tiefen Lagen von Symptomen.

Als häufigstes sensorisches Symptom wurde von 11 Patienten ein gestörtes Ansatzgefühl beschrieben, das bei jeweils einem Patienten von Schmerzen bzw. Taubheit begleitet wurde. Vier Patienten berichteten keine sensorischen Symptome. Als häufigstes motorisches Symptom wurde von acht Patienten Verkrampfungen der Lippenmuskulatur berichtet. Fünf Patienten berichteten von Verlust der Ansatzkontrolle, vier von Muskelzittern. Ebenso wurden von jeweils einem Patienten zusätzlich Larynxkrämpfe bzw. Schwächegefühl plus Atembeschwerden berichtet.

Acht der Patienten berichteten von positiven Einflussfaktoren auf die Symptomatik. Ein Patient erreichte Symptomverbesserung durch einen motorischen Trick (Blasen durch die Nase), zwei Patienten durch sensorische Tricks (Verwendung eines größeren Mundstücks bzw. taktile Reizung der Oberlippe). Als weitere positive Einflussfaktoren wurden bewusste

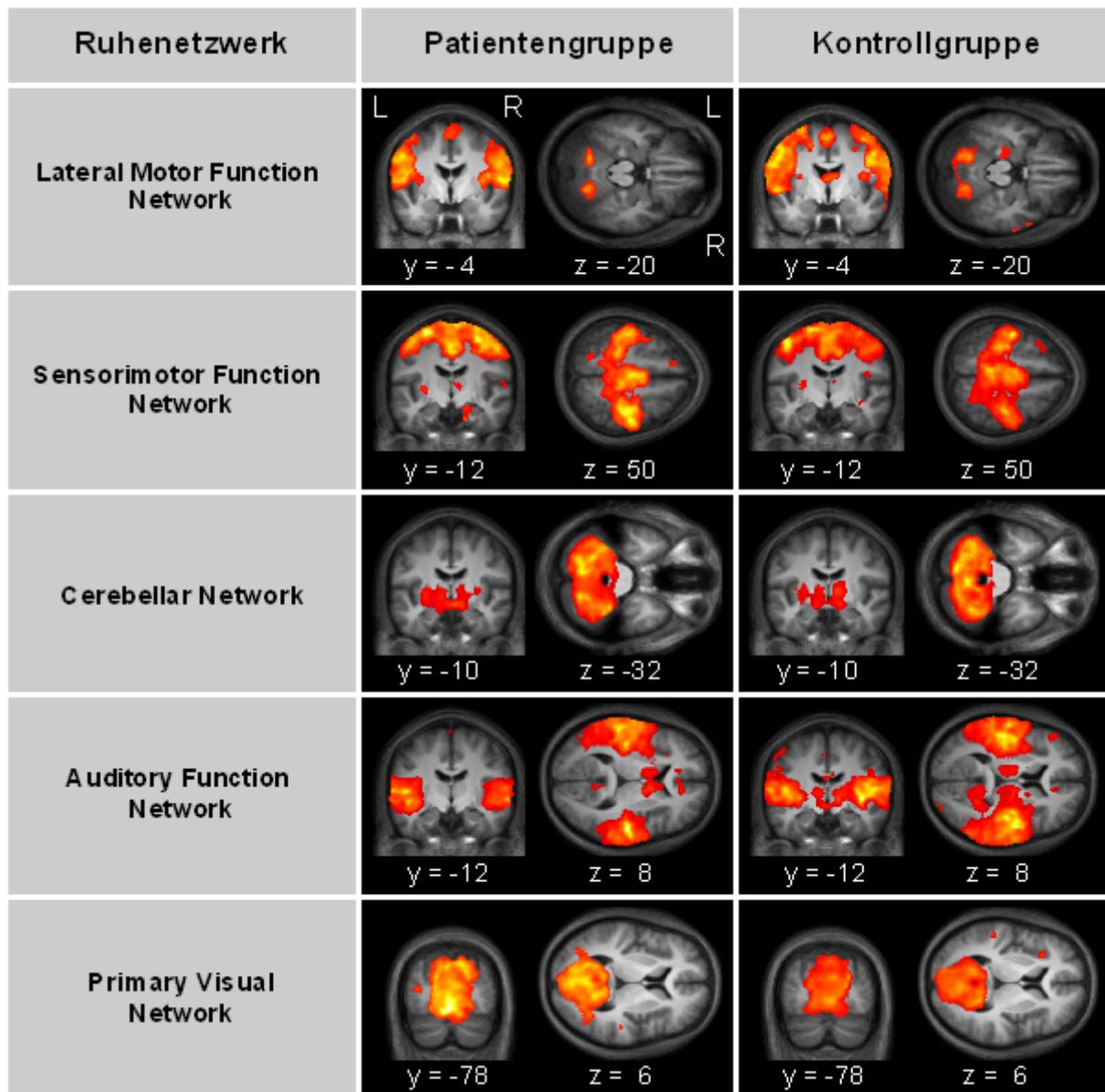
Atemkontrolle, Lagewechsel, temporär gute psychische Verfassung, intermittierende Spielpausen bzw. Entspannung sowie zweistündiges Aufwärmen zur Ansatzstabilisierung genannt.

Zum Studienzeitpunkt hatte der Großteil der Erkrankten bereits verschiedene Therapieversuche hinter sich, darunter Psychotherapie, Logopädie, Entspannungstechniken, Erlernen neuer Ansatztechniken oder Botulinumtoxin-Injektion. Die verschiedenen Therapieversuche brachten den Betroffenen z.T. temporäre, insgesamt aber unzureichende Symptomverbesserung.

## 4.2. Ergebnisse der Analyse funktioneller Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke

### 4.2.1. Zusammensetzung der selektierten Ruhenetzwerke in Patienten- und Kontrollgruppe

Abb. 4 zeigt eine grafische Übersicht der in Einstichproben T-Tests berechneten Zusammensetzung der fünf selektierten RNs in Patienten- und Kontrollgruppe.



**Abb. 4:** Grafische Übersicht der Zusammensetzung der selektierten RNs beider Gruppen in Koronar- und Axialebene (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR), minimale Clustergröße: 60 Voxel). Farbskala: Rot-Gelb-Übergang entspricht zunehmender FC innerhalb des jeweiligen RN.

#### 4.2.1.1. Zusammensetzung des Lateral Motor Function Network

##### Patientengruppe

Das RN enthält jeweils beidseits Anteile des Gyrus prae- und postcentralis, des Rolandischen Operculums, des mesialen frontalen Kortex (SMA) sowie des Zerebellums (siehe **Tab. 3**).

Hemisphäre/Region	BA	Koordinaten (MNI space)	t-Wert	Clustergröße
R_Rolandisches Operculum	43	60 -8 10	18.69	4390
R_Gyrus postcentralis	2	58 -14 38	14.53	
R_Gyrus praecentralis	4	66 6 18	13.11	
L_Gyrus postcentralis	3	-56 -6 38	13.89	4629
L_Rolandisches Operculum	43	-52 -8 12	13.75	
L_Gyrus praecentralis	4	-54 -4 36	12.06	
L_Lobus parietalis inferior	40	-46 -22 36	4.81	
R_Zerebellum Lobus 6	-	18 -66 -18	10.19	282
L_Zerebellum Lobus 6	-	-18 -62 -18	9.53	265
L_Mesialer frontaler Kortex	6	-2 0 60	7.32	351
R_Mesialer frontaler Kortex	6	2 -4 66	6.03	

**Tab. 3:** Zusammensetzung des LMFN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

##### Kontrollgruppe

Das RN enthält jeweils beidseits Anteile des Gyrus prae- und postcentralis, des mesialen frontalen Kortex (SMA) sowie des Zerebellums (siehe **Tab. 4**).

Hemisphäre/Region	BA	Koordinaten (MNI space)	t-Wert	Clustergröße
L_Gyrus postcentralis	3	-46 -10 42	18.13	11145
L_Gyrus praecentralis	6	-54 -2 46	16.18	
R_Gyrus postcentralis	3	46 -12 32	16.22	8327
R_Gyrus praecentralis	4	56 10 30	14.85	
R_Mesialer frontaler Kortex	6	2 -2 60	13.13	2390
L_Mesialer frontaler Kortex	6	-2 12 52	11.24	
R_Zerebellum Lobus 6	-	16 -64 -18	9.17	1147
L_Zerebellum Lobus 6	-	-18 -58 -18	8.99	

**Tab. 4:** Zusammensetzung des LMFN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

#### 4.2.1.2. Zusammensetzung des Sensorimotor Function Network

##### Patientengruppe

Das RN enthält jeweils beidseits Anteile des Gyrus prae- und postcentralis sowie des mesialen frontalen Kortex (SMA) (siehe **Tab. 5**).

Hemisphäre/Region	BA	Koordinaten (MNI space)	t-Wert	Clustergröße
R_Gyrus praecentralis	4	26 -24 72	19.36	20499
L_Gyrus praecentralis	4	-28 -12 68	16.72	
L_Mesialer frontaler Kortex	6	0 -4 56	15.95	
R_Gyrus postcentralis	3	42 -22 50	15.47	
R_Mesialer frontaler Kortex	6	8 -6 56	15.22	
L_Gyrus postcentralis	3	-48 -20 48	12.58	

**Tab. 5:** Zusammensetzung des SMFN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

##### Kontrollgruppe

Das RN enthält Anteile des linken Gyrus cinguli sowie jeweils beidseits Anteile des Gyrus praecentralis, Gyrus postcentralis und des mesialen frontalen Kortex (SMA) (siehe **Tab. 6**).

Hemisphäre/Region	BA	Koordinaten (MNI space)	t-Wert	Clustergröße
L_Mittlerer Gyrus cinguli	24	-4 -18 40	26.46	22387
L_Gyrus postcentralis	2	-46 -12 56	22.94	
L_Gyrus praecentralis	6	-46 -12 58	20.93	
L_Mesialer frontaler Kortex	6	-4 -8 58	17.75	
R_Gyrus postcentralis	3	12 -28 60	17.35	
R_Gyrus praecentralis	4	38 -28 62	15.72	
R_Mesialer frontaler Kortex	6	10 -8 70	15.55	

**Tab. 6:** Zusammensetzung des SMFN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

#### 4.2.1.3. Zusammensetzung des Cerebellar Network

##### Patientengruppe

Das RN enthält jeweils beidseits Anteile des Zerebellums, des Thalamus und der Basalganglien (siehe **Tab. 7**).

Hemisphäre/Region	BA	Koordinaten (MNI space)	t-Wert	Clustergröße
L_Zerebellum Lobus 6	-	-10 -66 -28	29.95	25969
L_Zerebellum Crus1	-	-18 -70 -30	27.20	
Vermis	-	4 -64 -44	25.13	
R_Zerebellum Lobus 6	-	12 72 -26	21.38	
R_Zerebellum Crus 1	-	20 -70 -38	20.43	
L_Putamen	-	-28 6 -2	12.64	
L_Pallidum	-	-20 0 -2	9.60	
L_Thalamus	-	-20 -24 -2	9.13	
R_Thalamus	-	20 -22 -2	7.26	
R_Pallidum	-	20 0 -2	7.16	
R_Putamen	-	20 6 -4	6.08	

**Tab. 7:** Zusammensetzung des CN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

##### Kontrollgruppe

Das RN enthält jeweils beidseits Anteile des Zerebellums, des Thalamus und der Basalganglien (siehe **Tab. 8**).

Hemisphäre/Region	BA	Koordinaten (MNI space)	t-Wert	Clustergröße
L_Zerebellum Crus 1	-	-10 -74 -24	27.82	28578
R_Zerebellum Lobus 6	-	34 -56 -28	24.89	
L_Zerebellum Lobus 6	-	-12 -72 -24	24.39	
Vermis	-	4 -60 -30	22.92	
R_Zerebellum Crus 1	-	36 -60 -30	17.66	
L_Thalamus	-	-14 -16 -2	17.29	
R_Thalamus	-	12 -12 2	10.95	
L_Pallidum	-	-22 -2 -6	8.45	
L_Putamen	-	-24 -6 4	8.31	
R_Pallidum	-	20 8 4	5.97	
R_Putamen	-	20 10 4	5.45	

**Tab. 8:** Zusammensetzung des CN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

#### **4.2.1.4. Zusammensetzung des Auditory Function Network**

##### Patientengruppe

Das RN enthält jeweils beidseits Anteile des Gyrus temporalis superior, des Heschl'schen Gyrus, des Gyrus temporalis medius, des anterioren Gyrus cinguli sowie des Gyrus postcentralis. Weitere Bestandteile sind Anteile des rechten Lobus parietalis superior sowie des linken Gyrus praecentralis (siehe **Tab. 9**).

<b>Hemisphäre/Region</b>	<b>BA</b>	<b>Koordinaten (MNI space)</b>	<b>t-Wert</b>	<b>Clustergröße</b>
R_Gyrus temporalis superior	22	60 -18 6	29.20	7393
R_Heschl'scher Gyrus	41	50 -20 8	27.56	
R_Gyrus temporalis medius	21	66 -26 -4	14.54	
R_Gyrus postcentralis	43	64 -16 20	8.25	
L_Heschl'scher Gyrus	41	-40 -22 6	25.96	15050
L_Gyrus temporalis superior	22	-60 -28 6	22.10	
L_Gyrus postcentralis	2	-62 -20 14	17.00	
R_Anteriorer Gyrus cinguli	24	10 40 12	14.33	
L_Gyrus temporalis medius	21	-60 -30 -2	10.11	
L_Anteriorer Gyrus cinguli	24	-12 28 28	6.24	
R_Lobus parietalis superior	7	50 -46 48	10.98	1519
L_Gyrus praecentralis	4	-48 -2 42	7.72	191

**Tab. 9:** Zusammensetzung des AFN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

##### Kontrollgruppe

Das RN enthält Anteile der rechten Insula, jeweils beidseits Anteile des Heschl'schen Gyrus, des Gyrus temporalis superior, des Gyrus temporalis medius, des anterioren Gyrus cinguli, des Thalamus sowie von Gyrus prae- und postcentralis (siehe **Tab. 10**).

<b>Hemisphäre/Region</b>	<b>BA</b>	<b>Koordinaten (MNI space)</b>	<b>t-Wert</b>	<b>Clustergröße</b>
R_Insula	13	38 -10 -2	28.98	35250
L_Heschl'scher Gyrus	41	-40 -18 4	25.30	
L_Gyrus temporalis superior	22	-64 -14 10	20.55	
R_Heschl'scher Gyrus	41	42 -28 10	20.17	
L_Gyrus postcentralis	43	-52 -18 16	18.55	
L_Gyrus temporalis medius	21	-48 -20 -2	15.91	
R_Gyrus temporalis superior	22	64 -24 12	15.58	
L_Anteriorer Gyrus cinguli	24	-2 34 22	13.68	
R_Anteriorer Gyrus cinguli	24	2 34 20	13.51	
R_Gyrus temporalis medius	21	58 -42 10	12.83	
R_Gyrus postcentralis	2	68 -8 14	12.38	
L_Thalamus	-	-10 -22 4	11.86	
R_Thalamus	-	10 -16 -2	11.73	
R_Gyrus praecentralis	4	60 2 20	9.68	
L_Gyrus praecentralis	4	-56 2 16	8.54	

**Tab. 10:** Zusammensetzung des AFN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

#### 4.2.1.5. Zusammensetzung des Primary Visual Network

##### Patientengruppe

Das RN enthält Anteile des linken Lobus lingualis, jeweils beidseits Anteile des Sulcus calcarinus, des Cuneus und des Praecuneus (siehe **Tab. 11**).

Hemisphäre/Region	BA	Koordinaten (MNI space)	t-Wert	Clustergröße
L_Lobus lingualis	18	-4 -80 -14	16.64	16275
L_Cuneus	17	-10 -88 32	16.44	
L_Sulcus calcarinus	17	-2 -80 -10	14.97	
R_Cuneus	17	18 -82 38	11.57	
L_Praecuneus	7	-8 -48 8	11.50	
R_Praecuneus	7	10 -76 40	10.88	
R_Sulcus calcarinus	17	16 -56 6	10.69	

**Tab. 11:** Zusammensetzung des PVN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

##### Kontrollgruppe

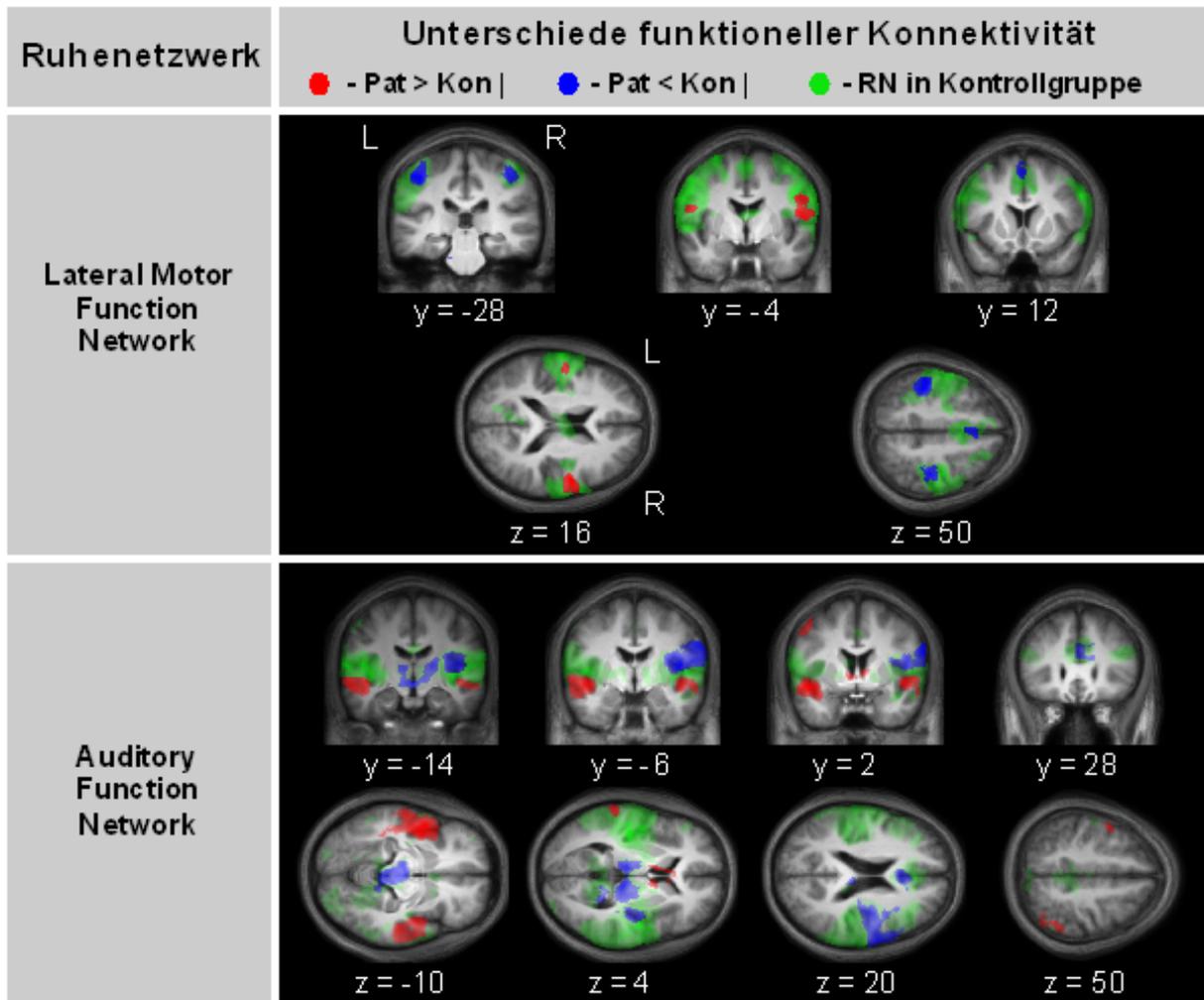
Das RN enthält jeweils beidseits Anteile des Sulcus calcarinus, des Cuneus und des Praecuneus (siehe **Tab. 12**).

Hemisphäre/Region	BA	Koordinaten (MNI space)	t-Wert	Clustergröße
L_Sulcus calcarinus	17	-2 -86 -10	21.19	14615
R_Praecuneus	7	18 -52 14	15.31	
L_Praecuneus	7	-10 -56 14	14.65	
R_Sulcus calcarinus	17	20 -54 16	13.56	
R_Cuneus	17	16 -60 20	12.45	
L_Cuneus	17	-14 -68 26	11.31	

**Tab. 12:** Zusammensetzung des PVN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

#### 4.2.2. Signifikante Gruppenunterschiede funktioneller Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke im Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe

Signifikante Unterschiede im Zweistichproben T-Test zeigten sich in LMFN und AFN (siehe **Abb. 5**). In SMFN, CN und PVN zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.



**Abb. 5:** Grafische Übersicht der signifikanten Unterschiede der FC innerhalb der RNs LMFN und AFN im Gruppenvergleich in Koronar- und Axialebene (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR), minimale Clustergröße: 60 Voxel).

Im LMFN zeigten sich Unterschiede in beide Richtungen. Bei ED-Patienten zeigte sich beidseits erhöhte FC des sensomotorischen Mundareals von Gyrus prae- und postcentralis sowie beidseits erniedrigte FC des sensomotorischen Handareals von Gyrus prae- und postcentralis, des mesialen frontalen Kortex (Prä-SMA) sowie des linken Lobus parietalis inferior (siehe **Abb. 5** und **Tab. 13**).

<b><u>Lateral Motor Function Network</u></b>				
<b>Patientengruppe &gt; Gesunde Kontrollgruppe</b>				
<b>Hemisphäre/Region</b>	<b>BA</b>	<b>Koordinaten (MNI space)</b>	<b>t-Wert</b>	<b>Clustergröße</b>
R_Gyrus praecentralis	4	54 0 18	8.17	708
R_Gyrus postcentralis	3	58 0 18	7.24	
L_Gyrus postcentralis	3	-50 -6 18	5.35	79
L_Gyrus praecentralis	4	-54 -2 22	4.96	
<b>Patientengruppe &lt; Gesunde Kontrollgruppe</b>				
<b>Hemisphäre/Region</b>	<b>BA</b>	<b>Koordinaten (MNI space)</b>	<b>t-Wert</b>	<b>Clustergröße</b>
L_Gyrus postcentralis	2	-48 -28 50	7.83	689
L_Lobus parietalis inferior	40	-46 -36 46	6.87	
L_Gyrus praecentralis	4	-36 -18 62	6.51	
R_Gyrus praecentralis	4	40 -8 66	7.41	541
R_Gyrus postcentralis	2	42 -26 52	7.27	
L_Mesialer frontaler Kortex	6	-2 12 52	6.21	230
R_Mesialer frontaler Kortex	6	4 20 48	5.97	

**Tab. 13:** Signifikante Unterschiede von FC innerhalb des LMFN im Gruppenvergleich, Clustersortierung nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

Im AFN zeigten sich Unterschiede in beide Richtungen. Bei ED-Patienten zeigte sich beidseits erhöhte FC in Anteilen des Gyrus temporalis superior, des Gyrus temporalis medius sowie in Anteilen des linken, primär motorischen Handareals und des rechten posterioren, parietalen Komplex (PPC, Lobus parietalis superior). Erniedrigte FC zeigte sich bei ED-Patienten in Anteilen des rechten parietalen Operculums (sekundär somatosensorischer Kortex), des rechten sensomotorischen Gesichtsareals von Gyrus prae- und postcentralis, des rechten Heschl'schen Gyrus (primär auditorischer Kortex) sowie jeweils beidseits in Anteilen des Thalamus und des anterioren Gyrus cinguli (siehe **Abb. 5** und **Tab. 14**).

<b>Auditory Function Network</b>				
<b>Patientengruppe &gt; Gesunde Kontrollgruppe</b>				
<b>Hemisphäre/Region</b>	<b>BA</b>	<b>Koordinaten (MNI space)</b>	<b>t-Wert</b>	<b>Clustergröße</b>
L_Gyrus temporalis superior	22	-44 -2 -8	10.69	2356
L_Gyrus temporalis medius	21	-56 -12 -12	7.02	
R_Gyrus temporalis superior	22	48 0 -6	8.25	972
R_Gyrus temporalis medius	21	56 -22 -8	7.88	
L_Gyrus praecentralis	4	-44 4 50	6.79	123
R_Lobus parietalis superior	7	50 -48 50	5.88	393
<b>Patientengruppe &lt; Gesunde Kontrollgruppe</b>				
<b>Hemisphäre/Region</b>	<b>BA</b>	<b>Koordinaten (MNI space)</b>	<b>t-Wert</b>	<b>Clustergröße</b>
R_Parietales Operculum	43	44 -6 10	11.63	5538
R_Gyrus postcentralis	3	64 -2 30	10.78	
R_Gyrus praecentralis	4	64 0 28	10.27	
R_Thalamus	-	8 -24 -2	9.02	
L_Thalamus	-	-6 -20 0	8.45	
R_Heschl'scher Gyrus	41	42 -28 10	5.81	
L_Anteriorer Gyrus cinguli	24	0 24 22	7.48	368
R_Anteriorer Gyrus cinguli	24	12 28 18	4.44	

**Tab. 14:** Signifikante Unterschiede von FC innerhalb des AFN im Gruppenvergleich, Clustersortierung nach t-Werten (Signifikanzschwelle  $p < 0.01$  (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).

### 4.3. Funktionelle Konnektivität der Ruhenetzwerke untereinander und signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich

**Abb. 6** gibt eine grafische Übersicht, **Tab. 15** eine genaue Auflistung der FC der RNs untereinander, ausgedrückt im Pearson-Korrelationskoeffizient „r“ der TCs, sowie signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (LMFN-CN und CN-PVN).

FC in Form positiver TC-Korrelation zeigte sich in beiden Gruppen zwischen LMFN und SMFN, LMFN und AFN, SMFN und AFN, SMFN und PVN, CN und PVN sowie AFN und PVN. In der Patientengruppe wiesen SMFN und PVN ( $r = 0.45$ ), in der Kontrollgruppe LMFN und SMFN ( $r = 0.52$ ) die stärkste positiv gerichtete FC auf.

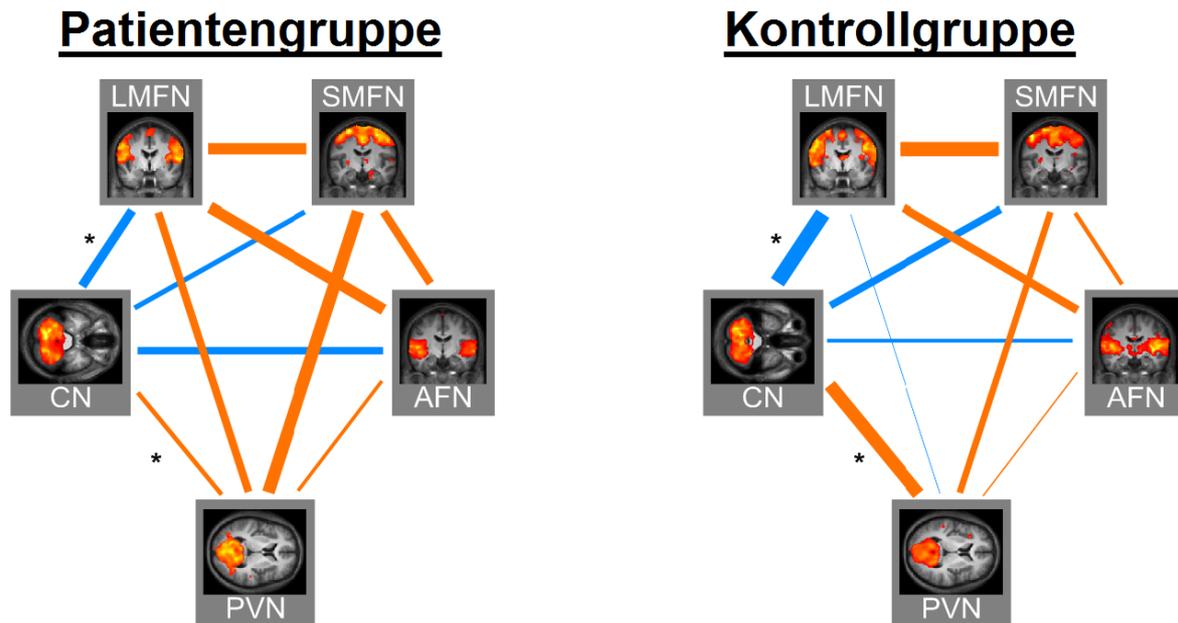
FC in Form negativer TC-Korrelation zeigte sich in beiden Gruppen zwischen LMFN und CN, SMFN und CN sowie CN und AFN. In beiden Gruppen wiesen LMFN und CN die stärkste, negativ gerichtete FC auf (Patientengruppe:  $r = -0.33$ , Kontrollgruppe:  $r = -0.56$ ).

Unterschiedlich gerichtete FC zeigte sich bei LMFN und PVN, deren TCs in der Patientengruppe positiv ( $r = 0.28$ ), in der Kontrollgruppe negativ ( $r = -0.01$ ) korrelierten (Dieser Unterschied zeigte sich im Zweistichproben T-Test als statistisch nicht signifikant).

Im Gruppenvergleich zeigten sich signifikante Unterschiede in FC von LMFN-CN und CN-PVN.

ED-Patienten zeigten signifikant niedrigere (negativ gerichtete) FC zwischen LMFN und CN ( $r = -0.33$  vs.  $r = -0.56$ ) sowie signifikant niedrigere (positiv gerichtete) FC zwischen CN und PVN ( $r = 0.16$  vs.  $r = 0.47$ ).

Weitere signifikante Unterschiede der TC-Korrelationen wurden nicht beobachtet.



**Abb. 6:** FC-Stärke der jeweiligen RNs untereinander (Farbskala: Braun – Positivkorrelation, Blau – Negativkorrelation; die Dicke der Balken entspricht der Stärke der Positiv- bzw. Negativkorrelation), sowie signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich (markiert mit \*, Signifikanzschwelle  $p < 0.05$ ).

<u>Patientengruppe</u>					
Ruhenetzwerk	LMFN	SMFN	CN	AFN	PVN
LMFN	1.0000	0.4129	<b>-0.3310</b>	0.4115	0.2756
SMFN	0.4129	1.0000	-0.1844	0.2972	0.4514
CN	<b>-0.3310</b>	-0.1844	1.0000	-0.2685	<b>0.1646</b>
AFN	0.4115	0.2972	-0.2685	1.0000	0.1274
PVN	0.2756	0.4514	<b>0.1646</b>	0.1274	1.0000
<u>Kontrollgruppe</u>					
Ruhenetzwerk	LMFN	SMFN	CN	AFN	PVN
LMFN	1.0000	0.5168	<b>-0.5555</b>	0.3060	-0.0069
SMFN	0.5168	1.0000	-0.2675	0.1559	0.2357
CN	<b>-0.5555</b>	-0.2675	1.0000	-0.1358	<b>0.4728</b>
AFN	0.3060	0.1559	-0.1358	1.0000	0.0525
PVN	-0.0069	0.2357	<b>0.4728</b>	0.0525	1.0000

**Tab. 15:** FC-Stärke der jeweiligen RNs untereinander, ausgedrückt im Pearson-Korrelationskoeffizient „r“ der TCs ( $-1 < r < 1$ , Werte nahe null entsprechen geringer FC). Korrelationen mit signifikantem Unterschied im Gruppenvergleich (Signifikanzschwelle  $p < 0.05$ ) sind fett markiert.

#### **4.4. Einfluss klinischer Variablen auf funktionelle Konnektivität in der Patientengruppe**

##### **4.4.1. Einfluss klinischer Variablen auf funktionelle Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke in der Patientengruppe**

Die Regressionsanalyse zur Korrelation der FC innerhalb der RNs mit den Variablen „Dystoniewert“, „Gesamtspieldauer“ und „Dauer der Erkrankung“ zeigte keine signifikanten Korrelationen.

##### **4.4.2. Einfluss klinischer Variablen auf funktionelle Konnektivität der Ruhenetzwerke untereinander in der Patientengruppe**

Die Regressionsanalyse zur Korrelation der FC der fünf RNs untereinander mit den Variablen „Dystoniewert“, „Gesamtspieldauer“ und „Dauer der Erkrankung“ zeigte keine signifikanten Korrelationen.

## **5. Diskussion**

Die vorliegende Studie konnte bei ED-Patienten erstmals Unterschiede von FC in kortikalen und subkortikalen Arealen innerhalb der RN LMFN und AFN sowie Veränderungen der FC zwischen den RN CN und LMFN sowie CN und PVN zeigen. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse im Kontext möglicherweise für die Entstehung der dystonen Symptome primär prädisponierender, pathophysiologischer Prozesse, aber auch im Kontext einer möglichen sekundären Folge pathophysiologischer Prozesse in anderen Schlüsselstellen im Gehirn oder kompensatorischer Vorgänge diskutiert werden.

### **5.1. Diskussion der Zusammensetzung der selektierten Ruhenetzwerke**

Alle fünf RNs von Interesse konnten entsprechend der Primärliteratur identifiziert und dargestellt werden (Allen et al., 2011; Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2008; Damoiseaux et al., 2006).

Das sensomotorische Mundareal zeigte sich als Bestandteil des LMFN, nicht aber des SMFN, was in Einklang mit der Literatur steht, wo dieses Areal nicht zuverlässig reproduzierbar Teil des SMFN ist (Allen et al., 2011; Beckmann et al., 2005).

Die Basalganglien zeigten sich als Teil des CN. Signifikante FC dieser Areale innerhalb eines Netzwerks ist in Anbetracht von Studien, die sowohl anatomische als auch funktionelle Verbindungen zwischen Zerebellum und Basalganglien nachweisen konnten, plausibel (Bostan et al., 2010; Neychev et al., 2008). Ein eigenes Basalganglien-RN, wie es bisweilen identifiziert werden kann, wurde in der vorliegenden Studie nicht gefunden, sodass Aussagen zu Basalganglien nur eingeschränkt im Rahmen des CN getroffen werden können (Robinson et al., 2009).

### **5.2. Diskussion der Veränderungen funktioneller Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke**

#### **5.2.1. Diskussion der Veränderungen funktioneller Konnektivität innerhalb des Lateral Motor Function Network**

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass bei ED-Patienten Veränderungen der FC innerhalb des LMFN jeweils beidseits des symptomatischen, sensomotorischen Mundareals, aber auch des asymptomatischen, sensomotorischen Handareals und der Prä-SMA bestehen.

Bisherige Studien lieferten mehrfache Evidenz für eine Beteiligung des sensomotorischen Kortex an der Pathophysiologie sowohl der ED als auch anderer task-spezifischer

Dystonieformen (Cunnington et al., 2005; Dresel et al., 2014; Haslinger et al., 2010; Mohammadi et al., 2012).

Überaktivität des sensomotorischen Mundareals wurde von *Haslinger und Kollegen* bei ED als zugrundeliegendes, pathophysiologisches Merkmal beschrieben und wird in Anbetracht mangelnder Korrelation mit Ausprägungsgrad der Krankheit und Auftreten bei asymptomatischer Aufgabe als wahrscheinlich intrinsische, prädisponierende Veränderung, möglicherweise auf dem Boden verminderter Inhibitionsmechanismen, pathologischer, kortikaler Reorganisation und daraus resultierender gestörter Interaktion somatosensorischer und motorischer Areale diskutiert (Haslinger et al., 2010).

Erhöhte FC des sensomotorischen Mundareals bei ED-Patienten könnte Ausdruck solcher pathophysiologischer Veränderungen sein, die für die Entwicklung dystoner Symptome bei Ausführung der Ansatzbildung prädisponieren. Funktionell könnte dies möglicherweise eine Prädisposition zu gestörter, sensomotorischer Integration widerspiegeln (Haslinger et al., 2010; Melgari et al., 2013). Erhöhte FC des sensomotorischen Mundareals wurde hier in fMRT-Aufnahmen von Patienten im asymptomatischen Zustand gefunden und korrelierte nicht mit dem Ausprägungsgrad der Dystonie oder Spieldauer am Instrument, was in Einklang mit den Ergebnissen von *Haslinger und Kollegen* steht (Haslinger et al., 2010). Für eine Bedeutung gestörter sensomotorischer Integration in der Pathophysiologie gibt es sowohl klinische als auch experimentelle Evidenz bei ED und anderen FTSD. So traten z.B. bei der Studie von *Haslinger und Kollegen* bei ED-Patienten beim Blasen in ein Mundstück Symptome auf, nicht aber beim Blasen in ein Plastikrohr, hinweisend auf die Notwendigkeit eines spezifischen, sensorischen Inputs des geformten Mundstücks als Auslöser (Haslinger et al., 2010). Die Bedeutung der Integration spezifischen, sensorischen Inputs auf die Motorik wird ebenfalls durch das Phänomen des „sensorischen Tricks“ unterstützt (Altenmüller und Jabusch, 2009). Neben diesen klinischen Hinweisen konnte in Experimenten bei Patienten mit FHD bewegungsinduzierte Entkopplung von somatosensorischem und motorischem Kortex und bei Patienten mit mFHD abnormale Prozessierung taktiler Stimuli gefunden werden (Lim et al., 2003; Melgari et al., 2013).

Diese durch erhöhte FC des sensomotorischen Mundareals ausgedrückte Prädisposition zu dystonen Symptomen könnte dabei z.B. Resultat pathologischer, kortikaler Reorganisation und synaptischer Plastizität sein (Altenmüller et al., 2012; Rosenkranz et al., 2008). *Hirata und Kollegen* fanden z.B. bei ED-Patienten einen verminderten Abstand zwischen den somatosensorischen Repräsentationsarealen von Fingern und Lippen (Hirata et al., 2004). Bei Patienten mit mFHD wurden Hinweise auf verminderte Abstände und überlappende,

rezeptive Felder der somatosensorischen Repräsentationsareale der betroffenen Finger gefunden (Elbert et al., 1998).

*Rosenkranz und Kollegen* berichteten ebenfalls Veränderungen in der Organisation des sensomotorischen Kortex bei mFHD und zeigten, dass diese Organisation durch gezielte propriozeptive Stimulation wieder in das Muster gesunder Musiker transformiert werden konnte, was zu vorübergehender Besserung der Symptome führte und die pathophysiologische Bedeutung dieser Reorganisationsvorgänge betonte (Rosenkranz et al., 2009, 2008, 2005).

Ebenso könnte die durch bilateral erhöhte FC des sensomotorischen Mundareals ausgedrückte Prädisposition zu dystonen Symptomen Resultat gestörter, kortikaler Inhibition und kortikaler Hyperexzitabilität darstellen (Haslinger et al., 2010). Für musikalische Höchstleistung ist eine feine Abstimmung zwischen beteiligten Arealen notwendig, die eine effiziente Kommunikation von Arealen mit Aktivierung benötigter und Inhibition angrenzender, nicht benötigter Muskeln erfordert (Melgari et al., 2013; Rosenkranz et al., 2007). Bei diesen Prozessen wird der Modulation des sensomotorischen Kortex durch die Basalganglien eine bedeutende Rolle zugesprochen und pathologische Disinhibition des sensomotorischen Kortex mit resultierender Hyperexzitabilität wird bei der Pathophysiologie primärer Dystonieformen als zentrales Merkmal diskutiert (Berardelli et al., 1998; Haslinger et al., 2010). Bei verschiedenen FTSD konnten pathologische, funktionelle Veränderungen der Basalganglien, kortikale Disinhibition und Überaktivität bereits nachgewiesen werden (Hallett, 2011; Haslinger et al., 2010; Melgari et al., 2013; Peller et al., 2006). Auch Verlust intrakortikaler Inhibition im Sinne einer S1-M1-Interaktion sowie abnormaler, kortikaler Modulation durch zerebelläre Dysfunktion werden bei diesen pathophysiologischen Prozessen eine Bedeutung zugesprochen (Hallett, 2011; Hubsch et al., 2013).

Bilateral erhöhte FC des sensomotorischen Mundareals innerhalb des LMFN könnte Korrelat der pathologischen Veränderung dieser Prozesse sein. Ob die erhöhte FC dabei als Ausdruck primär intrakortikaler Veränderungen gewertet werden kann oder eher sekundäre Veränderungen, z.B. auf Basis pathologischer Dysfunktion subkortikaler Areale wie Basalganglien oder Zerebellum, darstellt, oder aber – wenn auch unwahrscheinlich – z.T. kompensatorischer Natur ist, kann mit der hier angewandten Methode nicht abschließend beantwortet werden (Hallett, 2011; Haslinger et al., 2010; Hubsch et al., 2013). Da sich die FC zwischen LMFN und CN, das neben Zerebellum die Basalganglien enthielt, als signifikant verändert zeigte (siehe 5.3.), wäre die Annahme einer signifikanten Beteiligung von Basalganglien und Zerebellum an diesen Veränderungen aber naheliegend.

Bilateral erniedrigte FC des sensomotorischen Handareals könnte ebenso auf dem Boden pathologischer, kortikaler Reorganisation bzw. als primäre, intrakortikale oder reaktive

Veränderung auf Grund Veränderungen subkortikaler Strukturen wie Basalganglien oder Zerebellum entstehen.

Diese bilateral erniedrigte FC des sensomotorischen Handareals könnte z.B. Korrelat einer zugrundeliegenden Prädisposition für die Entwicklung einer FTSD der Hand, bei der es nicht zur Manifestation der Erkrankung gekommen ist, darstellen. Dies würde zum Ergebnis der bei Patienten post-hoc erhobenen „Arm Dystonia Disability Scale“ passen, mit deren Hilfe eine manifeste FHD der Patienten in dieser Studie ausgeschlossen wurde. Es stünde ebenso im Einklang zu Beobachtungen einer kleinen Koinzidenz von Schreibkrampf bei ED-Patienten, der Tatsache, dass Blechblasmusiker ebenso eine mFHD entwickeln können, sowie zu einer genetischen Studie, die bei Patienten mit MD und SK Hinweise auf Veränderungen im selben Gen fanden (Chang und Frucht, 2013; Frucht, 2009; Lohmann et al., 2014). Die vorliegenden Ergebnisse würden auf eine für eine FTSD der Hand beidseitige Prädisposition hindeuten, was in Einklang mit der Beobachtung steht, dass es z.B. bei SK im weiteren Verlauf oder beim Schreiben mit der anderen Hand zum beidseitigen Befall kommen kann (Marsden und Sheehy, 1990).

Ebenso könnte bilateral erniedrigte FC des sensomotorischen Handareals aber auch Ausdruck sekundärer Veränderungen, etwa durch kompensatorische Vorgänge, sein. Bei Patienten mit SK konnten z.B. *Dresel und Kollegen* Veränderungen von FC zwischen sensomotorischen Kortex und subkortikalen Arealen finden, die von den Autoren als möglicherweise kompensatorisch eingestuft wurden (Dresel et al., 2014). *Nelson und Kollegen* konnten bei Patienten mit Schreibkrampf reduzierte interhemisphärische Inhibition innerhalb des sensomotorischen Kortex in Ruhe nachweisen und interpretierten dies ebenfalls als kompensatorische Veränderung (Nelson et al., 2010).

Unklar ist die Gegenläufigkeit der Veränderung der FC von sensomotorischem Mund- und Handareal. Denkbar wäre, dass sie Ausdruck einer Kombination der hier diskutierten, unterschiedlichen Prozesse sind.

Weiterhin zeigten ED-Patienten eine geringere Einbindung der Prä-SMA in das LMFN.

Der Prä-SMA als prämotorischem Areal wird eine Rolle bei der Planung und Vorbereitung selbst initiiertter Bewegungen, der Erlernung neuer, komplexer Bewegungssequenzen sowie Zusammenführung, Selektion oder Inhibition konkurrierender Bewegungsentwürfe zugeschrieben (Cunnington et al., 2005; Garbarini et al., n.d.; Nachev et al., 2005; Nakamura et al., 1998; Rosenberg-Katz et al., 2012). Auch scheint sie für Musiker bei der Improvisation von Melodien und Rhythmen von Bedeutung zu sein (de Manzano und Ullén, 2012). Bei der Bewegungsplanung korreliert die Aktivität der Prä-SMA positiv mit dem Komplexitätsgrad und negativ mit dem Grad an bereits vorhandener Übung in der Bewegung (Jäncke et al., 2000; Nachev et al., 2007). Die Aktivität der Prä-SMA ist zu Beginn des Lernprozesses einer

Bewegungssequenz hoch und nimmt im weiteren Verlauf kontinuierlich ab (Nakamura et al., 1998; Sakai et al., 1999). Eine ihrer Aufgaben ist es, neue Bewegungspläne zusammzusetzen und diese Bewegungsprogramme dabei in Zusammenarbeit mit u.a. weiteren prämotorischen Arealen und dem Zerebellum in das motorische Gedächtnis zu überführen (Carbon und Eidelberg, 2009; Nachev et al., 2008). Für das Abrufen bekannter Bewegungsmuster scheint sie, im Gegensatz beispielsweise zur SMA, nur von untergeordneter Bedeutung zu sein (Nakamura et al., 1998).

Ergebnisse bisheriger Studien deuten auf eine Beteiligung der Prä-SMA an der Pathophysiologie verschiedener Dystonieformen hin.

*Carbon und Kollegen* berichteten eine im Vergleich zu gesunden Probanden erhöhte metabolische Ruheaktivität der Prä-SMA bei der primären Torsionsdystonie, einer autosomal-dominant vererbten Dystonie, deren Penetranz bei etwa 30% liegt und bei der bereits spezifische Mutationen im DYT1-Gen identifiziert werden konnten (Carbon et al., 2004; Ozelius et al., 1997). Dabei zeigte sich der Ruhemetabolismus der Prä-SMA bei Personen mit manifester Erkrankung am stärksten, aber auch bei asymptomatischen Mutationsträgern signifikant erhöht. Dies deutet eher auf zugrundeliegende Veränderung als Konsequenz der Manifestation hin und wird von den Autoren ebenso als Hinweis für eine Rolle der Prä-SMA beim schrittweise ablaufenden Zusammenbruch sensomotorischer Integration gewertet (Carbon et al., 2004; Carbon und Eidelberg, 2009). Im Gegensatz hierzu fanden *Jankowski und Kollegen* in einer Studie zu kortikaler Aktivierung in der Planungsphase von Fingerbewegungen bei Patienten mit FHD neben geringerer Aktivierung der prämotorischen Area und der SMA auch eine Minderaktivierung der Prä-SMA (Jankowski et al., 2013).

Im Kontext mit weiteren Studien, die Minderaktivierungen in prämotorischen Arealen bei Bewegungsimagination oder motorischem Lernen zeigten, deuten diese Ergebnisse auf eine bei Dystonieklienten veränderte Planung, Vorbereitung und Lernfähigkeit von komplexen Bewegungssequenzen hin (Carbon et al., 2008; Castrop et al., 2012).

Die Mindereinbindung der Prä-SMA in das LMFN könnte bei Patienten mit ED solche Veränderungen widerspiegeln und Korrelat einer eingeschränkten Fähigkeit für Planung und Erlernen kompensatorischer Bewegungsprogramme zur Wiedererlangung der feinmotorischen Ansatzkontrolle sein.

Weiterhin könnte das vorliegende Ergebnis Korrelat einer verminderten Fähigkeit sein, bei konkurrierenden Bewegungsprogrammen unerwünschte zu inhibieren, was möglicherweise durch Interferenz und Überlagerung einen Teil zur fehlerhaften Bewegungsausführung und Ausbildung der Symptomatik beitragen könnte (Nachev et al., 2007, 2005).

Schlussendlich wäre es in Hinblick auf die Hypothese der Rekrutierung fehlerhafter Bewegungsprogramme vorstellbar, dass eine pathologische Veränderung der Prä-SMA für einen Anteil der bei FTSD angenommenen pathologischen „Überlernung“ komplexer Bewegungen und maladaptiven Plastizität mit resultierenden, fehlerhaften Bewegungsprogrammen mitverantwortlich ist und die in dieser Studie beobachtete Mindereinbindung in das LMFN das entsprechende Korrelat auf der Ebene der FC darstellt (Baur et al., 2011; Byl et al., 1996).

### **5.2.2. Diskussion der Veränderungen funktioneller Konnektivität innerhalb des Auditory Function Network**

Die vorliegende Studie konnte bei Patienten innerhalb des AFN veränderte FC auditorischer und sensomotorischer Areale sowie von Arealen der multisensorisch-motorischen Integration und des ACC aufzeigen.

Die Areale des AFN sind sowohl bei Musikern als auch Nicht-Musikern für audiomotorische Integration von Bedeutung (Krause et al., 2010). Effiziente Verarbeitung auditorischen Feedbacks und audiomotorische Integration ist Grundlage für die Leistung professioneller Musiker (Altenmüller, 2008). Besonders starke Kopplung auditorischer und motorischer Regionen kann als Folge extensiven Trainings nachgewiesen werden, ebenso verstärkte Koaktivierung des auditorischen und sensomotorischen Kortex bei auditorischen und motorischen Aufgaben (Altenmüller, 2008; Bangert et al., 2006, 2001). Neben diesen Arealen wird der in diesem Netzwerk enthaltene PPC dabei als Integrationsareal multimodaler, sensorischer Information mit motorischer Aktion beschrieben und scheint ebenso für antizipatorische und Feedback-Motorkontrolle mit von Bedeutung zu sein (Krause et al., 2010; Pollok et al., 2008). In Interaktion mit dem Thalamus wird ihm dabei eine Bedeutung für korrektes Timing zugesprochen (Krause et al., 2010).

Bisherige Studien zu Prozessierung und motorischer Integration auditorischer Stimuli bei MD geben widersprüchliche Ergebnisse. *Lim und Kollegen* konnten bei Patienten mit mFHD verstärkte kortikale, auditorisch-evozierte Potentiale und Hinweise auf eine eingeschränkte Prozessierung auditorischer Stimuli im Rahmen eines generellen Timing-Problems finden, passend zum Konzept, dass bei MD nicht nur die Verarbeitung von Informationen somatosensorischer, sondern mehrerer Modalitäten verändert ist (Lim et al., 2005, 2003). *Van der Steen und Kollegen* fanden bei Patienten mit mFHD hingegen eine intakte Timing-Funktion bei audiomotorischer Integration (van der Steen et al., 2014).

Die bei ED-Patienten gefundenen Veränderungen der FC innerhalb des AFN könnten möglicherweise Veränderungen im Rahmen gestörter, audiomotorischer Integration bei ED widerspiegeln. Hierzu würden in der Patientengruppe erniedrigte FC des rechten sensomotorischen Mundareals, des rechten sekundär somatosensorischen Kortex (BA 43), des bilateralen Thalamus und des rechten primär auditorischen Kortex (Heschl'scher Gyrus (BA 41)) passen. Außerdem wurde erhöhte FC in sekundär auditorischen Arealen gefunden (Gyrus temporalis superior beidseits (BA 22) und Gyrus temporalis medius beidseits (BA 21)) (Brown et al., 2006; Koelsch et al., 2006). Die Bedeutung der gegenläufigen Befunde von primär und sekundär auditorischen Arealen kann auf Grund der angewandten Methode aus

den fMRT-Daten nicht abgeleitet werden, dennoch ist vorstellbar, dass diese Veränderungen im Gesamten für gestörte audiomotorische Integration stehen könnten.

Erhöhte FC des rechten PPC und des linken primär motorischen Handareals könnten demnach ebenso interpretiert werden. Verminderte Aktivität des PPC konnte bei FHD bei Ausübung einhändiger, komplexer Bewegungen, nicht aber simpler Bewegungen nachgewiesen werden, hinweisend auf eine mögliche pathophysiologische Bedeutung des PPC als multimodales Integrationsareal bei FTSD, die auch bei ED, möglicherweise im Rahmen gestörter audiomotorischer Integration, denkbar wäre und sich durch erhöhte FC des PPC zeigen könnte (Havránková et al., 2012; Wu et al., 2010). Die Kombination aus erhöhter FC des PPC und erniedrigter FC des Thalamus könnte auch eine gestörte Timing-Funktion als Teilaspekt gestörter audiomotorischer Integration ausdrücken (Krause et al., 2010).

Erhöhte FC des linken primär motorischen Handareals könnte gestörte audiomotorische Integration bei der manuellen Bedienung des Instruments bedeuten.

Verminderte FC des ACC in der Patientengruppe innerhalb des AFN würde ebenso zu dieser Hypothese passen. Bei Pianisten ist der ACC unabhängig von auditorischem Feedback für motorische Kontrolle und Fehlererkennung zuständig, zusätzliche Integration auditorischen Feedbacks verbessert Fehlerprädiktion und –erkennung (Ruiz et al., 2009). Bisherige Studien deuten darauf hin, dass bei MD die ACC-vermittelte Fehlererkennung und Fehlerprädiktion verändert ist (Ruiz et al., 2011; Strübing et al., 2012). Verminderte FC des ACC innerhalb des AFN der Patientengruppe könnte Korrelat einer Prädisposition oder pathologischer Ausdruck dieser Veränderung der Fehlerprädiktion und –erkennung des ACC bei Integration auditorischen Feedbacks in motorischen Output bei ED sein.

Erhöhte FC des rechten PPC und des linken, primär motorischen Handareals könnte auch als Ausdruck kompensatorischer Prozesse gedeutet werden.

Erhöhte FC des PPC könnte bedeuten, für verminderte Einbindung des auditorischen und motorischen Kortex durch verstärkte Einbindung des PPC als Areal multisensorisch-motorischer Integration zu kompensieren (Krause et al., 2010; Pollok et al., 2008).

Erhöhte Einbindung des linken, primär motorischen Handareals in das AFN könnte den Versuch des Gehirns darstellen, die Integration auditorischer Signale in die manuelle Bedienung des Blasinstruments zu verbessern.

Schließlich könnte erhöhte FC des linken, primär motorischen Handareals im AFN ebenso wie dessen verminderte FC im LMFN als Prädisposition für die Ausbildung einer mFHD gedeutet werden, bei der es nicht zur Manifestation gekommen ist.

Blechbläser können neben einer ED bekanntermaßen auch eine mFHD entwickeln (Chang und Frucht, 2013). Es ist zwar auffällig, dass die Richtung der Veränderung der FC des Handareals im AFN der Veränderung im LMFN entgegengesetzt ist, allerdings kann mit der angewandten Methode nicht beantwortet werden, wie die Richtung der jeweiligen Veränderung abschließend zu interpretieren ist, weshalb sowohl verminderte als auch erhöhte FC eine Prädisposition zu pathologischer Veränderung darstellen könnten.

Alles in allem stehen die hier gefundenen Ergebnisse im Einklang mit Studien, die eine Störung auditorischer Integration und Timing bei Patienten mit MD postulieren (Lim et al., 2005, 2003). Warum sich die Verminderung der FC des sensomotorischen, orofazialen Kortex innerhalb des AFN auf die rechte Seite beschränkt und sich nicht entsprechend der bei Musikern beidseits betroffenen orofazialen Muskulatur bilateral zeigt, könnte dabei mit der postulierten Lateralisierung der Prozessierung von Musik in der rechten Hemisphäre zusammenhängen (Bever und Chiarello, 2009). Allerdings gibt es auch Studien, die Hinweise auf eine mit zunehmender musikalischer Erfahrung vermehrt bilaterale Prozessierung von musikalischem Input liefern, weshalb eine abschließende Aussage hierzu nicht getroffen werden kann (Ono et al., 2011).

### **5.3. Diskussion der Veränderungen funktioneller Konnektivität der Ruhenetzwerke untereinander**

Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur TC-Korrelationen von Arealen innerhalb der als RNs selektierten ICA-Komponenten, sondern auch die Stärke positiver und negativer Korrelation der spezifischen TCs dieser Komponenten bzw. RNs untereinander als Ausprägung von FC interpretiert werden kann (Jafri et al., 2008; Keller et al., 2013).

In der vorliegenden Studie konnten dabei signifikante Unterschiede der negativen TC-Korrelation (negative FC, (-)FC) von CN und LMFN, sowie der positiven TC-Korrelation zwischen CN und PVN (positive FC, (+)FC) im Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe gefunden werden.

Die signifikanten Verminderungen der FC des CN mit dem LMFN und PVN zeigen, dass dem Zerebellum, wie schon bei anderen Formen der Dystonie inzwischen angenommen, auch bei ED eine Bedeutung zukommen könnte (Argyelan et al., 2009; Moore et al., 2012; Neychev et al., 2008; Prudente et al., 2014).

Eine mögliche Rolle des Zerebellums in der Pathophysiologie der Dystonie könnte eine Dystonie-unterdrückende, kompensatorische Rolle sein (Carbon et al., 2008; Dresel et al., 2014). Asymptomatische Träger der Mutation des DYT1-Gens zeigten beim motorischen Lernen mit in beiden Gruppen angepasstem, identischem Leistungsniveau erhöhte Aktivität im Zerebellum, hinweisend auf eine mögliche kompensatorische Rolle des Zerebellums zur Aufrechterhaltung motorischer Leistung (Carbon et al., 2008). Passend hierzu korrelierte bei Trägern der DYT1-Mutationen die Penetranz der Erkrankung negativ mit der Ausprägung zerebello-thalamo-kortikaler Bahnen bzw. Konnektivität (Argyelan et al., 2009). Bei FTSDs konnte bereits bei Patienten mit SK erhöhte (-)FC zwischen Zerebellum und motorischem Kortex nachgewiesen werden, die mit Krankheitsverlauf und –schwere abnahm, was laut Autoren möglicherweise als zerebelläre Kompensation mit im Verlauf fortschreitendem Versagen dieser Kompensation gedeutet werden kann (Dresel et al., 2014). Verminderte (-)FC zwischen CN und LMFN bei ED-Patienten könnte ebenfalls als Ausdruck einer Prädisposition zu verminderter, zerebellärer Kompensationsfähigkeit oder pathologisch verminderter Kompensationsfähigkeit des Zerebellums gewertet werden, auch wenn in der vorliegenden Studie keine Korrelation der Abnahme von (-)FC mit Krankheitsschwere oder Krankheitsdauer gefunden wurde (Dresel et al., 2014).

Eine weitere pathophysiologische Rolle zerebellärer Dysfunktion könnte in fehlerhafter sensomotorischer Integration liegen. Dem Zerebellum wird eine wichtige Bedeutung bei der Verarbeitung sensorisch afferenter Information mit motorischer Integration zur Vorhersage sensorischer Auswirkungen einer Bewegung und Fehlerprädiktion bzw. –korrektur im Sinne

eines Feedforward-Modells zugesprochen (Blakemore et al., 2001; Boecker et al., 2005; Pollok et al., 2008). Patienten mit mFHD zeigten verminderte zerebelläre Aktivität bei asymptomatischem Fingerklopfen ebenso wie Patienten mit laryngealer Dystonie bei Dystonie-provozierender Vokalisation, was die Autoren der Studien jeweils als mögliches Korrelat gestörter sensomotorischer Integration deuteten (Haslinger et al., 2005; Kadota et al., 2010). *Wu und Kollegen* berichteten ebenfalls von gestörter sensomotorischer Integration bei Patienten mit mFHD bei komplexen, asymptomatischen Handbewegungen und fanden dabei eine verminderte Aktivierung des Zerebellums (Wu et al., 2010). Spezifisch bei mFHD berichteten *Lee und Kollegen* von Veränderungen des Feedforward-Modells (Lee et al., 2013). Professionelle Blasmusiker sind bei der Bildung ihres Ansatzes auf besonders ausgeprägte Kontrolle der Feinmotorik und hierfür effiziente Integration sensorischer Information in die Feinmotorik ihres Ansatzes angewiesen, um motorischen Fehlern vorbeugen oder sie mit schneller Korrektur beheben zu können. Verminderte (-)FC zwischen CN und LMFN könnte Ausdruck eines kompromittierten Feedforward-Modells sensomotorischer Integration sein, das bei Patienten die zerebellär vermittelte Kontrolle der Feinmotorik und Fehlerprädiktion beeinträchtigt. Es könnte sich bei der vorliegenden verminderten (-)FC sowohl um eine Prädisposition für dystone Symptome als auch mit der Pathophysiologie einhergehende Veränderung handeln.

Schließlich spielt das Zerebellum bei der Modulation exzitatorischer und inhibitorischer Neurone im Motorkortex des Menschen eine Rolle (Daskalakis et al., 2004). Bei anderen FTSD gibt es bereits mehrfache Evidenz für eine mögliche pathologische Veränderung dieser zerebellären Funktion. *Brighina und Kollegen* fanden bei Patienten mit unilateraler FHD bei TMS-Stimulation des Zerebellums eine bilateral verminderte Modulation des motorischen Kortex, hinweisend auf veränderten, zerebellären Einfluss auf kortikale Erregbarkeit und Inhibition (Brighina et al., 2009). Weiterhin wurde bei FHD bei asymptomatischen Bewegungen mit individueller Fingerkontrolle eine Unteraktivität des Zerebellums ipsilateral gefunden und ebenfalls als mögliche Defizienz selektiver, motorischer Kontrolle gedeutet (bei beiden Studien machten Patienten mit mFHD jeweils die Hälfte der Patientengruppe aus) (Brighina et al., 2009; Moore et al., 2012). Möglicherweise kommt dabei auch gestörter Integration sensorischer Afferenzen mit resultierender Entkopplung und Disinhibition der motorischen Komponente eine Bedeutung zu (Hubsch et al., 2013). Gestörter Basalganglienfunktion wird ebenfalls eine wichtige Rolle bei Disinhibition des motorischen Kortex zugesprochen (Sohn und Hallett, 2004). Innerhalb der kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Schleife zeigte sich bei der DYT1-Dystonie erhöhter Ruhemetabolismus in Zerebellum und Basalganglien (Carbon et al., 2004). Bei Patienten mit SK konnte ebenfalls veränderte FC in der zerebello-Basalganglien-thalamo-kortikalen Schleife gefunden werden (Dresel et al., 2014). Da sich in der vorliegenden Studie die Basalganglien

als Teil des CN zeigten, kann verminderte (-)FC zwischen CN und LMFN auch als verminderte (-)FC von Basalganglien mit sensomotorischem Kortex gedeutet werden. In Anbetracht der bei ED-Patienten nachgewiesenen, erhöhten Erregbarkeit des sensomotorischen Kortex, passt verminderte (-)FC zwischen CN und LMFN bei ED-Patienten ebenfalls zu der Hypothese gestörter Modulation des sensomotorischen Kortex durch Zerebellum und Basalganglien mit resultierender Disinhibition kortikaler, motorischer Neurone (Haslinger et al., 2010). Auch hier gilt, dass beobachtete Veränderungen sowohl Ausdruck intrinsischer Prädisposition als auch Folge anderer pathophysiologischer Prozesse sein können.

Weiterhin wurde bei ED-Patienten verminderte (+)FC zwischen CN und PVN gefunden. Dies passt zu der These von *Hubsch und Kollegen*, die vermuteten, dass die Verarbeitung sensorischer Informationen im Zerebellum nicht nur auf somatosensorische Afferenzen beschränkt bleibt, sondern mehrere Modalitäten und damit auch visuelle Informationen betreffen könnte, als sie bei Patienten mit SK eine verminderte Fähigkeit motorischer Adaptation auf zufällige, visuomotorische Konflikte zeigen konnten (Hubsch et al., 2013). Bei zervikaler Dystonie wurden ebenso Hinweise auf gestörte visuomotorische Integration gefunden, die die Autoren auf mögliche zerebelläre Dysfunktion zurückführten (Filip et al., 2013). Bei Patienten mit FHD und Schreibkrampf wurden Veränderungen im visuellen Kortex in Kombination mit Dysfunktion von Basalganglien und Zerebellum als mögliche Aberration der Integration visuell-taktiler Impulse mit propriozeptiver Information diskutiert (Fiorio et al., 2011, 2003). Verminderte (+)FC zwischen CN und PVN bei ED-Patienten neben verminderter (-)FC zwischen CN und LMFN könnte ein Hinweis dafür sein, dass auch bei ED die multisensorisch-motorische Integration verschiedener Modalitäten beeinträchtigt ist und das Zerebellum dabei eine wichtige Rolle spielt. Es könnte sich bei den hier gefundenen Unterschieden sowohl um Ausdruck intrinsischer Prädisposition als auch um eine sekundär mit pathophysiologischen Prozessen einhergehende Veränderung handeln. Es muss allerdings einschränkend hinzugefügt werden, dass sich die (+)FC zwischen CN und AFN in der vorliegenden Studie nicht als signifikant verändert zeigte. Da das Zerebellum bei der temporalen Prozessierung und sensomotorischen Integration auditorischer Information beteiligt ist, würde man im Rahmen der Hypothese auch hier veränderte FC erwarten (Pecenka et al., 2013).

Möglicherweise kann verminderte (+)FC zwischen CN und PVN auch als sekundäre Veränderung durch kompensatorische Prozesse interpretiert werden. Bei Patienten mit FHD wurde bei asymptomatischem Klopfen mit der betroffenen Hand eine erhöhte Aktivität bilateral im Cuneus nachgewiesen, was die Autoren als mögliches Korrelat einer

kompensatorisch verstärkten Inanspruchnahme des visuellen Systems bei gestörter somatosensorisch-motorischer Integration deuteten (Hinkley et al., 2012). Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit Schreibkrampf gefunden (Peller et al., 2006). Auf der Ebene der FC konnten *Dresel und Kollegen* bei SK bereits erhöhte (+)FC zwischen zerebellären Arealen und okzipitalem Kortex nachweisen, die sie als möglicherweise kompensatorisch erhöhte Einbindung visueller Areale bei der Prozessierung visueller Informationen beim Schreibvorgang interpretierten (Dresel et al., 2014). Signifikant verminderte (+)FC bei ED-Patienten zwischen CN und PVN könnte ähnlich gedeutet werden. Dass sich die (+)FC im vorliegenden Fall allerdings nicht wie bei SK erhöht, sondern vermindert und damit der Richtung des Ergebnis von *Dresel und Kollegen* entgegengesetzt zeigt, ist auffällig, könnte aber dadurch bedingt sein, dass das vorliegende Ergebnis bei der Untersuchung der FC zwischen RN und nicht zwischen einzelnen, räumlich eng begrenzten Arealen gefunden wurde (Dresel et al., 2014).

## **Limitationen der Studie und Ausblick**

ED ist eine Erkrankung, die für betroffene Musiker oft schwerwiegende Beeinträchtigungen mit sich bringt und häufig einen massiven Einschnitt in ihr Leben und ihre Karriere bedeutet. Obwohl die Erkrankung zunehmend an Beachtung gewinnt, werden Betroffene nach wie vor häufig mit psychiatrischen Diagnosen, wie z.B. Depression, fehldiagnostiziert (Frucht, 2009; Frucht et al., 2001). Die vorliegende Studie konnte nun erstmals zugrundeliegende, pathophysiologische Veränderungen der FC in Form von RN bei ED zeigen und liefert damit weitere Evidenz, dass es bei ED zu nachweisbaren, pathophysiologischen Veränderungen auf zerebraler Ebene kommt (Haslinger et al., 2010).

Bei der Diskussion der Ergebnisse wurde klar, dass manche Veränderungen möglicherweise auf einer Prädisposition für ED beruhen, leider die aktuelle Studie aber nicht definitiv unterscheiden kann, welche der festgestellten Unterschiede als Prädisposition zu werten sind und welche durch die Krankheit verursacht oder sekundär im Rahmen von Kompensationsmechanismen aufgetreten sind.

Weiterhin konnten Aussagen zur Ruhekonnektivität von Putamen, Pallidum oder Nucleus caudatus nur eingeschränkt im Rahmen des CN getroffen werden, da ein gesondertes Basalgangliennetzwerk durch die hier angewandte Methodik nicht identifiziert werden konnte (Robinson et al., 2009). Da es Evidenz gibt, dass die Basalganglien bei ED eine ähnlich wichtige Rolle wie bei anderen Formen der FTSD spielen, wäre die Möglichkeit einer Beurteilung dieser Strukturen in einem separaten RN und der FC der enthaltenen Areale innerhalb dieses RN sowie des RN mit den anderen RNs ebenfalls wünschenswert gewesen (Altenmüller und Jabusch, 2009; Granert et al., 2011; Peller et al., 2006). Hier könnte ein ROI-basierter Ansatz weitere Daten liefern (Cao et al., 2009).

Alles in allem wird auch in Zukunft umfangreiche Forschung notwendig sein, um die Pathophysiologie der ED noch besser verstehen zu können, wobei die fMRT sicherlich auch künftig als wichtiges Werkzeug dienen wird. Die vorliegende Arbeit konnte erstmals zeigen, dass neben weiteren Studien im „Task-related“-Design auch die Untersuchung der FC einen vielversprechenden Ansatz darstellt, weitere Einblicke in die Pathophysiologie dieser komplexen Erkrankung zu erhalten.

Beispielsweise wäre eine Untersuchung der FC bei Ausübung der Ansatzbildung von Interesse, da ED-Patienten in der Regel nur bei Ansatzbildung symptomatisch sind (Haslinger et al., 2010). Studien zu fokaler Handdystonie haben beispielsweise gezeigt, dass bestimmte Veränderungen der intrakortikalen Inhibition nur unter Ausübung der betroffenen Tätigkeit zu sehen waren (Bütefisch et al., 2005; Stinear und Byblow, 2004). Da es möglich ist, mit Hilfe der ICA Ruhenetzwerke ebenso im „Task related“-fMRT-Studiendesign zu

untersuchen, wäre es interessant, dies in Zukunft bei Patienten mit ED durchzuführen (Laird et al., 2011).

Außerdem fand die vorliegende Studie Veränderungen der FC des Zerebellums und damit Hinweise auf eine mögliche Implikation des Zerebellums in der Pathophysiologie der ED, weshalb es für die Zukunft auch von Interesse sein könnte, bei ED ebenfalls Untersuchungen zu zerebellärer Funktion im Rahmen von beispielsweise motorischem Lernen, sensomotorischer Integration oder motorischer Fehlerprädiktion/-korrektur durchzuführen.

Neben weiterer Grundlagenforschung wird ferner daran gearbeitet werden, betroffenen Musikern eine Therapie mit zumindest Aussicht auf Verbesserung ihrer Fertigkeiten anbieten zu können. Am vielversprechendsten zeigt sich momentan der Ansatz einer komplexen Rehabilitationstherapie, die auf eine vorteilhafte Veränderung von kortikaler Organisation und maladaptiver Plastizität abzielt und dessen Rationale durch die Ergebnisse dieser Studie tiefgreifend unterstützt wird. Nachdem einzelne Fallberichte und Studien an kleinen Gruppen von positiven Ergebnissen berichten konnten, wird unter Einbezug von physikalischen Therapeuten, Neurologen und Psychologen an einem auf interdisziplinärer Betreuung basierenden Konzept gearbeitet, um es standardmäßig und erfolgreich zur Therapie dieser für Betroffene schwer belastenden Erkrankung einsetzen zu können (Chang und Frucht, 2013).

## **Zusammenfassung:**

Die Embouchure Dystonie (ED) ist eine fokale, task-spezifische Dystonie (FTSD) bei meist professionellen Blasmusikern, deren charakteristisches Merkmal die Beeinträchtigung der motorischen Feinsteuerung und Kontrolle der ansatzbildenden Muskulatur ist. Die vorliegende Studie untersuchte funktionelle Konnektivität (FC) im „Resting-state“ (Ruhezustand) mit Hilfe der Independent Component Analysis (ICA). Dies erlaubt es, hypothesenfrei primär vorliegende Veränderungen, die nicht als Reaktion auf z.B. einen Stimulus oder eine ausgeführte Aufgabe zu werten sind, nachzuweisen. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung von FC innerhalb und zwischen Ruhenetzwerken (RN) bei Patienten mit ED im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Es wurden RN mit sensomotorischen, auditorischen und visuellen Arealen selektiert.

Die Studienpopulation bestand aus 15 Patienten mit ED und 15 gesunden, professionellen Blechbläsern. Die fMRT-Bilder wurden im „Resting-state“-Studiendesign mit einem 3.0 Tesla Magnetresonanztomographen aufgenommen. Die Präprozessierung der Daten wurde mit Statistical Parametric Mapping 8, die ICA mit Hilfe der „Group ICA of fMRI Toolbox“ Version 1.3h durchgeführt. Es wurden die fünf RN „Lateral Motor Function Network“ (LMFN), „Sensorimotor Function Network“ (SMFN), „Cerebellar Network“ (CN), „Auditory Function Network“ (AFN) und „Primary Visual Network“ (PVN) selektiert. Für diese wurde die FC innerhalb der RN und der RN untereinander sowie ein Regressionsmodell dieser FCs mit klinischen Variablen untersucht.

Im LMFN zeigten Patienten bilateral erhöhte FC des sensomotorischen Gesichtsareals sowie bilateral erniedrigte FC des sensomotorischen Handareals und der Prä-SMA. Im AFN zeigten sie erniedrigte FC primär und sekundär auditorischer Areale rechts, des sensomotorischen Mundareals rechts, des Thalamus und des ACC jeweils bilateral, sowie erhöhte FC sekundär auditorischer Areale bilateral, des PPC rechts und des primär motorischen Handareals links.

Beim Vergleich der FC der RN untereinander wurde vermindert negative FC zwischen CN und LMFN sowie vermindert positive FC zwischen CN und PVN gefunden.

Die Untersuchungen des Einflusses klinischer Variablen brachten weder für FC innerhalb der RN noch der RN untereinander in der Patientengruppe signifikante Ergebnisse.

Im LMFN könnte bilateral erhöhte FC des sensomotorischen Mundareals Ausdruck einer Prädisposition zur Entwicklung dystoner Symptome mit möglicherweise gestörter, sensomotorischer Integration als Folge pathologischer, kortikaler Reorganisation sowie Disinhibition und Hyperexzitabilität des sensomotorischen Kortex darstellen. Bilateral erniedrigte FC des sensomotorischen Handareals könnte als subklinische Prädisposition zu

einer FTSD oder als Ausdruck kompensatorischer Prozesse interpretiert werden. Bilateral verminderte FC der Prä-SMA könnte z.B. Korrelat eingeschränkter Fähigkeit, kompensatorische Bewegungsprogramme zu planen, bei konkurrierenden Bewegungsprogrammen unerwünschte zu inhibieren oder der bei FTSD angenommenen, pathologischen „Überlernung“ komplexer Bewegungen und maladaptiver Plastizität mit resultierenden, fehlerhaften Bewegungsprogrammen darstellen.

Im AFN könnte veränderte FC Korrelat gestörter, audiomotorischer Integration mit möglicherweise beeinträchtigter Timing-Funktion darstellen. Erhöhte FC des rechten PPC und des linken primär motorischen Handareals könnten hierüber hinaus auch Resultat kompensatorischer Vorgänge sein.

Vermindert negative FC zwischen CN und LMFN könnte verminderte, zerebelläre Kompensationsfähigkeit zur Unterdrückung der Dystonie, ein kompromittiertes Feedforward-Modell sensomotorischer Integration oder gestörte Modulation des sensomotorischen Kortex durch Zerebellum und Basalganglien mit resultierender Disinhibition kortikaler, motorischer Neurone darstellen. Vermindert positive FC zwischen CN und PVN könnte Ausdruck beeinträchtigter Verarbeitung visueller Informationen im Rahmen gestörter, zerebellärer Prozessierung multimodaler, sensorischer Informationen oder Korrelat kompensatorischer Prozesse sein.

Die vorliegende Studie konnte erstmals Veränderungen von FC in Form von RN bei ED zeigen und liefert damit weitere Evidenz, dass es bei ED zu nachweisbaren, pathophysiologischen Veränderungen auf zerebraler Ebene kommt. Neben Veränderungen im sensomotorischen Kortex konnten auch Veränderungen der FC auditorischer Areale und des Zerebellums gefunden werden, was auf eine pathophysiologische Rolle dieser Areale hinweist. Eine Interpretation im Sinne des Ausdrucks einer Prädisposition zur Entwicklung der dystonen Symptome liegt nahe. Methodisch können diese aber von mit anderen primären Veränderungen sekundär einhergehenden oder kompensatorischen Prozessen nicht abschließend abgegrenzt werden. Weitere Studien sind notwendig, um diese komplexe Erkrankung noch besser verstehen und erfolgreiche Therapiestrategien entwickeln zu können.

## Literaturverzeichnis

- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S.B., DeLong, M.R., Fahn, S., Fung, V.S.C., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H.A., Klein, C., Lang, A.E., Mink, J.W., Teller, J.K., 2013. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 28, 863–873. doi:10.1002/mds.25475
- Allen, E.A., Erhardt, E.B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J.M., Silva, R.F., Havlicek, M., Rachakonda, S., Fries, J., Kalyanam, R., Michael, A.M., Caprihan, A., Turner, J.A., Eichele, T., Adelsheim, S., Bryan, A.D., Bustillo, J., Clark, V.P., Ewing, S.W.F., Filbey, F., Ford, C.C., Hutchison, K., Jung, R.E., Kiehl, K.A., Kodituwakku, P., Komesu, Y.M., Mayer, A.R., Pearlson, G.D., Phillips, J.P., Sadek, J.R., Stevens, M., Teuscher, U., Thoma, R.J., Calhoun, V.D., 2011. A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front. Syst. Neurosci.* 5, 2. doi:10.3389/fnsys.2011.00002
- Altenmüller, E., 2003. Focal dystonia: advances in brain imaging and understanding of fine motor control in musicians. *Hand Clin.* 19, 523–538, xi.
- Altenmüller, E., 2008. Neurology of musical performance. *Clin. Med.* 8, 410–413. doi:10.7861/clinmedicine.8-4-410
- Altenmüller, E., Baur, V., Hofmann, A., Lim, V.K., Jabusch, H.-C., 2012. Musician's cramp as manifestation of maladaptive brain plasticity: arguments from instrumental differences. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1252, 259–265. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06456.x
- Altenmüller, E., Jabusch, H.-C., 2009. Focal hand dystonia in musicians: phenomenology, etiology, and psychological trigger factors. *J. Hand Ther.* 22, 144–155. doi:10.1016/j.jht.2008.11.007
- Argyelan, M., Carbon, M., Niethammer, M., Ulug, A.M., Voss, H.U., Bressman, S.B., Dhawan, V., Eidelberg, D., 2009. Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 9740–9747. doi:10.1523/JNEUROSCI.2300-09.2009
- Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., Kiebel, S., Kilner, J., Litvak, V., Moran, R., Penny, W., Rosa, M., Stephan, K., Gitelman, D., Henson, R., Hutton, C., Glauche, V., Mattout, J., Phillips, C., 2012. SPM8 Manual The FIL Methods Group (and honorary members).
- Ball, T., Breckel, T.P.K., Mutschler, I., Aertsen, A., Schulze-Bonhage, A., Hennig, J., Speck, O., 2012. Variability of fMRI-response patterns at different spatial observation scales. *Hum. Brain Mapp.* 33, 1155–1171. doi:10.1002/hbm.21274
- Bangert, M., Haeusler, U., Altenmüller, E., 2001. On Practice: How the Brain Connects Piano Keys and Piano Sounds. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 930, 425–428. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05760.x
- Bangert, M., Peschel, T., Schlaug, G., Rotte, M., Drescher, D., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., Altenmüller, E., 2006. Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: Evidence from fMRI conjunction. *NeuroImage* 30, 917–926. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.044
- Baudrexel, S., Witte, T., Seifried, C., von Wegner, F., Beissner, F., Klein, J.C., Steinmetz, H., Deichmann, R., Roeper, J., Hilker, R., 2011. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus–motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage* 55, 1728–1738. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.017
- Baur, V., Jabusch, H.-C., Altenmüller, E., 2011. Behavioral factors influence the phenotype of musician's dystonia. *Mov. Disord.* 26, 1779–1781. doi:10.1002/mds.23654
- Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M., 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 360, 1001–1013. doi:10.1098/rstb.2005.1634
- Bell, A.J., Sejnowski, T.J., 1995. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput.* 7, 1129–1159.
- Benjamini, Y., Hochberg, Y., 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* 57, 289–300. doi:10.2307/2346101

- Berardelli, A., Rothwell, J.C., Hallett, M., Thompson, P.D., Manfredi, M., Marsden, C.D., 1998. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121, 1195–1212. doi:10.1093/brain/121.7.1195
- Bever, T., Chiarello, R., 2009. Cerebral Dominance in Musicians and Nonmusicians. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 21, 94–97.
- Biswal, B.B., Kysten, J.V., Hyde, J.S., 1997. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.* 10, 165–170. doi:10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::AID-NBM454>3.0.CO;2-7
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 34, 537–541.
- Blakemore, S.-J., 2, Frith, C., Wolpert, D.M., 2001. The cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action. [Miscellaneous Article]. *Neuroreport* July 3 2001 12, 1879–1884.
- Boecker, H., Lee, A., Mühlau, M., Ceballos-Baumann, A., Ritzl, A., Spilker, M.E., Marquart, C., Hermsdörfer, J., 2005. Force level independent representations of predictive grip force-load force coupling: a PET activation study. *NeuroImage* 25, 243–252. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.10.027
- Bostan, A.C., Dum, R.P., Strick, P.L., 2010. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 8452–8456. doi:10.1073/pnas.1000496107
- Brans, J.W., Lindeboom, R., Snoek, J.W., Zwarts, M.J., van Weerden, T.W., Brunt, E.R., van Hilten, J.J., van der Kamp, W., Prins, M.H., Speelman, J.D., 1996. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology* 46, 1066–1072.
- Bressman, S.B., 2004. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv. Neurol.* 94, 101–107.
- Brighina, F., Romano, M., Giglia, G., Saia, V., Puma, A., Giglia, F., Fierro, B., 2009. Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report. *Exp. Brain Res.* 192, 651–656. doi:10.1007/s00221-008-1572-9
- Brown, S., Martinez, M.J., Parsons, L.M., 2006. Music and language side by side in the brain: a PET study of the generation of melodies and sentences. *Eur. J. Neurosci.* 23, 2791–2803. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04785.x
- Burke, R.E., Fahn, S., Marsden, C.D., 1986. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 36, 160–164.
- Bütefisch, C.M., Boroojerdi, B., Chen, R., Battaglia, F., Hallett, M., 2005. Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 20, 545–551. doi:10.1002/mds.20367
- Byl, N.N., Merzenich, M.M., Jenkins, W.M., 1996. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 47, 508–520.
- Calhoun, V. d., Adali, T., Pearlson, G. d., Pekar, J. j., 2001. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.* 14, 140–151. doi:10.1002/hbm.1048
- Calhoun, V.D., Kiehl, K.A., Pearlson, G.D., 2008. Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum. Brain Mapp.* 29, 828–838. doi:10.1002/hbm.20581
- Calhoun, V., Pearlson, G., Adali, T., 2004. Independent Component Analysis Applied to fMRI Data: A Generative Model for Validating Results. *J. VLSI Signal Process. Syst. Signal Image Video Technol.* 37, 281–291. doi:10.1023/B:VLSI.0000027491.81326.7a
- Cao, X., Cao, Q., Long, X., Sun, L., Sui, M., Zhu, C., Zuo, X., Zang, Y., Wang, Y., 2009. Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Res.* 1303, 195–206. doi:10.1016/j.brainres.2009.08.029
- Carbon, M., Eidelberg, D., 2009. Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neuroscience* 164, 220–229. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.12.041

- Carbon, M., Ghilardi, M.F., Argyelan, M., Dhawan, V., Bressman, S.B., Eidelberg, D., 2008. Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: an equiperformance study. *Brain* 131, 146–154. doi:10.1093/brain/awm243
- Carbon, M., Su, S., Dhawan, V., Raymond, D., Bressman, S., Eidelberg, D., 2004. Regional metabolism in primary torsion dystonia Effects of penetrance and genotype. *Neurology* 62, 1384–1390. doi:10.1212/01.WNL.0000120541.97467.FE
- Castrop, F., Dresel, C., Hennenlotter, A., Zimmer, C., Haslinger, B., 2012. Basal ganglia–premotor dysfunction during movement imagination in writer’s cramp. *Mov. Disord.* 27, 1432–1439. doi:10.1002/mds.24944
- Chang, F.C.F., Frucht, S.J., 2013. Motor and Sensory Dysfunction in Musician’s Dystonia. *Curr. Neuropharmacol.* 11, 41–47. doi:10.2174/157015913804999531
- Comella, C.L., Jankovic, J., Shannon, K.M., Tsui, J., Swenson, M., Leurgans, S., Fan, W., 2005. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 65, 1423–1429. doi:10.1212/01.wnl.0000183055.81056.5c
- Cunnington, R., Windischberger, C., Moser, E., 2005. Premovement activity of the pre-supplementary motor area and the readiness for action: Studies of time-resolved event-related functional MRI. *Hum. Mov. Sci.* 24, 644–656. doi:10.1016/j.humov.2005.10.001
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S. a. R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 13848–13853. doi:10.1073/pnas.0601417103
- Daskalakis, Z.J., Paradiso, G.O., Christensen, B.K., Fitzgerald, P.B., Gunraj, C., Chen, R., 2004. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J. Physiol.* 557, 689–700. doi:10.1113/jphysiol.2003.059808
- Defazio, G., Abbruzzese, G., Livrea, P., Berardelli, A., 2004. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol.* 3, 673–678. doi:10.1016/S1474-4422(04)00907-X
- Defazio, G., Berardelli, A., Hallett, M., 2007. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 130, 1183–1193. doi:10.1093/brain/awl355
- Delnooz, C.C.S., Helmich, R.C., Toni, I., van de Warrenburg, B.P.C., 2012. Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer’s cramp. *Mov. Disord.* 27, 1425–1431. doi:10.1002/mds.25029
- De Manzano, Ö., Ullén, F., 2012. Activation and connectivity patterns of the presupplementary and dorsal premotor areas during free improvisation of melodies and rhythms. *NeuroImage* 63, 272–280. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.024
- Deuschl, G., Toro, C., Matsumoto, J., Hallett, M., 1995. Movement-related cortical potentials in writer’s cramp. *Ann. Neurol.* 38, 862–868. doi:10.1002/ana.410380606
- Diener, H.-C., 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission “Leitlinien” der DGN, 5., vollständig überarbeitete Auflage. ed. Thieme, Stuttgart.
- Dovern, A., Fink, G.R., Fromme, A.C.B., Wohlschläger, A.M., Weiss, P.H., Riedl, V., 2012. Intrinsic Network Connectivity Reflects Consistency of Synesthetic Experiences. *J. Neurosci.* 32, 7614–7621. doi:10.1523/JNEUROSCI.5401-11.2012
- Dresel, C., Li, Y., Wilzeck, V., Castrop, F., Zimmer, C., Haslinger, B., 2014. Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* jnnp–2013–307127. doi:10.1136/jnnp-2013-307127
- Dunn, O.J., 1961. Multiple Comparisons among Means. *J. Am. Stat. Assoc.* 56, 52–64. doi:10.1080/01621459.1961.10482090
- Eidelberg, D., Moeller, J.R., Antonini, A., Kazumata, K., Nakamura, T., Dhawan, V., Spetsieris, P., deLeon, D., Bressman, S.B., Fahn, S., 1998. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann. Neurol.* 44, 303–312. doi:10.1002/ana.410440304
- Elbert, T., Candia, V., Altenmüller, E., Rau, H., Sterr, A., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E., 1998. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 9, 3571–3575.

- Evans, A., Collins, D.L., Mills, S.R., Brown, E.D., Kelly, R.L., Peters, T.M., 1993. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes, in: Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993., 1993 IEEE Conference Record. Presented at the Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993., 1993 IEEE Conference Record., pp. 1813–1817 vol.3. doi:10.1109/NSSMIC.1993.373602
- Fahn, S., Bressman, S.B., Marsden, C.D., 1998. Classification of dystonia. *Adv. Neurol.* 78, 1–10.
- Filippi, G.M., Errico, P., Santarelli, R., Bagolini, B., Manni, E., 1993. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 113, 400–404.
- Filip, P., Lungu, O.V., Shaw, D.J., Kasperek, T., Barex161, Martin, 2013. The Mechanisms of Movement Control and Time Estimation in Cervical Dystonia Patients. *Neural Plast.* 2013. doi:10.1155/2013/908741
- Fiorio, M., Tinazzi, M., Bertolasi, L., Aglioti, S.M., 2003. Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann. Neurol.* 53, 630–635. doi:10.1002/ana.10525
- Fiorio, M., Weise, D., Önal-Hartmann, C., Zeller, D., Tinazzi, M., Classen, J., 2011. Impairment of the rubber hand illusion in focal hand dystonia. *Brain* 134, 1428–1437. doi:10.1093/brain/awr026
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 700–711. doi:10.1038/nrn2201
- Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S.J., 1991. Comparing Functional (PET) Images: The Assessment of Significant Change. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 11, 690–699. doi:10.1038/jcbfm.1991.122
- Frucht, S.J., 2009. Embouchure dystonia—Portrait of a task-specific cranial dystonia. *Mov. Disord.* 24, 1752–1762. doi:10.1002/mds.22550
- Frucht, S.J., Estrin, G., 2010. “Losing one’s chops” Clues to the mystery of embouchure dystonia. *Neurology* 74, 1758–1759. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e0f85d
- Frucht, S.J., Fahn, S., Greene, P.E., O’Brien, C., Gelb, M., Truong, D.D., Welsh, J., Factor, S., Ford, B., 2001. The natural history of embouchure dystonia. *Mov. Disord.* 16, 899–906. doi:10.1002/mds.1167
- Garbarini, F., D’Agata, F., Piedimonte, A., Sacco, K., Rabuffetti, M., Tam, F., Cauda, F., Pia, L., Geminiani, G., Duca, S., Graham, S.J., Berti, A., n.d. Drawing lines while imagining circles: Neural basis of the bimanual coupling effect during motor execution and motor imagery. *NeuroImage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.10.061
- Gaser, C., Schlaug, G., 2003. Brain Structures Differ between Musicians and Non-Musicians. *J. Neurosci.* 23, 9240–9245.
- Geyer, H.L., Bressman, S.B., 2006. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol.* 5, 780–790. doi:10.1016/S1474-4422(06)70547-6
- Gilio, F., Currà, A., Lorenzano, C., Modugno, N., Manfredi, M., Berardelli, A., 2000. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann. Neurol.* 48, 20–26.
- Granert, O., Peller, M., Jabusch, H.-C., Altenmüller, E., Siebner, H.R., 2011. Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 1225–1231. doi:10.1136/jnnp.2011.245811
- Greene, P.E., Bressman, S., 1998. Exteroceptive and interoceptive stimuli in dystonia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 13, 549–551. doi:10.1002/mds.870130329
- Guerra-Carrillo, B., Mackey, A.P., Bunge, S.A., 2014. Resting-State fMRI A Window into Human Brain Plasticity. *The Neuroscientist* 20, 522–533. doi:10.1177/1073858414524442
- Hallett, M., 2011. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol. Dis.* 42, 177–184. doi:10.1016/j.nbd.2010.08.025
- Haslinger, B., Altenmüller, E., Castrop, F., Zimmer, C., Dresel, C., 2010. Sensorimotor overactivity as a pathophysiologic trait of embouchure dystonia. *Neurology* 74, 1790–1797. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e0f784
- Haslinger, B., Erhard, P., Dresel, C., Castrop, F., Roettinger, M., Ceballos-Baumann, A.O., 2005. “Silent event-related” fMRI reveals reduced sensorimotor activation in laryngeal dystonia. *Neurology* 65, 1562–1569. doi:10.1212/01.wnl.0000184478.59063.db

- Havránková, P., Walker, N.D., Operto, G., Sieger, T., Vymazal, J., Jech, R., 2012. Cortical pattern of complex but not simple movements is affected in writer's cramp: A parametric event-related fMRI study. *Clin. Neurophysiol.* 123, 755–763. doi:10.1016/j.clinph.2011.08.002
- Himberg, J., Hyvärinen, A., Esposito, F., 2004. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage* 22, 1214–1222. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.027
- Hinkley, L.B.N., Dolberg, R., Honma, S., Findlay, A., Byl, N.N., Nagarajan, S.S., 2012. Aberrant Oscillatory Activity during Simple Movement in Task-Specific Focal Hand Dystonia. *Front. Neurol.* 3, 165. doi:10.3389/fneur.2012.00165
- Hirata, Y., Schulz, M., Altenmüller, E., Elbert, T., Pantev, C., 2004. Sensory mapping of lip representation in brass musicians with embouchure dystonia. *Neuroreport* 15, 815–818.
- Hubsch, C., Roze, E., Popa, T., Russo, M., Balachandran, A., Pradeep, S., Mueller, F., Brochard, V., Quartarone, A., Degos, B., Vidailhet, M., Kishore, A., Meunier, S., 2013. Defective cerebellar control of cortical plasticity in writer's cramp. *Brain* 136, 2050–2062. doi:10.1093/brain/awt147
- Hwang, W.J., Calne, D.B., Tsui, J.K., de la Fuente-Fernández, R., 2001. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat. Disord.* 8, 1–5.
- Jafri, M.J., Pearlson, G.D., Stevens, M., Calhoun, V.D., 2008. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *NeuroImage* 39, 1666–1681. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.11.001
- Jäncke, L., Shah, N.J., Peters, M., 2000. Cortical activations in primary and secondary motor areas for complex bimanual movements in professional pianists. *Cogn. Brain Res.* 10, 177–183. doi:10.1016/S0926-6410(00)00028-8
- Jankovic, J., Ashoori, A., 2008. Movement disorders in musicians. *Mov. Disord.* 23, 1957–1965. doi:10.1002/mds.22255
- Jankowski, J., Paus, S., Scheef, L., Bewersdorff, M., Schild, H.H., Klockgether, T., Boecker, H., 2013. Abnormal Movement Preparation in Task-Specific Focal Hand Dystonia. *PLoS ONE* 8, e78234. doi:10.1371/journal.pone.0078234
- Kadota, H., Nakajima, Y., Miyazaki, M., Sekiguchi, H., Kohno, Y., Amako, M., Arino, H., Nemoto, K., Sakai, N., 2010. An fMRI study of musicians with focal dystonia during tapping tasks. *J. Neurol.* 257, 1092–1098. doi:10.1007/s00415-010-5468-9
- Keller, C.J., Bickel, S., Honey, C.J., Groppe, D.M., Entz, L., Craddock, R.C., Lado, F.A., Kelly, C., Milham, M., Mehta, A.D., 2013. Neurophysiological Investigation of Spontaneous Correlated and Anticorrelated Fluctuations of the BOLD Signal. *J. Neurosci.* 33, 6333–6342. doi:10.1523/JNEUROSCI.4837-12.2013
- Koelsch, S., Fritz, T., v. Cramon, D.Y., Müller, K., Friederici, A.D., 2006. Investigating emotion with music: An fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 27, 239–250. doi:10.1002/hbm.20180
- Krause, V., Schnitzler, A., Pollok, B., 2010. Functional network interactions during sensorimotor synchronization in musicians and non-musicians. *NeuroImage* 52, 245–251. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.03.081
- Kühn, S., Gallinat, J., 2011. Resting-State Brain Activity in Schizophrenia and Major Depression: A Quantitative Meta-Analysis. *Schizophr. Bull.* doi:10.1093/schbul/sbr151
- Kupsch, A., Benecke, R., Müller, J., Trottenberg, T., Schneider, G.-H., Poewe, W., Eisner, W., Wolters, A., Müller, J.-U., Deuschl, G., PINSKER, M.O., Skogseid, I.M., Roeste, G.K., Vollmer-Haase, J., Brentrup, A., Krause, M., Tronnier, V., Schnitzler, A., Voges, J., Nikkha, G., Vesper, J., Naumann, M., Volkmann, J., 2006. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N. Engl. J. Med.* 355, 1978–1990. doi:10.1056/NEJMoa063618
- Laird, A.R., Fox, P.M., Eickhoff, S.B., Turner, J.A., Ray, K.L., McKay, D.R., Glahn, D.C., Beckmann, C.F., Smith, S.M., Fox, P.T., 2011. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 4022–4037. doi:10.1162/jocn\_a\_00077
- Lee, A., Furuya, S., Karst, M., Altenmüller, E., 2013. Alteration in forward model prediction of sensory outcome of motor action in focal hand dystonia. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 172. doi:10.3389/fnhum.2013.00172

- Lenz, F.A., Byl, N.N., 1999. Reorganization in the cutaneous core of the human thalamic principal somatic sensory nucleus (Ventral caudal) in patients with dystonia. *J. Neurophysiol.* 82, 3204–3212.
- Lim, V.K., Bradshaw, J.L., Nicholls, M.E.R., Altenmüller, E., 2003. Perceptual differences in sequential stimuli across patients with musician's and writer's cramp. *Mov. Disord.* 18, 1286–1293. doi:10.1002/mds.10528
- Lim, V.K., Bradshaw, J.L., Nicholls, M.E.R., Altenmüller, E., 2005. Enhanced P1-N1 Auditory Evoked Potential in Patients with Musicians' Cramp. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1060, 349–359. doi:10.1196/annals.1360.029
- Li, Y.-O., Adali, T., Calhoun, V.D., 2007. Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Hum. Brain Mapp.* 28, 1251–1266. doi:10.1002/hbm.20359
- Lohmann, K., Schmidt, A., Schillert, A., Winkler, S., Albanese, A., Baas, F., Bentivoglio, A.R., Borngreber, F., Brüggemann, N., Defazio, G., Del Sorbo, F., Deuschl, G., Edwards, M.J., Gasser, T., Gómez-Garre, P., Graf, J., Groen, J.L., Grünewald, A., Hagenah, J., Hemmelmann, C., Jabusch, H.-C., Kaji, R., Kasten, M., Kawakami, H., Kostic, V.S., Liguori, M., Mir, P., Münchau, A., Ricchiuti, F., Schreiber, S., Siegesmund, K., Svetel, M., Tijssen, M.A.J., Valente, E.M., Westenberger, A., Zeuner, K.E., Zittel, S., Altenmüller, E., Ziegler, A., Klein, C., 2014. Genome-wide association study in musician's dystonia: A risk variant at the arylsulfatase G locus? *Mov. Disord.* 29, 921–927. doi:10.1002/mds.25791
- Lo, S.E., Gelb, M., Frucht, S.J., 2007. Geste antagonistes in idiopathic lower cranial dystonia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22, 1012–1017.
- Luo, C., Guo, Z., Lai, Y., Liao, W., Liu, Q., Kendrick, K.M., Yao, D., Li, H., 2012. Musical Training Induces Functional Plasticity in Perceptual and Motor Networks: Insights from Resting-State fMRI. *PLoS ONE* 7, e36568. doi:10.1371/journal.pone.0036568
- Marsden, C.D., Obeso, J.A., Zarranz, J.J., Lang, A.E., 1985. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain J. Neurol.* 108 ( Pt 2), 463–483.
- Marsden, C.D., Sheehy, M.P., 1990. Writer's cramp. *Trends Neurosci.* 13, 148–153.
- Mckeown, M.J., Makeig, S., Brown, G.G., Jung, T.-P., Kindermann, S.S., Bell, A.J., Sejnowski, T.J., 1998. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum. Brain Mapp.* 6, 160–188. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:3<160::AID-HBM5>3.0.CO;2-1
- Mechelli, A., Price, C.J., Friston, K.J., Ashburner, J., 2005. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Curr. Med. Imaging Rev.* 1, 105–113.
- Melgari, J.M., Zappasodi, F., Porcaro, C., Tomasevic, L., Cassetta, E., Rossini, P.M., Tecchio, F., 2013. Movement-induced uncoupling of primary sensory and motor areas in focal task-specific hand dystonia. *Neuroscience* 250, 434–445. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.07.027
- Mohammadi, B., Kollwe, K., Samii, A., Beckmann, C.F., Dengler, R., Münte, T.F., 2012. Changes in resting-state brain networks in writer's cramp. *Hum. Brain Mapp.* 33, 840–848. doi:10.1002/hbm.21250
- Moore, R.D., Gallea, C., Horovitz, S.G., Hallett, M., 2012. Individuated finger control in focal hand dystonia: An fMRI study. *NeuroImage* 61, 823–831. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.066
- Münte, T.F., Altenmüller, E., Jäncke, L., 2002. The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 473–478. doi:10.1038/nrn843
- Nachev, P., Kennard, C., Husain, M., 2008. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 856–869. doi:10.1038/nrn2478
- Nachev, P., Rees, G., Parton, A., Kennard, C., Husain, M., 2005. Volition and conflict in human medial frontal cortex. *Curr. Biol.* 15, 122–128. doi:10.1016/j.cub.2005.01.006
- Nachev, P., Wydell, H., O'Neill, K., Husain, M., Kennard, C., 2007. The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *NeuroImage* 36, Supplement 2, T155–T163. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.034
- Nakamura, K., Sakai, K., Hikosaka, O., 1998. Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures. *J. Neurophysiol.* 80, 2671–2687.

- Nelson, A.J., Hoque, T., Gunraj, C., Ni, Z., Chen, R., 2010. Impaired interhemispheric inhibition in writer's cramp. *Neurology* 75, 441–447. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ebdda0
- Neychev, V.K., Fan, X., Mitev, V.I., Hess, E.J., Jinnah, H.A., 2008. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain* 131, 2499–2509. doi:10.1093/brain/awn168
- Nyúl, L.G., Udupa, J.K., 1999. On standardizing the MR image intensity scale. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 42, 1072–1081.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Ono, K., Nakamura, A., Yoshiyama, K., Kinkori, T., Bundo, M., Kato, T., Ito, K., 2011. The effect of musical experience on hemispheric lateralization in musical feature processing. *Neurosci. Lett.* 496, 141–145. doi:10.1016/j.neulet.2011.04.002
- Ozelius, L.J., Hewett, J.W., Page, C.E., Bressman, S.B., Kramer, P.L., Shalish, C., de Leon, D., Brin, M.F., Raymond, D., Corey, D.P., Fahn, S., Risch, N.J., Buckler, A.J., Gusella, J.F., Breakefield, X.O., 1997. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat. Genet.* 17, 40–48. doi:10.1038/ng0997-40
- Pajula, J., Tohka, J., 2014. Effects of spatial smoothing on inter-subject correlation based analysis of fMRI. *Magn. Reson. Imaging* 32, 1114–1124. doi:10.1016/j.mri.2014.06.001
- Pecenka, N., Engel, A., Keller, P.E., 2013. Neural correlates of auditory temporal predictions during sensorimotor synchronization. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 380. doi:10.3389/fnhum.2013.00380
- Peller, M., Zeuner, K.E., Munchau, A., Quartarone, A., Weiss, M., Knutzen, A., Hallett, M., Deuschl, G., Siebner, H.R., 2006. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain J. Neurol.* 129, 2697–2708. doi:10.1093/brain/awl181
- Phukan, J., Albanese, A., Gasser, T., Warner, T., 2011. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 10, 1074–1085. doi:10.1016/S1474-4422(11)70232-0
- Pollok, B., Gross, J., Kamp, D., Schnitzler, A., 2008. Evidence for Anticipatory Motor Control within a Cerebello-Diencephalic-Parietal Network. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 828–840. doi:10.1162/jocn.2008.20506
- Poore, G.V., 1887. Clinical Lecture on Certain Conditions of the Hand and Arm which Interfere with the Performance of Professional Acts, Especially Piano-Playing. *Br. Med. J.* 1, 441–444.
- Priori, A., Berardelli, A., Mercuri, B., Manfredi, M., 1995. Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. *Brain J. Neurol.* 118 ( Pt 3), 801–807.
- Prudente, C.N., Hess, E.J., Jinnah, H.A., 2014. Dystonia as a network disorder: What is the role of the cerebellum? *Neuroscience* 260, 23–35. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.11.062
- Ramos, A.A., 2006. The Minimum Description Length Principle and Model Selection in Spectropolarimetry. *Astrophys. J.* 646, 1445–1451. doi:10.1086/505136
- Rissanen, J., 1978. Modeling by shortest data description. *Automatica* 14, 465–471. doi:10.1016/0005-1098(78)90005-5
- Robinson, S., Basso, G., Soldati, N., Sailer, U., Jovicich, J., Bruzzone, L., Kryspin-Exner, I., Bauer, H., Moser, E., 2009. A resting state network in the motor control circuit of the basal ganglia. *BMC Neurosci.* 10, 137. doi:10.1186/1471-2202-10-137
- Rosazza, C., Minati, L., 2011. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol. Sci.* 32, 773–785. doi:10.1007/s10072-011-0636-y
- Rosenberg-Katz, K., Singer, N., Podlipsky, I., Intrator, N., Fried, I., Hendler, T., 2012. Enhanced functional synchronization of medial and lateral PFC underlies internally-guided action planning. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 79. doi:10.3389/fnhum.2012.00079
- Rosenkranz, K., Butler, K., Williamon, A., Cordivari, C., Lees, A.J., Rothwell, J.C., 2008. Sensorimotor reorganization by proprioceptive training in musician's dystonia and writer's cramp. *Neurology* 70, 304–315. doi:10.1212/01.wnl.0000296829.66406.14

- Rosenkranz, K., Butler, K., Williamon, A., Rothwell, J.C., 2009. Regaining Motor Control in Musician's Dystonia by Restoring Sensorimotor Organization. *J. Neurosci.* 29, 14627–14636. doi:10.1523/JNEUROSCI.2094-09.2009
- Rosenkranz, K., Williamon, A., Butler, K., Cordivari, C., Lees, A.J., Rothwell, J.C., 2005. Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp. *Brain* 128, 918–931. doi:10.1093/brain/awh402
- Rosenkranz, K., Williamon, A., Rothwell, J.C., 2007. Motorcortical Excitability and Synaptic Plasticity Is Enhanced in Professional Musicians. *J. Neurosci.* 27, 5200–5206. doi:10.1523/JNEUROSCI.0836-07.2007
- Ruiz, M.H., Jabusch, H.-C., Altenmüller, E., 2009. Detecting Wrong Notes in Advance: Neuronal Correlates of Error Monitoring in Pianists. *Cereb. Cortex* 19, 2625–2639. doi:10.1093/cercor/bhp021
- Ruiz, M.H., Strübing, F., Jabusch, H.-C., Altenmüller, E., 2011. EEG oscillatory patterns are associated with error prediction during music performance and are altered in musician's dystonia. *NeuroImage* 55, 1791–1803. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.050
- Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Sasaki, Y., Fujimaki, N., Pütz, B., 1999. Presupplementary motor area activation during sequence learning reflects visuo-motor association. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 19, RC1.
- Schmidt, A., Jabusch, H.-C., Altenmüller, E., Hagenah, J., Brüggemann, N., Lohmann, K., Enders, L., Kramer, P.L., Saunders-Pullman, R., Bressman, S.B., Münchau, A., Klein, C., 2009. Etiology of musician's dystonia Familial or environmental? *Neurology* 72, 1248–1254. doi:10.1212/01.wnl.0000345670.63363.d1
- Schneider, F., Fink, G.R., 2006. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, 2007th ed. Springer.
- Schramm, A., Classen, J., Reiners, K., Naumann, M., 2007. Characteristics of sensory trick-like manoeuvres in jaw-opening dystonia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22, 430–433. doi:10.1002/mds.21354
- Schramm, A., Reiners, K., Naumann, M., 2004. Complex mechanisms of sensory tricks in cervical dystonia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 19, 452–458. doi:10.1002/mds.10689
- Sheehy, M.P., Marsden, C.D., 1982. Writers' cramp—a focal dystonia. *Brain J. Neurol.* 105 (Pt 3), 461–480.
- Smith, S.M., Fox, P.T., Miller, K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E., Filippini, N., Watkins, K.E., Toro, R., Laird, A.R., Beckmann, C.F., 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 13040–13045. doi:10.1073/pnas.0905267106
- Sohn, Y.H., Hallett, M., 2004. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann. Neurol.* 56, 595–599. doi:10.1002/ana.20270
- Stinear, C.M., Byblow, W.D., 2004. Impaired modulation of intracortical inhibition in focal hand dystonia. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 14, 555–561. doi:10.1093/cercor/bhh017
- Strübing, F., Ruiz, M.H., Jabusch, H.C., Altenmüller, E., 2012. Error monitoring is altered in musician's dystonia: evidence from ERP-based studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1252, 192–199. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06417.x
- Torres-Russotto, D., Perlmutter, J.S., 2008. Task-specific dystonias: a review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1142, 179–199. doi:10.1196/annals.1444.012
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15, 273–289. doi:10.1006/nimg.2001.0978
- Van der Steen, M.C., van Vugt, F.T., Keller, P.E., Altenmüller, E., 2014. Basic Timing Abilities Stay Intact in Patients with Musician's Dystonia. *PLoS ONE* 9, e92906. doi:10.1371/journal.pone.0092906
- Wu, C.C., Fairhall, S.L., McNair, N.A., Hamm, J.P., Kirk, I.J., Cunnington, R., Anderson, T., Lim, V.K., 2010. Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 659–665. doi:10.1136/jnnp.2009.185637

- Wu, X., Li, R., Fleisher, A.S., Reiman, E.M., Guan, X., Zhang, Y., Chen, K., Yao, L., 2011. Altered default mode network connectivity in alzheimer's disease—A resting functional MRI and bayesian network study. *Hum. Brain Mapp.* 32, 1868–1881. doi:10.1002/hbm.21153
- Zeuner, K.E., Peller, M., Knutzen, A., Holler, I., Münchau, A., Hallett, M., Deuschl, G., Siebner, H.R., 2007. How to assess motor impairment in writer's cramp. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22, 1102–1109. doi:10.1002/mds.21294
- Zhang, Z., Lu, G., Zhong, Y., Tan, Q., Liao, W., Chen, Z., Shi, J., Liu, Y., 2009. Impaired perceptual networks in temporal lobe epilepsy revealed by resting fMRI. *J. Neurol.* 256, 1705–1713. doi:10.1007/s00415-009-5187-2
- Zoons, E., Booi, J., Nederveen, A.J., Dijk, J.M., Tijssen, M.A.J., 2011. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia—A review. *NeuroImage* 56, 1011–1020. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.045

## **Abbildungsverzeichnis:**

- Abbildung 1: a) Der linke sensomotorische Kortex weist den unter b) angezeigten TC auf. Voxel, deren TCs mit diesem und untereinander statistisch signifikant korrelieren (z-Skala, Signifikanzschwelle  $z=+/-8$ ), sind unter c) angezeigt. Signifikante FC besteht also zwischen dem linken (LSMC) und rechten somatomotorischen Kortex (RSMC), supplementär-motorischen Areal (SMA), somatosensorischen Kortex (S2), Putamen (P), Thalamus (Th) und Zerebellum (Cer)  
(aus (Fox und Raichle, 2007)) 13
- Abbildung 2: Schema der ICA-Analyse von fMRT-Daten einer Gruppe aus M Testpersonen(aus (Calhoun et al., 2001)). 15
- Abbildung 3: Links: Mehrere Komponenten, die räumlich voneinander unabhängig sind, tragen entsprechend ihrer charakteristischen TCs an jedem Messpunkt zum gemessenen Gesamtsignal bei. Rechts: Die Beiträge folgen dabei den Regeln eines zunächst unbekanntes Gleichungssystems (sog. „mixing matrix“ M). Mit Hilfe der ICA wird die wahrscheinlichste Lösung für dieses Gleichungssystem gefunden. Durch Invertieren der mixing matrix kann das Gesamtsignal dann in die einzelnen Komponenten zerlegt werden (aus (McKeown et al., 1998)). 16
- Abbildung 4: Grafische Übersicht der Zusammensetzung der selektierten RNs beider Gruppen in Koronar- und Axialebene (Signifikanzschwelle  $p<0.01$  (FDR), minimale Clustergröße: 60 Voxel). Farbskala: Rot-Gelb-Übergang entspricht zunehmender FC innerhalb des jeweiligen RN. 37
- Abbildung 5: Grafische Übersicht der signifikanten Unterschiede der FC innerhalb der RNs LMFN und AFN im Gruppenvergleich in Koronar- und Axialebene (Signifikanzschwelle  $p<0.01$  (FDR), minimale Clustergröße: 60 Voxel). 43
- Abbildung 6: FC-Stärke der jeweiligen RNs untereinander (Farbskala: Braun – Positivkorrelation, Blau – Negativkorrelation; die Dicke der Balken entspricht der Stärke der Positiv- bzw. Negativkorrelation), sowie signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich (markiert mit \*, Signifikanzschwelle  $p<0.05$ ). 47

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Erläuterung des Dystoniewerts	22
Tabelle 2:	Anamnestisch erhobene und klinische Daten der Probanden, sortiert nach Instrument.	23
Tabelle 3:	Zusammensetzung des LMFN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	38
Tabelle 4:	Zusammensetzung des LMFN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	38
Tabelle 5:	Zusammensetzung des SMFN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	39
Tabelle 6:	Zusammensetzung des SMFN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	39
Tabelle 7:	Zusammensetzung des CN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	40
Tabelle 8:	Zusammensetzung des CN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	40
Tabelle 9:	Zusammensetzung des AFN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	41
Tabelle 10:	Zusammensetzung des AFN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	41
Tabelle 11:	Zusammensetzung des PVN der Patientengruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	42

Tabelle 12:	Zusammensetzung des PVN der Kontrollgruppe, Cluster sortiert nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	42
Tabelle 13:	Signifikante Unterschiede von FC innerhalb des LMFN im Gruppenvergleich, Clustersortierung nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	44
Tabelle 14:	Signifikante Unterschiede von FC innerhalb des AFN im Gruppenvergleich, Clustersortierung nach t-Werten (Signifikanzschwelle $p < 0.01$ (FDR) korrigiert, minimale Clustergröße: 60 Voxel).	45
Tabelle 15:	FC-Stärke der jeweiligen RNs untereinander, ausgedrückt im Pearson-Korrelationskoeffizient „r“ der TCs ( $-1 < r < 1$ , Werte nahe null entsprechen geringer FC). Korrelationen mit signifikantem Unterschied im Gruppenvergleich (Signifikanzschwelle $p < 0.05$ ) sind fett markiert.	47

## **Danksagung:**

Mein Dank gilt PD Dr. Christian Dresel, der als direkter Betreuer das Projekt von Anfang bis Ende stets umfassend und intensiv betreute und mir immer, inzwischen mehr Freund als Arbeitskollege, mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenso gilt mein Dank dem Arbeitsgruppenleiter Prof. Dr. Bernhard Haslinger für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die stets freundliche Betreuung, das Projekt, seine Geduld sowie die stets zielführende, sehr angenehme und effiziente Unterstützung.

Weiterhin gilt mein Dank meinen beiden Kommilitonen und Freunden Tobias Mantel und Jona Kräenbring für die gegenseitige Unterstützung und die Unterhaltung bei Messungen und Arbeit im Labor

Ebenso danke ich Prof. Dr. Meinhard Rust, der mir als Studienmentor seit dem fünften Semester mit seiner reichhaltigen Erfahrung zur Seite stand und zu dem ich hoffentlich noch lange freundschaftlich in Kontakt bleiben werde.

Auch gilt mein Dank allen Teilnehmern an der Studie, ohne die dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre.

Last but not least gilt mein Dank meinen beiden Eltern Thomas und Susanne, denen ich fast alles in meinem Leben verdanke und denen ich in ewiger Dankbarkeit und Liebe verbunden sein werde.

## **Veröffentlichungsliste:**

### **Kongressbeiträge:**

Dresel C., **Noe J.**, Altenmueller E., Jochim A., Castrop F., Li Y., Riedl V., Zimmer C., Haslinger B.

*Resting-state network analysis in embouchure dystonia.*

(Posterpräsentation - 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; Stockholm, Schweden, 2014)

## Lebenslauf:

Name: Jonas Gottfried Noé  
Geburtsdatum: 03.11.1986  
Geburtsort: München  
Familienstand: ledig  
Eltern: Dr. Thomas Noé, geb. 23.02.1959  
Susanne Noé, geb. Maron, geb. 14.01.1954  
  
Geschwister: Daniel Noé, geb. 21.11.1988

## Ausbildung:

07/2014 Approbation als Arzt  
06/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2012-2013 PJ-Tertial Chirurgie, Universität Bern/Schweiz und Universität Buenos Aires/Argentinien  
PJ-Tertial Neurologie, Technische Universität München und UCL Institut für Neurologie in London/England  
PJ-Tertial Innere Medizin an der Cornell Universität in New York/USA und Houston/USA  
2009 -2013 Klinischer Abschnitt Humanmedizin an TU München  
2009 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2007-2009 Vorklinischer Abschnitt Humanmedizin an LMU/TU München  
2006-2007 Studium Bioinformatik LMU/TU München, abgebrochen  
06/2006 Allgemeine Hochschulreife  
1997–2006 Ignaz-Taschner-Gymnasium, Dachau  
1993–1997 Grundschule Schwabhausen

## Praktische Tätigkeiten

2009 – 2013 Studentischer Tutor in den Kursen Neuroanatomie, Makroskopische Anatomie, Neurophysiologie, Vegetative Physiologie, Klinische Falldiskussionen und Ferienakademie TUM  
2006 Pflegepraktikum im Krankenhaus Dachau