

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

Untersuchungen zu Auswirkungen der Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität und die Schreibbewegungen bei Patienten mit Schreibkrampf

Iris Bettina Sax

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. B. Haslinger

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 15.05.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 17.12.2008 angenommen.

*Meinen lieben Großeltern
Franziska und Peter Sax
in Dankbarkeit gewidmet*

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	5
1.1. Grundlagen zum Schreibkrampf	5
1.1.1. Definition, Symptomatologie, Epidemiologie	5
1.1.2. Pathophysiologie.....	8
1.1.2.1. Veränderungen im motorischen System.....	9
1.1.2.1.1. Abnorme Kokontraktion von Agonisten und Antagonisten mit prolongierter EMG-Aktivität und einem „Overflow“ nichtbeteiligter Muskeln	9
1.1.2.1.2. Reduzierte Inhibition der reziproken Inhibition.....	9
1.1.2.1.3. Gesteigerte Erregbarkeit kortikospinaler Neurone und defiziente Erregbarkeit intrakortikaler inhibitorischer Interneurone.....	9
1.1.2.1.4. Gestörte Aktivierung des primären motorischen Kortex.....	10
1.1.2.2. Veränderungen im sensorischen System	11
1.1.2.2.1. Gestörte sensorische Verarbeitung	11
1.1.2.2.2. Abnorme Veränderungen im primären sensorischen Kortex.....	11
1.1.2.2.3. Degradation der sensorischen Fingerrepräsentationen im sensorischen Kortex (Area 3b) im Tiermodell.....	12
1.1.3. Therapieoptionen	12
1.1.3.1. Allgemeine Maßnahmen	13
1.1.3.2. Medikamentöse Therapie mit Botulinumtoxin A.....	13
1.2. Schreibbewegungen und Schreibanalyse	16
1.2.1. Schreibbewegungen	16
1.2.2. Schreibanalyse	17
1.3. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	18
1.3.1. Historischer Hintergrund.....	18
1.3.2. Grundlagen	19
1.3.3. Applikations- und Anwendungsmöglichkeiten.....	23
1.3.3.1. Einzelpuls-TMS.....	24
1.3.3.2. Doppelpuls-TMS	26
1.3.3.3. Repetitive TMS.....	27
1.4. Zielsetzung, Fragestellung, Hypothese	28
2. Methodik	29
2.1. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 1)	29
2.1.1. Versuchsteilnehmer	29
2.1.1.1. Patienten.....	29
2.1.1.2. Gesunde Probanden	30
2.1.2. Versuchsablauf	30
2.1.2.1. Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale.....	30
2.1.2.2. Transkranielle Magnetstimulation	31
2.1.2.3. Bestimmung der motorischen Reizschwellen	32
2.1.2.4. TMS-Doppelreiztechnik.....	32
2.1.2.5. Botulinumtoxin-Behandlung	33
2.1.3. Statistische Verfahren	35
2.2. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die Schreibbewegungen bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 2)	36
2.2.1. Versuchsteilnehmer.....	36
2.2.1.1. Patienten.....	36
2.2.1.2. Gesunde Probanden	36

2.2.2.	Versuchsablauf	36
2.2.2.1.	Schriftaufzeichnung und Schreibanalyse.....	37
2.2.2.2.	Schriftkennwerte.....	37
2.2.2.3.	Botulinumtoxin-Behandlung	38
2.2.3.	Statistische Verfahren	38
3.	Ergebnisse	39
3.1.	Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 1)	39
3.1.1.	Vergleich der „Doppelimpuls“-TMS-Werte zwischen Schreibkrampf-Patienten und gesunden Probanden.....	39
3.1.2.	Vergleich der „Doppelimpuls“-TMS-Werte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung	40
3.1.3.	Vergleich der intrakortikalen Inhibition zwischen Schreibkrampf-Patienten nach der Botulinumtoxin-Behandlung und gesunden Probanden	42
3.2.	Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die Schreibbewegungen bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 2)	44
3.2.1.	Klinische Besserung der Schreibkrampf-Patienten durch die Botulinumtoxin-Behandlung.....	44
3.2.2.	Vergleich der Schriftkennwerte zwischen Schreibkrampf-Patienten und gesunden Probanden	45
3.2.3.	Vergleich der Schriftkennwerte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung	46
4.	Diskussion	48
4.1.	Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 1)	48
4.1.1.	Intrakortikale Exzitabilität von Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zu Gesunden	48
4.1.2.	Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit Schreibkrampf	50
4.2.	Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die Schreibbewegungen bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 2)	55
4.2.1.	Klinische Therapieerfolgsrate von Botulinumtoxin-Injektionen bei Patienten mit Schreibkrampf	55
4.2.2.	Schriftparameter bei Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zu Gesunden	56
4.2.3.	Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die Schriftparameter von Patienten mit Schreibkrampf	58
5.	Zusammenfassung	60
6.	Anhang	62
6.1.	Abkürzungsverzeichnis	62
6.2.	Abbildungsverzeichnis.....	63
6.3.	Tabellenverzeichnis	65
6.4.	Literaturverzeichnis	66
7.	Danksagung.....	82
8.	Curriculum vitae.....	83

1. Einleitung

1.1. Grundlagen zum Schreibkrampf

1.1.1. Definition, Symptomatologie, Epidemiologie

Der Schreibkrampf ist eine fokale aufgabenspezifische Dystonie der Hand, die während des Schreibens auftritt (*Sheehy et al., 1988*). Unter einer Dystonie versteht man im Allgemeinen ein Syndrom anhaltender, unwillkürlicher Muskelkontraktionen, das häufig zu verzerrenden und repetitiven Bewegungen oder abnormen Haltungen führt (*Fahn, 1988*). Dystonien können grundsätzlich fokal, d.h. nur in einer Körperregion, multifokal, d.h. in verschiedenen Körperregionen, segmental, d.h. in mehreren benachbarten Körperregionen oder generalisiert am ganzen Körper auftreten.

Das besondere an den sog. aufgabenspezifischen Dystonien wie dem Schreibkrampf ist, dass die Dystonie in der Regel nur bei einer bestimmten (oder damit verwandten), meist gut überlernten, automatisierten Tätigkeit mit der betroffenen Extremität auftritt, während andere Tätigkeiten problemlos erfolgen können. Andere Formen aufgabenspezifischer Dystonien, auch sog. „Beschäftigungsdystonien“, kommen z.B. bei Musikern (Pianistenkrampf, Flötistenkrampf, etc.) vor.

Das klinische Erscheinungsbild des Schreibkrampfes wurde erstmals von *Sir W.R. Gowers* 1893 in „A Manual of Diseases of the Nervous System“ klar und präzise beschrieben, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Sir W.R. Gowers



„Die Hauptstörung ist gewöhnlich eine Verkrampfung... Der Stift bewegt sich nicht so wie (vom Patient) beabsichtigt... Eine diskrete unfreiwillige Bewegung verursacht einen unbeabsichtigten Strich... Der Patient greift den Stift zu fest und kann dies nicht verhindern... Der Daumen (und der Zeigefinger) zeigen die Tendenz vom Stift abzurutschen... Ab und zu treten ausgeprägte Verkrampfungen auf, die nicht kontrolliert werden können... Das Handgelenk zeigt eine Tendenz hin zur Beugung, Streckung oder Supination“.

Nach der Einteilung von *Marsden und Sheehy 1990* in einer Übersichtsarbeit zum Schreibkrampf spricht man von einem

- *einfachen Schreibkrampf*, wenn die Symptomatik ausschließlich beim Schreiben auftritt
- *dystonen Schreibkrampf*, wenn die Symptomatik aktionsinduziert ist und auch bei anderen Handtätigkeiten vorkommt und
- *progredienten Schreibkrampf*, wenn Patienten mit einem einfachen Schreibkrampf im weiteren Verlauf einen dystonen Schreibkrampf entwickeln.

Das klinische Bild des Schreibkrampfes ist geprägt von Verkrampfungen der Hand- und Unterarmmuskeln, die mit dem Beginn des Schreibens oder nach wenigen geschriebenen Wörtern auftreten. Abnorme Stellungen der Finger und auch der Hand und des Ellbogens sind häufig, siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Abnorme Stellung der Finger, Hand und des Ellbogens bei einem Patienten mit einem Schreibkrampf



Verspannungen und Beschwerden in den Fingern und im Unterarm, mitunter auch im Oberarm und der Schulter, zählen zu den häufigen Symptomen des Schreibkrampfes. Manche Patienten entwickeln in einem Zeitraum von ein bis zwanzig Jahren sekundär Schmerzen und Parästhesien, die oft auf ein elektrophysiologisch nachgewiesenes Karpaltunnel-Syndrom infolge einer Schädigung des Nervus medianus im Karpaltunnel durch wiederholte dystone Verkrampfungen zurückzuführen sind.

Viele Patienten entwickeln Tricks mit denen sie versuchen, diese Probleme zu überwinden. Sie verändern die Greifhaltung des Stiftes oder benützen die andere Hand, um den schreibenden Arm zu stützen. Sie experimentieren mit Stiften unterschiedlicher Dicke von Griff und Spitze. Einige Patienten sind unfähig, mit Papier und Stift zu schreiben, aber durchaus imstande, mit Kreide auf einer Tafel zu zeichnen. Diese Ansätze scheinen zunächst unerklärlich, dennoch werden trotz des gleichen motorischen Konzeptes, scheinbar

unterschiedliche Muskeln (Hand versus Schulter) eingesetzt, um das motorische Konzept schließlich auszuführen. Die Ausprägung des Schreibkrampfes ist somit abhängig vom sensomotorischen Kontext.

Wenn ein brauchbares Schreiben unmöglich wird, erlernen etwa ein Drittel der Patienten das Schreiben mit der anderen Hand. Bei ungefähr 5 % der Patienten, die gelernt haben, mit der nicht-dominanten Hand zu schreiben, kann man beim Schreiben unwillkürliche Bewegungen des ursprünglich betroffenen Armes beobachten (*Sheehy et al., 1988*). Diese „Spiegelbewegungen“ sind identisch mit denen, die auftreten, wenn Patienten versuchen, mit der betroffenen dominanten Hand zu schreiben. Dies legt nahe, dass die abnormen motorischen Befehle über gekreuzte und ungekreuzte kortikomotoneuronale Bahnen übermittelt werden. Leider entwickeln ein Viertel der Patienten, die gelernt haben, mit der anderen Hand zu schreiben, auch einen ähnlichen Schreibkrampf an der nicht-dominanten Hand (*Sheehy et al., 1988*). Dies kann innerhalb von Monaten bis zu elf Jahren nach dem Umlernen auftreten. Trotz der Schwierigkeiten schreibt mindestens die Hälfte der Patienten mit der dominanten Hand weiter (*Sheehy et al., 1988*). Sie können so zwar oft keine schnelle leserliche Schrift formen, aber langsam Notizen machen und unterschreiben.

Patienten mit einfachem, progredienten oder dystonen Schreibkrampf können einige diskrete neurologische Auffälligkeiten bei der gründlichen neurologischen Untersuchung aufweisen. Wenngleich die Muskelkraft, die Reflexe und die Sensibilität normal sind, finden sich bei einer Minderheit ein reduziertes Mitschwingen der Arme und/oder ein erhöhter Muskeltonus am betroffenen Arm (*Sheehy et Marsden, 1982*). Ungefähr ein Drittel der Patienten hat zudem einen Armtremor (*Sheehy et al., 1988*), der augenscheinlich ist, wenn sie schreiben und/oder wenn der Arm ausgestreckt gehalten wird. Ferner gibt es einen sog. Schreibtremor, der sich manchmal nur schwierig von einem familiären essentiellen Tremor abgrenzen lässt und von einigen als eigenständiges Krankheitsbild angesehen wird (*Conrad et Ceballos-Baumann, 1996*). Als weitere Differentialdiagnose ist die am ehesten als „inhibitorischer Schreibkrampf“ zu bezeichnende Symptomatik aufzuführen, welche die Patienten zwar als einen „Krampf“ benennen, aber die von den Patienten abgegebene Beschreibung der Beschwerden am ehesten einer „Schreibhemmung“ entspricht (*Conrad et Ceballos-Baumann, 1996*). Hier sind die fehlende sichtbare Verkrampfung und das gut erhaltene Schriftbild hilfreich zur Abgrenzung zum Schreibkrampf. Die meisten Patienten mit Schreibkrampf haben keine andere neurologische Erkrankung, und Zusatzuntersuchungen erbringen keinen Nachweis von strukturellen Schädigungen im Gehirn, Rückenmark oder an den peripheren Nerven (*Marsden et Sheehy, 1990*).

Die genaue Prävalenz des Schreibkrampfes ist nicht bekannt. Die zur Verfügung stehenden epidemiologischen Studien [*Nutt et al., 1988 (Rochester, USA); Nakashima et al., 1995 (Tottori, Japan); Erjanti et al., 1996 (SW Finnland); Duffey et al., 1998 (N England); ESDE, 2000 (Europa); Castelon Konkiewitz et al., 2002 (München, Deutschland)*] geben eine grobe Prävalenzrate von 0,2 (München, Deutschland) bis 6,9 (Rochester, USA) pro 100.000 Einwohner an. Dies ist sehr wahrscheinlich eine Unterschätzung, da viele Patienten mit dieser Erkrankung entweder keine medizinische Hilfe suchen oder diese nicht erkannt wird. Im Gegensatz zu den meisten anderen fokalen Dystonien tritt der Schreibkrampf bei Männern etwa doppelt so häufig auf wie bei Frauen (*Sheehy et Marsden, 1982; Marsden et Sheehy, 1990*). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 38 Jahren (*Brandt et al., 1998*). Bei ungefähr 5 % der Patienten mit Schreibkrampf finden sich weitere betroffene Familienmitglieder (*Cohen et al., 1987; Sheehy et al., 1988*), oft in zwei Generationen, welches auf einen autosomal dominanten Erbgang mit reduzierter Penetranz hindeutet (*Marsden et Sheehy, 1990*). Der Beginn des Schreibkrampfes ist meist schleichend ohne fassbare Ursache. Nur ca. 5-10 % der Patienten berichten von einem vorangegangenen Trauma (*Marsden et Sheehy, 1990*). Spontane Remissionen sind selten. Eine spontane, meist temporäre Remission, in der Regel in den ersten fünf Jahren, treten bei etwa 5 % der Patienten auf (*Brandt et al., 1998*). Nur wenige Patienten, besonders diejenigen mit einem frühen Beginn, entwickeln eine ausgeprägte fokale, segmentale oder generalisierte Dystonie (*Marsden et Sheehy, 1990*).

1.1.2. Pathophysiologie

Die unglückliche Bezeichnung „Beschäftigungsneurose“ zur Beschreibung des Schreibkrampfes und anderer aufgabenspezifischer Dystonien brachte eine Verbindung zur Psychiatrie mit sich, und führte zu dem fälschlichen Glauben, dass der Schreibkrampf eher auf eine psychische als auf eine motorische Störung zurückzuführen ist. Daher dauerte es mehr als ein halbes Jahrhundert seit den ersten Beschreibungen des Schreibkrampfes, bis akzeptiert wurde, dass diese auf den ersten Blick bizarr anmutende Störung durch eine Erkrankung des Gehirns verursacht wird (*Marsden et al., 1976*). Bislang ist die Pathophysiologie noch nicht ausreichend verstanden, allerdings geht man derzeit von einer Basalganglienerkrankung aus (*Vitek et al., 2002*), die zu sekundären kortikalen und subkortikalen Dysfunktionen führt (*Beradelli et al., 1998*). Gegenwärtig liegen die meisten pathophysiologischen Befunde/Konzepte für die (sekundären) Veränderungen im motorischen und sensorischen System vor, die im Folgenden näher aufgeführt sind.

1.1.2.1. Veränderungen im motorischen System

1.1.2.1.1. Abnorme Kokontraktion von Agonisten und Antagonisten mit prolongierter EMG-Aktivität und einem „Overflow“ nichtbeteiligter Muskeln

Charakteristisch für die abnormen verzerrenden Bewegungen beim Schreibkrampf ist eine gleichzeitige Muskelkontraktion von Agonisten und Antagonisten mit einer abnormen prolongierten phasischen EMG-Aktivität in den aktiven Muskeln, wobei auch nicht beteiligte Muskeln mitaktiviert werden („Overflow“). Diese abnorme Kokontraktion ließ sich durch EMG-Studien (*Rothwell et al., 1983; Cohen et Hallett, 1988; van der Kamp et al., 1989*) nachweisen. Bei der Frage nach der Ursache dieser abnormen Kokontraktion und dem „Overflow“ in den Muskeln zeigen physiologische Untersuchungen eine defiziente Inhibition auf multiplen Ebenen des zentralen sensomotorischen Systems, wobei die inhibitorische Aktivität im sensomotorischen System dafür verantwortlich ist, dass sensorische Informationen und motorische „Programme“ kanalisiert bzw. fokussiert werden.

1.1.2.1.2. Reduzierte Inhibition der reziproken Inhibition

Die auffallende Kokontraktion von Agonisten und Antagonisten (siehe 1.1.2.1.1.) deutet auf ein Versagen des normalen reziproken Innervationsmusters zwischen entgegengesetzten Muskeln hin. Studien bei Patienten mit Schreibkrampf zeigten eine reduzierte Inhibition der sog. reziproken Inhibition des H-Reflexes nach sensibler Stimulation des N. radialis (*Panizza et al., 1989; Nakashima et al., 1989a*). Als ein möglicher Mechanismus wird angenommen, dass die Dystonie eine Änderung der absteigenden Kontrolle der spinalen Interneurone verursacht, die die reziproke Inhibition vermittelt (*Nakashima et al., 1989a*).

1.1.2.1.3. Gesteigerte Erregbarkeit kortikospinaler Neurone und defiziente Erregbarkeit intrakortikaler inhibitorischer Interneurone

Die transkranielle magnetische Stimulation (siehe 1.3.) wird seit Jahren sowohl klinisch als auch wissenschaftlich genutzt, um den motorischen Kortex bewusstseinsklarer Menschen zu aktivieren. Dabei ergibt sich weder bei der Reizschwelle noch bei der zentral motorischen Latenz der schnell leitenden kortikospinalen Fasern ein Unterschied zwischen Schreibkrampf-Patienten und Gesunden (*Thompson et al., 1986*).

Einzel-Impuls-TMS-Studien konnten hingegen eine abnorme Exzitabilität des korikomotorischen „Outputs“ bei Schreibkrampf-Patienten nachweisen. Im Vergleich zu

Gesunden zeigen Schreibkrampf-Patienten eine deutlich größere Zunahme der Muskelantwort (größere MEP-Amplituden) - sowohl mit zunehmender Höhe an Vorinnervation als auch mit zunehmender Stimulationsintensität (*Mavroudakis et al., 1995; Ikoma et al., 1996*).

Einen weiteren Beleg für eine gesteigerte Erregbarkeit kortikospinaler Neurone bei Schreibkrampf-Patienten leisteten Studien mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS). Bei Schreibkrampf-Patienten fand sich bei einer niedrigfrequenten rTMS über dem primärmotorischen Kortex eine abnorme Zunahme der Exzitabilität der kortikospinalen Neurone der betroffenen Hand (*Siebner et al., 1999*).

Mehrere TMS-Studien lieferten überzeugende Ergebnisse, dass die gesteigerte Erregbarkeit kortikospinaler Neurone mit einer defizienten intrakortikalen Inhibition des primärmotorischen Kortex bei Schreibkrampf-Patienten verbunden ist. *Ridding et al.* konnte 1995 mittels der TMS-Doppel-Reiz-Technik (siehe 1.3.3.2.) bei Schreibkrampf-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine signifikante Abnahme der intrakortikalen Inhibition in beiden zerebralen Hemisphären nachweisen. Damit übereinstimmend fanden *Chen et al. 1997* unter Verwendung einer anderen Art der TMS-Doppel-Impuls-Technik bei Schreibkrampf-Patienten in Ruhe eine normale Suppression der Muskelantwort nach dem zweiten Stimulus, während einer willkürlichen Muskelaktivität des betroffenen Muskels aber eine reduzierte Suppression. Andere Studien zeigten, dass bei Schreibkrampf-Patienten die postexzitatorische „Silent Period“, die als ein weiteres Kennzeichen intrakortikaler Inhibition gilt, abnorm verkürzt ist (*Mavroudakis et al., 1995; Chen et al., 1997; Filipovic et al., 1997*).

1.1.2.1.4. Gestörte Aktivierung des primären motorischen Kortex

Obwohl man derzeit bei der Pathophysiologie des Schreibkrampfes von einer Basalganglienerkrankung ausgeht (*Vitek et al., 2002*), gibt es bislang erst eine bildgebende fMRT-Studie, die bei Schreibkrampf-Patienten eine Hyperaktivität der Basalganglien während der Diskrimination taktiler Stimuli nachweisen konnte (*Peller et al., 2006*). Viele der bisherigen bildgebenden Studien (PET-/fMRT-Studien) bei Schreibkrampf-Patienten mit idiopathischer fokaler Dystonie untersuchten vielmehr die (sekundären) Veränderungen im motorischen System, die ein abnormes Aktivierungsmuster des primären motorischen Kortex belegen: Eine reduzierte Aktivität des primären motorischen Kortex zeigten u. a. die Studien von *Tempel et al. 1990* (idiopathische fokale Dystonie, PET), *Ceballos-Baumann et al. 1995* (Torsionsdystonie, PET), *Ceballos-Baumann et al. 1997* (Schreibkrampf, PET), *Ibanez et al., 1999* (Schreibkrampf, PET), *Oga et al., 2002* (Schreibkrampf, fMRT), *Butterworth et al.*

2003 (idiopathische fokale Dystonie, fMRT) und *Haslinger et al. 2005* (laryngeale Dystonie, fMRT).

1.1.2.2. Veränderungen im sensorischen System

1.1.2.2.1. Gestörte sensorische Verarbeitung

Bei Patienten mit einer idiopathischen fokalen Dystonie konnten auch abnorme Veränderungen in den peripheren afferenten „Inputs“ nachgewiesen werden. Die Ergebnisse von *Grünwald et al. 1997* zeigten, dass bei Dystonie-Patienten eine abnorme Wahrnehmung der Bewegung, nicht aber der Stellung der Extremität vorliegt, die sich durch funktionelle Veränderungen der Ia-Afferenzen der Muskelspindeln erklären könnte. Passend hierzu konnte durch intramuskuläre Injektionen eines für die Ia-Afferenzen relativ spezifischen lokalen Anästhetikums (Lidocain) eine Reduktion der Symptome beim Schreibkrampf bewirkt werden (*Kaji et al., 1995*). Insgesamt gibt es zunehmend Daten, die darauf hindeuten, dass die Verarbeitung der Information von den Muskelspindeln in der Pathophysiologie der Dystonie beteiligt ist. So konnten beispielsweise *Tempel und Perlmutter (1990)* in einer PET-Studie bei Patienten mit einer idiopathischen fokalen Dystonie nachweisen, dass der abnorm reduzierte zerebrale Blutfluss im kontralateralen sensomotorischen Kortex bei einer vibrotaktilen Stimulation durch gleichzeitige Kokontraktion der Agonisten und Antagonisten deutlich erhöht wird. *Abbruzzese et al. (2001)* fand in einer elektrophysiologischen Studie bei Patienten mit Schreibkrampf eine abnorme Fazilitierung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) nach einer konditionierenden peripheren Nervenstimulation. Diese pathophysiologischen Befunde weisen darauf hin, dass bei Patienten mit Schreibkrampf / fokaler Dystonie eine abnorme sensorische Verarbeitung und abnorme sensomotorische Integration vorliegt.

1.1.2.2.2. Abnorme Veränderungen im primären sensorischen Kortex

Als ein weiterer möglicher kausaler Faktor wurden bei Patienten mit primärer Dystonie abnorme Veränderungen im primären sensorischen Kortex nachgewiesen. 1998 konnte *Elbert et al.* zeigen, dass im somatosensorischen Kortex von Patienten mit einer Musikerdystonie die Abstände zwischen den Repräsentationen der Finger der betroffenen Hand kleiner sind als im somatosensorischen Kortex von Kontrollpersonen. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine nutzungsabhängige Anfälligkeit für eine „Fusion“ oder Dedifferenzierung der

Fingerrepräsentationen im somatosensorischen Kortex in der Ätiologie der fokalen Dystonie involviert ist. *Meunier et al.* (2001) fand bei Patienten mit einer einseitigen aufgabenspezifischen Dystonie mittels Magnetenzephalographie eine Disorganisation der sensorischen Fingerrepräsentationen der nicht dystonen Hand, die quantitativ der Schwere der motorischen Beeinträchtigung der dystonen Hand entsprach. Auch in den Fingerrepräsentationen der dystonen Hand zeigten sich nur bei den am schwersten betroffenen Patienten signifikante Abnormalitäten. Die abnormen kortikalen Fingerrepräsentationen der nicht dystonen Hand wurden als endophänotypische Eigenschaft der Dystonie angesehen. Der fehlende Nachweis von Veränderungen der Fingerrepräsentationen der dystonen Hand bei weniger schwer betroffenen Patienten, wurde auf ein mögliches intrinsisches Remapping als Reaktion auf die primäre Störung zurückgeführt. Eine fMRT-Studie von *Butterworth et al.* 2003 zur Untersuchung der sensorischen Repräsentation des Zeige- und kleinen Fingers sowohl im primären sensorischen Kortex, als auch in anderen nicht-primären, sensorischen Arealen, deckte deutliche Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit fokaler Dystonie auf.

1.1.2.2.3. Degradation der sensorischen Fingerrepräsentationen im sensorischen Kortex (Area 3b) im Tiermodell

Die Beschäftigungskrämpfe als eine Form der fokalen Dystonie, die an Körperregionen auftreten, die zur Ausführung repetitiver geschickter Bewegungen benutzt werden, dienen als Grundlage für das von *Byl et al.* 1997 entwickelte Tiermodell an Affen. Nach repetitiven stereotypen präzisen Greifbewegungen über einen Zeitraum von 20 Wochen entwickelten die Affen eine dystone Handfunktionsstörung. Zudem konnte mit Hilfe einer Mikroelektroden-Exploration am somatosensorischen Kortex der Affen nachgewiesen werden, dass sich die Organisation der Fingerrepräsentationen über denselben Zeitraum änderte und es zu einer Degradation der sensorischen Fingerrepräsentationen im sensorischen Kortex (Area 3b) kam.

1.1.3. Therapieoptionen

Beim Schreibkrampf, wie auch bei anderen fokalen und generalisierten Dystonieformen, stehen aufgrund unvollständiger Kenntnisse der Pathogenese der Erkrankungen bislang keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

1.1.3.1. Allgemeine Maßnahmen

Eine *Modifizierung des Schreibverhaltens* durch Verwendung von Schreibgeräten mit dickeren Griffen, Änderung der Stifthaltung (*Baur et al., 2006*) und Schreibposition oder Berührung der Schreibhand mit der anderen Hand kann bei manchen Schreibkrampf-Patienten zu einer Verbesserung der Schreibleistungen führen. Auch die *Benutzung einer Schreibhilfe* in Form einer Schreibmaschine oder eines Computers stellt für manche Schreibkrampf-Patienten eine Hilfe dar. *Mechanische Hilfsmittel*, zum Beispiel in Form einer an den betroffenen Finger angebrachten Druckschiene (*Ranawaya et Lang, 1991*), können ebenfalls bei einem Teil der Schreibkrampf-Patienten helfen. Eine weitere Option ist das Erlernen des Schreibens mit der anderen Hand (siehe auch Kapitel 1.1.1.). Auch ein spezielles Schreibtraining (*Mai und Marquardt, Schreibtraining in der neurologischen Rehabilitation, 1999*) kann für Schreibkrampf-Patienten mitunter von Nutzen sein. Ein *sensorisches Training* führte bei Patienten mit einer fokalen Handdystonie ebenfalls zu einer Verbesserung der Schreibleistungen (*Zeuner et al., 2002*), die durch Fortsetzung des täglichen Trainings über ein Jahr sogar noch gesteigert werden konnte (*Zeuner et Hallett, 2003*). Sehr selten kann auch eine Immobilisation der betroffenen Hand bei Patienten mit aufgabenspezifischer Handdystonie zu einer gewissen Besserung (*Priori et al., 2001*) führen.

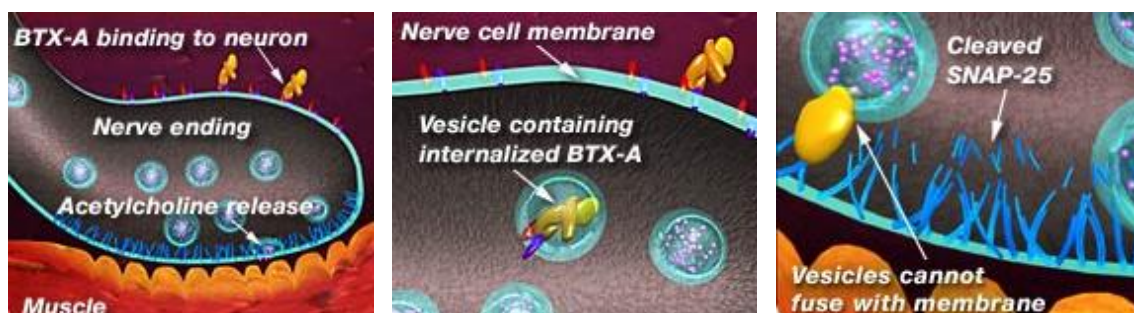
1.1.3.2. Medikamentöse Therapie mit Botulinumtoxin A

Die orale Pharmakotherapie des Schreibkrampfes ist unbefriedigend, da die bei den anderen fokalen Dystonien z.T. einsetzbaren Medikamente nur bei 10-20 % der Schreibkrampf-Patienten eine klinisch relevante Wirkung zeigen (*Brandt, 1998*), und daher auch unter Anbetracht der häufig auftretenden Nebenwirkungen nur selten eine therapeutische Option darstellen. Durch die Einführung der therapeutischen Nutzung des Neurotoxins Botulinumtoxin A (BTX) in Form intramuskulärer Injektionen, die eine chemische Denervierung dystoner Muskeln bewirkt und sich durch einen hohen Wirkungsgrad, große Selektivität, niedrige Antigenität und eine bei erfahrenen Anwendern niedrige Komplikationsrate auszeichnet, konnten in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte in der symptomatischen Behandlung fokaler Dystonien verzeichnet werden.

Botulinumtoxin A, das als eines von sieben serologisch unterschiedlichen Exotoxinen von dem Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird, ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 150 000 Da, das aus einer schweren und leichten Proteinkette besteht,

die über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Die wesentlichen Aspekte der zellulären Wirkungsweise dieses Neurotoxins konnten in den letzten Jahren aufgeklärt werden (*Blasi et al., 1993; Schiavo et al., 1993*). Die schwere Proteinkette weist eine hohe Affinität zu präsynaptischen Akzeptoren an motorischen Nervenendigungen auf (*Poulain et al., 1988*). Die rasche und irreversible Bindung der schweren Proteinkette an diese Akzeptoren führt zu einer Endozytose, mittels der das gesamte Molekül in die motorischen Nervenendigungen aufgenommen wird. Nach Internalisation wird die Disulfidbrücke gespalten und die für die biologische Wirkung verantwortliche leichte Proteinkette freigesetzt. Diese spaltet als zinkabhängige Endoprotease mit hoher Substratspezifität für SNAP-25 (synaptomal associated protein) den funktionellen Proteinbestandteil der Membran azetylcholin-speichernder Vesikel. Dadurch wird die Verschmelzung der azetylcholin-speichernden Vesikel mit der Plasmamembran verhindert und damit auch dessen Freigabe in den synaptischen Spalt, siehe auch Abbildung 3.

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Störung der neuromuskulären Übertragung durch intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin A: Aufnahme von Botulinumtoxin A in die motorische Nervenendigung und Blockierung der Fusion der Vesikel mit der Zellmembran durch Spaltung von SNAP-25.



Die chemische Denervierung des Muskels durch intramuskuläre Injektionen von Botulinumtoxin A bewirkt eine Schwäche des injizierten Muskels, die je nach Applikationsweise und Dosis des Toxins nach Stunden oder Tagen eintreten kann. Die Wirkung setzt in der Regel nach 5-7 Tagen ein, hat ihr Maximum nach 2-3 Wochen und dauert 2-4 Monate. Die Bindung des Botulinumtoxins A ist irreversibel und führt zu einer Degeneration der Endplatte. Zunächst kommt es zu einer Muskelatrophie. Nach einer Latenz von etwa sieben Tagen reagieren Nerv und Muskel mit der Synthese von neuen Azetylcholinrezeptoren, die zunächst vom embryonalen Typ sind, was die kollaterale Aussprossung von Axonen anregt (*Költgen et al., 1994*). Die ersten neuromuskulären Endplatten werden nach 1-2 Wochen gebildet, mit einem Maximum nach 5-10 Wochen (*Yee u. Pestronk, 1987*). Dadurch gewinnt der Muskel seine Funktion graduell wieder zurück.

Diese Vorgänge beanspruchen in etwa drei bis vier Monate, danach ist in der Regel die ursprüngliche Trophik und Kraft des Muskels wieder hergestellt. SNAP-25 wird aber auch regeneriert, so dass sich die ursprüngliche Endplatte wiederherstellt. Letzteres ist vermutlich der wesentliche Mechanismus der Regeneration, die neu gebildeten Endplatten bilden sich wahrscheinlich sogar wieder zurück.

Bei der intramuskulären Injektion von Botulinumtoxin A werden systemische Nebenwirkungen aufgrund der hohen Spezifität der Rezeptorbindung im Bereich der motorischen Endplatte praktisch nicht beobachtet. Unerwünschte Nebenwirkungen sind in der Regel gering und beschränken sich auf die Umgebung der Injektionsstelle, da sie im wesentlichen auf eine Diffusion des Toxins in die Umgebung der Injektionsstelle beruhen, was zu einer unerwünschten Parese der benachbarten Muskeln oder zu einer unerwünscht ausgeprägten Parese des injizierten Muskels führt. Langfristige Nebenwirkungen zeigten sich bislang nicht. Für einen kontinuierlichen therapeutischen Effekt sind wiederholte Injektionen in Abständen von 3-6 Monaten notwendig. Eine antikörpervermittelte, sekundäre Resistenz wird dabei bei bis zu 10,5 % (bezogen auf alle Patienten, d.h. auch Patienten mit höheren Behandlungsdosen bei zervikaler Dystonie) der behandelten Patienten beobachtet, wobei eine hohe Injektionsfrequenz, Booster-Injektionen zwei bis drei Wochen nach der Erstinjektion sowie die Applikation hoher Dosen als Risikofaktoren hierfür gelten (*Greene et al., 1994*).

Die Möglichkeiten einer Botulinumtoxin-A-Injektionsbehandlung bei Schreibkrampf-Patienten sind in mehreren offenen oder Doppelblind-Studien geprüft worden (*Rivest et al., 1991; Tsui et al., 1993; Karp et al., 1994; Pullman et al., 1996, Kruisdijk et al., 2007*). Sie stellt eine effektive Behandlungsmethode dar (*Dashtipour et Pender, 2008*), allerdings ist die Erfolgsrate geringer als bei anderen fokalen Dystonien. Dies ist vor allem zurückzuführen auf die oft schwierige Selektion der zu injizierenden Muskeln, die durch Diffusion des Toxins häufig auftretende unerwünschte Parese benachbarter Muskelgruppen, die aufgrund der Komplexität der motorischen Leistungen des Unterarmes und der Hand oft schwierig zu erzielende funktionelle Balance zwischen therapeutisch sinnvoller und unerwünschter Parese der Unterarmmuskulatur, sowie die fehlenden objektiven Parameter, die eine einfache und suffiziente Erfassung des Schreibvermögens und des Therapieerfolges ermöglichen. Eine deutliche Besserung stellt sich bei 56 % der Schreibkrampf-Patienten ein (*Hsiung et al., 2002*). Dabei gilt, je umschriebener der Schreibkrampf, desto besser ist das Ansprechen. In Deutschland sind drei therapeutische Aufbereitungen von Botulinumtoxin A im Handel:

Botox® (Pharm-Allergan GmbH, Ettlingen), Dysport® (Ipsen Pharma GmbH, Ettlingen) und Xeomin® (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Frankfurt am Main). Durchschnittliche Behandlungsdosen beim Schreibkrampf sind etwa 130 Einheiten Dysport® (*Wissel et al., 1996*).

1.2. Schreibbewegungen und Schreibanalyse

1.2.1. Schreibbewegungen

Schreibbewegungen sind hochgradig überlernte, komplexe und sequentielle Bewegungen der Hand, die ein präzises Zusammenspiel von Hand- und Fingermuskeln erfordern. Sie lassen sich in drei Komponenten unterteilen:

- *Stift halten*
- *Produktion des Auflagedrucks*
- *Produktion der Schreibspur*

Die Bewegungen des Schreibens lassen sich als kontinuierliche Auf- und Abbewegungen mit gleichzeitigen Vor- und Zurückbewegungen charakterisieren (*Mai et Marquardt, 1995a*).

Das Schreiben hat im Alltag eine erhebliche Relevanz, da ein leserliches Schriftbild eine wichtige Basisqualifikation des Menschen darstellt. Die Ausführung von Schreibbewegungen ist aufgrund des komplexen Bewegungsmusters frühzeitig bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen beeinträchtigt (*Philips et al., 1995; Eichhorn et al., 1996; Schenk et al., 2000*). Bis in die achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts standen in der klinischen Forschung „kognitive“ Schreibstörungen sowie die sprachlichen Aspekte des Schreibprozesses, wie die korrekte Wortauswahl und die Generierung der richtigen Buchstabenfolge, im Vordergrund (*Roeltgen et Heilman, 1984; Friedman et Alexander, 1989*). Die Erforschung der „exekutiven“ Dysgraphien, welche die Ausführung von Schreibbewegungen bei intakter Schriftsprache beinhalten, trat dagegen erst in den letzten fünfzehn Jahren in den Mittelpunkt des Interesses.

Die Erforschung der Physiologie und Pathophysiologie von Schreibbewegungen wurde dabei durch die Entwicklung von drei methodischen Voraussetzungen erheblich angestoßen:

- die Verfügbarkeit von grafischen Tablettis zur Registrierung der Schreibspur,
- die Entwicklung einer Software zur Analyse von Schreibbewegungen und
- die Einführung funktioneller Kartierungsverfahren des Gehirns.

1.2.2. Schreibanalyse

Mit der Einführung kommerziell erhältlicher grafischer Tablettts (Digitalisiertablettts) wurde eine einfache computergestützte kontinuierliche Aufzeichnung und Analyse der Schreibspur möglich (*Marquardt et Mai, 1994*). Diesen Grafiktablettts liegt ein induktives Verfahren zugrunde. In den modernen Grafiktablettts bewirkt ein im Schreibstift eingebauter Magnet eine Änderung des über der aktiven Schreibfläche befindlichen Feldes, wodurch ein im Grafiktablett integrierter Prozessor die genaue Position der Stiftspitze berechnen kann, siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Computergestützte Aufzeichnung der Schreibspur mittels eines Grafiktablettts

Die Probandin schreibt mit einem kugelschreiberartigen Schreibgerät auf ein Blatt, das dem Grafiktablett aufliegt. Über die serielle Schnittstelle wird die Schreibspur mit der CS-Software (MedCom, München) auf dem PC abgespeichert und online auf dem Bildschirm dargestellt.

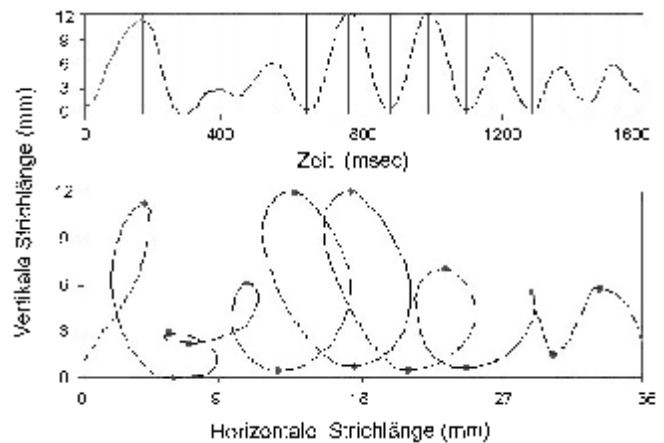


Zeitgleich mit der Einführung der Grafiktablettts wurden kinematische Modelle entwickelt, mit denen es möglich wurde, Schreibbewegungen zu operationalisieren. Nach einem von Hollerbach vorgeschlagenen Modell resultieren Schreibbewegungen aus dem Zusammenwirken dreier voneinander unabhängiger Oszillatoren. Zwei Oszillatoren generieren die Schrift durch die Vor- und Rückbewegungen (x-Achse in der Schreibebe-
ne) sowie die gleichzeitigen Auf- und Abbewegungen (y-Achse in der Schreibebe-
ne) des Stiftes, der dritte Oszillator generiert den Schreibdruck (vertikal zur Schreibebe-
ne ausgerichtete z-Achse) (*Hollerbach 1981*). Basierend auf diesen Modellen wurden computergestützte Programme entwickelt, die eine standardisierte kinematische Analyse von Schreibbewegungen ermöglichen. Um in den überlagerten Bewegungskomponenten der Schreibbewegung eine generell zu analysierende Untereinheit zu definieren, ist es notwendig, die Analyse der Schreibbewegung zu vereinfachen. Da die Auf- u. Abbewegungen die wesentlichen Bewegungskomponenten für das Schreiben im lateinischen Buchstabensystem sind, lassen sich hier die Schreibbewegungen vereinfacht als Abfolge von Auf- und

Abstrichen auffassen (*Teulings et Schomaker, 1993; Marquardt et Mai, 1994*). Darauf basierend werden bei der computergestützten standardisierten kinematischen Analyse die Schreibebewegungen entsprechend der Hauptbewegungsrichtung in Auf- und Abstriche, in sog. „strokes“ unterteilt (*Hollerbach 1981, Plamondon 1995*), siehe Abbildung 5.

Abbildung 5: Schreibebewegung als Abfolge von Auf- und Abstrichen

Die Schreibspur des Wortes „bellen“ (unten) lässt sich mit der CS-Software (MedCom, München) in eine konsekutive Abfolge von Auf- und Abstrichen segmentieren (oben).



1.3. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.3.1. Historischer Hintergrund

Ende des 19. Jahrhunderts lösten Fritsch und Hitzig erstmals am freipräparierten Hundehirn durch direkte elektrische Stimulation des motorischen Kortex Muskelbewegungen in der gegenüberliegenden Körperhälfte aus und entdeckten damit die elektrische Erregbarkeit des motorischen Kortex (*Fritsch und Hitzig, 1870*). Bereits vier Jahre später führte Bartholow die erste direkte elektrische Stimulation der menschlichen Gehirnrinde durch (*Bartholow, 1874*). Anfang des 20. Jahrhunderts wurde von Neurochirurgen auf diesem Gebiet weiter geforscht und eine Methode zur direkten intraoperativen Elektrostimulation des menschlichen Kortex entwickelt, die intraoperativ zur Lokalisation von Hirnfunktionen genutzt wurde.

1980 wurde von Merton und Morton erstmals die transkranielle elektrische Stimulation (TES) als eine nicht invasive Methode zur Erregung motorischer Hirnareale durch die intakte Schädeldecke hindurch erfolgreich demonstriert. Die transkranielle elektrische Stimulation des primär-motorischen kortikalen Handareals mit Hilfe eines Hochvoltstimulators führte über eine Erregung der kortikospinalen deszendierenden motorischen Bahnen zu einer Kontraktion der kontralateralen Handmuskulatur (*Merton et Morton, 1980*). Diese Methode erwies sich jedoch wegen der gleichzeitigen Erregung von peripheren Schmerzrezeptoren und

der heftigen Muskelkontraktionen des M. temporalis als sehr schmerzhaft, so dass sie für die Routineanwendung nicht geeignet war.

Nur fünf Jahre später wurde von Barker et. al die transkranielle Magnetstimulation (TMS) als alternative Methode zur nicht invasiven Hirnrindenstimulation vorgestellt, die sich aufgrund der weitgehenden Schmerzfreiheit rasch als neurophysiologische Routineuntersuchung der zentral motorischen Bahnen etablierte (*Barker et. al., 1985*), beispielsweise zur Bestimmung zentraler und peripherer motorischer Leitungszeiten (*Bischoff et al., 1992; Rossini et al., 1994*), und als risikoarmes Untersuchungsverfahren gilt (*Rossini 1994*). Außerdem ermöglichte die TMS erstmals die schmerzlose nicht-invasive Erforschung der Funktionen der Gehirnrinde am wachen menschlichen Probanden (*Amassian und Cracco, 1987; Cracco et al., 1999*).

1.3.2. Grundlagen

Die Magnetstimulation am menschlichen Gehirn basiert auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion (*Hess und Ludin, 1988, Barker et al., 1985; Weyh und Schreivogel, 1992*). Die elektromagnetische Induktion besagt, dass in einem geschlossenen elektrischen Leiter, der sich in einem Wechsellmagnetfeld befindet, ein Strom induziert wird.

Die physikalische Formel für die Induktion (*Lindner et al., 1986*) lautet:

$$\mathbf{B} = \mu_0 \times \mu_r \times \mathbf{H}$$

B: magnetische Induktion [B] = T (Tesla) = Vs/m²

μ_0 : magnetische Feldkonstante ($4\pi/10$) $\times 10^{-6}$ Vs/Am

μ_r : relative Permeabilität, ein Tabellenwert, der fast immer gleich 1 gesetzt werden kann

H: magnetische Feldstärke [H] = A/m

Bezogen auf dieses Modell, stellen die kortikalen Axone die elektrisch leitenden Strukturen dar (*Lindner et al., 1986*). Das Wechsellmagnetfeld wird durch eine stromdurchflossene Zylinderspule erzeugt. Um das erforderliche Wechsellmagnetfeld zu generieren, wird ein Kondensator geladen und abrupt über der Zylinderspule entladen. Auf diese Weise entsteht für kurze Zeit (<1ms) (*Barker et al., 1985; Hess und Ludin, 1988; Weyh und Schreivogel, 1992*) ein extrem hoher Stromfluss in der Spule und damit ein sich sehr schnell aufbauendes Magnetfeld, welches nach der Entladung wieder rasch abgebaut wird. Durch diesen Entladungsvorgang ergibt sich ein starkes phasisches Magnetfeld, das eine maximale

Feldstärke von bis zu 2,2 Tesla erreichen kann (*Barker et al., 1985; Weyh und Schreivogel, 1992*). Die Stärke des erzeugten Magnetfeldes hängt von der Stromstärke, der Windungszahl und der Spulengröße ab. Das erzeugte Magnetfeld in einer Zylinderspule lässt sich mit folgender Formel berechnen (*Kuchling, 1988*):

$$\mathbf{H} = (\mathbf{I} \times \mathbf{N}) / l$$

- H:** magnetische Feldstärke [H] = A/m
I: Stärke des durch die Spule fließenden Stromes [I] = A
N: Windungszahl
l: Länge der Spule [l] = m

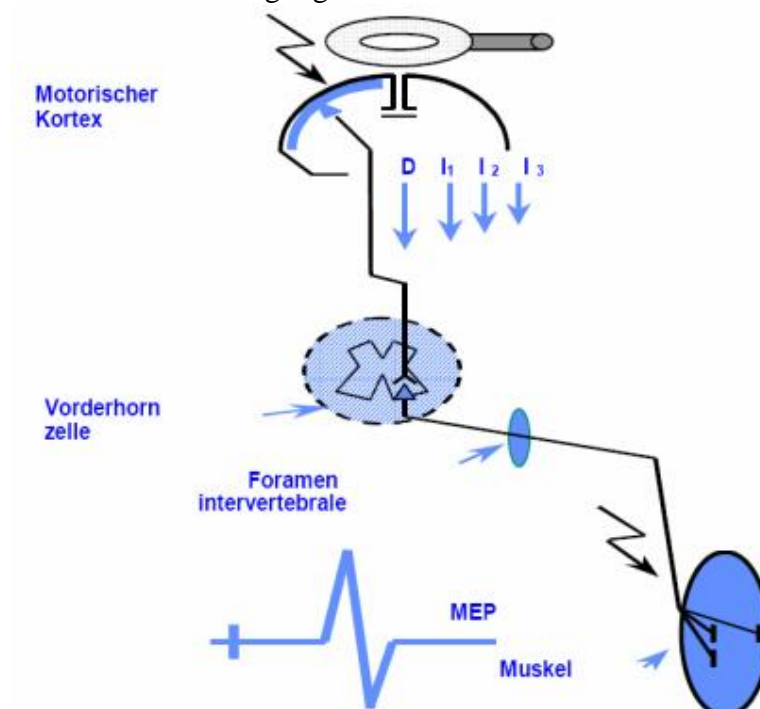
Die Stärke des induzierten elektrischen Stromes im elektrischen Leiter (hier die kortikalen Axone) ist abhängig von der absoluten Stärke des erzeugten Magnetfeldes, der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes und dem Abstand der Spule (und damit des Magnetfeldes) von dem zu erregenden Gewebe (Gehirnrinde) (*Hess und Ludin, 1988*). Überschreitet der induzierte Gewebestrom die Reizschwelle der kortikalen Axone, dann führt dies zu einer kortikalen Erregung (*Barker et al., 1985*), wobei die Stromrichtung des im Gewebe induzierten Stromes der in der Spule durchfließenden Stromrichtung gegenläufig ist, siehe Abbildung 7.

Da der Schädel selbst eine niedrige magnetische Impedanz hat und damit ohne nennenswerte Schwächung vom Magnetfeld durchdrungen werden kann, ist es möglich, die Gehirnrinde durch magnetische Induktion zu erregen, ohne dass an der Schädeloberfläche hohe Stromdichten notwendig sind. Die hierbei durch die Haut und die anliegende Muskulatur fließenden elektrischen Ströme sind daher im Gegensatz zur transkraniellen elektrischen Kortexstimulation so gering, dass die transkranielle magnetische Kortexstimulation nahezu schmerzfrei ist (*Hess und Ludin, 1988; Meyer et al., 1989; Weyh und Schreivogel, 1992*). Da der magnetische Widerstand der weißen Substanz größer ist als der der grauen Substanz, sind die induzierten Ströme im subkortikalen Gewebe im Vergleich zu denen in der Gehirnrinde niedrig; außerdem nimmt die effektive Feldstärke des induzierten Magnetfeldes exponentiell mit der Eindringtiefe in das Gehirn ab (*Hess und Ludin, 1988; Siebner, 1999; Weyh und Schreivogel, 1992*). Experimente mit transkranieller magnetischer Stimulation des motorischen Kortex von Affen konnten zeigen, dass die TMS selbst bei höchster Stimulationsintensität nur die Gehirnrinde (graue Substanz), nicht jedoch tiefer gelegene Strukturen (weiße Substanz,

Basalganglien) erregt (*Edgley et al., 1990; Brandt et al., 1997, Wassermann, 1998*). In der Regel sind zur Auslösung von Beinmuskelantworten höhere Reizstärken erforderlich als zur Auslösung von Handmuskelantworten. Dies erklärt sich dadurch, dass zwischen der dem Schädel aufliegenden Magnetspule und dem relativ tief im Interhemisphärenspalt liegenden primärmotorischen Beinareal ein größerer Abstand besteht als zum relativ oberflächlich liegenden primärmotorischen Handareal. Die kleinen Handmuskeln sind daher für Untersuchungen gut geeignet, da deren Repräsentationsareal oberflächlich auf der Hemisphärenkonvexität lokalisiert ist.

Durch die transkranielle Magnetstimulation des motorischen Kortex wird das descendierende kortikospinale motorische System erregt. Bei überschwelliger Stimulation lässt sich am Zielmuskel ein Muskel-Summenaktionspotential, ein motorisch evoziertes Potential (MEP), ableiten. Hierbei muss man sich vor Augen halten, dass zur Auslösung eines MEPs mehrere Synapsen und Nerven erregt werden müssen: die Stimulation über dem motorischen Kortex aktiviert kortikospinale Bahnen. Der Impuls wird auf spinaler Ebene an der Vorderhornzelle umgeschaltet und über das periphere Motoneuron zum Zielmuskel weitergeleitet (*Meyer, 1992*), an dem sich das MEP ableiten lässt, siehe Abbildung 6.

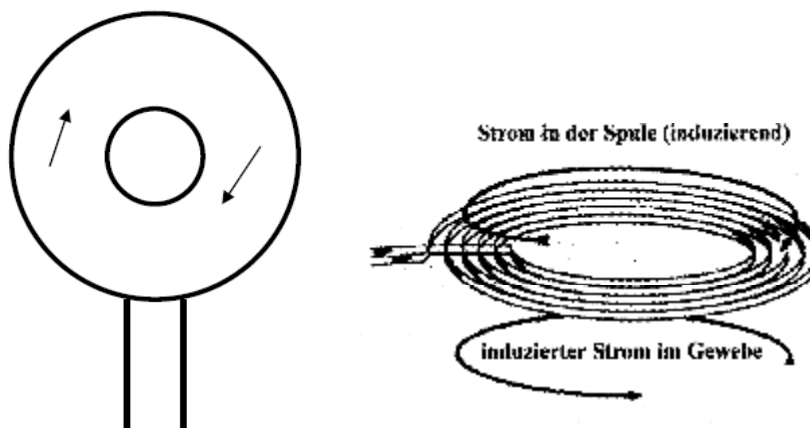
Abbildung 6: Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation: Der Strompuls in der Stimulationspule induziert ein phasisches Magnetfeld. Dieses durchdringt den Schädelknochen ohne Schwächung und induziert in der Gehirnrinde ein phasisches elektrisches Feld. Die TMS des primärmotorischen Kortex kann durch die Erregung der kortikospinalen Bahnen eine Bewegung im Zielmuskel auslösen.



Bei der *elektrischen* transkraniellen Stimulation des primärmotorischen Handareals werden die Axone der schnell leitenden Betzschen Riesenzellen der Area 4 nach Brodman direkt am Axonhügel oder am ersten Schnürring erregt. Dies induziert bei überschwelliger Reizung im Tractus kortikospinalis eine sog. **direkte** Erregungswelle (**D-Welle**) mit kurzer Latenz (*Hess und Ludin, 1988; Meyer, 1992*). Dagegen wird für die transkranielle *Magnetstimulation* angenommen, dass bei niedrigen Stimulationsintensitäten die kortikospinalen Neurone transsynaptisch erregt werden und im Tractus kortikospinalis sog. **indirekte** Erregungswellen (**I-Wellen**) mit längerer Latenz auslösen (*Hess und Ludin, 1988; Hess et al. 1988; Meyer, 1992*). Dafür sprechen auch die im Vergleich zur transkraniellen elektrischen Kortexstimulation ca. 0,2 - 0,3 ms längeren Latenzzeiten der Muskelantwortpotentiale (*Benecke und Hess, 1988; Maccabee et al., 1991*). Erst bei höheren Reizstärken wird bei der Magnetstimulation des motorischen Kortex die gleiche Latenzzeit wie bei der elektrischen Stimulation erreicht, da dann die kortikospinalen Neurone, wie bei der elektrischen Stimulation, auch direkt am Axonhügel aktiviert werden (*Benecke und Hess, 1988; Day et al., 1989*) und daher D- und I-Wellen erzeugt werden, siehe Abbildung 6.

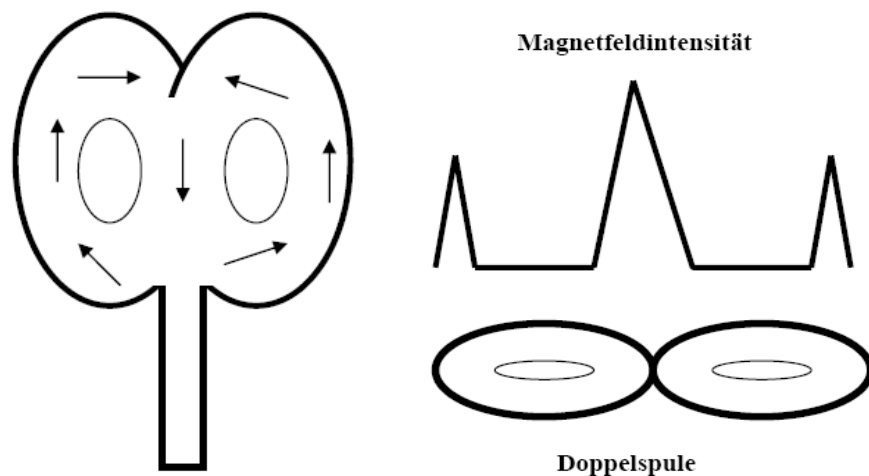
Für die Applikation der Magnetimpulse werden derzeit im Wesentlichen zwei Spulentypen verwendet: die Rundspule und die achterförmige Spule. Die Rundspule besteht in ihrem Inneren aus konzentrischen Windungen eines flachen Kupferdrahtes. Darunter weist das induzierte elektrische Feld kreisförmige geschlossene Feldlinien auf, die in einer der Rundspule parallelen Ebene liegen und eine dem induzierenden Strom entgegengesetzte Richtung aufweisen, siehe Abbildung 7 (*Hess und Ludin, 1988*). Das heißt, die größte Reizwirkung wird unter den Spulenwindungen und nicht unter dem Spulenzentrum erzielt.

Abbildung 7: Links: Schematische Darstellung einer zirkulären Reizspule. Rechts: Der Strom in der Spule fließt in der entgegengesetzten Richtung zu dem induzierten Strom in einem darunter liegenden Leiter (z.B. Kortex) (nach Hess 1988)



Für einen optimalen Stimulationseffekt im primärmotorischen Handareal sollten der Spulenstrom über dem zu stimulierenden Areal in anterior-posteriorer Richtung (*Meyer et al., 1991; Meyer, 1992; Werhahn et al., 1994; Brandt et al., 1997*) und damit der Gewebestrom von okzipital nach rostral fließen. In der klinischen Routine wird am häufigsten die Rundspule verwendet, da sie aufgrund ihrer geringen Fokalität der Reizwirkung während der Untersuchung weniger anfällig für leichte Veränderungen der Spulenposition ist. Dagegen ist mit Hilfe der achterförmigen Spule eine bessere räumliche Eingrenzung des induzierten Magnetfeldes und somit eine höhere Fokalität der transkraniellen Magnetstimulation möglich (*Barker, 1999*). Allerdings muss hierbei eine sehr genaue Positionierung der Spule während der Magnetstimulation garantiert sein. Der Strom fließt im Spulenzentrum auf den Spulengriff zu, wobei das Maximum des magnetischen Feldes am Berührungspunkt der beiden Teilspulen, dem Zentrum der Acht, liegt, aber auch Nebenmaxima an den lateralen Spulenträndern zu beachten sind, siehe Abbildung 8 (*Roth et al., 1991; Barker, 1999*).

Abbildung 8: Links: Schematische Darstellung des Stromflusses in der achterförmigen Spule, der in beiden Teilspulen auf den Spulengriff zufließt. Rechts: Maxima des magnetischen Feldes



1.3.3. Applikations- und Anwendungsmöglichkeiten

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) kann als Einzelpuls-, Doppelpuls- oder repetitive TMS appliziert werden, um die neuronale Aktivität der menschlichen Gehirnrinde zu modifizieren (*Walsh et Rushworth, 1999; Jahanshahi et Rothwell, 2000*). Die sich hieraus ergebenden vielfältigen Möglichkeiten, die menschlichen Gehirnfunktionen zu erforschen, fasst Tabelle 1 (*Siebner et Rothwell, 2003*) zusammen.

Tabelle 1: Verschiedene Anwendungsmöglichkeiten der TMS zur Erforschung des menschlichen Gehirns

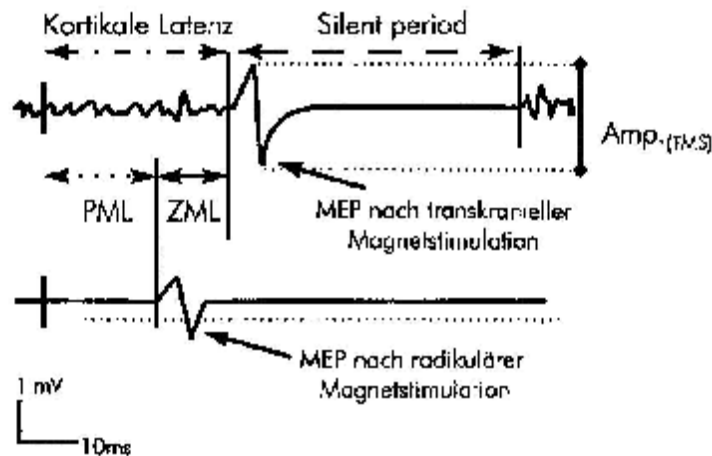
Methode	funktionelles System	Art der TMS
1. Untersuchung von dynamischen Änderungen funktioneller Repräsentationen		
1.1 Mapping kortico-motorischer Repräsentationen	Exekutives motorisches System	Einzelpuls-TMS
1.2 Änderungen kortico-motorischer Excitabilität	Exekutives motorisches System	Einzel-/Doppelpuls-TMS
1.3 Reizschwellenänderungen bei Phosphenen	Visuelles System	Einzel-/Doppelpuls-TMS
2. Bestimmung der funktionellen Relevanz von gegenständlicher Reorganisation		
2.1 Unterbrechung einer Hirnfunktion ^a	großes, funktionelles Netzwerk	Einzel-/Doppelpuls-TMS
2.2 Verbesserung einer Hirnfunktion ^a	großes, funktionelles Netzwerk	kurze rTMS-Reizserien
3. Förderung von gegenständlicher Plastizität mit rTMS		
3.1 Konditionierung kortikaler Exzitabilität	motorisches und visuelles System	rTMS
3.2 Anhaltende Modulation einer Hirnfunktion ^a	großes, funktionelles Netzwerk	rTMS
3.3 Imaging rTMS-induzierter funktioneller Reorganisation	großes, funktionelles Netzwerk	rTMS

^a TMS ist in der Lage eine Vielzahl von Hirnfunktionen, incl. Wahrnehmung, motorische Kontrolle, Stimmung und Erkennungsfähigkeit zu modulieren (modifiziert nach Siebner et Rothwell, 2003).

1.3.3.1. Einzelpuls-TMS

Mit Hilfe der Einzelpuls-TMS können Parameter der kortikospinalen Erregbarkeit bestimmt werden, was neue Erkenntnisse hinsichtlich physiologischer als auch pathologischer Abläufe bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen erbrachte. Appliziert man einen Einzelpuls über dem primärmotorischen Kortex, werden beim Überschreiten der Schwellenintensität am Zielmuskel motorisch evozierte Potentiale (MEPs) ausgelöst, die in der klinischen Funktionsdiagnostik routinemäßig zur Beurteilung des Funktionszustandes des kortikospinalen motorischen Systems elektromyographisch aufgezeichnet und analysiert werden (*Hess et Ludin, 1988; Meyer et Bischoff, 1992*). Die Analyse der MEPs ermöglicht eine Beurteilung der Erregbarkeit und Leitfähigkeit (Konnektivität) zentraler- und peripher-motorischer Bahnen. Die wichtigsten Kennwerte zur Auswertung der MEPs sind in Abbildung 9 schematisch dargestellt.

Abbildung 9: Schematische Darstellung der einzelnen Parameter zur Analyse der MEPs: obere Kurve: MEP der transkraniellen Stimulation; untere Kurve: MEP nach radikulärer Stimulation.



Reizschwelle (in % der maximalen Stimulationsintensität des verwendeten Magnetstimulators): entsprechend der IFCN-Richtlinien (Rossini et al., 1994) definiert als die Stimulationsintensität, die in Muskelruhe in mindestens 5 von 10 konsekutiven Reizen ein abgrenzbares MEP mit einer Amplitude von mehr als 50 μ V hervorruft.

Korticale Latenz (in ms): entsprechend der IFCN-Richtlinien (Rossini et al., 1994) definiert als das Zeitintervall vom Kortex bis zum Muskel, bestimmt durch das Intervall zwischen dem Zeitpunkt des Magnetstimulus und der ersten deutlichen Auslenkung des Potentials von der Nulllinie.

Peripher motorische Latenz (PML) (in ms): entsprechend der IFCN-Richtlinien (Rossini et al., 1994) definiert als die Latenz des MEP nach Nervenwurzelstimulation.

Zentral motorische Latenz (ZML) (in ms): entsprechend der IFCN-Richtlinien (Rossini et al., 1994) definiert als die Differenz zwischen kortikaler und peripherer Latenz, siehe Abbildung 9.

$$\text{ZML} = \text{Korticale Latenz} - \text{PML}$$

Amplitude (Amp.) (in mV): Die „Spitze-zu-Spitze“-Amplitude (engl. peak to peak) stellt den maximalen positiven-negativen Ausschlag eines MEPs dar (Meyer et Bischoff, 1992).

Postexzitatorische Innervationsstille (engl. „silent period“) (in ms): Die transkranielle Magnetstimulation führt im tonisch vorinnervierten Muskel nicht nur zu einem MEP, sondern auch zu einer postexzitatorischen Innervationsstille (Meyer et Bischoff, 1992). In dieser Hemmphase ist jegliche willkürliche Muskelaktivität unterdrückt. Die Dauer der „silent period“ ist definiert als die Zeit zwischen dem Beginn des MEPs und dem Zeitpunkt, an dem die Hintergrundaktivität des Muskels wieder ca. 50% der Aktivität vor dem Stimulus erreicht (Siebner et al., 1998).

Im klinischen Alltag wird die Einzelpuls-TMS zur Beurteilung der absteigenden kortikospinalen Bahnen eingesetzt. Deutliche Verzögerungen der kortikalen und zentral motorischen Latenz können in einigen Fällen schon auf den zugrunde liegenden Pathomechanismus, z.B. eine Demyelinisierung bei Multipler Sklerose, hinweisen (*Cowan et al., 1984*). Die TMS wird in klinischen Zweifelsfällen zur Diagnosebestätigung, als ergänzende Ausschlussdiagnostik bei vermuteten psychogenen motorischen Störungen, zur Detektion subklinischer Läsionen (z.B. Polytopienachweis beim ersten Schub einer Multiplen Sklerose) oder als Verlaufsuntersuchung hinsichtlich der Messung bzw. Objektivierung von Therapieeffekten (z.B. Plasmapherese bei Guillan-Barre-Syndrom, Immunsuppression bei Multipler Sklerose) angewandt (*Meyer, 1992*).

Die MEP-Amplitude kann auch dazu herangezogen werden, kontextabhängige Veränderungen im Erregbarkeitsniveau des kortikospinalen Systems zu erfassen. Da die Einzelpuls-TMS mit der physiologischen Gehirnaktivität interferiert und damit die Funktion des stimulierten Kortexareals passager stören kann, eignet sich die fokale TMS auch für Untersuchungen zur funktionellen Bedeutung des stimulierten Kortexareals bei der Ausführung einer Aufgabe (engl. „temporary lesion approach“) (*Walsh et Rushworth, 1999*) und zur Untersuchung der zeitlichen Abläufe kortikaler Verarbeitungsprozesse (engl. „mental chronometry“) (*George et al., 1996; Walsh et Rushworth, 1999*). Gelegentlich kann die fokale TMS sogar Hirnfunktionen verbessern (*Topper et al., 1998*).

1.3.3.2. Doppelpuls-TMS

Die Doppelpuls-TMS (engl. „paired-pulse“ TMS) ermöglicht die Quantifizierung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitation im primärmotorischen Kortex unter Verwendung eines Konditionierungsparadigmas mit Applikation zweier TMS-Reize im Abstand von wenigen Millisekunden (*Kujirai et Caramia, 1993; Rothwell, 1999*). Hierbei wird das Interstimulusintervall zwischen dem ersten unterschwelligen konditionierenden Stimulus und dem nachfolgenden zweiten überschweligen Teststimulus systematisch variiert, und der Effekt des konditionierenden Reizes auf das durch den Teststimulus ausgelöste MEP (Amplitude) untersucht, der intrakortikalen Mechanismen zugeschrieben wird. Lange Interstimulusintervalle zwischen 11-25 ms rufen eine Fazilitation (Amplitudenzunahme) des durch den Teststimulus ausgelösten MEPs hervor (intrakortikale Doppelpuls-Fazilitation), während kurze Interstimulusintervalle zwischen 1-5 ms zu einer Inhibition (Amplitudenabnahme) des durch den Teststimulus ausgelösten MEPs führen (intrakortikale Doppelpuls-Inhibition). Daraus lässt sich eine sog. intrakortikale Erregbarkeitskurve ableiten

(*Kujirai et Caramia, 1993*). Die intrakortikale Fazilitation spiegelt die Erregbarkeit exzitatorischer Interneurone des motorischen Kortex wieder, während die intrakortikale Inhibition die Erregbarkeit inhibitorischer Interneurone des motorischen Kortex reflektiert (*Eichhammer et al., 2003*). Eine der wichtigsten Anwendungen der Doppelpuls-TMS ist daher die Darstellung und Untersuchung von Veränderungen der Exzitabilität der kortikokortikalen und kortikosubkortikalen Verbindungen.

1.3.3.3. Repetitive TMS

Bei der repetitiven TMS (rTMS) werden Reizserien von mehr als zwei Magnetstimuli mit einem konstanten Interstimulusintervall appliziert (*Wassermann, 1998; Siebner et Rothwell, 2003*). Hierbei kann die Reizintensität, die Reizfrequenz, die Stimulusform sowie die Anzahl und die Dauer der applizierten Reizserien variiert werden. Die rTMS führt zu einem komplexen Erregungsmuster exzitatorischer und inhibitorischer Neurone innerhalb des stimulierten Kortex, das bislang nur ansatzweise verstanden wird. Aufgrund einer zeitlich-räumlichen Summation der Einzelpulse innerhalb der Reizserie, ist die rTMS im Vergleich zu einzelnen Magnetpulsen effizienter, um passager mit der Hirnfunktion im stimulierten Kortexareal interferieren zu können (*Brandt et al., 1997; Wassermann 1998*).

Aus diesem Grund wird die rTMS erfolgreich angewandt, um eine „funktionelle Läsion“ zu induzieren und damit die spezifische Bedeutung des stimulierten Kortexareals für ein funktionelles zerebrales Netzwerk zu erfassen (*Walsh et Rushworth, 1999; Brandt et al., 1997; Gerloff et al., 1997; Epstein, 1999*). Außerdem hat die rTMS einen neuromodulatorischen Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität, der über die Dauer der rTMS hinausgeht. Die hochfrequente rTMS (5 bis 20 Hz) führt zu einer Zunahme (*Pascual-Leone et al., 1994*), eine niedrigfrequente rTMS (1 Hz) zu einer Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit (*Wassermann et al., 1996; Chen et al., 1997, Maeda et al., 2000a*). Diese Eigenschaft der rTMS ermöglicht auch einen Einsatz der rTMS als „therapeutisches Instrument“ im klinischen Alltag (*Pascual-Leone et al., 1996; George et al., 1995 und 1999*).

1.4. Zielsetzung, Fragestellung, Hypothese

Bisherige Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich eines direkten Effektes einer Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität (Ridding et al., 1995; Gilio et al., 2000; Boroojerdi et al., 2003). Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen bestand deshalb darin, mittels transkranieller Magnetstimulation systematisch den Effekt einer Botulinumtoxin-Behandlung bei Patienten mit Schreibkrampf auf Veränderungen der kortikalen Exzitabilität insbesondere auch im Kontext von parallel auftretenden klinischen Effekten zu untersuchen. Im Speziellen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Normalisiert eine Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen in die symptomatischen Unterarmmuskeln die reduzierte Exzitabilität inhibitorischer Interneurone im kontralateralen primärmotorischen Handareal bei Patienten mit Schreibkrampf ?
2. Inwiefern spiegeln sich diese elektrophysiologischen Effekte der therapeutischen Botulinumtoxin-Behandlung in klinisch messbaren Effekten wider? Hierzu wurden parallel zu den elektrophysiologischen Messungen standardisierte, quantifizierbare, klinische Schriftparameter wie Schreibgeschwindigkeit oder Automatisierungsgrad der Schrift als objektivierbare Methode zur Quantifizierung von therapeutischen Effekten bei Patienten mit Schreibkrampf untersucht.

Die Hypothese bestand darin, dass sich bei Schreibkrampf-Patienten eine pathologische Reduktion der Exzitabilität inhibitorischer Interneurone im kontralateralen primärmotorischen Handareal nachweisen lässt, die sich infolge einer symptomatischen Botulinumtoxin-Behandlung partiell normalisieren lässt. Parallel dazu sollten sich objektivierbare Besserungen der klinischen Schreibparameter nachweisen lassen.

2. Methodik

2.1. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 1)

2.1.1. Versuchsteilnehmer

Alle Teilnehmer waren nach dem „Edinburgh Händigkeitstest“ konsistente Rechtshänder mit einem Händigkeitsscore > 85% (*Oldfield 1971*). Die Probanden wurden vor Beginn über Art der Untersuchungen sowie deren Risiken und möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt und die Ausschlusskriterien für eine transkranielle Magnetstimulation (Herzschrittmacher, Herzrhythmusstörungen, Metallimplantate, Hörgeräte, Operationen am Gehirn und bekannte Anfallsleiden) sorgfältig überprüft. Alle Teilnehmer gaben schriftlich ihr Einverständnis zu den Untersuchungen.

2.1.1.1. Patienten

In die Patientengruppe wurden sechs Frauen und neun Männer im Alter von 21 bis 55 Jahren (mittleres Alter: 40 Jahre) mit der Diagnose eines Schreibkrampfes eingeschlossen. Nach der Einteilung von Sheehy und Marsden waren neun Patienten an einem einfachen und sechs Patienten an einem dystonen Schreibkrampf erkrankt (*Sheehy u. Marsden, 1982*). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 5,5 Jahren (1 bis 19 Jahre). Bei allen Patienten waren die neurologische Untersuchung und die MR-Tomographie des Gehirns unauffällig. Zehn Patienten waren noch nie zuvor mit Botulinumtoxin behandelt worden, die übrigen fünf Patienten hatten zuvor zwischen 1 bis 14 Botulinumtoxin-Behandlungen erhalten. Die letzte Botulinumtoxin-Behandlung lag mindestens vier Monate zurück. Eine Übersicht über die Patientendaten zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht der teilnehmenden Patienten

Patientennummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Alter in Jahren	53	24	35	55	38	19	46	54	40	36	40	40	53	52	21
Geschlecht: weiblich(w) / männlich(m)	w	m	m	w	m	m	w	m	m	m	w	m	w	w	m
Schreibkrampf: einfach(e) / dyston(d)	e	d	d	d	e	e	d	e	e	d	e	e	e	e	e
Erkrankungsdauer in Jahren	11	3	3	2	2	2	4	10	19	2	5	6	3	9	1
Anzahl der bisherigen BTX-Behandlungen	14	2	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	1	0

2.1.1.2. Gesunde Probanden

Zusätzlich wurde im Experiment 1 ein Kontrollkollektiv aus gesunden Probanden, das sich aus sieben Frauen und acht Männern im Alter von 23 bis 64 Jahren (mittleres Alter: 39,8 Jahre) zusammensetzte, untersucht. Diese Teilnehmer hatten keine neurologischen Vorerkrankungen in der Anamnese. Die neurologische Untersuchung war unauffällig.

2.1.2. Versuchsablauf

Im Experiment 1 wurde mittels der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) die intrakortikale Exzitabilität im primärmotorischen Handareal bei Patienten mit Schreibkrampf unmittelbar vor sowie vier Wochen nach der Botulinumtoxin-Injektion in die symptomatischen Unterarmmuskeln untersucht. Zur Untersuchung der Erregbarkeit inhibitorischer und exzitatorischer kortikaler Neuronenverbände im primärmotorischen Handareal wurde die von *Kujirai et al. 1993* beschriebene TMS-Doppelreiztechnik (siehe auch 1.3.3.2. in der Einleitung) angewandt, die auch bei der gesunden Probandengruppe durchgeführt wurde.

2.1.2.1. Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale

Die motorisch evozierten Potentiale (MEPs) wurden an der rechten Schreibhand vom *Musculus interosseus dorsalis I* abgeleitet. Zur Ableitung der Muskel-Summenaktionspotentiale wurden Oberflächenelektroden der Firma Dantec (Nr. 13K60; Ag-AgCl-Plättchen, Größe: 6 x 12 x 1,5 mm), die zuvor zur Minderung des Hautwiderstandes mit Elektrodenpaste bestrichen wurden, mit einem Pflaster auf der Haut fixiert. Dabei wurden die aktive Elektrode direkt über dem Muskelbauch des Zielmuskels und die Referenzelektrode an der Streckseite des Zeigefingerendglieds platziert, und während der gesamten Untersuchung belassen. Zur Artefaktunterdrückung wurde ein feuchtes Erdungsband am distalen Unterarm der rechten Schreibhand angebracht. Die registrierten Muskel-Summenaktionspotentiale wurden mittels eines Tönnies-Elektromyographen (Breitband-Filter: 20 Hz bis 5 kHz; Tönnies-Myograph II, Tönnies Medizinische Elektronik Freiburg, Deutschland) verstärkt, mit Hilfe eines Analog-Digital-Konverters (CED 1401 Laboratory Interface, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) digitalisiert und mit dem speziellen Datenspeicherungs- und Datenanalyseprogramm Signal Averager (SIGAVG Software, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) auf einem PC abgespeichert und in der Folge ausgewertet. Der Zielmuskel war während der gesamten Untersuchung entspannt. Durch ein

audiovisuelles EMG-Feedback wurde die Muskelentspannung kontinuierlich überwacht. Falls eine EMG-Aktivität während der Aufzeichnung auftrat, wurde die „kontaminierte“ Muskelantwort verworfen.

2.1.2.2. Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde mit einem Maglite-Magnetstimulator mit Twintop-Option und einer achterförmigen Magnetspule MC-B70 (Medtronic-Neuromuscular, Skovlunde, Dänemark) über dem linken primären motorischen Handareal appliziert (siehe Abbildung 10). Die achterförmige Magnetspule bestand aus 2*10 Windungen eines Kupferdrahtes mit einem Spulenradius von 5 cm. Der Stimulus hatte eine zweiphasische Wellenform mit einer Pulsweite von 200 μ s, eine Anstiegszeit von 50 μ s und ein maximal mögliches magnetisches Feld von 1,5 Tesla. Der Vorteil einer achterförmigen gegenüber einer kreisförmigen Magnetspule liegt in der besseren Fokussierung des Magnetfeldes, das sein Maximum im Bereich des Kreuzungspunktes der „Acht“ hat und steil nach lateral hin abfällt. Dies ermöglicht eine selektive Reizung des motorischen Kortex. Die Magnetspule wurde tangential auf der Kopfhaut platziert, um den Abstand zwischen Spule und Kortex zu minimieren. Das Zentrum der Magnetspule wurde zur Stimulation des linken primären motorischen Handareals ca. 4-6 cm links lateral des Vertex positioniert, was in etwa der Elektrodenposition von C₃ gemäß dem internationalem 10 – 20 System zur Positionierung von EEG-Sonden entsprach. Die optimale Spulenplatzierung wurde individuell ermittelt und als der Stimulationsort definiert, an dem mit der geringsten Reizintensität gerade noch ein motorisch evoziertes Potential über dem kontralateralen, rechten Musculus interosseus dorsalis I ausgelöst werden konnte. Der Griff der Magnetspule zeigte nach occipital. In der Magnetspule war der initiale technische Strom des biphasischen Strompulses von okzipital nach rostral und in der zweiten Phase von rostral nach okzipital gerichtet. Der Gewebestrom war somit zuerst von rostral nach okzipital und dann von okzipital nach rostral gerichtet. Die für die Stimulation am meisten relevante Stromrichtung wurde durch die zweite Phase bestimmt.

Die Versuchsteilnehmer saßen während der TMS-Untersuchung in der für sie angenehmsten Sitzhaltung in einem Armstuhl. Um konstante Stimulationsbedingungen sicherzustellen, wurde während der TMS-Untersuchung mit Hilfe eines angefertigten Stangensystems mit einer integrierten flexiblen Kopf- und Spulhalterung der Kopf der Versuchsteilnehmer durch ein elastisches Stirnband in der Kopfhalterung in der angenehmsten Kopfstellung sowie die Spule in der über der Kopfhalterung angebrachten Spulhalterung fixiert (siehe Abbildung 10).

Die Spulenposition wurde mit einem wasserlöslichen Stift auf der Kopfhaut markiert und die korrekte Spulenposition während der gesamten Untersuchung kontrolliert und ggf. adjustiert. Alle Versuchsteilnehmer trugen während der TMS-Stimulation Ohrstöpsel.

Abbildung 10: Links: Maglite-Magnetstimulator mit Twintop-Option. Rechts: achterförmige Magnetspule MC-B70 (rechts) der Firma Medtronic-Neuromuscular (Skovlunde, Dänemark) positioniert über dem linken primären motorischen Handareal



2.1.2.3. Bestimmung der motorischen Reizschwellen

Die motorischen Reizschwellen wurden am Musculus interosseus dorsalis I in Ruhe und in leichter isometrischer Vorinnervation bestimmt. Die Muskelaktivität wurde mit einem isometrischen Kraft-Meßgerät gemessen und die Versuchsteilnehmer aufgefordert, mit ca. 10 % der maximalen Kraft gleichmäßig vorzuinnervieren. Die TMS-Reize wurden in einem zeitlichen Abstand von mindestens zehn Sekunden appliziert und die Stimulationsintensität, angegeben in Prozent der maximalen Reizstärke des Stimulators, in 1%-igen Schritten reduziert. Die Reizschwellenintensität wurde definiert als die niedrigste Stimulationsintensität, die bei wenigstens fünf von zehn applizierten Reizen ein MEP mit einer Amplitude von mindestens 50 μV auslöst. Im vorinnervierten Muskel wurden bei jeder Stimulationsintensität, die in der Nähe der Reizschwelle lag, fünf aufeinander folgende MEPs überlagert, um ein kleines durch die TMS ausgelöstes MEP von der laufenden willkürlichen EMG-Aktivität unterscheiden zu können.

2.1.2.4. TMS-Doppelreiztechnik

Die Untersuchung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung erfolgte mit Hilfe der TMS-Doppelreiztechnik. Hier wurden Stimuluspaare verabreicht, die aus einem ersten

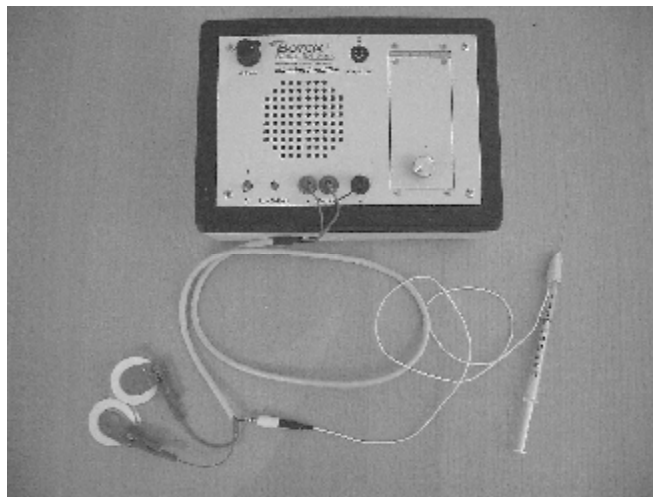
konditionierenden unter-schweligen Stimulus und einem zweiten leicht überschwelligen Teststimulus bestanden. Die Stimulationsintensität des konditionierenden Stimulus betrug 80 % der motorischen Reizschwelle in Ruhe. Die Stimulationsintensität des Teststimulus war leicht überschwellig (110 % der motorischen Reizschwelle) und wurde so angepasst, dass konsistent MEPs mit einer Spitze-zu-Spitze-Amplitude von annähernd 1 mV ausgelöst wurden. Zur Quantifizierung der intrakortikalen Inhibition wurde der konditionierende Stimulus im Interstimulusintervall (ISI) von 1, 3 oder 5 ms vor dem Teststimulus appliziert. Interstimulusintervalle von 11, 13 oder 15 ms wurden zur Quantifizierung der intrakortikalen Fazilitierung verwendet. Für jedes der sechs Interstimulusintervalle wurden zehn konsekutive MEPs vom rechten entspannten Musculus interosseus dorsalis I abgeleitet, zusätzlich 60 MEPs nur mit dem Teststimulus ohne vorangegangenen konditionierenden Stimulus. Insgesamt wurden somit 120 MEPs aufgezeichnet, die in drei Blöcke mit jeweils 40 MEPs mit einer zehnminütigen Ruhepause zwischen den Blöcken aufgeteilt waren. Jeder Block bestand aus 2 x 10 Durchgängen, in denen der überschwellige Testimpuls alleine verabreicht wurde, und aus 2 x 10 Durchgängen, in denen Doppelimpulse mit zwei verschiedenen Interstimulusintervallen gegeben wurden. Die Auswahl der Tests mit den verschiedenen Interstimulusintervallen zu den verschiedenen Blöcken wurde randomisiert und innerhalb der Versuchsteilnehmer ausgeglichen. Die Abfolge der Stimulationsbedingungen in den einzelnen Blöcken war durch ein generiertes Computerprogramm pseudo-randomisiert. Durch ein audiovisuelles EMG-Feedback wurde die Muskelentspannung kontrolliert. Traten MEPs mit einer Grundlinien-EMG-Aktivität auf, wurden diese ausgeschlossen. Bei der Auswertung wurden zunächst die MEP-Amplituden der einzelnen Tests von „Spitze-zu-Spitze“ (engl. „peak-to-peak“) gemessen (siehe Abbildung 9), und dann die Mittelwerte der MEP-Amplituden für die verschiedenen Interstimulusintervalle auf den Mittelwert der Testreizamplituden normalisiert und in Prozentwerten dargestellt.

2.1.2.5. Botulinumtoxin-Behandlung

Alle Patienten wurden über die Durchführung der örtlichen Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen sowie deren Risiken und Nebenwirkungen ausführlich aufgeklärt und gaben schriftlich ihre Einverständniserklärung ab. Zur Botulinumtoxin-Behandlung wurde Dysport® (IPSEN PHARMA GmbH, Ettlingen, Deutschland) als therapeutische Aufbereitung von Botulinumtoxin A verwendet. Bei der Herstellung der Botulinumtoxin-Injektionslösung wurde eine Durchstechflasche Dysport® Pulver mit 500 Einheiten (E.) Clostridium botulinum Toxin Typ A mit 2,0 ml bzw. 2,5 ml einer 0,9%-igen NaCl-Lösung verdünnt, so dass 0,1 ml

Injektionslösung 25 E. bzw. 20 E. Dysport® entsprach. Die symptomatischen, überaktiven Unterarmmuskeln wurden bei jedem einzelnen Patienten bei der Ausübung der provozierenden Schreibtätigkeit durch eine genaue klinisch-neurologische Analyse identifiziert. Zur exakten Identifikation der Muskeln erfolgten die Injektionen unter simultaner EMG-Kontrolle. Für die simultane EMG-Ableitung während der Injektion wurde eine mit einer Tuberkulinspritze bestückte Injektionsnadel (BOTOX Injection Needle, 37 mm x 27 G, Allergan, Irvine, USA) verwendet, die gleichzeitig als EMG-Nadel diente, und zusammen mit einer am Arm des Patienten angebrachten Referenz- und Erdungsoberflächenelektrode mit dem EMG-Gerät (BOTOX Injection Amplifier, Allergan, Irvine, USA) verbunden wurde (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Mit Tuberkulinspritze bestückte Injektionsnadel, die gleichzeitig als EMG-Nadel dient und zusammen mit einer Referenz- und Erdungsoberflächenelektrode mit dem EMG-Gerät verbunden werden kann



Damit konnten die Injektionen gezielt am Ort der stärksten EMG-Aktivität erfolgen. Die Behandlungsdosen betragen 80 - 200 E. Dysport® (mittlere Dosis: 143 E. Dysport®). Eine genaue Übersicht über die injizierten Unterarmmuskeln mit der jeweiligen Angabe der injizierten Dosisseinheiten und der Anzahl der Injektionspunkte findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Übersicht der injizierten Unterarmmuskeln

Patientennummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)	D (IP)
M. flexor carpi radialis	100 (2)		75 (2)	37,5 (2)	112,5 (3)		75 (2)		66,7 (2)	75 (2)				50 (2)	
M. flexor carpi ulnaris	100 (2)		75 (2)	37,5 (2)			75 (2)	100 (2)	133,3 (4)	75 (2)	80 (4)	80 (4)	100 (4)	100 (4)	100 (2)
M. extensor carpi radialis				37,5 (2)		40 (1)									
M. extensor carpi ulnaris				37,5 (2)		40 (1)						80 (4)			
M. flexor digitorum superficialis						20 (1)									
M. extensor pollicis longus		100 (3)													
M. abductor pollicis longus								100 (2)							
M. palmaris o. M. pronator teres					37,5 (1)										
Gesamt	200 (4)	100 (3)	150 (4)	150 (8)	150 (4)	100 (3)	150 (4)	200 (4)	200 (6)	150 (4)	80 (4)	160 (8)	100 (4)	150 (6)	100 (2)

D = injizierte Dysport-Dosis in IE, IP = Anzahl der Injektionspunkte

2.1.3. Statistische Verfahren

Für jeden TMS-Wert wurden die Mittelwerte der Einzelmessungen für die statistische Auswertung verwendet, die mit dem Statistikprogramm „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS 9,0 für Windows, Chicago, Illinois; USA) durchgeführt wurde. Bei den Schreibkrampf-Patienten wurden die TMS-Werte vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung mit dem Student t-Test für verbundene Stichproben verglichen. Zusätzlich wurden die „Doppelimpuls“-TMS-Werte der Schreibkrampf-Patienten (vor der BTX-Behandlung) mit den Werten der gesunden Probanden mit dem Student t-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Das Signifikanzniveau wurde jeweils mit einem p-Wert kleiner 0,05, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 %, festgelegt.

2.2. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die Schreibbewegungen bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 2)

2.2.1. Versuchsteilnehmer

Alle Teilnehmer waren nach dem „Edinburgh Händigkeitstest“ konsistente Rechtshänder mit einem Händigkeitsscore $> 85\%$ (*Oldfield 1971*). Die Probanden wurden vor Beginn der Untersuchung über die Art der Untersuchungen sowie deren Risiken und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Alle Teilnehmer gaben schriftlich ihr Einverständnis zu den Untersuchungen.

2.2.1.1. Patienten

Die Patientengruppe entsprach der Patientengruppe, die auch am TMS-Experiment (siehe 2.1.1.1.) teilnahm.

2.2.1.2. Gesunde Probanden

Zusätzlich wurde im Experiment 2 ein Kollektiv aus gesunden Probanden, das sich aus sieben Frauen und acht Männern im Alter von 23 bis 64 Jahren (mittleres Alter: 41 Jahre) zusammensetzte, untersucht. Diese Teilnehmer hatten keine neurologischen Vorerkrankungen in der Anamnese. Die neurologische Untersuchung war unauffällig.

2.2.2. Versuchsablauf

Im Experiment 2 wurden die Schreibbewegungen von Patienten mit Schreibkrampf unmittelbar vor sowie vier Wochen nach der Botulinumtoxin-Injektion in den symptomatischen Unterarmmuskeln untersucht. Die gesunden Probanden wurden nur einmalig untersucht. Die Versuchsteilnehmer saßen dazu bequem in einem Stuhl und führten vorgegebene Schreibbewegungen auf einem speziellen Digitalisiertablett, das auf einem Tisch vor dem Stuhl lag, mit einem kugelschreiberartigen Spezialstift in der für sie angenehmsten Schreibhaltung durch. Die Versuchsteilnehmer wurden aufgefordert, für die Dauer von drei Sekunden übereinander liegende Kreise im Uhrzeigersinn zügig, flüssig und ohne übermäßigen Kraftaufwand zu zeichnen, ohne den Stift vom Schreibtblett abzuheben. Die Zeichenspur des Stiftes auf dem Schreibtblett wurde kontinuierlich aufgezeichnet. Vor der

Datenaufzeichnung führten die Patienten einen Probedurchlauf aus, um sich an die Zeichenaufgabe und die Untersuchungsbedingungen zu gewöhnen. Diese Zeichenaufgabe („Kreis“) wurde insgesamt 3 x wiederholt. Ferner erfolgte von jedem einzelnen Patienten eine subjektive Einschätzung des Therapieerfolges durch die Botulinumtoxin-Behandlung [0 = keine Besserung, 1 = leichte Besserung (< 50 %), 2 = deutliche Besserung (\geq 50 %)].

2.2.2.1. Schriftaufzeichnung und Schreibanalyse

Zur Aufzeichnung der Schriftspur wurden ein drucksensitives Digitalisieretablett (DU-1212 Wacom Europe GmbH, Neuss, Deutschland) mit einer Aufzeichnungsfläche von 30 cm x 30 cm sowie ein kugelschreiberähnlicher Spezialstift verwendet (siehe Abbildung 4). Der Ort der Stiftspitze wurde mit einer zeitlichen Auflösung von 166 Datenpunkten pro Sekunde registriert, über eine serielle Leitung an einen PC übermittelt und zusammen mit der zugehörigen Zeit abgespeichert. Die räumliche Auflösung betrug 0,05 mm (Mai, Marquardt 1995). Unter Verwendung von speziellen nichtparametrischen Filtern (sog. Kernschätzern) wurde der räumliche Fehler bei der Aufzeichnung mit 0,025 mm relativ gering gehalten (Mai, Marquardt 1994 und 1995). Mit Hilfe des von Mai und Marquardt entwickelten Analyseprogramms für Schreibbewegungen CS Version 4.3 (MedCom, München, Deutschland) ließ sich die Schriftspur in konsekutive Auf- und Abstrichbewegungen („strokes“) unterteilen, die den Ausgangspunkt für die nachfolgende Analyse bildeten. Die Schriftspur konnte gemeinsam mit der zugehörigen Geschwindigkeits- und Beschleunigungskurve auf dem Bildschirm dargestellt werden.

2.2.2.2. Schriftkennwerte

Bei den Untersuchungen wurden verschiedene Schriftkennwerte bestimmt, anhand derer das kinematische Profil der Schreibbewegungen charakterisiert wurde. Für jeden „Kreis“ (3x) wurde eine Reihe von Kennwerten ermittelt, um die Ausführung der Schreibtätigkeit vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung zu quantifizieren: Der auf das Digitalisieretablett ausgeübte, vertikale Schreibdruck (gemessen in N), die mittlere Länge der Auf- und Abstriche („strokes“) (in mm) als Maß für die Schriftgröße, die mittlere Schreibgeschwindigkeit (in cm/s) und die mittlere Frequenz der „strokes“ (in Hz) als Maß für die allgemeine Schreibgeschwindigkeit sowie die Zahl der Geschwindigkeitsinversionen pro „stroke“ als Maß des Automatisierungsgrades der Schrift. Routinierte Schrift zeigt idealerweise ein eingipfliges Geschwindigkeitsprofil, d.h. die Zahl der Geschwindigkeitsinversionen ist 1.

Eine erhöhte Zahl der Geschwindigkeitsinversionen zeigt hingegen eine gestörte Automatisierung der Schrift an.

2.2.2.3. Botulinumtoxin-Behandlung

Die Botulinumtoxin-Behandlung erfolgte analog zu 2.1.2.6.

2.2.3. Statistische Verfahren

Für jeden kinematischen Wert wurden die Mittelwerte der Einzelmessungen für die statistische Auswertung verwendet, die mit dem Statistikprogramm „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS 9,0 für Windows, Chicago, Illinois; USA) durchgeführt wurde. Die Schriftkennwerte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung wurden mit dem Student t-Test für verbundene Stichproben verglichen. Zusätzlich wurden die Schriftkennwerte der Schreibkrampf-Patienten (vor der BTX-Behandlung) mit den Werten der gesunden Probanden mit dem Student t-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Das Signifikanzniveau wurde jeweils mit einem p-Wert kleiner 0,05, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%, festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 1)

3.1.1. Vergleich der „Doppelimpuls“-TMS-Werte zwischen Schreibkrampf-Patienten und gesunden Probanden

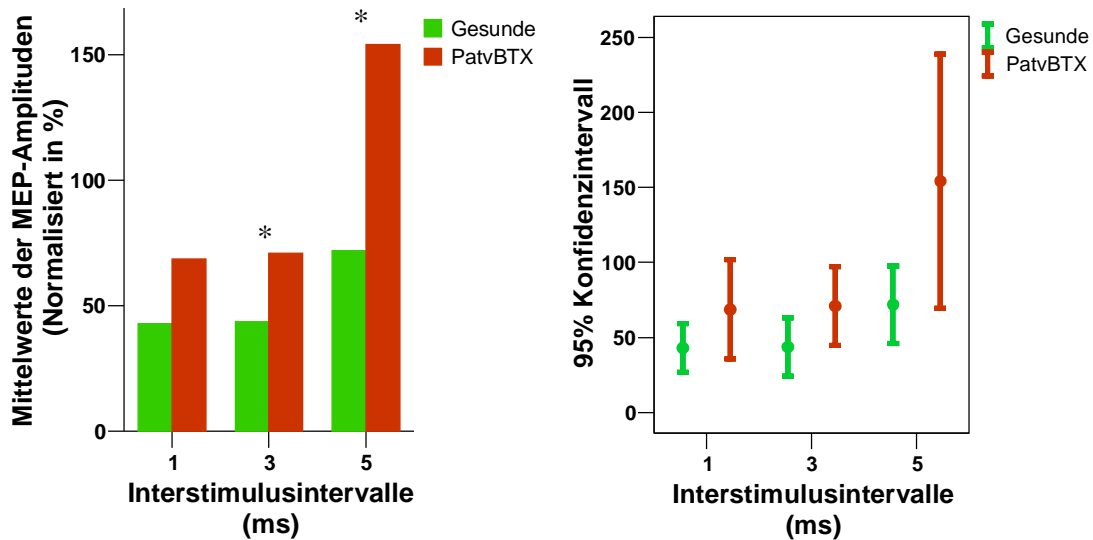
Verglichen mit den gesunden Probanden war bei den unbehandelten Patienten mit Schreibkrampf die kortikokortikale Inhibition bei den kurzen Interstimulusintervallen 3 ms ($p = 0,036$) und 5 ms ($p = 0,044$) reduziert. Bei den hohen Interstimulusintervallen 11 ms, 13 ms und 15 ms sowie dem kürzesten Interstimulusintervall 1 ms ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den TMS-Werten der Schreibkrampf-Patienten und der Gesunden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: „Doppelimpuls“-TMS-Werte der Schreibkrampf-Patienten und der gesunden Probanden

Mittelwerte der MEP-Amplituden für die verschiedenen Interstimulusintervalle (normalisiert auf Testreizamplituden und in Prozentwerten angegeben)						
Interstimulus- intervall (ms)	Intrakortikale Inhibition			Intrakortikale Fazilitierung		
	1 MW ± SW	3 MW ± SW	5 MW ± SW	11 MW ± SW	13 MW ± SW	15 MW ± SW
Schreibkrampf- Patienten (n = 14)	72,81±59,80	74,21±47,52*	164,84±152,47*	191,76±121,35	202,44±164,38	182,59±153,63
Gesunde Probanden (n = 15)	47,13±27,18	41,73±30,18	78,00±45,24	265,47±133,10	245,20±138,10	257,00±130,68

* = $p < 0,05$ (Student t-Test für unverbundene Stichproben)
MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung

Abbildung 12: MEP-Amplituden-Mittelwerte für die verschiedenen Interstimulusintervalle der intrakortikalen Inhibition von Gesunden und Patienten vor der Botulinumtoxin-Behandlung (PatvBTX): Links als Balkendiagramme (normalisiert auf die Testreizamplituden und in Prozentwerten angegeben), rechts als Fehlerbalken (mit Darstellung des Konfidenzintervalles) abgebildet: Sowohl bei 3 und 5 ms fand sich bei den Patienten eine signifikante Reduktion der kortikokortikalen Inhibition (* Signifikanzniveau $p < 0,05$).



3.1.2. Vergleich der „Doppelimpuls“-TMS-Werte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung

Bei den Schreibkrampf-Patienten nahm die vor der Botulinumtoxin-Behandlung reduzierte kortikokortikale Inhibition bei den kurzen Interstimulusintervallen 3 ms und 5 ms nach der Botulinumtoxin-Behandlung signifikant zu (3 ms: $p = 0,007$; 5 ms: $p = 0,030$). Die TMS-Werte bei den hohen Interstimulusintervallen 11 ms, 13 ms und 15 ms sowie dem kürzesten Interstimulusintervall 1 ms, die sich hingegen nicht signifikant zu den Gesunden unterschied, zeigten nach der Botulinumtoxin-Behandlung keine signifikante Änderung zu den TMS-Werten vor der Botulinumtoxin-Behandlung (siehe Tabelle 5).

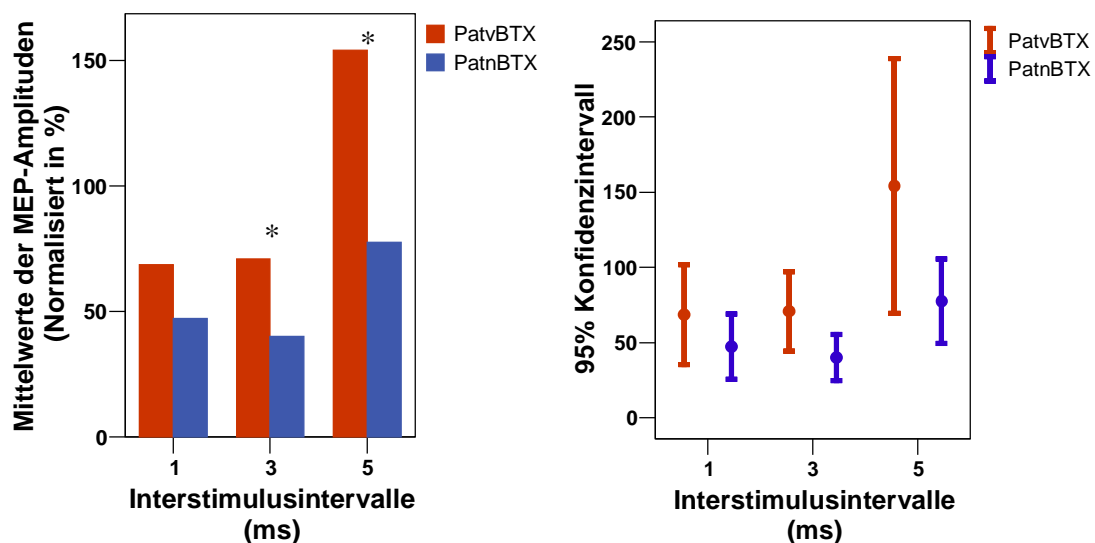
Tabelle 5: „Doppelimpuls“-TMS-Werte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung

Mittelwerte der MEP-Amplituden für die verschiedenen Interstimulusintervalle (normalisiert auf Testreizamplituden und in Prozentwerten angegeben)						
Interstimulus- intervall (ms)	Intrakortikale Inhibition			Intrakortikale Fazilitierung		
	1 MW ± SW	3 MW ± SW	5 MW ± SW	11 MW ± SW	13 MW ± SW	15 MW ± SW
Vor BTX-Therapie (n = 14)	72,81±59,80	74,21±47,52	164,84±152,47	191,76±121,35	202,44±164,38	182,59±153,63
Nach BTX-Therapie (n = 14)	48,94±39,86	40,73±28,35*	78,23±52,38*	171,91±99,63	151,11±83,71	170,11±81,34

* = $p < 0,05$ (Student t-Test für verbundene Stichproben)

MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; BTX = Botulinumtoxin

Abbildung 13: MEP-Amplituden-Mittelwerte für die verschiedenen Interstimulusintervalle der intrakortikalen Inhibition von Patienten vor (PatvBTX) und nach der Botulinumtoxin-Behandlung (PatnBTX): Links als Balkendiagramme (normalisiert auf die Testreizamplituden und in Prozentwerten angegeben), rechts als Fehlerbalken (mit Darstellung des Konfidenzintervalles) abgebildet: Die bei den Patienten vor der Botulinumtoxin-Behandlung reduzierte kortikokortikale Inhibition bei 3 und 5 ms nahm nach der Botulinumtoxin-Behandlung signifikant zu (* Signifikanzniveau $p < 0,05$).



3.1.3. Vergleich der intrakortikalen Inhibition zwischen Schreibkrampf-Patienten nach der Botulinumtoxin-Behandlung und gesunden Probanden

In Analogie zu der in Tabelle 5 gezeigten Zunahme der vor der Botulinumtoxin-Behandlung reduzierten kortikokortikalen Inhibition bei Patienten mit Schreibkrampf nach der Botulinumtoxin-Therapie zeigte auch der direkte Vergleich der Patienten nach der Botulinumtoxin-Therapie mit gesunden Probanden nicht mehr einen signifikanten Unterschied der kortikokortikalen Inhibition bei den kurzen Interstimulusintervallen 3 ms und 5 ms (siehe 3.2.1.). Verglichen mit den gesunden Probanden hatte sich bei den Schreibkrampf-Patienten nach der Botulinumtoxin-Behandlung die reduzierte kortikokortikale Inhibition bei den kurzen Interstimulusintervallen 3 ms und 5 ms normalisiert. Wie vor der Botulinumtoxin-Behandlung ergab sich für das kürzeste Interstimulusintervall 1 ms (siehe 3.2.1) auch nach der Botulinumtoxin-Behandlung kein signifikanter Unterschied zwischen den TMS-Werten der Schreibkrampf-Patienten und der Gesunden.

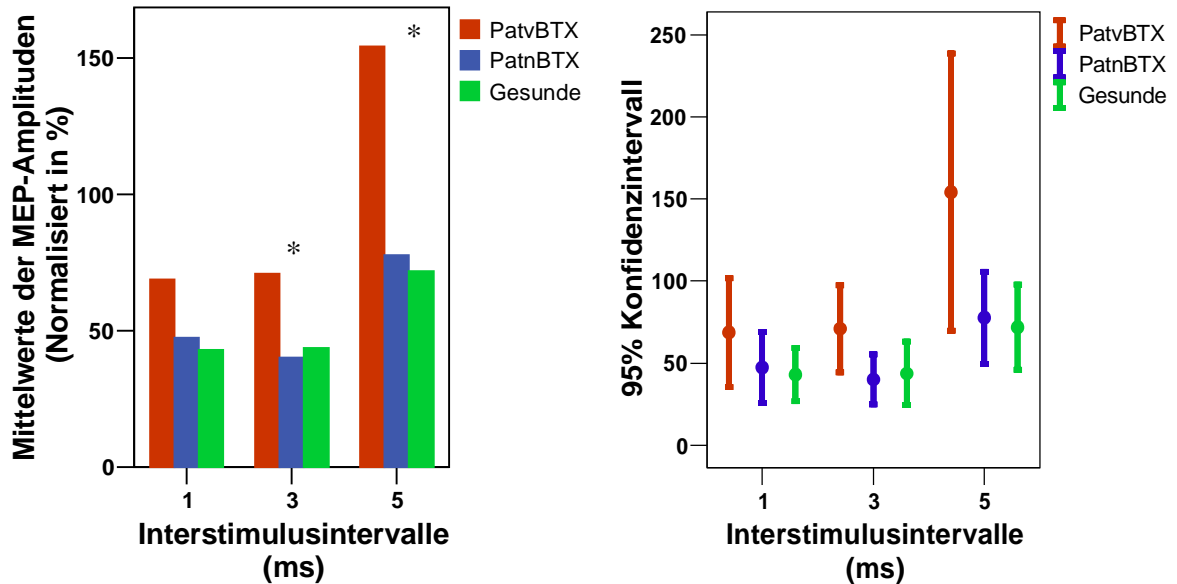
Tabelle 6: „Doppelimpuls“-TMS-Werte der intrakortikalen Inhibition von Schreibkrampf-Patienten nach der Botulinumtoxin-Behandlung und den gesunden Probanden

Mittelwerte der MEP-Amplituden für die kurzen Interstimulusintervalle (normalisiert auf Testreizamplituden und in Prozentwerten angegeben)			
Interstimulus- intervall (ms)	Intrakortikale Inhibition		
	1 MW ± SW	3 MW ± SW	5 MW ± SW
Schreibkrampf- Patienten nach BTX-Therapie (n = 14)	48,94 ± 39,86	40,73 ± 28,35	78,23 ± 52,38
Gesunde Probanden (n = 15)	47,13 ± 27,18	41,73 ± 30,18	78,00 ± 45,24

* = $p < 0,05$ (Student t-Test für verbundene Stichproben)

MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; BTX = Botulinumtoxin

Abbildung 14: MEP-Amplituden-Mittelwerte für die verschiedenen Interstimulusintervalle der intrakortikalen Inhibition von Gesunden und Patienten vor (PatvBTX) und nach der Botulinumtoxin-Behandlung (PatnBTX): Links als Balkendiagramme (normalisiert auf die Testreizamplituden und in Prozentwerten angegeben), rechts als Fehlerbalken (mit Darstellung des Konfidenzintervalles) abgebildet: Die bei den Patienten vor der Botulinumtoxin-Behandlung reduzierte kortikokortikale Inhibition bei 3 und 5 ms normalisierte sich nach der Botulinumtoxin-Behandlung (* Signifikanzniveau $p < 0,05$).



3.2. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die Schreibbewegungen bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 2)

3.2.1. Klinische Besserung der Schreibkrampf-Patienten durch die Botulinumtoxin-Behandlung

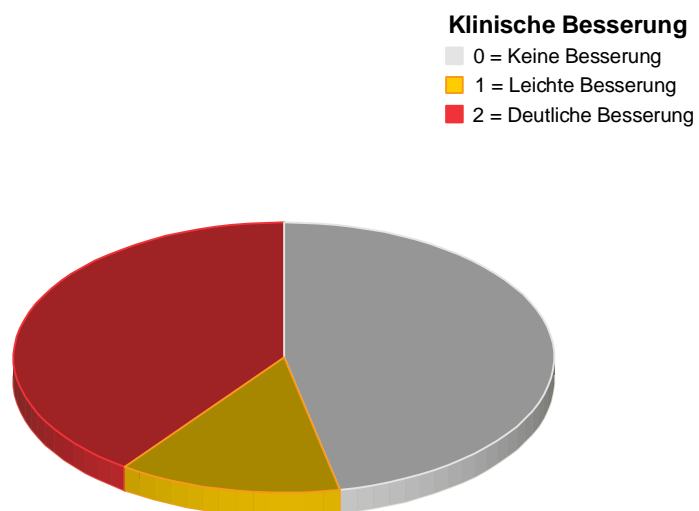
Von den insgesamt 15 Schreibkrampf-Patienten gaben acht Patienten eine klinische Besserung durch die Botulinumtoxin-Behandlung an, bei sieben Patienten zeigte sich keine Wirkung (siehe Tabelle 7). Der Therapieerfolg, gemessen an der subjektiven Einschätzung der Schreibkrampf-Patienten, lag damit bei 53,3 %.

Tabelle 7: Übersicht klinische Besserung durch Botulinumtoxin-Behandlung

Patientennummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Alter in Jahren	53	24	35	55	38	19	46	54	40	36	40	40	53	52	21
Geschlecht: weiblich (w) / männlich (m)	w	m	m	w	m	m	w	m	m	m	w	m	w	w	m
Schreibkrampf: einfach (e) / dyston (d)	e	d	d	d	e	e	d	e	e	d	e	e	e	e	e
Erkrankungsdauer in Jahren	11	3	3	2	2	2	4	10	19	2	5	6	3	9	1
Anzahl der bisherigen BTX-Behandlungen	14	2	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	1	0
Klinische Besserung	2	2	2	0	0	1	2	0	1	2	0	0	2	0	0

0 = keine Besserung, 1 = leichte Besserung (< 50 %), 2 = deutliche Besserung (>= 50 %)

Abbildung 15: Klinische Besserung durch die Botulinumtoxin-Behandlung anhand der subjektiven Einschätzung der Schreibkrampf-Patienten



3.2.2. Vergleich der Schriftkennwerte zwischen Schreibkrampf-Patienten und gesunden Probanden

Die Auswertung der Schriftkennwerte (siehe Tabelle 8) ergab einige deutliche Störungen bei allen unbehandelten Patienten mit Schreibkrampf: Verglichen mit den gesunden Probanden war die mittlere Länge der Auf- und Abstriche („strokes“) als Maß für die Schriftgröße deutlich kürzer ($p = 0,016$). Bei den beiden untersuchten Schriftkennwerten als Maß für die allgemeine Schreibgeschwindigkeit war die mittlere Frequenz der „strokes“ deutlich niedriger als bei den Gesunden ($p = 0,002$), bei der mittleren Schreibgeschwindigkeit fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied. Als Maß des Automatisierungsgrades der Schrift war die Zahl der Geschwindigkeitsinversionen pro „stroke“ deutlich höher als bei den Gesunden ($p = 0,006$). Routinierte Schrift zeigt idealerweise ein eingipfliges Geschwindigkeitsprofil, d.h. die Zahl der Geschwindigkeitsinversionen ist 1, eine erhöhte Zahl der Geschwindigkeitsinversionen zeigt hingegen eine gestörte Automatisierung der Schrift an. Für den auf das Digitalisiertablett ausgeübten Schreibdruck ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Schreibkrampf-Patienten und den Gesunden.

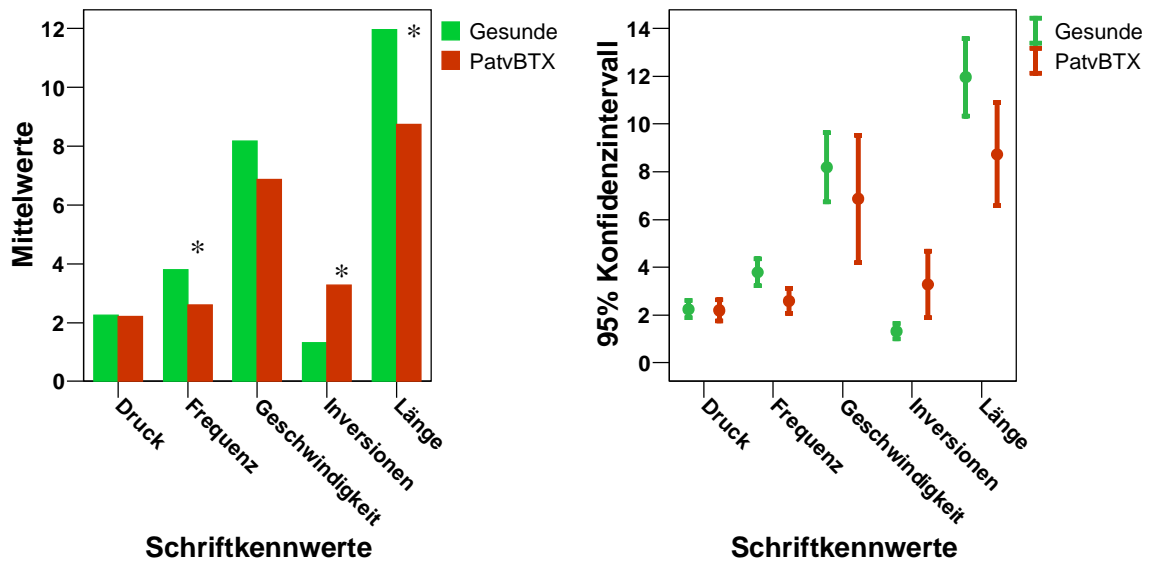
Tabelle 8: Schriftkennwerte der Schreibkrampf-Patienten und der gesunden Probanden

Schriftkennwerte „Kreise“ bezogen auf Auf- und Abstrichphase	Schreibkrampf-Patienten	Gesunde Probanden
	(n = 15) MW ± SW	(n = 15) MW ± SW
Schreibdruck (N)	2,20 ± 0,79	2,24 ± 0,65
Mittlere Stroke-Länge (mm)	8,73 ± 3,91*	11,96 ± 2,92
Mittlere Stroke-Frequenz (Hz)	2,59 ± 0,96*	3,79 ± 1,01
Mittlere Schreibgeschwindigkeit (cm/s)	6,86 ± 4,83	8,18 ± 2,61
Zahl der Geschwindigkeitsinversionen	3,28 ± 2,50*	1,32 ± 0,59

* = $p < 0,05$ (Student t-Test für unverbundene Stichproben)

MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; „Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

Abbildung 16: Mittelwerte der untersuchten Schriftkennwerte (jeweiligen Einheiten siehe Tabelle 9) von Gesunden und Patienten vor der Botulinumtoxin-Behandlung (PatvBTX): Links als Balkendiagramme, rechts als Fehlerbalken (mit Darstellung des Konfidenzintervalles) abgebildet. Bei den Patienten zeigte sich eine signifikant reduzierte Länge und Frequenz der „strokes“ sowie eine signifikant erhöhte Zahl an Geschwindigkeitsinversionen pro „stroke“ (* Signifikanzniveau $p < 0,05$).



3.2.3. Vergleich der Schriftkennwerte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung

Der Vergleich der Schriftkennwerte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung (siehe Tabelle 9) ergab keine signifikante Änderung bei allen untersuchten Werten (mittlerer Schreibdruck, mittlere Länge der Auf- und Abstriche („strokes“), mittlere Frequenz der „strokes“, mittlere Schreibgeschwindigkeit und Zahl der Geschwindigkeitsinversionen pro „stroke“).

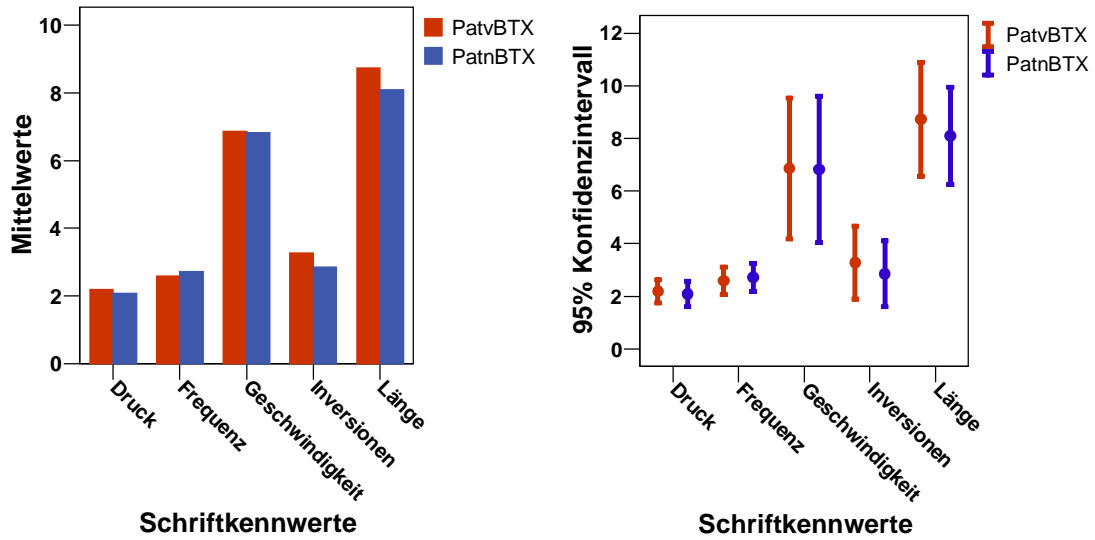
Tabelle 9: Schriftkennwerte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung

Schriftkennwerte „Kreise“ bezogen auf Auf- und Abstrichphase	Vor BTX-Therapie (n = 15) MW ± SW	Nach BTX-Therapie (n = 15) MW ± SW
Schreibdruck (N)	2,20 ± 0,79	2,09 ± 0,89
Mittlere Stroke-Länge (mm)	8,73 ± 3,91	8,10 ± 3,35
Mittlere Stroke-Frequenz (Hz)	2,59 ± 0,96	2,72 ± 0,97
Mittlere Schreibgeschwindigkeit (cm/s)	6,86 ± 4,83	6,82 ± 5,02
Zahl der Geschwindigkeitsinversionen	3,28 ± 2,50	2,86 ± 2,27

* = $p < 0,05$ (Student t-Test für verbundene Stichproben)

MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; BTX = Botulinumtoxin; „Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

Abbildung 17: Mittelwerte der untersuchten Schriftkennwerte (jeweiligen Einheiten siehe Tabelle 10) der Patienten vor (PatvBTX) und nach der Botulinumtoxin-Behandlung (PatnBTX): Links als Balkendiagramme, rechts als Fehlerbalken (mit Darstellung des Konfidenzintervalles) abgebildet. Nach der Botulinumtoxin-Behandlung waren die Schriftkennwerte der Patienten nicht signifikant verändert.



4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen bestand darin, bei Schreibkrampf-Patienten mittels MEP-Untersuchungen und dazu parallelen Schreibanalysen die Effekte einer Botulinumtoxin-Behandlung auf neurophysiologische Parameter wie die intrakortikale Exzitabilität einerseits, und klinische Kenngrößen wie objektive Schriftparameter andererseits zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Beeinflussung der pathologisch reduzierten intrakortikalen Inhibition bei Schreibkrampf-Patienten durch die Botulinumtoxin-Therapie. Trotz eines deutlichen subjektiven klinischen Effekts der Botulinumtoxin-Therapie spiegelte sich dieser jedoch nicht in den objektiven Messungen der Schriftparameter bei der Untersuchung von einfachen Kreisbewegungen wider.

4.1. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 1)

4.1.1. Intrakortikale Exzitabilität von Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zu Gesunden

Zur Untersuchung der kortikalen Exzitabilität inhibitorischer Interneurone im kontralateralen primärmotorischen Handareal wurde die intrakortikale Inhibition und Fazilitierung mit Hilfe der Doppelimpuls-TMS-Technik (*Kujirai et al., 1993*) bei Patienten mit Schreibkrampf vor und nach der Botulinumtoxin-Therapie sowie bei gesunden Probanden quantifiziert.

Bei den gesunden Probanden zeigten die Ergebnisse der Doppelimpuls-TMS bei den kurzen Interstimulusintervallen (ISI) (1, 3 u. 5 ms) eine intrakortikale Inhibition und bei den langen ISI (11, 13 u. 15ms) eine intrakortikale Fazilitierung im primären motorischen Kortex. Diese Ergebnisse stimmen mit bisherigen Studien bei Gesunden gut überein. Auch frühere Studien bei Gesunden haben gezeigt, dass ein konditionierender Stimulus die MEP-Antwort des Teststimulus bei kurzen ISI (1-6 ms) unterdrückt und bei langen ISI (10-15 ms) fazilitiert (*Kujirai et al., 1993, Ridding et al. 1995, Gilio et al., 2000*).

Man nimmt an, dass die Suppression der MEP-Antwort des Teststimulus durch eine Inhibition auf kortikaler Ebene entsteht und die Aktivität der lokalen intrakortikalen inhibitorischen GABAergen Interneurone reflektiert. Hierfür sprechen folgende Gründe:

Erstens hat ein konditionierender magnetischer Stimulus eine so niedrige Intensität (mindestens 5 % unter der Ruhe-Reizschwelle), dass damit höchstwahrscheinlich keine deszendierende Salve an die Pyramidenbahn erzeugt werden kann. Zweitens hat ein konditionierender magnetischer Stimulus keinen inhibitorischen Effekt auf den H-Reflex der Unterarmflexoren (*Cowan et al., 1986, Kujirai et al., 1993*). Drittens führt ein konditionierender magnetischer Stimulus zu keiner Inhibition der MEP-Antwort bei einem anodalen elektrischen Teststimulus (*Kujirai et al., 1993*) und viertens konnte ein konditionierender anodaler elektrischer Stimulus die MEP-Antwort eines magnetischen Teststimulus deutlich weniger inhibieren als ein konditionierender magnetischer Stimulus (*Kujirai et al., 1993*). Dieser unterschiedliche Effekt erklärt sich durch die unterschiedliche Art und Weise, wie elektrische und magnetische Stimuli das kortikospinale System aktivieren: Während anodale elektrische Stimuli die Pyramidenbahn direkt aktivieren, erregen die magnetischen Stimuli bei niedrigen Stimulationsintensitäten dieselben Neurone transsynaptisch (siehe auch 1.3.2.). Deshalb sollte die Größe der Antworten, die durch magnetische Stimulation hervorgerufen werden, mehr durch Veränderungen in der intrakortikalen Exzitabilität beeinflusst sein, als die Antworten, die durch anodale elektrische Stimulation erzeugt werden. Wenn aber ein konditionierender magnetischer Stimulus die kortikale Exzitabilität beeinflusst, erklärt dies, warum mit einem konditionierenden magnetischen Stimulus eine stärkere Unterdrückung der MEP-Antwort des Teststimulus erfolgt als mit einem konditionierenden anodalen elektrischen Stimulus.

In den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich bei den Schreibkrampf-Patienten eine reduzierte Suppression der MEP-Antwort bei den kurzen ISI von 3 und 5 ms im Vergleich zur gesunden Probandengruppe. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Befunden von *Ridding et al. 1995* und von *Gilio et al. 2000* überein. Diese reduzierte Suppression bei Schreibkrampf-Patienten deutet darauf hin, dass eine relativ verminderte Exzitabilität der kortikalen inhibitorischen Systeme vorliegt.

Dabei stellt sich die Frage, welchen Bezug diese Reduktion zum klinischen Bild der fokalen Dystonie hat. Dazu sind die Befunde von Interesse, die zeigten, dass die Injektion des GABA-Antagonisten Bicucullin in den motorischen Kortex von Primaten zu einem Verlust der gerichteten Spezifität kortikaler Zellen (*Matsumura et al., 1992*) und zu unpassenden Kontraktionen von Muskelantagonisten bei Handgelenksbewegungen (*Matsumura et al., 1991*) führten. Außerdem konnten *Levy und Kollegen 2002* bei Patienten mit Schreibkrampf

mit Hilfe einer MR-spektroskopischen Bestimmung des inhibitorischen GABA-Neurotransmitters auch eine reduzierte GABA-Aktivität im sensomotorischen Kortex (und im Nucleus lentiformis) kontralateral zur betroffenen Hand nachweisen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die bei Patienten mit fokaler Dystonie nachweisbare reduzierte Exzitabilität der intrakortikalen inhibitorischen Schleifen ein möglicher Faktor ist, der zu einer übermäßigen Muskelaktivität bei der Ausführung aufgabenspezifischer feinmotorischer Tätigkeiten führt. Die reduzierte Aktivität der intrakortikalen inhibitorischen Schleifen erklärt möglicherweise auch, warum bei Patienten mit Schreibkrampf in Bildgebungsstudien (PET/fMRT) eine reduzierte neuronale Aktivität des primären motorischen Kortex infolge einer verminderten Aktivität intrakortikaler inhibitorischer Interneurone nachweisbar ist (*Brooks, 1994, PET; Ceballos-Baumann et al., 1995, PET; Ibanez et al., 1999; PET; Oga et al., 2002, fMRT*).

4.1.2. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit Schreibkrampf

Da bisherige Studien (*Ridding et al., 1995; Gilio et al., 2000; Boroojerdi et al., 2003*) widersprüchliche Ergebnisse bezüglich eines direkten Effektes einer Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität von Dystonie-Patienten ergaben, war ein wichtiges Ziel der vorliegenden Untersuchungen, die Frage zu beantworten, ob bei Schreibkrampf-Patienten die reduzierte Exzitabilität inhibitorischer Interneurone im kontralateralen primärmotorischen Handareal durch Botulinumtoxin-Injektionen in die symptomatischen Unterarmmuskeln normalisiert werden kann.

Dazu wurde die intrakortikale Inhibition mit Hilfe der Doppelimpuls-TMS-Technik vor sowie vier Wochen nach den Botulinumtoxin-Injektionen untersucht. Die Ergebnisse bestätigten unsere Hypothese: Die bereits weiter oben beschriebene reduzierte intrakortikale Inhibition bei Schreibkrampf-Patienten vor der Botulinumtoxin-Behandlung nahm vier Wochen nach den Botulinumtoxin-Injektionen deutlich zu, und normalisierte sich zu Werten, die auch bei den gesunden Probanden gemessen wurden. Lokale Botulinumtoxin-Injektionen in die symptomatischen Unterarmmuskeln bewirken damit eine vorübergehende Normalisierung der reduzierten Exzitabilität inhibitorischer Interneurone im kontralateralen primärmotorischen Handareal bei Schreibkrampf-Patienten.

Für die Veränderungen der kortikalen Exzitabilität durch periphere Botulinumtoxin-Injektionen kommen verschiedene Mechanismen in Betracht.

Eine Möglichkeit ist die direkte Wirkung des Toxins auf zentraler Ebene. Botulinumtoxin kann das zentrale Nervensystem entweder über die Blutbahn und die Blut-Hirn-Schranke oder durch einen retrograden Transport über die Muskelfasern und die propriospinalen Leitungsbahnen erreichen (*Habermann, 1974; Boroff et Chen 1975, Wiegand et al., 1976; Garner et al., 1993*). Die auf diese Weise in Tierexperimenten beobachteten Veränderungen im zentralen Nervensystem traten allerdings erst bei hohen Dosen des Toxins auf, weshalb die injizierten niedrigen Dosen des Toxins in den vorliegenden Untersuchungen gegen eine direkte zentrale Wirkung des Botulinumtoxins sprechen. Außerdem ist bekannt, dass Botulinumtoxin hauptsächlich die Neurotransmitterfreigabe von cholinergischen Nervenendigungen verändert (*Simpson, 1981 und 1989*), die intrakortikalen inhibitorischen Mechanismen hingegen GABAerg vermittelt sind (*Ziemann et al., 1996; Ziemann et al., 1998*). Die Frage, ob Botulinumtoxin auch bei therapeutischen niedrigen Dosen über die Blutbahn und die Blut-Hirn-Schranke diffundieren kann, ist weiterhin unklar. Bislang gibt es hierfür keinen überzeugenden Nachweis.

Eine andere plausible Möglichkeit, wie Botulinumtoxin die intrakortikale Inhibition verändern kann, ist die indirekte bzw. sekundäre Wirkung des Toxins auf die kortikale Exzitabilität durch toxininduzierte Veränderungen des Inputs spinaler Afferenzen. Botulinumtoxin verhindert die Acetylcholinfreigabe von präsynaptischen Nervenendigungen, wodurch die neuromuskuläre Transmission in die extrafusalen Muskelfasern blockiert wird (siehe auch 1.1.3.2.). Botulinumtoxin blockiert aber auch die neuromuskulären Verbindungen der γ -Motoneurone, wodurch die Spindelafferenz-Aktivität reduziert wird.

In Tierversuchen konnten *Filippi und Kollegen (1993)* unter Verwendung von Mikroelektrodenaufzeichnungen nachweisen, dass Botulinumtoxin die Muskelspindelafferenz-Entladungen reduziert. *Rosales und Kollegen (1996)* verglichen in einer morphologischen und funktionellen Studie an Ratten die Wirkung von Botulinumtoxin auf extra- und intrafusale Muskelfasern: Botulinumtoxin verursachte eine Faseratrophie und eine Denervation der Endplatten, wobei die Toxineffekte auf die extra- und intrafusalen Muskelfasern einander entsprachen. Eine fusimotorische Denervation der intrafusalen Fasern wird auch die Aktivität der sensorischen Afferenzen der Muskelspindeln verändern, und ein veränderter Input der Spindelafferenzen kann zu Veränderungen im Rückenmarksschaltkreis führen.

Hierzu ist auch die Studie von *Trompetto und Kollegen (2006)* von Interesse, die eine Reduktion des tonischen Vibrationsreflexes durch intramuskuläre Botulinumtoxin-Injektionen bei Schreibkrampf-Patienten nachweisen konnte. Diese Reduktion des tonischen Vibrationsreflexes konnte bereits früher von *Kaji und Kollegen (1995)* durch intramuskuläre Injektionen mit Lidocain und Ethanol erzeugt werden. Diese Interaktion weist auf eine Beeinflussung der Aktivität der Ia-Muskelspindelafferenzen durch Lidocain-Injektionen bei Schreibkrampf-Patienten hin. Die Ergebnisse von *Trompetto und Kollegen (2006)* deuten ebenfalls darauf hin, dass die Suppression des tonischen Vibrationsreflexes nach Botulinumtoxin-Injektionen durch eine chemische Denervation der intrafusalen Muskelfasern verursacht wird, die zu einem reduzierten spinalen Input an das zentrale Nervensystem während der Vibration führt.

Experimente von *Priori und Kollegen (1995)* bei Patienten mit Oberarm-Dystonie haben gezeigt, dass Botulinumtoxin-Injektionen in den Unterarmmuskeln die reziproke Inhibition zwischen den Agonisten- und Antagonisten-Muskeln veränderten: Die reziproke Inhibition besteht aus einer frühen disynaptischen Phase sowie aus einer zweiten durch präsynaptische Mechanismen verursachten Phase, die bei Patienten mit Oberarm-Dystonie supprimiert ist und durch Botulinumtoxin-Injektionen normalisiert werden konnte. Zur Erklärung dieses Effektes wurde von den Autoren postuliert, dass nach den Botulinumtoxin-Injektionen durch eine präsynaptische Blockierung der γ -Motoneuron-Endplatten der intrafusalen Muskelfasern der Input der Spindelafferenzen zum Rückenmark reduziert und auf diese Weise die präsynaptische Inhibition auf die Flexorenmuskelafferenzen verstärkt wird. Dieser Effekt des Toxins auf die zweite Phase der reziproken Inhibition wurde in einer Nachuntersuchung bei Patienten mit essentiellen Tremor bestätigt (*Modugno et al., 1998*). Auch diese beiden Studien weisen darauf hin, dass Botulinumtoxin-Injektionen in den Unterarmmuskeln die Exzitabilität des Rückenmarksschaltkreises verändern können, ebenso wie eine Studie über F-Wellen-Veränderungen bei Patienten mit Schreibkrampf (und Tortikollis) nach lokalen Botulinumtoxin-Injektionen (*Wohlfarth et al., 2001*), die zeigte, dass sich nach Botulinumtoxin-Injektionen die F-Wellen-Latenz verlängerte und die Persistenz der F-Wellen reduzierte.

Weitere neurophysiologische Studien z.B. unter Verwendung von Lange-Latenz-Reflexen (*Naumann und Rainers, 1997*) oder somatosensorisch evozierten Potentialen (*Kanovsky et al., 1998*) erhärten ebenfalls die Vermutung einer komplexen Wechselwirkung von Botulinumtoxin im peripheren und zentralen Nervensystem. Durch seine Wirkung sowohl auf die α - als auch auf die γ -Motoneuron-Endplatten kann Botulinumtoxin den Input der spinalen

Afferenzen zu den spinalen Motoneuronen wie auch zu mehreren kortikalen Arealen ändern und dadurch nicht nur spinale sondern auch kortikale Mechanismen verändern. Der Input der Muskelafferenzen ist eng an den motorischen kortikalen Output gekoppelt. Durch die toxininduzierte Reduktion der Spindelafferenzen kann Botulinumtoxin daher die Balance zwischen afferentem Input und motorischem Output und somit die kortikale Exzitabilität verändern (*Curra et al., 2004*). Generell sind die Effekte von Botulinumtoxin vorübergehender Natur, da an den präsynaptischen Nervenendigungen neue zusätzliche Nervenendigungen aussprossen, wodurch die Fähigkeit, Acetylcholin auszuschütten, wiedererlangt wird (*Brin, 1997*). In einer Doppelimpuls-TMS-Studie von *Kim und Kollegen (2006)* fand sich bereits eine Woche nach der Botulinumtoxin-Injektion bei Gesunden neurographisch eine signifikante Abnahme der Amplitude des motorischen Antwortpotentials, die über zwölf Wochen anhielt. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine Woche nach der Botulinumtoxin-Injektion noch keine Abnahme der MEP-Amplitude einer Doppelimpuls-TMS mit kurzem Interstimulusintervall (3 ms), sondern erst vier Wochen nach der Botulinumtoxin-Injektion. Daraus lässt sich folgern, dass die zentrale Wirkung von Botulinumtoxin langsamer einsetzt als die periphere Wirkung. Als Erklärung hierfür wird angenommen, dass plastische Veränderungen im Gehirn mehr Zeit benötigen als die peripheren Veränderungen, die vor allem auf der primären Denervierung beruhen.

Den Beweis für Veränderungen in der kortikalen Organisation nach Botulinumtoxin-Injektionen erbrachte *Byrnes und Kollegen 1998* durch eine Untersuchung der Kartographie von Muskelrepräsentations-Arealen im primären motorischen Kortex mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation: Die Karten der kortikomotorischen Projektion war bei den Schreibkrampf-Patienten verschoben, in einigen Fällen auch verdreht, mit einer Ausdehnung der seitlichen Grenzen und dem Auftauchen diskreter sekundärer motorischer Areale. Nach den Botulinumtoxin-Injektionen waren diese kortikalen topographischen Veränderungen vorübergehend reversibel. Aufgrund der Erkenntnisse aus den bereits aufgeführten Studien scheint dieser vorübergehende Reorganisationsprozess im primären motorischen Kortex eine sekundäre Wirkung von den Botulinumtoxin-induzierten Veränderungen im sensorisch-motorischen Input zu sein, die durch die Toxinwirkung auf peripherer Ebene hervorgerufen werden.

Bislang untersuchten nur wenige Bildgebungsstudien den zentralen Effekt der Botulinumtoxin-Therapie: In einer PET-Studie von *Ceballos-Baumann und Kollegen (1997)*

wurden die Effekte von Botulinumtoxin auf kortikale motorische Areale untersucht. Bei Schreibkrampf-Patienten fand sich eine erniedrigte Aktivität des kontralateralen primären motorischen Kortex und eine erhöhte Aktivität des frontalen Assoziationskortex. Die Botulinumtoxin-Behandlung führte zwar zu einer Verbesserung des Schreibens und zu einer erhöhten Aktivität des parietalen Kortex und des kaudalen supplementären (Kortex-)Areal, jedoch nicht zu einer Zunahme der erniedrigten Aktivität im primären motorischen Kortex. Andererseits zeigte sich in einer funktionellen Kernspinuntersuchung von *Dresel und Kollegen (2006)* bei Patienten mit orofazialer Dystonie ein Hinweis für eine Modulation zentraler kortikaler sensomotorischer Repräsentationen durch eine Botulinumtoxin-Behandlung im Sinne einer partiellen Normalisierung einer primär somatosensorischen und supplementärmotorischen Überaktivität.

Zusammengefasst können Botulinumtoxin-Injektionen in den überaktiven symptomatischen Muskeln von Schreibkrampf-Patienten die kortikale Exzitabilität verändern und die intrakortikale Inhibition wieder herstellen. Die derzeit plausibelste Erklärung hierfür ist, dass dies durch eine Modifizierung kortikaler Schleifen aufgrund der Wirkung von Botulinumtoxin auf die extra- und intrafusalen motorischen Endplatten erfolgt. Hierdurch kommt es zu einem verminderten Input der Spindelafferenzen im zentralen Nervensystem mit daraus folgender kortikaler sensomotorischer Reorganisation.

4.2. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die Schreibbewegungen bei Patienten mit Schreibkrampf (Experiment 2)

4.2.1. Klinische Therapieerfolgsrate von Botulinumtoxin-Injektionen bei Patienten mit Schreibkrampf

Wenn die gestörte Balance zwischen Inhibition und Exzitation im primären motorischen Handareal eine wesentliche Rolle bei der Genese des Schreibkrampfes spielt, erwartet man auch eine klinische Verbesserung, wenn diese Balance nach Botulinumtoxin-Injektionen durch eine Zunahme der intrakortikalen Inhibition vorübergehend verbessert oder sogar wiederhergestellt werden kann.

Passend zu dieser Hypothese konnte bei den vorliegenden Untersuchungen mit Hilfe der subjektiven Einschätzungsskala bei 53,3 % der untersuchten Schreibkrampf-Patienten eine klinische Besserung nach der Botulinumtoxin-Behandlung objektiviert werden.

Dieser gemessene Prozentwert des klinischen Therapieerfolges von Botulinumtoxin-Injektionen bei Schreibkrampf-Patienten entspricht in etwa der von *Hsiung und Kollegen (2002)* mit 56 % angegebenen Therapieerfolgsrate. *Boroojerdi und Kollegen (2003)*, die ebenfalls die Effekte von Botulinumtoxin auf das motorische Exzitabilitätssystem bei Schreibkrampf-Patienten untersuchten, berichteten von einer etwas höheren klinischen Verbesserungsrate um 67 %, dies allerdings bei einer Fallzahl von nur sechs Patienten.

Mögliche Gründe, warum Botulinumtoxin-Injektionen bei Schreibkrampf-Patienten nur bei knapp über 50 % der behandelten Patienten zu einer subjektiven klinischen Besserung führten, sind einerseits die oft schwierige Selektion der zu injizierenden Muskeln, andererseits die durch die Diffusion des Toxins häufige auftretende unerwünschte Parese benachbarter Muskelgruppen, ferner die aufgrund der Komplexität der motorischen Leistungen des Unterarmes und der Hand oft schwierig zu erzielende funktionelle Balance zwischen therapeutisch sinnvoller und unerwünschter Parese der Unterarmmuskulatur sowie die fehlenden objektiven Parameter, die eine einfache und suffiziente Erfassung des Schreibvermögens und des Therapieerfolges ermöglichen.

4.2.2. Schriftparameter bei Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zu Gesunden

Die von 53,3 % der Schreibkrampf-Patienten berichtete klinische Verbesserung nach der Botulinumtoxin-Behandlung wurde außerdem mit Hilfe standardisierter Schriftparameter, wie Schreibgeschwindigkeit oder Automatisierungsgrad der Schrift, als objektivierbare Methode zur Quantifizierung von therapeutischen Effekten durch Botulinumtoxin vor und nach den Injektionen untersucht.

Die Ergebnisse der Schriftparameter-Untersuchungen bei Schreibkrampf-Patienten vor den Botulinumtoxin-Injektionen, verglichen mit denen der Gesunden, weisen darauf hin, dass tatsächlich eine pathophysiologische Relation zwischen motorisch kortikaler Dysfunktion und abnormer Bewegungsbefehle bei aufgabenspezifischen Dystonien besteht.

Während des Schreibens muss das motorische Kontrollsystem mehrere Aufgaben simultan lösen. Erstens muss der Stift gehalten (statische Komponente des Schreibens), zweitens die Spitze des Stiftes in Auf- und Abstrichen bewegt (horizontale Komponente des Schreibens), und drittens die Spitze des Stiftes auf das Papier gedrückt werden (vertikale Komponente des Schreibens).

Bereits früher konnte nachgewiesen werden, dass die Greifkraft, d.h. die statische Komponente des Schreibens, bei Schreibkrampf-Patienten beeinträchtigt ist (*Odergren et al., 1996*). Diese konnte mit dem verwendeten digitalen Schreibtablett in den vorliegenden Untersuchungen nicht gemessen werden.

Eine Beeinträchtigung der vertikalen Komponente des Schreibens bei Schreibkrampf-Patienten konnte in zwei früheren Studien von *Siebner und Kollegen (1999)* nachgewiesen werden. Im Vergleich zu Gesunden war bei Ihnen ein signifikant erhöhter vertikaler Schreibdruck auf dem Papier messbar. Dieses Ergebnis entspricht der klinischen Beobachtung, dass die meisten Patienten von einer Zunahme der Schreibschwierigkeiten berichten, wenn Sie einen außergewöhnlichen vertikalen Schreibdruck auf dem Papier ausüben müssen (*Mai et Marquardt 1996*).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Siebner und Kollegen (1999)* hatten die Schreibkrampf-Patienten in den vorliegenden Untersuchungen keinen signifikant erhöhten vertikalen Schreibdruck auf dem Papier, d.h. es fand sich keine signifikante Beeinträchtigung der vertikalen Komponente des Schreibens im Vergleich zu den Gesunden.

Auch bei *Zeuner und Kollegen (2007)* ergab die Analyse der Schriftparameter von Schreib- und Kreisbewegungen bei Schreibkrampf-Patienten und Gesunden keinen signifikanten Unterschied bezüglich des vertikalen Schreibdrucks.

Ein ähnliches Ergebnis wurde von *Chakarov und Kollegen (2006)* beschrieben, die das Schreiben ohne visuelle Kontrolle bei Schreibkrampf-Patienten im Vergleich zu Gesunden analysierten. Abgesehen davon, dass Schreibkrampf-Patienten signifikant langsamer und mit einem niedrigeren vertikalen Schreibdruck auf dem Papier schrieben, konnten keine weiteren signifikanten Beeinträchtigungen der Schriftparameter bei Schreibkrampf-Patienten im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden. Der auffällig niedrigere vertikale Schreibdruck auf dem Papier beim Schreiben ohne visuelle Kontrolle wurde von *Chakarov und Kollegen (2006)* auf eine möglicherweise angewandte geänderte Schreibstrategie der Schreibkrampf-Patienten unter den Testbedingungen zurückgeführt.

Das klinische Erscheinungsbild des Schreibkrampfes ist geprägt von dem Auftreten unwillkürlicher Muskelkontraktionen während der Ausübung des Schreibens, „durch die als Hauptstörung gewöhnlich eine Verkrampfung resultiert, mit der Folge, dass der Patient den Stift zu fest greift und dies nicht verhindern kann“ (*Sir W.R. Gowers 1893, siehe auch unter 1.1.1.*). Dies kann erklären, warum bei Schreibkrampf-Patienten eine überschießende Greifkraft während der statischen Komponente des Schreibens (Stift halten) nachweisbar ist (*Odergren et al., 1996*), was jedoch nicht notwendigerweise zu einem erhöhten Druck der Stiftspitze auf dem Papier führen muss, wodurch sich eine zusätzliche Beeinträchtigung der vertikalen Komponente des Schreibens ergeben würde.

Bei der vorliegenden Analyse der Schriftparameter der horizontalen Komponente des Schreibens fand sich bei den Schreibkrampf-Patienten eine signifikant kleinere Schriftgröße, gemessen anhand der mittleren Länge der „strokes“. Außerdem war die mittlere Frequenz der „strokes“ signifikant erniedrigt, die neben der mittleren Schreibgeschwindigkeit - die im Vergleich zu den Gesunden nicht signifikant reduziert war - als weiteres Maß für die allgemeine Schreibgeschwindigkeit dient.

Zeuner und Kollegen (2007), die bei der Analyse der Schriftparameter von Schreib- und Kreisbewegungen bei Schreibkrampf-Patienten und Gesunden auch die mittlere Frequenz der „strokes“ untersuchte, konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion nachweisen, und dies am stärksten bei den Kreisbewegungen wie hier in den vorliegenden Untersuchungen. Die reduzierte mittlere Frequenz der „strokes“ bei Kreisbewegungen wurde zudem von *Zeuner*

und Kollegen (2007) als die stabilste kinematische Störung bei Schreibkrampf-Patienten bewertet.

Bei Siebner und Kollegen (Neurology 1999) ergab sich nicht nur bei der mittleren Frequenz der „strokes“ sondern auch bei der mittleren Schreibgeschwindigkeit eine signifikante Verlangsamung im Vergleich zu Gesunden, und auch bei Chakarov und Kollegen (2006) waren die Schreibkrampf-Patienten beim Schreiben ohne visuelle Kontrolle signifikant langsamer. Mit Hilfe dieser standardisierten, objektivierbaren Schriftparameter lässt sich somit bei Schreibkrampf-Patienten eine messbare verlangsamte Schreibgeschwindigkeit nachweisen.

Ferner sind die Schreibbewegungen von Gesunden im Allgemeinen hoch automatisiert mit glockenförmigen Geschwindigkeitsprofilen. Im Gegensatz dazu waren die Schreibbewegungen der Schreibkrampf-Patienten viel unregelmäßiger und hatten im Vergleich zu den Gesunden eine signifikant höhere Anzahl an Inversionen pro „stroke“, die auf eine beeinträchtigte Flüssigkeit des Schreibens hinweist. Dieselben Ergebnisse fanden sich auch bei Siebner und Kollegen (1999).

Routinierte Schrift zeigt idealerweise ein eingipfliges Geschwindigkeitsprofil, d.h. die Zahl der Geschwindigkeitsinversionen ist 1. Dies wurde in den vorliegenden Untersuchungen von den Gesunden fast erreicht (Mittelwert 1,34). Die im Vergleich dazu bei Schreibkrampf-Patienten gemessene, über zweifach erhöhte Anzahl an Geschwindigkeitsinversionen (Mittelwert 3,28), deckte hingegen eine nicht unerhebliche Automatisierungsstörung der Schrift von Schreibkrampf-Patienten auf und stellte die empfindlichste kinematische Messung bei der vorliegenden Analyse der Schriftparameter dar.

4.2.3. Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf die Schriftparameter von Patienten mit Schreibkrampf

Eine der wesentlichen Fragen der vorliegenden Untersuchungen war, ob sich die klinische Verbesserung, die bei knapp über 50 % der Schreibkrampf-Patienten zu beobachten war, sich auch bei den standardisierten Schriftparametern als objektivierbare Methode zur Quantifizierung der therapeutischen Effekte von Botulinumtoxin abzeichnet. Dies wurde in bisherigen Studien noch nicht näher untersucht.

Bei der Analyse der Schriftparameter der Schreibkrampf-Patienten vor und nach den Botulinumtoxin-Injektionen konnte keine signifikante Verbesserung nach der

Botulinumtoxin-Behandlung nachgewiesen werden, auch nicht bei den gestörten Schriftparametern, der reduzierten mittleren Länge der „strokes“, der erniedrigten mittleren Frequenz der „strokes“ und der erhöhten Anzahl an Geschwindigkeitsinversionen (siehe auch unter 4.2.2).

Dabei kommen mehrere mögliche Gründe in Betracht, warum sich bei den objektiven, standardisierten und quantifizierbaren Schriftparametern kein signifikanter therapeutischer Effekt durch die Botulinumtoxin-Behandlung ergab.

Möglicherweise war die bei der vorliegenden Untersuchung gestellte Zeichenaufgabe - für die Dauer von drei Sekunden übereinander liegende Kreise im Uhrzeigersinn zügig, flüssig und ohne übermäßigen Kraftaufwand zu zeichnen, ohne den Stift vom Schreibtisch abzuheben – zu einfach bzw. zu wenig sensitiv, und damit nicht die geeignete Methode zur Quantifizierung z.T. subtilerer therapeutischer Effekte von Botulinumtoxin. Wahrscheinlich machen sich die therapeutischen Effekte durch die Botulinumtoxin-Behandlung erst bei der Analyse komplexerer Schreibaufgaben bemerkbar.

Vielleicht waren auch die therapeutischen Botulinumtoxin-Effekte zu gering, um eine signifikant messbare Verbesserung der Schriftparameter bewirken zu können, zumal auch die von den Schreibkrampf-Patienten subjektiv eingeschätzte klinische Verbesserung nur bei 53,3 % lag. Diese bekannte, bei knapp über 50 % liegende, nicht so erfolgsversprechende Verbesserungsrate der Botulinumtoxin-Therapie bei Schreibkrampf ist auch ein Grund, warum Patienten mittlerweile meistens zunächst eine Ergotherapie vor einer Botulinumtoxin-Therapie empfohlen wird.

Außerdem muss mitberücksichtigt werden, dass bei der lokalen Botulinumtoxin-Therapie von Schreibkrampf-Patienten infolge der oft nur schwierig zu erzielenden funktionellen Balance zwischen therapeutisch sinnvoller und unerwünschter Paresen der Unterarmmuskulatur, auch auftretende unerwünschte Paresen benachbarter Muskelgruppen die positiven therapeutischen Effekte von Botulinumtoxin zunichte machen können bzw. ihrerseits wiederum zu einer negativen Beeinflussung objektiv messbarer Schriftkenngrößen führen können.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkungen einer lokalen Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität und die Schreibbewegungen von Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zu Gesunden. Bisherige Studien zeigten bezüglich eines direkten Effektes einer Botulinumtoxin-Behandlung auf die intrakortikale Exzitabilität widersprüchliche Ergebnisse. Die parallelen klinischen Auswirkungen dieser elektrophysiologisch messbaren Effekte der Botulinumtoxin-Behandlung auf Schreibbewegungen wurden bislang noch nicht mit Hilfe objektivierbarer, standardisierter und quantifizierbarer Schriftparameter untersucht.

Es wurden fünfzehn gesunde Probanden sowie neun Patienten mit einem einfachen und sechs Patienten mit einem dystonen Schreibkrampf untersucht. Die Untersuchung der Patienten erfolgte sowohl vor als auch vier Wochen nach einer Botulinumtoxin-Injektion in die betroffenen Unterarmmuskeln. Die Untersuchung war in zwei Experimente untergliedert:

Im ersten Experiment wurde mittels der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) die intrakortikale Exzitabilität im primärmotorischen Handareal untersucht. Zur Untersuchung der Erregbarkeit inhibitorischer und exzitatorischer kortikaler Neuronenverbände im primärmotorischen Handareal wurde die von *Kujirai et al. 1993* beschriebene TMS-Doppelreiztechnik angewandt.

Im zweiten Experiment wurden systematisch einfache Schreibbewegungen mit Hilfe eines speziellen Digitalisiertablets und eines kugelschreiberartigen Spezialstiftes aufgezeichnet und deren Schriftkennwerte analysiert. Die Versuchsteilnehmer wurden dazu aufgefordert, dreimal für die Dauer von drei Sekunden im Uhrzeigersinn übereinander liegende Kreise zu zeichnen. Außerdem erfolgte von jedem einzelnen Patienten eine subjektive Einschätzung des Therapieerfolges durch die Botulinumtoxin-Behandlung.

Verglichen mit den gesunden Probanden zeigte sich bei den Schreibkrampf-Patienten infolge der Botulinumtoxin-Behandlung eine Normalisierung der vor der Therapie signifikant reduzierten kortikokortikalen Inhibition. Die Auswertung der Schriftkennwerte ergab bei allen Schreibkrampf-Patienten verglichen mit den gesunden Probanden deutliche Störungen in Form einer verkürzten Länge der „strokes“, einer reduzierten Frequenz der „strokes“ sowie einer erhöhten Anzahl an Geschwindigkeitsinversionen als Ausdruck einer gestörten Automatisierung der Schrift. Nach der Botulinumtoxin-Behandlung gaben zwar 53,3 % der Schreibkrampf-Patienten eine subjektive klinische Besserung an, diese spiegelte sich allerdings nicht in einer signifikanten Besserung der hier gemessenen objektivierbaren Schriftkennwerte wider.

Diese Ergebnisse zeigen, dass es infolge einer lokalen Therapie mittels Botulinumtoxin-Injektionen in die überaktiven symptomatischen Muskeln von Schreibkrampf-Patienten zu zentralen Effekten im Sinne einer passageren Normalisierung der Exzitabilität inhibitorischer Interneurone im kontralateralen primärmotorischen Handareal kommt. Dies könnte durch eine Modifizierung kortikaler Schleifen aufgrund der Wirkung von Botulinumtoxin auf die extra- und intrafusalen motorischen Endplatten erfolgen. Hierdurch kommt es zu einem verminderten Input der Spindelafferenzen im zentralen Nervensystem mit daraus folgender kortikaler sensomotorischer Reorganisation.

Weitere standardisierte Untersuchungen zu komplexeren Schreibbewegungen sind erforderlich, um zu zeigen, inwiefern sich klinisch therapeutische Korrelate dieser elektrophysiologisch messbaren zentralen Effekte einer Botulinumtoxin-Therapie quantifizieren lassen.

6. Anhang

6.1. Abkürzungsverzeichnis

BTX	B otulinumtoxin
D-Welle	D irekte Erregungswelle
EEG	E lektroenzephalogramm
EMG	E lektromyographie
ESDE	E pidemiological S tudy of D ystonia in E urope
fMRT	F unktionelle M agnetresonanztomographie
GABA	g amma- a minobutyric a cid
H-Reflex	H offmann-Reflex
IFCN	I nternational F ederation of C linical N europhysiology
ISI	I nterstimulusintervall
I-Welle	I ndirekte Erregungswelle
M.	M usculus
MEP	M otorisch e voziertes P otential
MR	M agnetresonanz
N.	N ervus
PatvBTX	P atienten v or der B otulinumtoxin-Behandlung
PatnBTX	P atienten n ach der B otulinumtoxin-Behandlung
PET	P ositronenemmissionstomographie
PML	P eripher m otorische L atenz
rTMS	R epetitive t ranskrielle M agnetstimulation
SNAP-25	s ynaptomal a ssociated p rotein-25
TES	T ranskrielle e lektrische S timulation
TMS	T ranskrielle M agnetstimulation
ZML	Z entral m otorische L atenz

6.2. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Sir W.R. Gowers
- Abbildung 2:** Abnorme Stellung der Finger, Hand und des Ellbogens bei einem Patienten mit einem Schreibkrampf
- Abbildung 3:** Schematische Darstellung der Störung der neuromuskulären Übertragung durch intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin A
- Abbildung 4:** Computergestützte Aufzeichnung der Schreibspur mittels eines Grafiktablets
- Abbildung 5:** Schreibbewegung als Abfolge von Auf- und Abstrichen
- Abbildung 6:** Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation
- Abbildung 7:** Links: Schematische Darstellung einer zirkulären Reizspule. Rechts: Der Strom in der Spule fließt in der entgegengesetzten Richtung zu dem induzierten Strom in einem darunter liegenden Leiter (z.B. Kortex) (nach Hess 1988)
- Abbildung 8:** Links: Schematische Darstellung des Stromflusses in der achterförmigen Spule, der in beiden Teilspulen auf den Spulengriff zufließt. Rechts: Maxima des magnetischen Feldes
- Abbildung 9:** Schematische Darstellung der einzelnen Parameter zur Analyse der MEPs
- Abbildung 10:** Links: Maglite Magnetstimulator mit Twintop-Option. Rechts: achterförmige Magnetspule MC-B70 (rechts) der Firma Medtronic-Neuromuscular (Skovlunde, Dänemark) positioniert über dem linken primären motorischen Handareal
- Abbildung 11:** Mit Tuberkulinspritze bestückte Injektionsnadel, die gleichzeitig als EMG-Nadel dient und zusammen mit einer Referenz- und Erdungsoberflächenelektrode mit dem EMG-Gerät verbunden werden kann
- Abbildung 12:** MEP-Amplituden-Mittelwerte für die verschiedenen Interstimulusintervalle der intrakortikalen Inhibition von Gesunden und Patienten vor der Botulinumtoxin-Behandlung (PatvBTX)
- Abbildung 13:** MEP-Amplituden-Mittelwerte für die verschiedenen Interstimulusintervalle der intrakortikalen Inhibition von Patienten vor (PatvBTX) und nach der Botulinumtoxin-Behandlung (PatnBTX)
- Abbildung 14:** MEP-Amplituden-Mittelwerte für die verschiedenen Interstimulusintervalle der intrakortikalen Inhibition von Gesunden und Patienten vor (PatvBTX) und nach der Botulinumtoxin-Behandlung (PatnBTX)

- Abbildung 15:** Klinische Besserung durch die Botulinumtoxin-Behandlung anhand der subjektiven Einschätzung der Schreibkrampf-Patienten
- Abbildung 16:** Mittelwerte der untersuchten Schriftkennwerte (jeweiligen Einheiten siehe Tabelle 9) von Gesunden und Patienten vor der Botulinumtoxin-Behandlung (PatvBTX)
- Abbildung 17:** Mittelwerte der untersuchten Schriftkennwerte (jeweiligen Einheiten siehe Tabelle 10) der Patienten vor (PatvBTX) und nach der Botulinumtoxin-Behandlung (PatnBTX)

6.3. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Verschiedene Anwendungsmöglichkeiten der TMS zur Erforschung des menschlichen Gehirns
- Tabelle 2:** Übersicht der teilnehmenden Patienten
- Tabelle 3:** Übersicht der injizierten Unterarmmuskeln
- Tabelle 4:** „Doppelimpuls“-TMS-Werte der Schreibkrampf-Patienten und der gesunden Probanden
- Tabelle 5:** „Doppelimpuls“-TMS-Werte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung
- Tabelle 6:** „Doppelimpuls“-TMS-Werte der intrakortikalen Inhibition von Schreibkrampf-Patienten nach der Botulinumtoxin-Behandlung und den gesunden Probanden
- Tabelle 7:** Übersicht klinische Besserung durch Botulinumtoxin-Behandlung
- Tabelle 8:** Schriftkennwerte der Schreibkrampf-Patienten und der gesunden Probanden
- Tabelle 9:** Schriftkennwerte der Schreibkrampf-Patienten vor und nach der Botulinumtoxin-Behandlung

6.4. Literaturverzeichnis

Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 2001; 124: 537-545

Amassian VE, Cracco RQ. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery* 1987; 20: 148-155

Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 1998; 44: 828-831

Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 3-21

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107

Bartholow R. Experimental investigations into the functions of the human brain. *Am J Med Sci* 1874; 67: 305-313

Baur B, Schenk T, Fürholzer W, Scheuerecker J, Marquardt C, Kerkhoff G, Hermsdörfer J. Modified pen grip in the treatment of Writer's cramp. *Hum Mov Sci* 2006; 25: 464-473

Benecke R, Hess CW. Transkranielle magneto-elektrische Stimulation. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1988; 19: 207-208

Berardelli A, Day BL, Marsden CD, Rothwell JC. Evidence favouring presynaptic inhibition between antagonist muscle afferents in the human forearm. *J Physiol* 1987; 391: 71-83

Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The Pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; 121: 1195-1212

Bischoff C, Meyer BU, Conrad B. Fraktionierte Magnetstimulation zur Untersuchung der proximalen Abschnitte der peripheren Nerven. In: *Huffmann G, Braune HJ: Periphere Nervenläsionen. Reinbeck: Einhorn Presse, 1992: 88-95*

Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Sudhof TC, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature 1993; 365: 160-163*

Boroff DA, Chen GS. On the question of permeability of the blood-brain barrier to botulinum toxin. *Int Arch Allergy Appl Immunol 1975; 48: 495-504*

Borojerd B, Cohen LG, Hallett M. Effects of botulinum toxin on motor system excitability in patients with writer's cramp. *Neurology 2003; 61: 1546-1550*

Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU. Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt 1997; 68: 778-784*

Brandt T, Dichgans J, Diener HC. *Therapie und Verlauf neurologischer Krankheiten, 3. Auflage. Stuttgart: Kohlhammer, 1998: 900-902*

Brin MF. Botulinum toxin: Chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl 1997; 6: S 146-168*

Brooks DJ. Functional imaging studies of movement. *Mov Disord 1994; 9 (suppl 1): M36*

Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord 2003; 18: 673-682*

Byl NN, Merzenich MM, Cheung S, Bedenbaugh P, Nagarajan SS, Jenkins WM. A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex. *Phys Ther 1997; 77(3): 269-284*

Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995; 37: 363-372

Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 1997; 120: 571-582

Chakarov V, Hummel S, Losch F, Schulte-Monting J, Kristeva R. Handwriting performance in the absence of visual control in writer's cramp patients: initial observations. *BMC Neurol* 2006; 4: 6-14

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403

Chen R, Wassermann EM, Canos M, Hallett M. Impaired Inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 1997; 49: 1054-1059

Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: Clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology* 1988; 38: 1005-1012

Cohen LG, Hallett M, Sudarsky L. A single family with writer's cramp, essential tremor, and primary writing tremor. *Mov Disord* 1987; 2: 109-116

Conrad B, Ceballos-Baumann AO. *Bewegungsstörungen in der Neurologie, 1. Auflage.* Stuttgart: Thieme, 1996: 101-102

Cowan JM, Day BL, Marsden C, Rothwell JC. The effect of percutaneous motor cortex stimulation on H reflexes in muscles of the arm and leg in intact man. *J Physiol* 1986; 377: 333-347

Coban JM, Rothwell JC, Dick JP, Thompson PD, Day BL, Marsden CD. Abnormalities in central motor pathway conduction in multiple sclerosis. *Lancet* 1984; 8398: 304-307

Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74: 417-424

Curra A, Trompetto C, Abbruzzese G, Beradelli A. Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. *Mov Disord* 2004; 19 Suppl 8: S 60-64

Dashtipour K, Pender RA. Evidence for the effectiveness of botulinum toxin in writer's cramp. *J Neural Transm* 2008; 115: 653-656

Day BL, Marsden CD, Obeso JA, Rothwell JC. Reciprocal inhibition between the muscles of the human forearm. *J Physiol* 1984; 349: 519-534

Day BL, Rothwell JC, Thompson PD. Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. *Brain* 1989; 112: 649-663

Deuschl G, Toro C, Matsumoto J, Hallett M. Movement-related cortical potentials in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995; 38: 862-868

Dresel C, Haslinger B, Castrop F, Wohlschläger AM, Ceballos-Baumann AO. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain* 2006; 129: 36-46

Duffey POF, Butler AG, Hawthorne MR, Barnes MP. The epidemiology of the primary dystonias in the North of England; In: *Fahn S, Marsden CD, De Long MR. Dystonia 3: Advances in Neurology, Vol 78. Philadelphia: Lippincott, 1998: 121-125*

Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S. Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol* 1990; 425: 301-320

Eichhammer P, Langguth B, Kharraz A, Wiegand R, Hajak G. TMS – Neue Einsatzmöglichkeiten in der neurophysiologischen Charakterisierung von Psychopharmaka und in der biologischen Phänotypisierung psychischer Erkrankungen. *Dtsch Z Nervenheilkd* 2003; 7: 354-358

Eichhorn TE, Gasser T, Mai N, Marquardt C, Arnold G, Schwarz J, Oertel WH. Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopamimetic effects. *MovDisord* 1996; 11: 289-297

Elbert T, Candia V, Altenmüller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, Pantev C, Taub E. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 1998; 16: 3571-3575

Epstein CM. Language and TMS/rTMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 325-333.

Erjanti H, Martilla R, Rinne UK. The prevalence and incidence of cervical dystonia in southwestern Finland. *Mov Disord* 1996; 11(suppl 1): 215

The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group: A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247: 787-792

Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1-8

Filipovic SR, Ljubisavljevic M, Svetel M, Milanovic S, Kacar A, Kostic VS. Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1997; 222: 167-170

Filippi GM, Errico P, Santarelli R, et al.. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 1993; 113: 400-404

Friedman RB, Alexander MP. Writing spelling agraphia. *Brain Lang* 1989; 36: 287-294

Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 1870; 300-332

Garner CG, Straube A, Witt TN, et al. Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord* 1993; 8: 33-37

George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial magnetic stimulation. A neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 373-382

Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain* 1997; 120: 1587-1602

Gilio F, Curra A, Lorenzano C, Modugno N, Manfredi M, Beradelli A. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann Neurol* 2000; 48: 7-8

Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System, Vol 2. Churchill, 1893: 656-674*

Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9: 213-217

Grünewald RA, Yoneda Y, Shipman M, Sagar HJ. Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? *Brain* 1997; 120: 2179-2185

Habermann E. ¹²⁵I-labeled neurotoxin from *Clostridium botulinum* A: preparation, binding to synaptosomes and ascent to the spinal cord. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1974; 281: 47-56

Haslinger B, Erhard P, Dresel C, Castrop F, Roettinger M, Ceballos-Baumann AO. "Silent event-related" fMRI reveals reduced sensorimotor activation in laryngeal dystonia. *Neurology* 2005; 65: 1562-1569

Hess CW, Ludin HP. Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1988; 19: 209-215

Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Entladungscharakteristika der durch die transkranielle Kortexreizung aktivierten Einheiten in den Handmuskeln des Menschen. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1988; 19: 216-221

Hollerbach JM. An oscillation theory of handwriting. *Biol Cybern* 1981; 39: 139-156

Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord* 2002; 17: 1288-1293

Ibanez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology* 1999; 53: 96-105

Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 1996; 46: 1371-1376

Jahanshahi M, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res* 2000; 131: 1-9

Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, Ikeda T, Kubori T, Kohara N, Mezaki T, Shibasaki H, Kimura J. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995; 38: 155-162

Kanovsky P, Streitova H, Dufek J, Znojil V, Daniel P, Rektor I. Change in lateralization of the P22/N30 cortical component of median nerve somatosensory evoked potentials in patients with cervical dystonia after successful treatment with botulinum toxin A. *Mov Disord* 1998; 13: 108-117

Karp BI, Cole RA, Cohen LG, Grill S, Lou JS, Hallett M. Long-term botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology* 1994; 44: 70-76

Kim DY, Oh BM, Paik NJ. Central effect of botulinum toxin type A in humans. *Int J Neurosci* 2006; 116: 667-680

Költgen D, Ceballos-Baumann AO, Franke C. Botulinum toxin converts muscle acetylcholine receptors from adult to embryonic type. *Muscle Nerve* 1994; 17: 779-784

Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, de Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 264-270

Kuchling H. Taschenbuch der Physik. Frankfurt: Harri Deutsch, 1988: 427

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD: Corticocortical inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-519

Levy LM, Hallett M. Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol* 2002; 51: 93-101

Lindner H. Elektroaufgaben, Band I, Gleichstrom. Braunschweig: Vierweg, 1986: 62

Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ, Rudell AP. The magnetic coil activates amphibian and primate nerve in vitro at two sites and selectively at a bend. *J Physiol* 1991; 446: 228

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000; 133: 425-430

Mai N, Marquardt C: *CS computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben. Bedienungshandbuch. Version 4.3. München: MedCom; 1994: 7*

Mai N, Marquardt C: *Schreibtraining in der neurologischen Rehabilitation, 2. Auflage. Dortmund: Borgmann, 1999*

Mai N, Marquardt C. Treatment of writer's cramp: kinematic measures as an assessment tool for planning and evaluating training procedures. In: Faure C, Keuss P, Lorette G, Vinter A, eds. *Advances in handwriting and drawing: a multidisciplinary approach*. Paris: Europia, 1996: 445-462

Marquardt C, Mai N. A computational procedure for movement analysis in handwriting. *J Neurosci Methods* 1994; 52: 39-45

Marsden CD, Harrison MJ, Bunday S. The natural history of idiopathic torsion dystonia. In: Eldridge R; Fahn S, editors. *Dystonia. Advances in neurology, Vol. 14*. New York: Raven press; 1976: 177-187

Marsden CD, Sheehy MP. Writer's cramp. *Trends Neurosci* 1990; 13: 148-153

Matsumura M, Sawaguchi T, Kubota K. GABAergic inhibition of neuronal activity in the primate motor and premotor cortex during voluntary movement. *J Neurophysiol* 1992; 68: 692-702

Matsumura M, Sawaguchi T, Oishi T, Ueki K, Kubota K. Behavioural deficits induced by local injection of bicuculline and muscimol into the primate motor and premotor cortex. *J Neurophysiol* 1991; 65: 1542-1553

Mavroudakis N, Caroyer JM, Brunko E, Zegers de Beyl D. Abnormal motor evoked responses to transcranial magnetic stimulation in focal dystonia. *Neurology* 1995; 45:1671-1677

Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227

Meunier S, Garnero L, Ducorps A, Mazieres L, Lehericy S, du Montcel ST, Renault B, Vidailhet M. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol* 2001; 50: 521-527

Meyer BU. „Die Magnetstimulation des Nervensystems“, *Berlin-Heidelberg: Springer, 1992*

Meyer BU, Bischoff C. Grundlagen der diagnostischen Anwendung der Magnetstimulation. In: „Die Magnetstimulation des Nervensystems“, Meyer BU, Berlin-Heidelberg: Springer, 1992, 141-190

Meyer BU, Britton TC, Kloten H, Steinmetz H, Benecke R. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and the brain anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 38-46

Modugno N, Priori A, Berardelli A, Vacca L, Mercuri B, Manfredi M. Botulinum toxin restores presynaptic inhibition of group Ia afferents in patients with essential tremor. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1701-1705

Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, Takahashi K: Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan. *Mov Disord* 1995; 10: 440-443

Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain* 1989; 112: 681-697

Naumann M, Reiners K. Long-latency reflexes of hand muscles in idiopathic focal dystonia and their modification by botulinum toxin. *Brain* 1997; 120: 409-416

Nutt JG, Münther MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3: 188-194

Odergren T, Iwasaki N, Borg J, Forssberg H. Impaired sensory-motor integration during grasping in writer's cramp. *Brain* 1996; 119: 569-583

Oga T, Honda M, Toma K, et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain* 2002; 125: 895-903

Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113

Panizza ME, Hallett M, Nilsson J. Reciprocal inhibition in patients with hand cramps. *Neurology* 1989; 39: 85-89

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858

Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 347: 233-237

Peller M, Zeuner KE, Münchau A, Quartarone A, Weiss M, Knutzen A, Hallett M, Deuschl G, Siebner HR. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain* 2006; 129: 2697-2708

Phillips JG, Chiu E, Bradshaw JL, Iansek R. Impaired movement sequencing in patients with Huntington's disease: a kinematic analysis. *Neuropsychologia* 1995; 33: 365-369

Plamondon R. A kinematic theory of rapid human movements. Part I. Movement representation and generation. *Biol Cybern* 1995; 72: 295-307

Poulain B, Tauc L, Maisey EA, Wadsworth JD, Mohan PM, Dolly JO. Neurotransmitter release is blocked intracellularly by botulinum neurotoxin, and this requires uptake of both toxin polypeptides by a process mediated by the larger chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4090-4094

Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Manfredi M. Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. *Brain* 1995; 118 : 801-807

Priori A, Pesenti A, Cappellari A, Scarlato G, Barbieri S. Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. *Neurology* 2001; 57: 405-409

Pullman SL, Greene P, Fahn S, Pedersen SF. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. *Arch Neurol.* 1996; 53: 617-624

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

Roeltgen DP, Heilman KM. Lexical agraphia. Further report for a two-system hypothesis of linguistic agraphia. *Brain* 1984; 107: 811-827

Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin A injection. *Muscle Nerve* 1996; 10: 488-496

Rossini PM. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79-92

Rossini PM, Barker AT, Beradelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noorthout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79-92

Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 47-56

Rothwell JC. Paired-pulse investigations of short-latency intracortical facilitation using TMS in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 47-56

Rothwell JC, Obeso JA, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of dystonias. *Adv Neurol* 1983; 39: 851-863

Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 493-498

Rivest J, Lees AJ, Marsden CD. Writer's cramp: treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1991; 6: 55-59

Schenk T, Walther EU, Mai N. Closed- and open-loop handwriting performance in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000; 7: 269-279

Schiavo G, Rossetto O, Catsicas S, Polverino de Laureto P, Das Gupta BR, Benfenati F, Montecucco C. Identification of the nerve terminal targets of botulinum neurotoxin A,D, and F. *J Biol Chem* 1993; 268: 23784-23787

Sheehy MP, Marsden CD. Writer's cramp – a focal dystonia. *Brain* 1982; 105: 461-480

Sheehy MP, Rothwell JC, Marsden CD. Writer's cramp. *Adv Neurol* 1988; 50: 457-472

Siebner HR. Neues aus der Neurophysiologie: Die repetitive transkranielle Magnetstimulation. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1999; 18: 467-474

Siebner HR, Auer C, Ceballos-Baumann AO, Conrad B. Has repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area a therapeutic application in writer's cramp? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999 51: 265-275

Siebner HR, Auer C, Conrad B. Abnormal increase in the corticomotor output to the affected hand during repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with writer's cramp. *Neurosci Lett* 1999; 262: 133-136

Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, Pascual-Leone A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999; 52: 529-537

Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal Baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1209-1212

Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003; 148: 1-16

Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999; 52: 529-537

Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981; 33: 155-188

Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxin. In: *Botulinum neurotoxin and tetanus toxin*. San Diego: Academic Press, 1989: 153-178

Tempel LW, Perlmutter JS. Abnormal vibration-induced cerebral blood flow responses in idiopathic dystonia. *Brain* 1990; 113: 691-707

Teulings HL, Schomaker LR. Invariant properties between stroke features in handwriting. *Acta Psychol (Amst)* 1993; 82: 69-88

Thompson PD, Dick JP, Day BL, Rothwell JC, Beradelli A, Kachi T, et al. Electrophysiology of the corticomotoneurone pathways in patients with movement disorders. *Mov Disord* 1986; 1: 113-117

Tokimura H, Tokimura Y, Oliviero A, Asakura T, Rothwell JC. Speech-induced changes in corticospinal-excitability. *Ann Neurol* 1996; 40: 628-634

Topper R, Mottaghy FM, Brugmann M, Noth J, Huber W. Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Exp Brain Res* 1998; 121: 371-378

Toro C, Deuschl G, Hallett M. Movement-related electroencephalographic desynchronization in patients with hand cramps: evidence for motor cortical involvement in focal dystonia. *Ann Neurol* 2000; 47: 456-461

Trompetto C, Curra A, Buccolieri A, Suppa A, Abbruzzese G, Beradelli A. Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: a study with the tonic vibration reflex. *Mov Disord* 2006; 21: 777-782

Tsui JKC, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: A double-blind study. *Neurology* 1993; 43: 183-185

Van der Kamp W, Beradelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Marsden CD. Rapid elbow movements in patients with torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1043-1049

Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3: S49-62

Walsh V, Rushworth M. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia* 1999; 37: 125-135

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16

Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, Hallett M. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 412-417

Werhahn KJ, Fong JKY, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson pd: The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseus muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 93: 138-146

Weyh T, Schreivogel K. Technische und physikalische Grundlagen. In: „Die transkranielle Magnetstimulation des Nervensystems“. Meyer BU, Berlin-Heidelberg: Springer, 1992, 27-59

Wiegand H, Erdmann G, Wellhoner HH. ¹²⁵I-labeled botulinumtoxin A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1976; 292: 161-165

Wohlfarth K, Schubert M, Rothe B, Elek J, Dengler R. Remote F-wave changes after local botulinum toxin application. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 636-640

Wissel J, Kabus C, Wenzel R, Klepsch S, Schwarz U, Nebe A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 172-175

Yee WC, Pestronk A. Mechanisms of postsynaptic plasticity: remodeling of the junctional acetylcholine receptor cluster induced by motor nerve terminal outgrowth. *J Neurosci* 1987; 7: 2019-2024

Zeuner KE, Bara-Jiminez W, Noguchi PS, Goldstein SR, Dambrosia JM, Hallett M. Sensory training for focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2002; 51: 593-598

Zeuner KE, Hallett M. Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow up. *Mov Disord.* 2003; 18: 1044-1047

Zeuner KE, Peller M, Knutzen A, Holler I, Münchau A, Hallett M, Deuschl G, Siebner HR. How to assess motor impairment in writer's cramp. *Mov Disord* 2007; 22: 1102-1109

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996; 40: 367-378

Ziemann U, Tergau F, Wischer S, et al.. Pharmacological control of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex: a paired transcranial magnetic stimulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 321-330

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen sehr danken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Conrad, emeritierter Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität am Klinikum rechts der Isar, für die Möglichkeit, diese Dissertation in der Neurologischen Klinik unter optimalen Arbeitsbedingungen durchführen zu können.

Weiterhin danke ich meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. B. Haslinger für die ausgezeichnete Betreuung sowie die wertvollen Hinweise und Ratschläge bei der Erstellung der Dissertation.

Ein großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. H.R. Siebner, der mir bei den Untersuchungen, der Auswertung und der Erstellung der Dissertation stets hilfreich und ermutigend zur Seite stand.

Vielen Dank auch an Frau Dr. med. C. Roßmaier für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Danke an alle Patienten und gesunden Probanden, die diese Dissertation durch ihr Mitwirken ermöglichten.

Bei meinen Eltern und meinem Ehemann Burkhard möchte ich mich ganz besonders herzlich für ihre Unterstützung und Geduld während der Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit bedanken.

8. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name:	Iris Bettina Sax
Geburtsdatum:	15.01.1973
Geburtsort:	Haag i. Obb.
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet, ein Sohn
Konfession:	römisch-katholisch

Schulbildung

1979-1983	Grundschule Aschau a. Inn
1983-1992	Ruperti-Gymnasium Mühldorf a. Inn
Juli 1992	Allgemeine Hochschulreife

Medizinstudium

1992-1995	Vorklinischer Studiumabschnitt Ludwig-Maximilian-Universität München
März 1995	Ärztliche Vorprüfung
1995-1999	Klinischer Studiumabschnitt Technische Universität München
März 1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 1998 – September 1999	Praktisches Jahr
November 1999	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

Januar 2000 – Juni 2001	Ärztin im Praktikum Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum Rechts der Isar (Univ.-Prof. Dr. med. Bastian Conrad)
-------------------------	--

Juli 2001 – Februar 2006	Assistenzärztin Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum Rechts der Isar (Univ.-Prof. Dr. med. Bastian Conrad)
Februar 2006 – Juni 2007	Assistenzärztin Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum Rechts der Isar (Univ.-Prof. Dr. med. Hans Förstl)
Seit 24. Januar 2007	Fachärztin für Neurologie
Seit Juli 2007	Elternzeit