

MR-PROTONEN-SPEKTROSKOPIE DES  
LINSENKERNS BEI IDIOPATHISCHEN  
HANDDYSTONIEN

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

MR-PROTONEN-SPEKTROSKOPIE DES LINSENKERNS BEI  
IDIOPATHISCHEN HANDDYSTONIEN

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Claudia Hillerer  
aus Passau

Würzburg, Februar 2001

Referent: Priv.-Doz. Dr. M. Naumann  
Koreferent: Professor Dr. L. Solymosi  
Dekan: Professor Dr. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2002

Die Promovendin ist Assistenzärztin

# MR-Protonen-Spektroskopie des Linsenkerns bei idiopathischen Handdystonien

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1. EPIDEMIOLOGIE VON DYSTONIEN.....	1
1.2. GENETIK VON DYSTONIEN.....	1
1.3. SYMPTOMATIK VON DYSTONIEN.....	2
1.4. KLASSIFIKATION VON DYSTONIEN.....	3
1.4.1. Allgemeine Klassifizierung.....	3
1.4.2. Der Schreibkrampf: ein Beispiel für fokale Dystonien.....	4
1.5. ÄTIOLOGIE DER DYSTONIEN.....	5
1.5.1. Hypothesen.....	5
1.5.2. Neurochemie.....	8
1.5.3. Neurophysiologie.....	9
1.5.4. Bildgebende Verfahren.....	9
1.5.5. Zusammenfassung.....	11
1.6. THERAPIEMÖGLICHKEITEN.....	12
1.6.1. Botulinumtoxin A.....	12
1.6.2. Weitere Maßnahmen.....	12
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>14</b>
2.1. GRUNDLAGEN DER SPEKTROSKOPIE.....	14
2.1.1. Technik.....	14
2.1.2. Metabolite.....	16
2.2. PATIENTEN UND KONTROLLEN.....	20
2.2.1. Patienten.....	20
2.2.2. Kontrollen.....	23
2.3. METHODE.....	23
2.3.1. Spektrenerhebung und Positionierung.....	23
2.3.2. Nachbearbeitung.....	26
2.4. STATISTIK.....	27
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>28</b>
3.1. ÄNDERUNGEN VON UNTERSUCHUNGSPARAMETERN.....	28
3.1.1. Reduktion der Voxelgröße.....	28
3.1.2. EKG-Triggerung.....	29
3.1.3. Änderung der Meßdauer.....	30
3.2. PATIENTEN UND KONTROLLEN.....	35
3.2.1. Metabolitenratios mit NAA, Kreatin und Cholin.....	35
3.2.2. Laktat.....	38
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>40</b>
ERGEBNISSE DER SPEKTROSKOPISCHEN UNTERSUCHUNG BEIM PRIMÄREN DYSTONEN SCHREIBKRAMPF UND IHRE INTERPRETATION.....	40
4.1. BEEINFLUSSUNG DES ERGEBNISSES DURCH VOXELGRÖÖE, SHIMBARKEIT UND EKG-TRIGGERUNG.....	43
4.1.1. Voxelgröße.....	43
4.1.2. Shimbarkeit.....	44
4.1.3. EKG-Triggerung.....	44
4.2. VERÄNDERUNGEN IM VERHÄLTNISS VON NAA: CR.....	45
4.2.1. Befunde bei anderen Basalganglien-Erkrankungen.....	45
4.2.2. Histologische Befunde bei der Dystonie.....	45
4.2.3. Befunde der transkraniellen Sonographie bei Dystonie.....	46
4.2.4. Veränderungen von Neurotransmittern bei der Dystonie.....	47

4.2.5. <i>Fokale Gliose als Ursache der Handdystonie</i> .....	47
4.2.6. <i>Ausblicke für zukünftige Untersuchungen</i> .....	48
4.3. VERÄNDERUNGEN IM VERHÄLTNIS LAKTAT:CREATIN.....	48
4.3.1. <i>Beispiele für Zustände, die mit einer Laktaterhöhung einhergehen</i> .....	49
4.3.2. <i>Erhöhte Stoffwechselaktivität und unzureichender Abtransport über die Blutbahn als Ursache für eine Laktaterhöhung</i> .....	49
4.3.3. <i>Befunde der Protonenspektroskopie bei Patienten mit Handdystonie</i> .....	50
4.3.4. <i>Störungen des Komplex I der Atmungskette bei der primären Dystonie</i> .....	50
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>52</b>
LITERATURVERZEICHNIS .....	54

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie von Dystonien

Bereits vor Jahrhunderten wurden dystone Symptome beschrieben. Die Anerkennung als eigenständiges Krankheitsbild erfolgte aber erst in jüngerer Zeit. Oppenheim verwendete 1911 erstmalig den Begriff „Dystonie“, worunter er ein Krankheitsbild zwischen „Hypertonie und Hypotonie“ verstand (37). Zu einer endgültigen Anerkennung als rein organisches Leiden, entsprechend dem von Marsden entwickeltem Konzept, kam es aber erst vor ca. 20 Jahren.

Je länger man sich mit dem Thema Dystonie auseinandersetzt, desto deutlicher wurde sein bis dato unterschätzter Stellenwert. So weiß man heute, daß Dystonien mit einer Gesamtprävalenz von 40:100.000 ein häufiger auftretendes Krankheitsbild als ALS oder Chorea Huntington darstellen. Am häufigsten sind idiopathische Dystonien, darunter insbesondere die kraniozervikalen Dystonien und der Schreibkrampf. Generalisierte Formen findet man bei einer Prävalenz von 3,4:100.000 eher selten (retrospektive Studie aus Rochester, 1950-1982, [17]).

## 1.2. Genetik von Dystonien

Für die *generalisierten* Formen wird in 85 % der Fälle eine genetische Komponente angenommen (78):

Dabei fand man Mutationen auf dem Genlokus DYT 1 von Chromosom 9. Bei der dopasensitiven Dystonie, die sich durch ihren tageszeitabhängigen Verlauf auszeichnet, wurde ein Defekt auf Chromosom 14 nachgewiesen.

Neben diesen Beispielen einer autosomal-dominanten Vererbung sind auch x-chromosomal rezessive Formen, maternale Übertragungen durch Mitochondriendefekte und autosomal-rezessive Erbgänge beschrieben worden (79).

*Fokale* Dystonieformen weisen demgegenüber eine geringere familiäre Häufung auf (ca. 25%), es wird aber ein Gendefekt mit reduzierter Penetranz diskutiert. Erst kürzlich konnte beim familiären Schreibkrampf ein Defekt auf Chromosom 9 gezeigt werden.

### **1.3. Symptomatik von Dystonien**

Die eindeutige Definition des Begriffs „Dystonie“ wirft auch heute noch Schwierigkeiten auf. Von der Medical Research Foundation wurde 1984 folgende Definition vorgeschlagen: „Dystonie ist ein Syndrom, gekennzeichnet durch anhaltende Muskelkontraktionen, die drehende und wiederholte Bewegungen oder abnorme Haltungen bewirken.“ (17) Dabei können diese Kontraktionen sowohl tonischen oder klonischen, phasischen oder rhythmischen Charakter aufweisen. Eine Besserung der Symptomatik wird typischerweise bei Entspannung und im Schlaf beobachtet, eine Verschlechterung unter Streß und Belastungssituationen.

Ein charakteristisches Kennzeichen, v.a. der kraniozervikalen Dystonieformen, ist die „geste antagonistique“ oder „sensorischer Trick“. Dabei handelt es sich um sehr unterschiedliche Manöver, wie das Berühren bestimmter Körperpartien, aber auch Tätigkeiten wie Kauen oder Gähnen, die zur Besserung der Fehlhaltungen führen. Der zugrundeliegende Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, man vermutet komplexe sensomotorische Regelkreise. Weitere typische Befunde, wie Kokontraktion, Overflow, Tremor, Bradykinese oder Spasmus sind im Abschnitt „Ätiologie“ dargelegt.

Von seltenen spontanen Remissionen wurde berichtet, meist tritt die Dystonie jedoch, auch nach jahrelangem Intervall der Symptomfreiheit, ohne ersichtlichen äußeren Anlaß wieder auf (17).

Psychische Ursachen für das Auftreten der Dystonie verantwortlich zu machen, ist heute, spätestens seit Entdeckung von Gendefekten, obsolet. (echte psychiatrische Fälle heute: ca. 5%). Psychische Belastungen im beruflichen und zwischenmenschlichen Bereich als Folge der Dystonien sind hingegen häufig und führen zu sozialem Rückzug und Isolation.

## 1.4. Klassifikation von Dystonien

### 1.4.1. Allgemeine Klassifizierung

Zur Klassifikation der Dystonien sind mehrere Ansätze möglich:

1. **Primäre** und **sekundäre** Dystonien: Bei der primären Dystonie existiert keine faßbare Ursache, während bei sekundären Formen eine bekannte Läsion vorliegt (Trauma, Tumor, Medikamente, Toxine, C. Huntington, M. Parkinson, Stoffwechselstörungen, Speicherkrankheiten, mitochondriale Enzephalopathien).
2. Nach der topischen Verteilung:
  - **Fokal** (eine betroffene Körperregion)
  - **Segmental** (zwei benachbarte Regionen)
  - **Multifokal** (zwei oder mehrere nicht zusammenhängende Gebiete)
  - **Generalisiert** (mehrere nicht zusammenhängende fokale Formen)
  - **Hemidystonien** (auf eine Körperseite beschränkt)
3. **Früh-** und **Spätform**: Die Frühform zeichnet sich durch einen durchschnittlich im Alter von 9 Jahren einsetzenden Beginn im Bein- oder Armbereich aus und neigt zur Generalisierung. Eine genetische Komponente ist wahrscheinlich (79). Die Spätform betrifft meist die Kopf- und Nackenmuskulatur und bleibt regional begrenzt. Ohne genetische Auffälligkeiten liegt ihr häufigstes Erstmanifestationsalter um das 40. Lebensjahr.

#### **1.4.2. Der Schreibkrampf: ein Beispiel für fokale Dystonien**

Der Schreibkrampf stellt eine der häufigsten und bestuntersuchten Untergruppen der Beschäftigungskrämpfe dar. Dabei handelt es sich um eine „Innervationsstörung der Muskulatur, welche sich nur bei einer bestimmten komplizierten, durch Übung erworbenen Tätigkeit derselben einstellt, während die Muskeln bei jeder anderen Tätigkeit dem Willen gehorchen.“ (Oppenheim, 1913).

Der klassische Schreibkrampf ist in seiner Altersverteilung eher dem jüngeren bis mittleren Erwachsenenalter zuzuordnen. Eine Prädisposition von Personen mit ausgedehnten Schreibtätigkeiten konnte bisher nicht festgestellt werden.

Je nach Spezifität und Charakter der individuell verschiedenen Beeinträchtigung können weitere Unterteilungen getroffen werden: Ein Auftreten, das streng an die Tätigkeit des Schreibens gekoppelt ist, wird als „einfacher Schreibkrampf“ bezeichnet. Dem gegenüber steht der „dystone Schreibkrampf“, der auch andere Bewegungsabläufe miteinbezieht. Beide Arten zeigen in einem Drittel der Fälle einen progredienten Verlauf, evtl. auch die Entwicklung einer generalisierten Dystonie, spontane Remissionen sind selten. Davon abzugrenzen ist der „inhibitorische Schreibkrampf“, im Sinne einer Schreibhemmung, welcher die Bewegung nicht limitiert, sondern nur erschwert (78).

Eine genauere Beschreibung richtet sich nach den beteiligten Muskelgruppen: So kann der Schreibkrampf sowohl in Form des Flexorentyps auftreten, der zu einer kraftvollen Umklammerung des Schreibgeräts führt, als auch als Extensorentyp, mit Unfähigkeit zum Festhalten des Stiftes. Bei rascher Ermüdbarkeit erscheint das daraus resultierende Schriftbild zitterig und verwackelt. Handelt es sich um eine kombinierte Form, mit Kokontraktion von Agonisten und Antagonisten, kann daraus eine scheinbar korrekte Haltung entstehen, was allerdings mit einem erheblich gesteigertem Kraftaufwand und deutlicher Behinderung des Schreibens einhergeht. Die dystonen Kontraktionen können auf einen einzigen Finger beschränkt bleiben, aber auch auf die gesamte Armmuskulatur bis zum Schultergelenk übergreifen.

## 1.5. Ätiologie der Dystonien

### 1.5.1. Hypothesen

Das Auftreten sekundärer Dystonien konnte immer wieder nach Schädigung der Basalganglien, insbesondere des Putamens, (z.B. durch Systemerkrankungen, fokale Läsionen oder Medikamente) beobachtet werden. Daher geht man davon aus, daß diese Region das pathoanatomische Korrelat von Dystonien darstellt.

Daher vorab ein kurzer Abriß der relevanten Verschaltungen, über welche die Basalganglien mit anderen Hirnarealen interagieren: Der motorische Kortex entsendet Efferenzen zum Putamen, welches über zwei verschiedene Bahnsysteme mit dem Pallidum internum verbunden ist: den direkten, D1-Rezeptor vermittelten, und den indirekten, D2-Rezeptor vermittelten, Weg. Während der direkte Weg nur über das Pallidum externum führt, bezieht der indirekte zusätzlich den Nucleus subthalamicus mitein (s. Abb.1). Daraus folgt eine differenzierte Regulation der Thalamusaktivität, wobei der direkte Weg letztlich stimulierend, der indirekte hemmend wirkt. (2).

Ausgehend von diesen Fakten postuliert Hallett eine Aktivitätssteigerung des direkten Weges. Aufgrund einer Hyperexzitation des Motocortex kommt es zu Dystonie-typischen Phänomenen wie z. B. Selektivitätsminderung und Overflow. SPECT- und PET-Untersuchungen mit D2-Rezeptor-markierenden Substanzen (52), sowie veränderte long-latency-Reflexe, ähnlich den Beobachtungen bei Parkinsonismus, lassen eine zusätzliche Minderaktivität des indirekten Pfades vermuten (31). Folglich wäre Dystonie als Dysbalance zwischen (gesteigerten) direkten und (gehemmten) indirekten Weg zu definieren.

Albin hingegen sieht eine globale Dysfunktion aller Basalganglienwege mit Minderung der pallidothalamischen Inhibition als ursächliches Moment an (s. Abb.2; [1]). Entsprechend der streng somatotopen Gliederung dieses Bereichs ließe sich das Auftreten fokaler Dystonien durch eine regional unterschiedlich starke Läsion im Linsenkern erklären.

Auch die Beteiligung einer zusätzlichen kortikalen Komponente wird diskutiert (28). Dafür sprächen sowohl die Bewegungsspezifität der dystonen Störung, als auch ihre zeitliche Begrenzung und ihr Ansprechen auf „Tricks“.

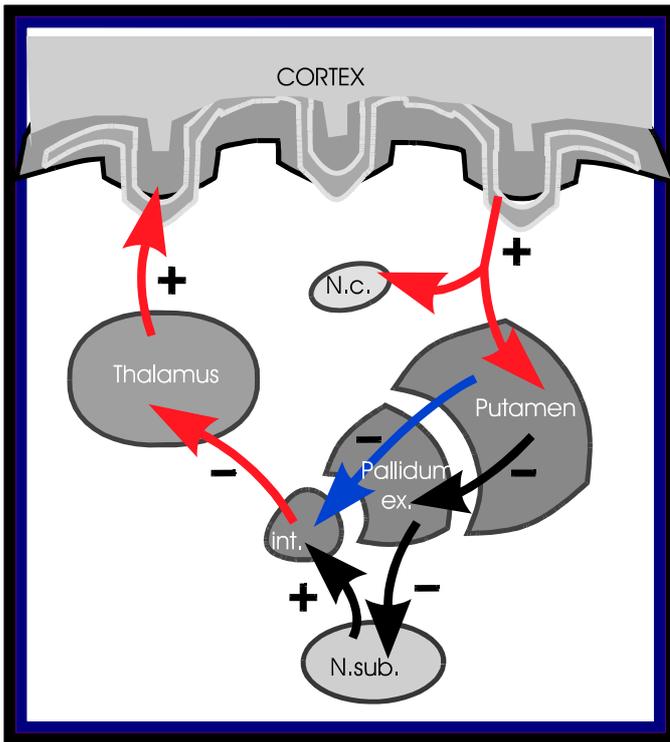


Abb.1:  
Basalganglien-Regelkreis  
beim  
Gesunden

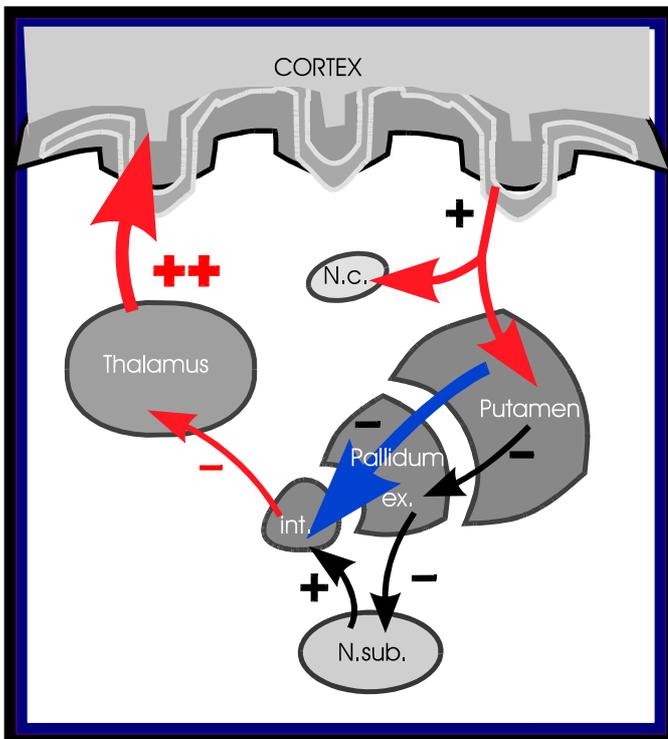


Abb.2:  
Basalganglien-Regelkreis  
bei  
Dystonie

**Legende:**

- N.c.: Nucleus caudatus
- N.sub.: Nucleus subthalamicus
- Pallidum ex.: externum
- int.: internum
- blau: direkter Weg
- schwarz: indirekter Weg
- rot: gemeinsamer Weg
- +: erregend
- : hemmend

### 1.5.2. Neurochemie

Obwohl schon verschiedene Neurotransmitterstörungen mit dystonen Bewegungsstörungen assoziiert wurden, konnte bisher keine einheitliche Störung festgestellt werden. Sowohl im Tiermodell, als auch beim Menschen können Dopamin- und GABA- Agonisten, aber auch Neuroleptikagaben, dystone Reaktionen auslösen (78). Abweichungen in der Konzentration der Katecholamine (36) veranlaßten Tolosa und Lay zu der Überlegung, daß eine Überfunktion des noradrenergen Systems, gekoppelt mit einer verminderten Dopaminkonzentration, für die Erkrankung auslösend sein könnte (76).

Aber auch eine Beeinflussung motorischer Efferenzen durch einen fehlerhaften Output serotonerger Neurone, wie sie die Basalganglien, v.a. der Globus pallidus, besitzen, ist nicht auszuschliessen. So konnten signifikant erniedrigte 5-HIAA (5-Hydroxyindolacetat) Werte im lumbalen Liquor bei einer Gruppe mit Erwachsenen dystonie nachgewiesen werden, was auf einen gestörten Serotonin- Metabolismus hinweist (51). Vereinzelt Beobachtungen eines positiven Effekts auf dystone Symptome nach Behandlung mit serotonerger Substanzen stützen diese Hypothese.

Auch die HVA- Werte (Homovanillinsäure) waren im Liquor von Dystonie-Patienten vermindert, entsprechend einer möglichen Beteiligung des adrenergen Systems (51). Andere Studien kamen zu davon abweichenden Befunden, was auch durch die große Heterogenität der untersuchten Dystonien bedingt sein kann (15,75).

Eine völlig neue Hypothese wurde in jüngster Zeit durch die Entdeckung eines pathologisch veränderten Komplex-I-Enzyms der Atmungskette in den Mitochondrien der Thrombozyten aufgestellt (7). Bei regelrechter Mitochondrienzahl wird dieses Ergebnis als funktioneller, subletaler Defekt interpretiert, was eine gute Erklärung für die bei Dystonie beobachteten Remissionen liefern würde. Damit ist eine hypoxiebedingte Schädigung der diesbezüglich sowieso äußerst empfindlichen Basalganglienzellen theoretisch denkbar. (Vgl. mit Befunden bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie M. Parkinson, M. Leigh, LHON (Leber's hereditary optical neuropathie), MELAS (7,68,70).

### **1.5.3. Neurophysiologie**

EMG-Untersuchungen können bei Dystonien bestimmte pathologische Muster zeigen (Cohen und Hallett; 78): Dazu zählen, neben unspezifischen Veränderungen wie Tremor (>5 Hz), Myorhythmien (ca.2-5 Hz), Akinese (bzw. Bradykinese) oder Spasmen (bis zu mehreren sec), für die Dystonie typische Merkmale wie Kokontraktion und „Overflow“. Kokontraktionen entstehen durch die gleichzeitige Aktivierung antagonistischer Muskelgruppen bei einer gestörten reziproken Hemmung. Als Auslöser dafür ist eine verminderte supraspinale Inhibition anzusehen. Als Overflow wird eine überschießende Bewegungsausbreitung mit unphysiologischen Reflexantworten bezeichnet (65).

Hinweise für eine Störung der thalamokortikalen Projektionen liefern auch verminderte kontralaterale Bereitschaftspotentiale und amplitudenerhöhte N-30 Komponenten bei den SSEP. Diese Veränderungen waren frontal besonders ausgeprägt, was einen Zusammenhang mit dort lokalisierten Zentren zur Modulation von Reflexantworten nahelegt (62). Damit im Einklang stehen erhöhte Reaktionen nach sensorischer Reizung thalamischer Einzelzellen im Rahmen stereotaktischer Operationen, bzw. nach transkranieller Magnetstimulation, entsprechend einer gesteigerten Erregbarkeit des Motorkortex. Die Entladungsfrequenz der thalamischen Einheiten korrelierte dabei eng mit dem Ausprägungsgrad der dystonen EMG-Aktivitäten (79).

### **1.5.4. Bildgebende Verfahren**

Bis vor kurzem war es nicht möglich, mit Routine-Sequenzen der Magnetresonanztomographie Veränderungen bei idiopathischen Dystonieformen festzustellen. Erst als die übliche Feldstärke von 1,5 Tesla durch eine höhere Feldstärke von 2,0 T ersetzt wurde, fiel bei MR-Bildern von Schiefhalspatienten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängerte T2-Zeit im Putamen und Pallidum auf. Dieser Befund deutet auf eine morphologische Veränderung in diesem Bereich hin und wurde als Ausdruck einer diffusen Gliose nach Zellschädigung interpretiert (31).

Dies stimmt mit einzelnen histopathologischen Untersuchungen bei Patienten mit idiopathischen Dystonien überein, die ebenfalls Neuronenverluste und Gliose mit

Fibrillenbildung (28,77) im Hirnstamm und Striatum aufzeigen konnten. Diesen Befunden stehen allerdings andere histopathologische Studien gegenüber, die keinerlei Abweichungen vom gesunden Gewebe feststellen konnten (71). Gründe für die stark voneinander abweichenden Resultate sind in der großen Heterogenität der Dystonien, unterschiedlichen Analyseverfahren und letztlich in der geringen Verfügbarkeit von Untersuchungsmaterial, das nur Einzelbeschreibungen zuläßt, zu suchen. Demzufolge ist es bis heute nicht gelungen, Dystonien mit einer einheitlichen histopathologischen Veränderung in Zusammenhang zu bringen.

Durch SPECT- Studien bei Patienten mit zervikaler Dystonie gelang es, eine Reduktion der Anreicherung von [I123] Epidepride an postsynaptischen Dopamin (D2)- Rezeptoren nachzuweisen. Der Uptake von [I123]  $\beta$ -CIT, entsprechend der Bindungsfähigkeit präsynaptischer Dopamin-Transportsysteme, war hingegen ungestört (52). Diese Ergebnisse sind vereinbar mit einer Störung des indirekten, D2-Rezeptor gesteuerten, Weges. Dieser wirkt inhibierend auf die Bahnsysteme, welche die Basalganglien über den Thalamus mit dem Cortex verbinden. Das daraus resultierende Übergewicht des exzitatorischen, direkten Wegs könnte dann durch eine vermehrte Erregung der thalamokortikalen Bahnen zu dystonen Bewegungsstörungen führen.

Hingegen waren bereits früher durchgeführte SPECT-Untersuchungen mit [I 123] IBZM weitgehend unauffällig, obwohl es sich dabei um einen Tracer handelt, der an postsynaptische D2-Rezeptoren bindet (33). Eine Erklärung könnte sich aus den unterschiedlichen Affinitäten zum D2-Rezeptor ergeben: während die Affinität von Epidepride sehr hoch ist, ist die von IBZM niedrig, so daß es von endogenen Dopamin wesentlich leichter und schneller vom Rezeptor verdrängt werden kann.

Auch PET- Untersuchungen zeigten uneinheitliche Ergebnisse. Eine Studie ergab, daß in Ruhe eine Entkopplung der Stoffwechselaktivitäten von Basalganglien und Thalamus zu finden war, während es bei Aktivität und externer Stimulation peripherer Nerven zu einer vermehrten kortikalen Aktivierung kam (41,59). In einer anderen Studie wurde eine Überaktivität der prämotorischen und präfrontalen Gehirnareale, bei verminderter Aktivität des primär-motorischen Kortex, beschrieben (78).

Beide Befunde legen gestörte Steuerungs- und Rückkopplungsmechanismen bei der Dystonie nahe, die durch die angenommene thalamische Enthemmung bedingt sein

können. Trotzdem bleibt zu bedenken, daß auch völlig unauffällige PET-Studien veröffentlicht wurden (60).

Bei jüngsten Untersuchungen primärer und sekundärer Dystonien mittels transkranieller Sonographie waren bei den idiopathischen Formen Hyperechogenitäten in den Basalganglien aufgefallen, während die Befunde bei sekundären Dystonien unauffällig waren. Die erwähnten Hyperechogenitäten fanden sich v.a. im kontralateralen Linsenkern, in geringerem Ausmaße aber auch im Nucleus caudatus. Es bestand eine enge Korrelation zwischen Größe der festgestellten Hyperechogenität und Schweregrad der Dystonie: große Durchmesser fanden sich bei generalisierten, kleine, umschriebene Herde bei fokalen Formen. Bei fokalen Dystonien scheint die genaue Lage der Läsion innerhalb der Basalganglien entscheidend für das klinische Bild zu sein. Durch deren somatotopon Aufbau könnte sich aus dem exakten Ort der Schädigung jeweils die entsprechende klinische Manifestationen ergeben (z.B. Dystonie im Bereich der unteren oder oberen Extremität, bzw. kraniozervikal).

Als mögliche Ursachen der Hyperechogenität werden Veränderungen der Gewebematrix, evtl. durch Degeneration mit nachfolgender Gliose oder durch Einlagerung von Schwermetallen bzw. von anderen, bisher noch unbekannt Substanzen, angenommen (50).

#### **1.5.5. Zusammenfassung**

Bisher ist es also nicht gelungen, eine eindeutige Ursache für die idiopathischen Dystonien zu finden. Demgegenüber stehen eindeutige Befunde in Radiologie, Pathologie und Neurochemie bei den sekundären Formen, die klar auf die Basalganglien (insbesondere den Linsenkern) und ihre thalamokortikalen Verbindungen als Entstehungsort hinweisen (17,54). Eine entsprechende Lokalisation ist für die idiopathischen Fälle anzunehmen, wobei vielfältige Forschungsergebnisse in diese Richtung weisen, ohne jedoch zu einheitlichen Ergebnissen zu kommen. Dies mag sowohl in der geringen Verfügbarkeit von post mortem-Gewebe, als auch in der großen Heterogenität der Dystonien selbst begründet sein.

Pathophysiologisch geht man also von einer Enthemmung thalamokortikaler Bahnen aus.

Die Neurochemie gibt Hinweise auf veränderte Neurotransmitter wie Dopamin und Serotonin, bzw. eine Störung des Komplex-I der mitochondrialen Atmungskette. SPECT-Studien legen eine D2- Rezeptordysfunktion im Linsenkern nahe.

## **1.6. Therapiemöglichkeiten**

### **1.6.1. Botulinumtoxin A**

Die Therapie der Wahl fokaler Dystonien, besonders des Torticollis, Blepharospasmus und des Schreibkrampfs, stellt heute die lokale intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin A (BTX-A) dar.

1979 gelang Schantz die Isolierung des „ batch nr. 79-11“, welches '89 für die Anwendung am Menschen freigegeben wurde.

V.a. oberflächliche und gut darstellbare Muskelgruppen sind für eine Therapie mit Botulinumtoxin gut geeignet. Nach ca. 3 - 10 Tagen ist eine Schwächung des betroffenen Muskels zu verzeichnen, mit einer limitierten Wirkdauer von drei bis vier Monaten. Damit gelang erstmals eine in hohen Prozentsätzen (bis zu 90% bei Blepharospasmus und Torticollis spasmodicus) erfolgreiche Behandlung der Dystonie, die zusätzlich durch große therapeutische Breite und weite Sicherheitsabstände zur LD 50 besticht.

### **1.6.2. Weitere Maßnahmen**

Bisher gibt es keine wirklich erfolgversprechende medikamentöse Therapie der Dystonie. Initial kann ein Behandlungsversuch mit L-Dopa oder Anticholinergika unternommen werden, auch Baclofen, Antiepileptika, Azetazolamid, Benzodiazepinen oder Clonazepam finden vereinzelt Verwendung. Die besten Erfolge werden dabei bei Formen des Kindes- und Jugendalters erzielt, da hier auch hochdosierte Arzneimittelgaben gut toleriert

werden. Weitere Anwendungsgebiete stellen generalisierte und Botulinumtoxin-resistente Formen, sowie sekundär aufgetretene Dystonien dar.

Aus der Gruppe der stereotaktischen Verfahren kann in schweren Fällen die stereotaktische Thalamotomie und die chronische elektrische Stimulation erfolgen, auch die intrathekale Gabe von Baclofen kann eine Abschwächung der Symptome bewirken. Eine selektive Denervierungs-OP, v.a. im Kopf/Halsbereich, kommt alternativ zur medikamentösen Therapie oder bei Antikörperbildung gegen BTX-A in Betracht.

## **2. Patienten und Methoden**

Durch verschiedene Studien ist für die sekundären Dystonien bewiesen worden, daß die Basalganglien in der Pathophysiologie der Dystonien eine wichtige Rolle spielen. Auch bei primären Dystonien wurden mit Hilfe der transkraniellen Sonographie Läsionen im Linsenkern entdeckt. Im Gegensatz dazu konnten histopathologische Befunde nur in Einzelfällen pathologische Veränderungen aufdecken, was jedoch auch durch eine inhomogene Patientengruppe bedingt sein kann. Ähnlich uneinheitliche Ergebnisse wurden bei der Frage nach einer mitochondrialen Dysfunktion gefunden (7,61,70). Die Frage, ob den primären Dystonien Veränderungen in der Zellzusammensetzung des Linsenkerns oder eine mitochondriale Dysfunktion zu Grunde liegen ist also bis heute nicht endgültig geklärt.

Daher war es Ziel der durchgeführten Studie, neuronale oder metabolische Veränderungen im Linsenkern durch veränderte Konzentrationen der Spektroskopie-Metabolite NAA, Cholin, Creatin und Laktat nachzuweisen.

### **2.1. Grundlagen der Spektroskopie**

#### **2.1.1. Technik**

1946 wurde die kernmagnetische Resonanz durch die Arbeitsgruppen von Purcell und Bloch entdeckt. Daraus entwickelte sich in den achziger Jahren die Magnetresonanztomographie (MRT). Sie ermöglicht eine qualitativ hochwertige Bildgebung ohne die Risiken einer Strahlenbelastung. Die MR-Spektroskopie (MRS) bietet darüber hinaus die Möglichkeit, die molekulare Zusammensetzung des untersuchten Gewebes zu analysieren.

Um Kerne mit Hilfe der MRT bzw. der MRS darstellen zu können, ist es unerlässlich, daß sie über einen sog. „Kernspin“ und damit verbunden über ein Dipolmoment verfügen. Auf Grund ihres weitverbreiteten natürlichen Vorkommens werden traditionell v.a. Protonen für die MR-Spektroskopie verwendet.

Zur Spektrenerhebung werden die Kerne wie bei der MR-Bildgebung einem starken Magnetfeld ausgesetzt, wodurch sie ihre bis dahin ungeordnete Formation verlieren und sich im Magnetfeld entlang der z-Achse ausrichten. Desweiteren beginnen sie, um ihre Achse zu rotieren. Die für jedes Element individuelle und charakteristische Rotationsgeschwindigkeit wird als „Lamor-Frequenz“ bezeichnet. Jetzt wird ein Hochfrequenzimpuls –entsprechend den Lamor-Frequenzen der untersuchten Substanzen– eingestrahlt, der dazu führt, daß die Kerne um einen bestimmten Winkel aus der z-Achse ausgelenkt werden. Nach Abschalten des Impulses schwingen die Kerne unter Energieabgabe in ihre Ausgangsposition zurück. Die dadurch entstehenden Spannungsänderungen können aufgezeichnet werden. Der Spannungsabfall über die Zeit wird als „free induction decay (FID)“ bezeichnet, die Zeit bis zum Erreichen des Grundzustands als „Relaxationszeit“. Zusätzlich wird der Spannungsabfall in Abhängigkeit von der Lamor-Frequenz beurteilt. Dieses Verfahren wird „Fourier-Transformation“ genannt und liefert für jede Lamor-Frequenz die charakteristischen spektroskopischen Peaks.

Jeder Peak ist charakterisiert durch seine Höhe, seine Halbwertsbreite und seine Frequenz. Um ein von der jeweils verwendeten Feldstärke unabhängiges Bezugssystem zu erhalten, wird die individuelle Resonanzfrequenz jedes Peaks als „part per million (ppm)“ von der Hauptfrequenz des verwendeten Systems angegeben. Das Integral von Amplitude und Halbwertsbreite des Peaks erlaubt (ins Verhältnis gesetzt mit den Integralen der anderen Peaks) eine relative Quantifizierung der Konzentrationen der gemessenen Metabolite.

Um die Qualität und Aussagekraft der Spektren zu optimieren, ist eine möglichst große Homogenität des Magnetfelds und ein möglichst kleines, genau lokalisierbares Meßgebiet (=Voxel) erstrebenswert. Die genaue Voxel-Lokalisation erfolgt über zusätzliche Pulsgradienten (z.B. PRESS: point resolved surface coil spectroscopy). Um ein gute Abgrenzung der Peaks vom Grundrauschen zu erreichen, sind mehrere Anregungen nötig. Auch muß das Wassersignal, das normalerweise das 10000-fache der Metabolitensignale beträgt, mit einer bestimmten Frequenz unterdrückt werden, um die Peaks sichtbar zu

machen. Magnetfeldinhomogenitäten erzeugen Artefakte mit Peakverbreiterungen und schlechterer Auflösung. Daher ist es wichtig, ein möglichst homogenes Magnetfeld zu erzeugen. Als Referenzgröße dafür dient der Wasser-Peak, dessen Linienweite 0,2 ppm nicht überschreiten sollte. Dieser Vorgang der Magnetfeldhomogenisierung wird als „Shim“ bezeichnet.

### **2.1.2. Metabolite**

Bei der hier durchgeführten Untersuchung wurden die bei einer Spektroskopie mit Spinechosequenz und langer Echozeit zu erwartenden Peaks für NAA, Cholin, Kreatin und Laktat als Referenzen verwendet (14). Die ersten drei stellen dabei die Hauptmetabolite des Protonenspektrums im gesunden Gewebe dar. Der NAA-Peak erstreckt sich von 1,8 bis 2,2 mit einem Gipfel bei 2,0, Kreatin von 2,85 bis 3,15 (Gipfel 3,03) und Cholin von 3,12 bis 3,4 ppm (Gipfel 3,2 ppm). („Ppm“ ist dabei eine dimensionslose Größe, die den Einfluß der unterschiedlichen Feldstärken auf die Resonanzfrequenz in Hz ausgleicht, so daß Untersuchungen an Geräten unterschiedlicher Feldstärke besser vergleichbar werden.)

#### *NAA*

Der größte Peak des nicht pathologischen Protonenspektrums stammt von N-Acetylaspartat (NAA). Seine höchsten Konzentrationen liegen in der grauen Substanz (5-10 mM), Liquor und Blut sind so gut wie NAA-frei (42). Obwohl es nach Glutamat die höchstkonzentrierte Aminosäure des menschlichen Gehirn ist, herrscht über seine genaue Rolle noch Unklarheit. Es wird vermutet, daß es sich dabei um eine Speicherform von NAA-Glutamat handelt. Werden die beiden Substanzen, z.B. bei Zelluntergang getrennt freigesetzt, entfalten sie exzitatorische Wirkung bishin zur Neurotoxizität. Eine eigene Transmitterfunktion des NAA's erscheint wegen seiner langen Halbwertszeit eher unwahrscheinlich (21,29). NAA wird fast ausschließlich innerhalb von intakten Neuronen gefunden. Daher wird es als neuronaler Marker betrachtet, der sowohl auf Neuronenverluste als auch auf Dysfunktionen sensibel reagiert. Einzig beim M. Canavan,

einer durch einen Enzymdefekt bedingten Abbaustörung von NAA, ist eine Erhöhung der Konzentration zu beobachten.

### *Cholin und Kreatin*

Beide Substanzen stellen keinen einheitlichen, nur aus einer Stoffgruppe bestehenden, Peak dar, sondern sind aus mehreren Anteilen zusammengesetzt (Summenpeak). So beinhaltet der Kreatin-Peak, neben seinem eigentlichen Hauptmetaboliten, auch Kreatinphosphat und, in geringeren Anteilen, GABA, Lysin und Glutathion. Es dient als Speicher für energiereiche Phosphate und Puffer für intrazelluläre ATP/ ADP- Reservoirs, so daß ihm eine gewisse Rolle in der Aufrechterhaltung energieabhängiger Systeme zugeschrieben wird. Eine Kreatin-Erhöhung ist demzufolge bei hypometabolischen Zuständen zu beobachten, während eine vermehrte Stoffwechselaktivität zum Abfall der Konzentration führt. Da es trotzdem in den bisherigen Untersuchungen eine hohe Stabilität seiner Konzentration gegenüber Krankheitseinflüssen gezeigt hat, wird es bevorzugt als interner Kontrollwert verwendet (29).

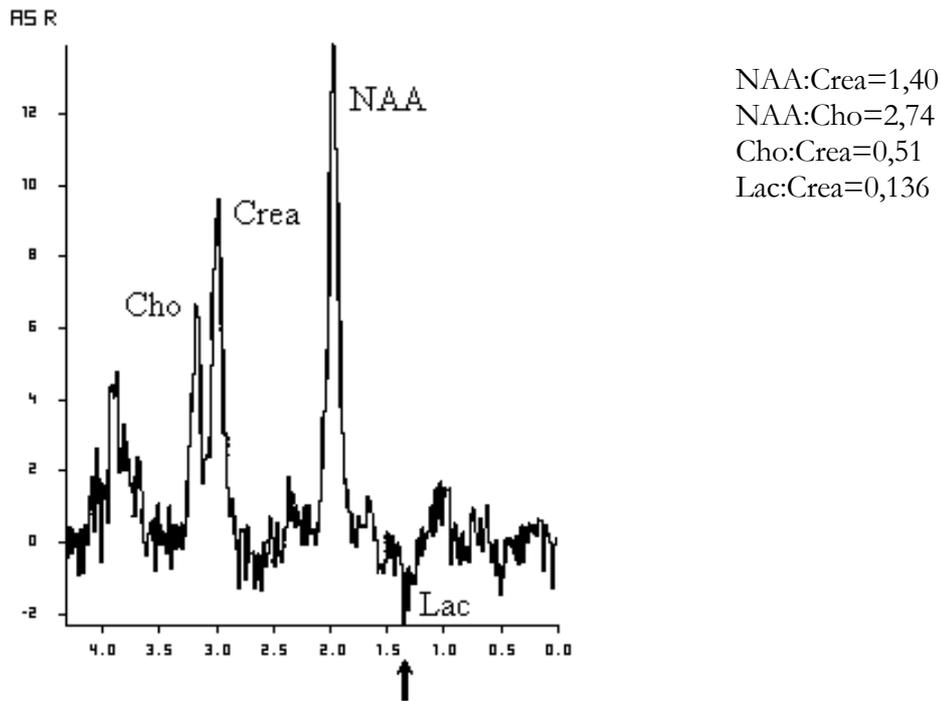
Der Cholin- Peak setzt sich aus verschiedensten cholinhaltigen Verbindungen zusammen, darunter auch Acetyl-, Phosphatidyl-, Phospho- und Glycerophosphocholin. Cholin ist Bestandteil vieler Nahrungsmittel, wird aber auch endogen aus Ethanolamin hergestellt (75). Als Vorläufer von Acetylcholin und Phosphatidylcholin findet es sich in cholinergen Neuronen. Dabei dient Acetylcholin als Neurotransmitter, während Phosphatidylcholin als Membranbaustein, gerade von Myelinscheiden, verwendet wird. Daher bildet es, mit NAA ins Verhältnis gesetzt, einen guten Indikator für den Myelinisierungsgrad. Ein Konzentrationsanstieg des Cholins ist bei Zuständen mit vermehrten Membranumsatz oder bei allgemein erhöhter Zellzahl zu verzeichnen, so z.B. bei Neoplasien oder Reparationsvorgängen, ein Abfall nach gestörter oder ausbleibender Myelinisierung (30).

### *Laktat*

Laktat ist ein Metabolit, der unter normalen Umständen in nur niedrigen Mengen im Gehirn gefunden wird und so häufig unter der Darstellungsempfindlichkeit der Spektroskopie liegt. Erst bei Werten über 1- 2 mmol kann bei 1,3 ppm der Laktat-Doppelppeak das Grundrauschen überschreiten und so erkennbar werden (s.a. Abb. 3). Dabei ist zu beachten, daß sich der Laktat-Peak in Abhängigkeit von der Echozeit

unterschiedlich darstellt: Bei einer Echozeit von 272 ms ist der Peak oberhalb der Grundlinie zu finden, bei einer Echozeit von 135 ms ist ein invertierter, „negativer“ Peak zu erwarten. Laktat entsteht als Endprodukt der anaeroben Glykolyse, also dann, wenn eine oxidative Verbrennung der Stoffe nicht, oder nur unzureichend möglich ist. Dies ist z.B. bei NAD- Mangel oder hypoxisch- ischämischen Zuständen der Fall. Daneben besitzt es auch eine modulierende Wirkweise, da es die Erregbarkeit der Neurone verändern kann.

Andere im Protonenspektrum darstellbare Substanzgruppen, wie Myoinositol, Glutamat, Glutamin, Alanin oder Lipide, wurden nicht in die Auswertung mitaufgenommen. Gründe dafür waren ihre schlechte Meßbarkeit durch ein schwaches Signal bei einer Echozeit von 135 ms, die auf dem Fehlen von Methylgruppen basiert, und eine vermehrte Linienaufsplitterung durch Spin-Spin-Kopplung. Desweiteren besitzen sie eine nur geringe Aussagekraft bezüglich der Hauptfragestellung der Untersuchung, nämlich ob ein Verlust oder eine Funktionsstörung von Neuronen oder eine Störung in der Energiebereitstellung des Gehirns vorliegt. Eine Verbesserung der durch die Erfassung der Hauptmetabolite gewonnenen Informationen war dementsprechend nicht zu erwarten. Da das primäre Ziel der Untersuchung der Nachweis oder der Ausschluß eines Zell- bzw. Funktionsverlusts des neuronalen Gewebes bzw. von Störungen der Atmungskette und Energiebereitstellung war, wurden daher Meßsequenzen, die ein noch detaillierteres Metabolitespektrum bieten, (z.B. STEAM-Sequenz mit kurzer Echozeit) bewußt nicht angewandt.



**Abb.3: Typisches Protonen-Spektrum mit einem Laktatpeak bei 1,3 ppm (Pfeil).**  
 Eine eindeutige Integralbestimmung ist schwierig, da bei Peaks, deren Amplitude das Niveau der Grundlinie in nur so geringen Ausmaß überschreitet, keine klare Abgrenzung vom Hintergrundrauschen möglich ist.  
 NAA=N-Acetylaspartat; Crea=Kreatin; Cho=Cholin; Lac=Laktat

## **2.2. Patienten und Kontrollen**

Insgesamt wurden Protonenspektroskopien des Linsenkerns an 35 Personen durchgeführt, von denen jedoch zehn (8 Probanden und 2 Patienten) aufgrund einer unzureichenden Spektrenqualität (schlechter Shim, Artefakte durch Metall nach Zahnsanierung, Unruhe des Patienten) nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten. Somit umfaßte die Studie die Spektren von 25 Personen, davon 14 Patienten und 11 Kontrollen.

Alle Beteiligten wurden im Vorfeld umfassend über die Art und den Zweck der Untersuchung aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag in jedem Fall vor. Bei keinem der Probanden wurden invasive Techniken, z.B. eine i.v.-Kontrastmittelgabe oder eine Sedierung, angewendet.

### **2.2.1. Patienten**

Eine kurze Zusammenfassung der Patientendaten, einschließlich Alter, Geschlecht, Dauer und Art der Dystonie, Diagnostik und Therapie bietet Tabelle 1.

Für die Auswertung wurden die Daten von 14 Patienten mit idiopathischem Schreibkrampf herangezogen. Der Altersdurchschnitt lag bei 42,2 Jahren ( $\pm 11,2$  Jahre, mit einem Minimum von 28 und einem Maximum von 60 Jahren), das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen ( $w : m = 7 : 7$ ).

Alle Beteiligten litten an einer Handdystonie (Schreibkrampf), wobei in allen Fällen die rechte Seite die klinischen Auffälligkeiten aufwies. Ein Patient bot darüber hinaus auch links eine diskrete Symptomatik. Bei einer Patientin war der dystone Schreibkrampf im Zuge einer generalisierten Dystonie aufgetreten, die auch die untere Extremität mit einbezog.

Folgende klinische Formen des Schreibkrampfs (SK) waren vertreten: einfacher SK 7, progredienter SK 3, dystoner SK 4 Patienten. Der beidseitig betroffene Patient zeigte

rechts die Kriterien eines einfachen, links eines progredienten SK. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 5,4 Jahren (minimal 0,5/ maximal 20 J.).

Bei 7 der Patienten waren vorwiegend die Extensoren von der Erkrankung betroffen, bei den anderen 7 die Flexoren. Der beobachtete Grad der Ausdehnung reichte dabei vom Befall einzelner, gut abgrenzbarer Fingermuskeln (2 Patienten) zu einem diffusen Ausbreitungsbild mit Mitbeteiligung des Handgelenkes (10 Pat.), bzw. der Unterarmmuskulatur (2 Pat.).

Entsprechend einer Einteilung nach Jankovic et al. (38) wurde der Schweregrad der ausgewerteten Dystonien auf einer Skala von 0-4 festgesetzt: 0 = kein bemerkbarer Spasmus; 1 = leichter, kaum bemerkbarer Spasmus; 2 = Ausprägung ohne funktionelle Einschränkungen; 3 = Ausprägung mit funktionellen Einschränkungen; 4 = schwerer, die gewünschte Tätigkeit verhindernder Spasmus. Nach dieser Einteilung litten vier Patienten an einem Schweregrad 2, neun Patienten an einem Schweregrad 3, während ein Patient Schweregrad 4 aufwies.

Mit einer Ausnahme hatten sich zum Zeitpunkt der Studie bereits alle Patienten ein oder mehrmals einer Botulinumtoxin-Therapie (in neun von 13 Fällen mit gutem Erfolg) unterzogen. Eine zusätzliche medikamentöse Behandlung der Dystonie wurde dahingegen nur bei drei Patienten durchgeführt.

Sekundäre Dystonieformen oder andere Grunderkrankungen, die dystone Symptome verursachen können (strukturelle Veränderungen der Basalganglien, Stoffwechselerkrankungen, medikamentös induzierte Dystonien), waren vorher differentialdiagnostisch abgeklärt worden. Dazu lag für jeden Patienten ein CT- oder MRT-Befund (nicht älter als ein Jahr) vor, der strukturelle Auffälligkeiten in der zu untersuchenden Region ausschloß. Die erhobenen Laborwerte (inklusive Kupfer in Urin und Serum, Serumcoeruloplasmin, Schilddrüsenparameter) lagen im Normbereich. Bei keinem der Patienten war jemals ein Behandlungsversuch mit zentral aktivierenden Substanzen durchgeführt worden, bei denen dystone Symptome als Nebenwirkung bekannt sind (wie z.B. Neuroleptika).

Patient	Alter	Geschl.	Dauer des SK	Betroffene Seite	Ausprägung	Typ	Schwere n. Jankovic	Durchgeführte Diagnostik	Therapie mit Botulinumtoxin	zusätzliche Therapie
B. I.	57 J	w	3,5 J	rechts	DSK	Flex.	III	1,2,3,4: o.B.	+ (++*)	Artane, Tiapridex
H.C.	28 J	m	0,75 J	rechts	ESK	Ex.	II	1,2,3,4: o.B.	-	-
G.P.	32 J	m	1 J	rechts	ESK	Flex.	II	1: Hypoplasie Vermis cerebelli inf. 3,4: o.B.	+ (0*)	Eferox
M.M.	60 J	m	8,5 J	rechts	DSK	Ex.	III	1,2,3,4: o.B.	+ (+*)	-
R.H.	56 J	w	7 J	rechts	DSK / PSK	Flex.	III	1,2,3,4: o.B.	+ (++*)	-
S.B.	37 J	w	0,5 J	rechts	ESK	Ex.	III	1.:BS-Protrusion C3/4 3,4: o.B.	+ (~*)	Artane
S.A.	34 J	w	8 J	rechts	PSK	Flex.	II	1,2,3,4: o.B.	+ (0*)	Fango/ Massage
B.W.	59 J	m	12 J	rechts >links	ESK re PSK li	Ex. bds.	III	1,2,3,4: o.B.	+ (~*)	Equilibrin, Schreibhilfe
A.W.	44 J	m	20 J	rechts	ESK	Flex.	III	1,3,4: o.B.	+ (~*)	Schreibhilfe
S.E.	42 J	m	2 J	rechts	PSK	Ex.	IV	1,3,4: o.B.	+ (+*)	-
K.R.	35 J	w	1,5 J	rechts	ESK	Flex.	III	2,4: o.B.	+ (+*)	Schreibhilfe
M.R.	41 J	w	4,5 J	rechts	DSK	Flex	II	1,3,4: o.B.	+ (+*)	-
H.U.	30 J	w	4,5 J	rechts	ESK	Ex.	III	1,2,3,4: o.B.	+ (+*)	-
R.P.	36 J	m	1,5 J	rechts	PSK	Ex.	III	1,3,4: o.B.	+ (++*)	Handschiene

**Tab. 1: Demographische und klinische Patientendaten**

w=weiblich; m=männlich

SK=Schreibkrampf; ESK=einfacher Schreibkrampf; DSK=dystoner Schreibkrampf; PSK=progredienter Schreibkrampf

Ex=Befall der Extensoren; Flex=Befall der Flexoren

1=cranielles MRT; 2=cranielles CT; 3=Elektrophysiologie; 4=Laborwerte

+ = Behandlung mit Botulinumtoxin; - = keine Behandlung mit Botulinumtoxin

(0\*)=kein Erfolg; (~\*)=mäßiger Erfolg; (+\*)=guter Erfolg; (++\*)=sehr guter Erfolg der Botulinumtoxin-Behandlung

### **2.2.2. Kontrollen**

Die Kontrollgruppe (n = 11) umfaßte fünf Frauen und sechs Männer im Alter von 27 bis 63 Jahren (Durchschnitt: 44,8 J.). Dabei handelte es sich um fünf gesunde Freiwillige und sechs Patienten, die sich wegen der Behandlung einer Lumboischalgie in stationärer Abklärung befanden (Ausschluß zentralneurologischer Erkrankungen durch klinischen Befund, Bildgebung, Elektrophysiologie und Laboruntersuchungen). Personen, die in der Vorgeschichte Medikamente eingenommen hatten, bei denen das Auftreten von neurologischen Symptomen als eine mögliche Nebenwirkung beschrieben ist, wurden von der Studie ausgeschlossen.

## **2.3. Methode**

### **2.3.1. Spektrenerhebung und Positionierung**

Die Spektroskopie wurde an einem 1,5 T Ganzkörper MR-Tomographen (Siemens Magnetom Vision, Erlangen) unter Benutzung einer zirkulär polarisierenden Standard-Kopfspule durchgeführt.

Die Positionierung der 35 Studienteilnehmer wurde so vorgenommen, daß das Isozentrum der Spule auf das Gebiet der Basalganglien ausgerichtet war. Die Voxelauswahl erfolgte mit dem geräteeigenen Lokalisationsprogramm anhand der vorher angefertigten orthogonalen Scouts (T1-gewichtete Spinecho-Sequenz, 5mm Schichtdicke, mit coronarer, sagittaler und vertikaler Schnittebene, s.a. Abb.4). Sie wurde in allen Fällen von demselben Untersucher durchgeführt, so daß Abweichungen in der Voxelfestlegung durch individuell verschiedene Auswahlkriterien durch zwei oder mehrere Personen ausgeschlossen werden können. Ein evtl. daraus resultierender systematischer Fehler hätte eine gleichgerichtete Verschiebung aller Meßergebnisse zur Folge, so daß eine Änderung der Verhältnisse zueinander nicht zu erwarten wäre.

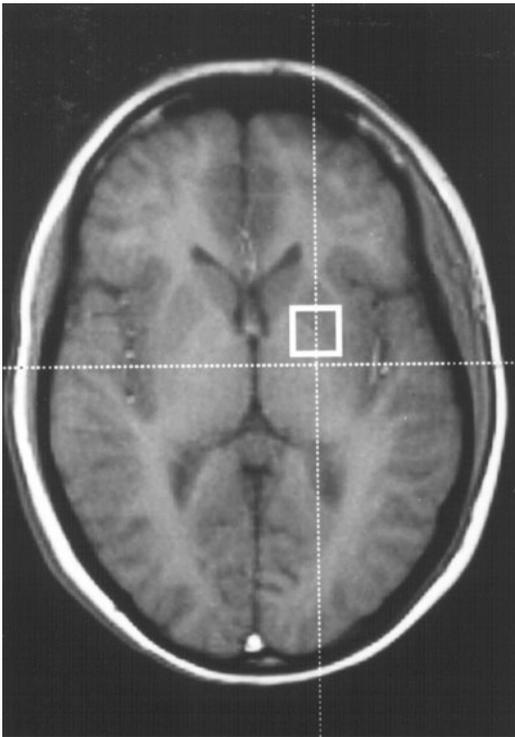
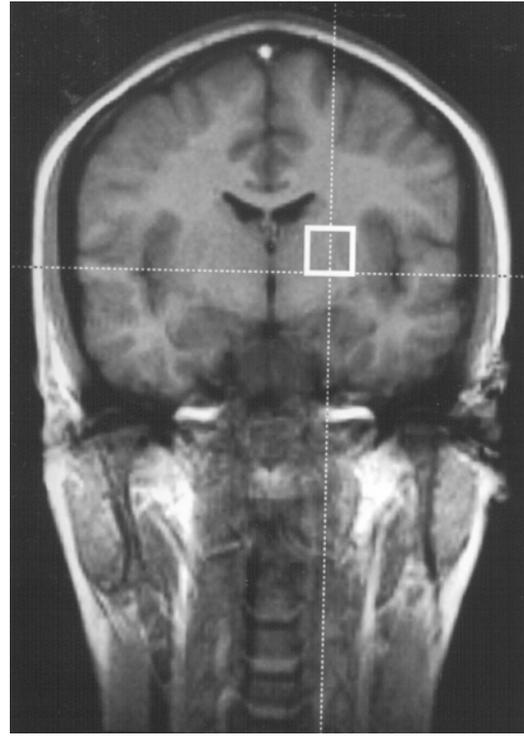
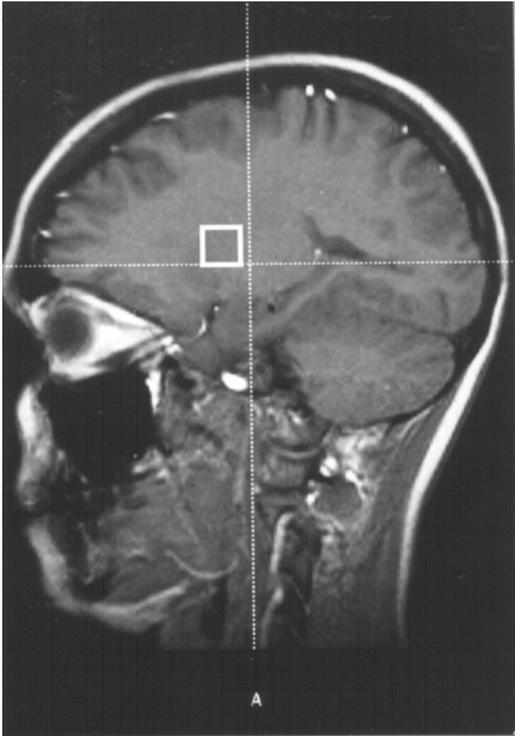
Daran schloß sich die Erstellung von Einzelvolumen-Spektren durch eine PRESS-Sequenz (Point-REsolved-Surface-coil-Spectroscopy) mit einer Repetitionszeit von 1365 ms und einer Echozeit von 135 ms an. Nach manuellem Shim des VOI (Volume of interest) wurde die Wasserunterdrückung für jedes Spektrum individuell über einen zentrierten, frequenzselektiven 90°-Puls optimiert. Die reine Meßzeit zur Erstellung eines Spektrums variierten zwischen 7,14 und 10,23 Minuten (durchschnittlich 8,71 min). Inklusive der Vorbereitungszeit lag der Zeitrahmen für die gesamte Untersuchung beider Linsenkerne zwischen 50 und 90 Minuten pro Person.

Während der laufenden Studie wurden folgende Änderungen im Meßprotokoll vorgenommen: So wurde die Voxelgröße von 2 x 2 x 2cm auf 1,5 x 1,5 x 1,5cm verkleinert, um eine möglichst exakte Voxelpositionierung zu gewährleisten.

Auch die Zahl der Anregungen wurde von ursprünglich 512 auf 256 gesenkt, nachdem in parallel durchgeführten, eigenen Versuchen festgestellt worden war, daß die sich daraus ergebende Halbierung der Meßzeit kein schlechteres Meßergebnis nach sich zieht. Die Belastung für den Patienten nimmt jedoch durch die verringerte Meßzeit ab, so daß dadurch Bewegungsartefakte vermieden werden konnten.

Um eine bestmögliche Ausschaltung von möglicherweise durch den Liquorfluß hervorgerufener Artefakte durch die Nähe zu den Foraminae Monroi zu erreichen, wurde die Messung EKG-getriggert. Dabei erfolgte die Datenerhebung 160 msec nach der R-Zacke, was dem Zeitpunkt der geringsten Liquorbewegung im Aquädukt entspricht.

Zu Beginn der Arbeit wurde auch eine CSI-Studie (chemical shift imaging) in das Testprotokoll mitaufgenommen. Aufgrund der Möglichkeit der exakteren Positionierung und sofortigen Überprüfung des Meßergebnisses besteht jedoch klare Überlegenheit der Einzelvolumen-Technik mit PRESS-Sequenzen gegenüber dem CSI. Da (im Gegensatz zur PRESS) bei der CSI-Messung die Feldhomogenität für das gesamte Meßvolumen eingestellt wird, ergibt sich eine deutlich schlechtere Homogenität im nachträglich ausgewählten Untersuchungsareal, ebenso wie eine niedrigere Signalausbeute. Daher wurden, nach einem einmaligen Versuch, keine weiteren CSI-Messungen mehr erstellt. Von einer Auswertung wurde aus oben genannten Gründen abgesehen.



**Abb. 4:** Voxelpositionierung anhand der vorher angefertigten MR-Scout-Bilder in drei orthograden Schichten.

### 2.3.2. Nachbearbeitung

Um die Integralwerte oder Peakhöhen der Einzelmetabolite zu bestimmen, bedarf es einiger mathematischer Transformationen des ursprünglichen MR-Signals: Die Nachbearbeitung der Daten umfaßte ein Zerofilling (4K), Fourier-Transformation, die Anpassung der Spektren an eine Lorentz-Kurve, sowie eine Phasen- und Basislinienkorrektur, welche nach Durchlaufen eines automatisierten, im Gerät implementierten, Protokolls nochmals manuell abgestimmt wurde.

Anschließend wurden die drei Hauptmetabolite bei langen Echozeiten N-Acetylaspartat (NAA), Cholin und Kreatin einer, ebenfalls erst automatischen, dann manuellen Integral-Anpassung (Fitting) unterworfen, um jeweils optimale, genau dem Einzelspektrum entsprechende Integrale zu erhalten. Dabei wurde die vom Computer vorgegebene Integral-Kurve bei Bedarf in Amplitude, Breite und der x-Achsenposition korrigiert. Es wurde darauf geachtet, das Konfidenzintervall des zugehörigen Frequenz-Wertes in keinem der Fälle zu überschreiten.

Da eine absolute Quantifizierung zwar wünschenswert, aber mit ungleich höherem Versuchs- und Zeitaufwand bei einer trotz alledem unbefriedigenden Ergebnisgenauigkeit verbunden ist, wurde zur Auswertung die derzeit als Standardmethode geltende Quotientenbildung zwischen den Einzelintegralen der Metabolite gewählt.

Die Integrale wurden folgendermaßen zueinander ins Verhältnis gesetzt: NAA/Cho, NAA/Cr, Cho/Cr. Da kein eindeutig identifizierbarer Laktatpeak vorhanden war, der eine Integralbestimmung ermöglichte, wurde neben einer computergesteuerten Peakfestlegung das Kurvenareal von 1,2 bis 1,45 ppm integriert (40) und anschließend das Verhältnis Lac/Cr gebildet. Alle genannten Schritte der Nachbearbeitung wurden von derselben Person nach einem standartisiertem Auswertungsprogramm durchgeführt.

## 2.4. Statistik

Die gewonnenen Datensätze wurden verschiedenen statistischen Prüfverfahren unterzogen. Je nach den Erfordernissen der Fragestellung wurde dazu ein einfacher oder gepaarter t-Test verwendet. Für beide Tests wurde statistische Signifikanz bei abweichenden Werten mit  $p < 0,05$  festgelegt.

Es wurde ein intraindividueller Vergleich zwischen der rechten und linken Basalganglienregion der Patientenspektren angestellt, um beurteilen zu können, ob es einen Unterschied der Metaboliten-Verhältnissen ipsi- und kontralateral zur klinisch betroffenen Seite gibt: Da alle der Betroffenen an einem rechtsseitigen (oder zumindest rechts betonten) Schreibkrampf litten, kann man, gemäß des gekreuzten Verlaufs der entsprechenden Bahnsysteme, von einem kontralateralen, in diesem Falle also links gelegenen bzw. betonten, Schädigungsort ausgehen. Um die daraus resultierende Seitendifferenz der Metabolitenverhältnisse nachzuweisen, wurde ein gepaarter t-Test verwendet.

Im Anschluß wurde ein Vergleich zwischen Patienten- und Probandenkollektiv durchgeführt. Dazu wurden die Verhältnisse NAA:Cho, NAA:Crea, Cho:Crea und Lac:Crea der linken und rechten Basalganglienregion einmal für die Gruppe der Patienten, einmal für die Probandengruppe zusammengefaßt. Die Werte der Patienten- und Probandengruppe wurden durch einen ungepaarten t-Test miteinander verglichen.

## 3. Ergebnisse

Für die vorliegende Studie wurden H1-MR-Spektren von 35 Personen mit Hilfe der Single-volume-Technik erhoben. Dabei wurden beidseits  $8 \text{ cm}^3$  ( $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}$ ) bzw.  $3,375 \text{ cm}^3$  ( $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}$ ) große Voxels mit dem Linsenkern als Zentrum erfaßt. Bildgebende Untersuchungsverfahren (CT, MRT), welche bei den Patienten maximal ein Jahr vor Studienbeginn angefertigt worden waren, hatten in keinem der Fälle Hinweise auf pathologische Veränderungen in diesem Gebiet ergeben.

Durch die Messung des rechten und linken Linsenkerns wurden insgesamt 70 Spektren erzeugt. Davon wurden, aufgrund einer nicht ausreichenden Bildqualität, 20 Spektren von 10 Personen von der Studie ausgeschlossen. Das entspricht einem Anteil von 28%. Die Ursachen dieser schlechten Ergebnisse waren unterschiedlicher Art: in 2 Fällen Bewegungsartefakte, einmal Überlagerungen durch Metallresonanzen nach Zahnsanierung und in sieben Fällen eine nicht ausreichende Shimqualität oder Wasserunterdrückung.

Danach verblieben Spektren von 14 Patienten und 11 Kontrollen. Durch verschiedene Änderungen der Meßparameter während der laufenden Studie ergab sich für diese beiden Hauptgruppen die Möglichkeit, den Einfluß von EKG-Triggerung, Voxelgröße und Änderung der Anzahl der Anregungen zu erfassen.

### 3.1 Änderungen von Untersuchungsparametern

#### 3.1.1. Reduktion der Voxelgröße

Die ursprünglich gewählte Voxelgröße von  $8 \text{ cm}^3$  (Kantenlänge je  $2 \text{ cm}$ ) wurde auf  $3,375 \text{ cm}^3$  (Kantenlänge je  $1,5 \text{ cm}$ ) reduziert. Damit konnte das Voxel noch exakter auf das

Putamen und Pallidum zentriert werden und so der Anteil von umgebendem Gehirngewebe und Liquor im Meßgebiet weiter reduziert werden. Eine Messung Basalganglien-typischer Metabolitenverhältnisse ohne Beeinflussung durch Nachbarregionen wurde damit ebenso gefördert wie die Ausblendung von Bewegungsartefakten durch pulssynchrone Liquorpulsationen. Eine qualitative Verschlechterung der Spektren durch das erniedrigte Signal-Rausch-Verhältnis bei dem kleineren Voxel konnte nicht beobachtet werden.

Der Vergleich der Meßergebnisse von kleinerem und größerem Voxel zeigte keine Unterschiede in den Metabolitenverhältnissen auf ( $p > 0,05$ ; Verhältnisse s.a. Tab.2-4 bzw. Abb. 5). Daher war es möglich, die Resultate der Gruppe mit  $8 \text{ cm}^3$  und  $3,375 \text{ cm}^3$  zusammenzufassen.

### **3.1.2. EKG-Triggerung**

Zeitgleich mit der Verkleinerung der Voxelgröße wurde die Messung EKG-getriggert. Ziel war die Artefakhäufigkeit und -intensität, die durch den Liquorfluß in den benachbarten Ventrikeln und Basalzisternen entstehen könnte, zu minimieren und so die Feldhomogenität zu optimieren.

Es wurden 15 Personen mit und 10 Personen ohne EKG-Triggerung untersucht. Alle EKG-getriggerten Messungen wurden in der Gruppe mit dem kleineren ( $3,375 \text{ cm}^3$ ) Voxel erhoben. Der Meßbeginn wurde 160 ms nach der R-Zacke im EKG gewählt, was dem Zeitpunkt der geringsten Liquorströmung im Aquädukt entspricht. Daraus resultierte eine in Abhängigkeit von der Herzfrequenz variierende Meßdauer (durchschnittlich 9:10 min bei einer maximalen Meßdauer von 10:23 min und minimal 7:14 min).

Mit der EKG- Triggerung wurden Shimwerte von 10 Hz FWHM des ursprünglichen Wassersignals erreicht, was im Bezug auf die vorangehenden Werte ohne EKG-Triggerung (durchschnittlich 12 Hz FWHM) nur eine geringfügige Verbesserung darstellte (s.a. Abb.6).

Evtl. wurde der positive Effekt der Triggerung durch die zeitgleich erfolgte Voxelverkleinerung und Änderung der Anregungszahl aufgehoben. Wahrscheinlicher ist

es aber, daß die EKG-Triggerung nicht ausreicht, um Magnetfeldstörungen, die z.B. durch den Liquorfluß hervorgerufen werden, in ausreichendem Maße zu kompensieren.

### **3.1.3. Änderung der Meßdauer**

Die Zahl der Anregungen wurde von ursprünglich 512 auf 256 gesenkt. Damit wurde die Meßzeit von ursprünglich 12,55 Minuten auf die Hälfte reduziert. Durch die Verkürzung der Meßzeit sank auch die durch die Liegezeit verursachte körperliche Anspannung durch die Immobilisierung des Patienten und der Störfaktor Bewegung wurde reduziert. Als Folge erhoffte man sich eine Abnahme der durch die Bewegungen der Testpersonen verursachten Artefakte.

Da jedoch gleichzeitig mit der Senkung der Anregungszahl auch die EKG- Triggerung eingeführt wurde, erhöhte sich die Meßzeit (im Vergleich zur automatischen Datenerhebung) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz wieder leicht. Die ursprünglich benötigte Zeit von 12,55 Minuten bei der Datenerhebung mit 512 Anregungen wurde jedoch nie erreicht, durchschnittlich wurden 9:10 min an reiner Meßzeit benötigt (maximale Meßdauer bei 256 Anregungen und EKG-Triggerung: 10:23 min, minimale MD: 7:14 min). Einen Vergleich zwischen einem Spektrum mit 512 und einem Spektrum mit 256 Anregungen bietet Abb. 7. Es ließen sich keine qualitativen Unterschiede zwischen den beiden Spektren feststellen.

Patienten - Durchschnittswerte										
cm <sup>3</sup>	NAA: CR		NAA:CHO		CHO: CR		LAC:CR (s)		LAC:CR (p)	
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
3,375	1,37	1,45	2,65	2,63	0,56	0,60	0,01	-0,01	0,05	0,04
8	1,2	1,28	2,08	1,64	0,63	0,83	0,03	-0,02	0,02	0,04

Tab. 2: Vergleich der Metaboliten-Verhältnisse des rechten bzw. linken Linsenkerns der Dystonie-Patienten bei Änderung der Voxelgröße von 8 cm<sup>3</sup> auf 3,375 cm<sup>3</sup>.  
(s=signal; p=peak, s.a. Kap.4.2.2.)

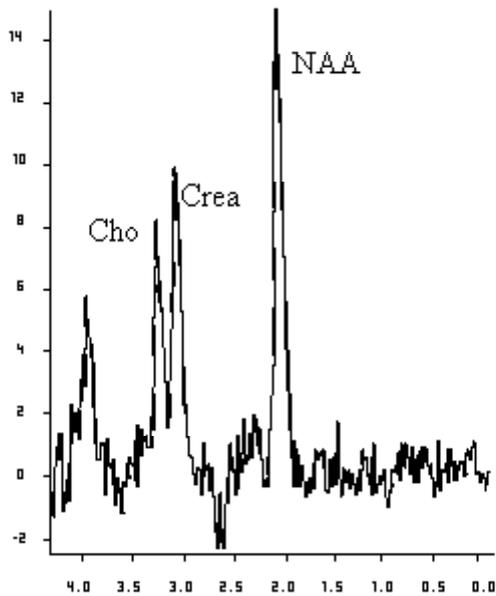
Probanden – Durchschnittswerte										
cm <sup>3</sup>	NAA: CR		NAA:CHO		CHO: CR		LAC:CR (s)		LAC:CR (p)	
	re	li	re	li	Re	li	re	li	re	li
3,375	1,33	1,25	1,82	2,21	0,75	0,60	-0,01	-0,02	0,07	0,04
8	1,35	1,46	2,35	2,05	0,59	0,72	-0,01	-0,04	0,03	0,06

Tab. 3: Vergleich der Metaboliten-Verhältnisse des rechten bzw. linken Linsenkerns der Kontrollgruppe bei Änderung der Voxelgröße von 8 cm<sup>3</sup> auf 3,375 cm<sup>3</sup>.

Durchschnittswerte - Zusammenfassung der beiden Voxelgrößen										
	Patienten					Probanden				
	NAA: CR	NAA: CHO	CHO: CR	LAC: CR -s	LAC: CR -p	NAA: CR	NAA: CHO	CHO: CR	LAC: CR -s	LAC: CR -p
re	1,31	2,47	0,58	0,01	0,04	1,34	2,01	0,69	-0,01	0,05
li	1,39	2,28	0,69	-0,01	0,04	1,33	2,15	0,64	-0,03	0,05

Tab. 4: Zusammenfassung der Werte des 3,375 cm<sup>3</sup> großen Voxels mit den Werten des 8 cm<sup>3</sup> großen Voxels bei Patienten und Probanden.

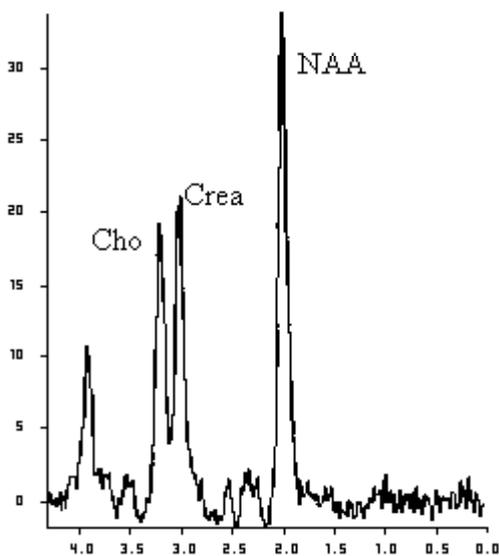
AS L



a: Spektrum,  
1,5 x 1,5 x 1,5 cm

NAA:Crea=1,65  
NAA:Cho=2,15  
Cho:Crea=0,77

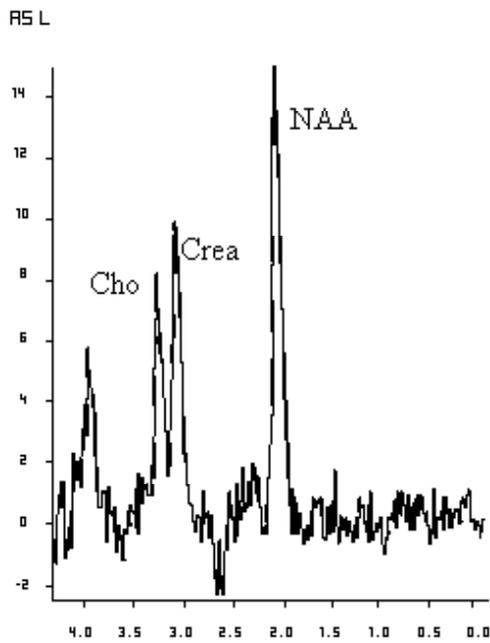
WM L



b: Spektrum,  
2 x 2 x 2 cm

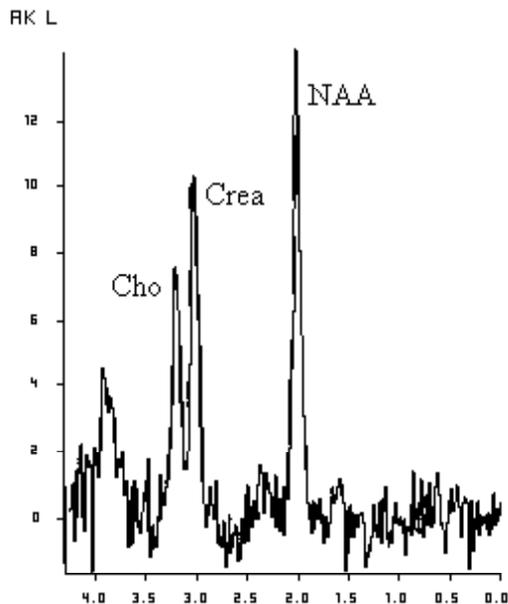
NAA:Crea=1,57  
NAA:Cho=1,95  
Cho:Crea=0,80

**Abb.5: Vergleich zweier Spektren mit unterschiedlichen Voxelgrößen:** a: 1,5 x 1,5 x 1,5 cm; b: 2 x 2 x 2 cm; NAA=N-Acetylaspartat; Cho=Cholin; Crea=Kreatin  
Bei etwas schlechterem Signal-Rausch-Verhältnis des kleineren Voxels bieten beide Spektren qualitativ gute Ergebnisse ohne signifikante Abweichungen in den berechneten Metabolitenverhältnissen. Daher war es möglich, die Verhältnisse beider Voxelgrößen zu einer Gruppe zusammenzufassen.



a: keine EKG-Triggerung

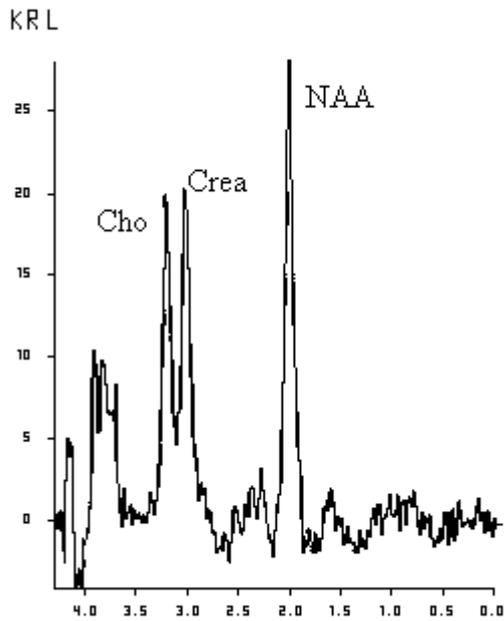
NAA:Crea=1,65  
 NAA:Cho=2,15  
 Cho:Crea=0,77



b: EKG- getriggert

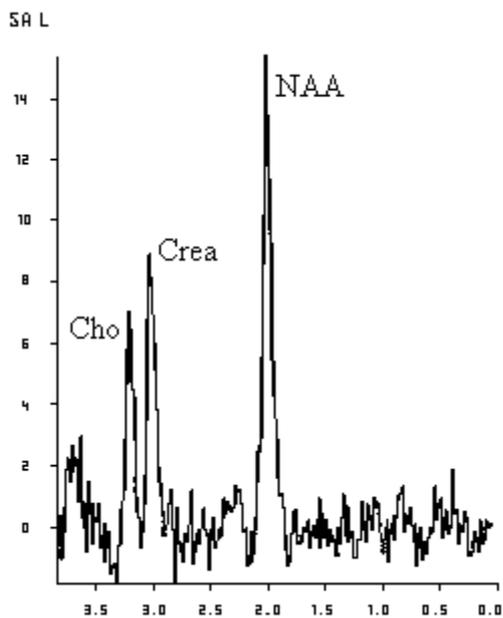
NAA:Crea=1,28  
 NAA:Cho=1,85  
 Cho:Crea=0,69

**Abb.6: Vergleich zweier Spektren: a: ohne EKG- Triggerung; b: mit EKG-Triggerung.** Die Messung erfolgte 160 msec nach der R- Zacke des EKG's, was dem Zeitpunkt der geringsten Liquorfluktuation entspricht. Damit sollte die Störanfälligkeit durch Liquorbewegungen reduziert und so eine höhere Spektrenqualität erreicht werden. Die durchgeführten Messungen ergaben jedoch keine Qualitätssteigerung im Vergleich zu den Voruntersuchungen. (NAA=N-Acetylaspartat; Cho=Cholin; Crea=Kreatin)



a: Messung mit  
512 Anregungen

NAA:Crea=1,20  
NAA:Cho=2,05  
Cho:Crea=0,59



b: Messung mit  
256 Anregungen

NAA:Crea=1,56  
NAA:Cho=2,87  
Cho:Crea=0,54

**Abb.7: Vergleich zweier Messungen mit unterschiedlicher Anregungszahl:**

a: 512 Anregungen; b: 256 Anregungen. (NAA=N-Acetylsparat; Crea=Kreatin; Cho=Cholin). Trotz der reduzierten Zahl der Anregungen konnte keine Verschlechterung der Spektren verzeichnet werden.

## 3.2. Patienten und Kontrollen

### 3.2.1. Metabolitenratios mit NAA, Kreatin und Cholin

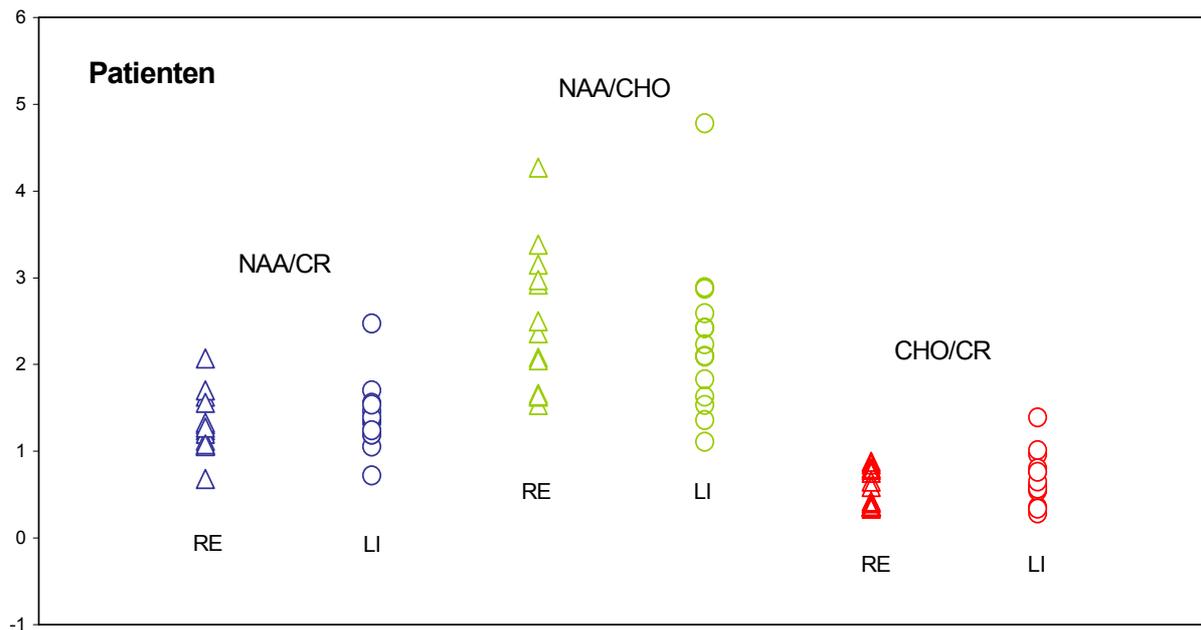
#### *Schreibkrampf*

Für die Gruppe der Schreibkrampf-Patienten ergaben sich bei einer Voxelgröße von 3,375 cm<sup>3</sup> folgende Ergebnisse: rechts (ipsilateral) NAA:Cr = 1,37; NAA:Cho = 2,65; Cho:Cr = 0,56. Links (kontralateral) NAA:Cr = 1,45; NAA:Cho = 2,63 und Cho:Cr = 0,60.

Im Vergleich dazu die Verhältnisse der Meßreihe mit 8 cm<sup>3</sup>: Rechts (ipsilateral) NAA:Cr = 1,2; NAA:Cho = 2,08 und Cho:Cr = 0,63 und links (kontralateral) NAA:Cr = 1,28; NAA:Cho = 1,64 und Cho:Cr = 0,83.

Die Gegenüberstellung des größeren (8cm<sup>3</sup>) und des kleineren (3,375 cm<sup>3</sup>) Voxels zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ), so daß für die weiterführenden Untersuchungen die beiden Gruppen zusammengefaßt wurden: rechts: NAA:Cr = 1,31; NAA:Cho = 2,47 und Cho:Cr = 0,58 bzw. links: NAA:Cr = 1,39; NAA:Cho = 2,28 und Cho:Cr = 0,69.

Der daraufhin angestellte intraindividuelle Seitenvergleich zwischen linken und rechten Linsenkern der Patientengruppe mittels eines gepaarten t-Tests ergab weder für NAA:Cr noch für NAA:Cho oder Cho:Cr eine statistisch signifikante Differenz ( $p > 0,05$ , s.a. Abb.8).



**Abb. 8:** Gegenüberstellung der Verhältnisse von NAA/CR, NAA/CHO und CHO/CR des rechten und linken Linsenkerns der Patientengruppe. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Abweichungen zwischen der betroffenen Seite und dem kontralateralem Linsenkern ( $p > 0,05$ ).

### Kontrollen

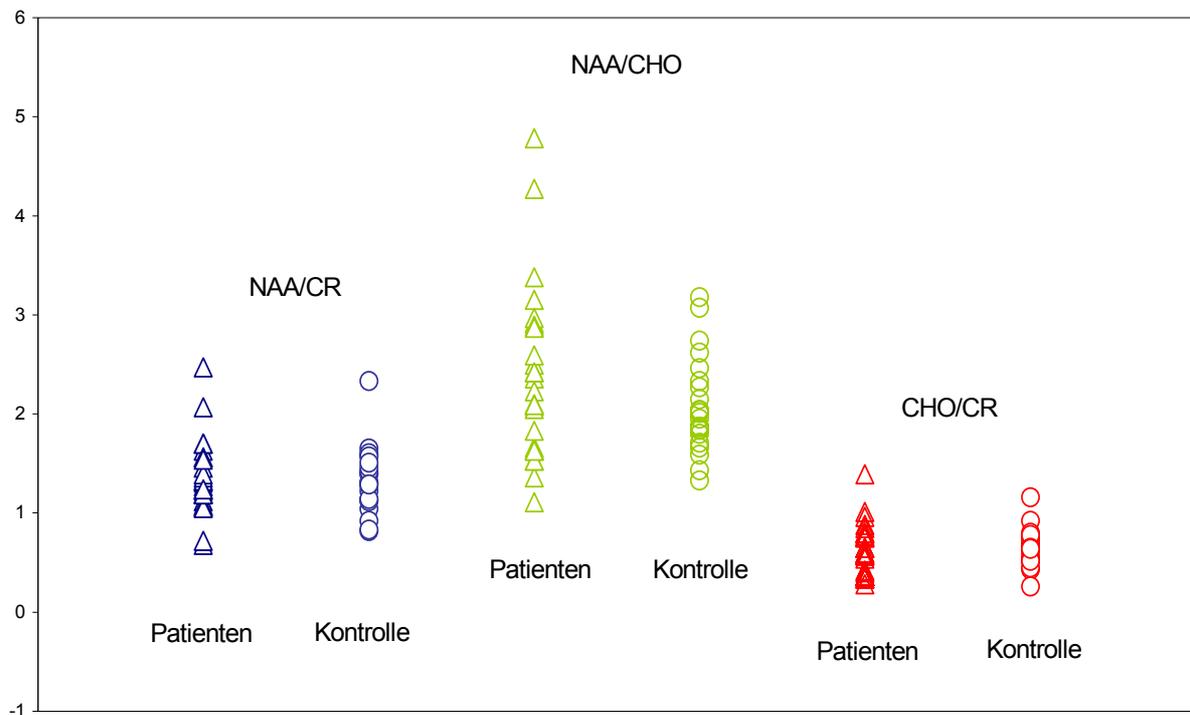
Bei der Kontrollgruppe betragen die Integrale des NAA-, Kreatin- und Cholin-Peaks bei einer Voxelgröße von  $3,375 \text{ cm}^3$  rechts für NAA:Cr = 1,33; für NAA:Cho = 1,82 und für Cho:Cr = 0,75. Links belief sich der Wert für NAA:Cr auf 1,25; NAA:Cho = 2,21 und Cho:Cr = 0,60.

Dem entsprachen bei einer Voxelgröße von  $8 \text{ cm}^3$  folgende Werte: rechts: NAA:Cr = 1,35; NAA:Cho = 2,35; Cho:Cr = 0,59 und links: NAA:Cr = 1,46; NAA:Cho = 2,05 und Cho:Cr = 0,72.

Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten der beiden Voxelgrößen gefunden werden ( $p > 0,05$ ), so daß sie zu einer Gruppe zusammengefaßt wurden. Daraus ergaben sich die folgenden Verhältnisse: rechts:

NAA:Cr = 1,34; NAA:Cho = 2,01 und Cho:Cr = 0,69. Links: NAA:Cr = 1,33; NAA:Cho = 2,15 und Cho:Cr = 0,64.

Im Anschluß wurden die Verhältnisse von NAA:Cr, NAA:Cho und Cho:Cr der Basalganglienregion der Patientengruppe mit den entsprechenden Werten aus der Basalganglienregion der Kontrollgruppe mit Hilfe eines ungepaarten t-Tests verglichen. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Verhältnissen der beiden Gruppen aufgezeigt werden ( $p > 0,05$ , s.a. Abb.9).



**Abb.9:** Vergleich der Verhältnisse von NAA/CR; NAA/CHO und CHO/CR der Patienten- und der Probandengruppe. Es ergibt sich keine statistisch signifikante Abweichung zwischen den beiden Gruppen ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2. Laktat

Bei der Auswertung des Laktat-Peaks wurden zwei unterschiedliche Methoden zur Bestimmung des Laktat-Wertes angewandt: einerseits wurde das von der Peak-Fit-Routine des MR-internen Auswerteprotokolls als wahrscheinlicher Laktatpeak identifizierte Areal integriert (entsprechend den mit „s“ für Signal gekennzeichneten Werten), andererseits wurde ein festgelegtes Gebiet von 1,2 bis 1,45 ppm (mit der Bezeichnung „p“) integriert, auch wenn sich in dieser Region primär kein eindeutiger Peak aus dem Rauschen abhob (40). Die so erzielten Größen wurden anschließend mit Kreatin ins Verhältnis gesetzt (48).

Dabei ergaben sich für die Patienten folgende Werte: für das kleinere Voxel: Lac:Cr(s) = 0,039 rechts und 0,047 links und Lac:Cr(p) = 0,048 rechts und 0,036 links.

Die Werte bei dem größeren Voxel beliefen sich auf Lac:Cr (s) = 0,022 rechts und 0,032 links bzw. auf Lac:Cr (p) = 0,020 rechts und 0,043 links.

Bei den Kontrollen wurden für das kleinere Voxel die Werte Lac:Cr(s) = 0,052 rechts und 0,024 links bzw. Lac:Cr (p) = 0,060 rechts und 0,035 links ermittelt.

Die Verhältnisse des größeren Voxels ergaben die Werte Lac:Cr(s) = 0,019 rechts und 0,042 links bzw. Lac:Cr(p) = 0,031 rechts und 0,061 links.

Beim anschließenden Vergleich der Verhältnisse von Lac:Cr des größeren und kleineren Voxels konnte innerhalb der Patientengruppe keine statistisch signifikante Differenz zwischen dem zur Dystonie ipsilateralen (rechten) und dem kontralateralen (linken) Linsenkern festgestellt werden ( $p > 0,05$ ). Daher wurden die Verhältnisse des größeren und kleineren Voxels zu einer Gruppe zusammengefaßt: Lac:Cr(s) rechts 0,033 und links 0,042; Lac:Cr(p) rechts 0,038 und links 0,039.

Auch innerhalb der Kontrollgruppe ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem größeren und dem kleineren Voxel ( $p > 0,05$ ). Daher wurden auch hier diese beiden Gruppen zusammengefaßt: Lac:Cr(s) rechts = 0,039, links = 0,031 und Lac:Cr (p) = 0,048 rechts und 0,045 links.

Die so entstandene Patienten- und Kontrollgruppe wurde im Anschluß ebenfalls miteinander verglichen. Eine statistisch signifikante Differenz konnte nicht gefunden werden ( $p > 0,05$ ).



## **4. Diskussion**

### **Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchung beim primären dystonen Schreibkrampf und ihre Interpretation**

Verschiedene Modelle zur Pathogenese von Dystonien werden diskutiert. Dazu liegen Untersuchungen aus den Bereichen Histopathologie, Neurochemie bzw. –physiologie und bildgebende Verfahren (MRT, Sonographie) vor. Einzelne Studien ergaben Hinweise auf Nervenzelluntergänge, eine gestörte oxidative Phosphorylierung oder auf veränderte Konzentrationen von Neurotransmittern wie Serotonin und Dopamin. Die Ergebnisse sind jedoch inhomogen, so daß der Dystonie-auslösende Schädigungsmechanismus bis heute nicht endgültig geklärt werden konnte. Durch die Spektroskopie bietet sich eine neue Möglichkeit, Veränderungen des Linsenkerns, insbesondere Zelluntergang und Gliose, zu untersuchen.

Bei der spektroskopischen Untersuchung anderer neurologischer Krankheitsbilder ist es bereits gelungen, bestimmte pathologische Spektroskopie-Muster zu erarbeiten: so kann sich z.B. eine Störung in der oxidativen Phosphorylierung, wie sie auch bei M. Parkinson oder bei MELAS diskutiert wird, in einem Anstieg des Laktatpeaks widerspiegeln (9,13). Ebenso kann ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch (bei Tumor, Epilepsie oder stimulatorischen Reizen: 10,29,43,58,73) zu spektroskopisch erhöhten Laktatwerten führen. Abnahmen in der Konzentration von NAA stehen hingegen für Neuronenverlust, in Kombination mit einem Anstieg des Cholins legt der Befund eine Gliose nahe (so bei M. Huntington und MSA: 18,40). Einen kurzen Einblick in spektroskopische Veränderungen, die bei neurologischen Erkrankungen auftreten können, liefert Tab. 5.

Diese Veränderungen im Verhältnis von NAA, Cholin und Kreatin sind wichtig bei der Differentialdiagnose klinisch ähnlicher Krankheitsbilder: durch entsprechende Spektroskopie-Befunde kann hier eine weitere Eingrenzung erfolgen. Auch wenn in CT- oder MRT-Untersuchungen keine fokalen morphologischen Veränderungen zu erkennen

sind, kann die Spektroskopie wertvolle Zusatzinformationen liefern, da sie über den optischen Eindruck hinaus die Möglichkeit bietet, metabolische Veränderungen des untersuchten Gewebes aufzudecken (wichtig z.B. bei der Suche nach epileptogenen Foci, die sich der Bildgebung entziehen; s. 10,44).

Während bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen (insbesondere auch Basalganglienerkrankungen wie MSA oder Chorea Huntington) Veränderungen im Protonenspektrum nachgewiesen werden konnten, liegen bei der Dystonie offenbar Normalbefunde vor. Die vorliegende Untersuchung zeigte, daß Schreibkrampf-Patienten keine von der Kontrollgruppe abweichenden Ergebnisse in der Protonenspektroskopie bieten: zwischen den Integralwerten der untersuchten Patienten- und Probandengruppe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Patienten: NAA/Crea=  $1,3 \pm 0,37$ ; NAA/Cho=  $2,23 \pm 1,65$ ; Cho/Crea=  $0,64 \pm 0,26$ ; Lac/Crea=  $0,038 \pm 0,03$ ; Probanden: NAA/Crea=  $1,33 \pm 0,33$ ; NAA/Cho=  $1,98 \pm 0,80$ ; Cho/Crea=  $0,66 \pm 0,19$ ; Lac/Crea=  $0,036 \pm 0,025$ ;  $p > 0,05$ ).

Auch der intraindividuelle Vergleich innerhalb der Patientengruppe zwischen der Seite des Dystonie-generierenden Linsenkerns und dem korrespondierenden kontralateralen Areal ergab keine Seitendifferenz (ipsilateral: NAA/Crea=  $1,38 \pm 0,39$ ; NAA/Cho=  $2,42 \pm 0,90$ ; Cho/Crea=  $0,65 \pm 0,28$ ; Lac/Crea=  $0,030 \pm 0,026$ ; kontralateral: NAA/Crea=  $1,32 \pm 0,34$ ; NAA/Cho=  $2,32 \pm 0,23$ ; Cho/Crea=  $0,63 \pm 0,23$ ; Lac/Crea=  $0,043 \pm 0,032$ ;  $p > 0,05$ ).

Im Folgenden soll daher die Bedeutung dieses Normalbefundes in der Spektroskopie des primären Schreibkrampfs für die Pathogenese der Dystonien diskutiert werden.

Erkrankung	Ursache der Metabolitenveränderung	NAA	Cr	Cho	Lac
<b>Neuronenzerstörung (experimentell)</b> (32)		↓↓			
<b>Komplex I-Inhibition (experimentell)</b> (53)					↑
<b>Motorische/ optische/ akustische Stimulation</b> (43,58,73)					↑(kontralat.)
<b>M. Leigh</b> (19)	Störung d. Atmungskette ⇒ Azidose, Nekrose, Ödem	↓			↑
<b>C. Huntington</b> (40)	Defekt d. oxidativen Phosphorylierung	↓		↑↑	↑(anfangs)
<b>MELAS</b> (13)	Mitochondrialer Defekt				↑
<b>M. Parkinson</b> (9)	Complex I-Inhibition als möglicher Kofaktor	(↑)			↑
<b>Demyelinisierung bei Störung d. Energiestoffwechsels*</b> (30)		↓		↓	
<b>M. Canavan</b> (5)	spongiöse Degeneration : Demyelinisierung, Vakuolenbildung, NAA-Abbau ↓	↑		↓↓	
<b>Multisystematrophie</b> (18)	Zellverlust durch Degeneration, evtl. Bildung cytotoxischer Radikale durch Eiseneinlagerung; Gliose	↓		↓	
<b>M. Alexander</b> (30)	Astrozytendefekt	↓			↑
<b>Epilepsie</b> (10)	akut: anaerobe Glykolyse ↑ chronisch: Zellverlust, Atrophie mit reaktiver Liquor ↑	↓ (chron)			↑ (im Anfall)
<b>Hirntumor</b> (29)	Tumorproliferation, Verdrängung gesunden Gewebes	↓		↑	↑
<b>Ödem</b> (25)	Ischämie, Hypoxie				↑
<b>Infarkt</b> (25)	Ischämie/ Hypoxie, Zelltod	↓		(↓)	↑

**Tabelle 5:** Spektroskopiebefunde bei neurologischen Erkrankungen

Legende: ↓: Konzentrationsabnahme; ↑: Konzentrationszunahme

\*: beschrieben bei neuroaxonale Dystrophie, Mucopolysaccharidose II, M.Schilder, M. Cockayne, Leukodystrophie

## **4.1. Beeinflussung des Ergebnisses durch Voxelgröße, Shimbarkeit und EKG-Triggerung**

### **4.1.1. Voxelgröße**

Die Konzentrationen der durch die Protonenspektroskopie erfaßten Hauptmetabolite NAA, Cholin und Kreatin weisen im Gehirn regionale Unterschiede auf. So sind NAA und Kreatin in der grauen Substanz höher als in der weißen Substanz konzentriert, während es sich bei Cholin umgekehrt verhält (26). Daher muß der Spektreneherbung eine optimale Anpassung der Voxelgröße auf das gewünschte Untersuchungsgebiet und eine exakte Positionierung des Voxels vorausgehen, um während der Messung nur einen möglichst geringen Anteil von benachbarten, evtl. anders zusammengesetzten Gewebes mitzuerfassen.

In unserer Studie erfolgte die Positionierung unter Sichtkontrolle über Scouts in drei orthogonalen Ebenen, mit dem Linsenkern als Zentrum. Dadurch und durch die geringe Voxelgröße von 2 x 2 x 2 bzw. 1,5 x 1,5 x 1,5 cm ist davon auszugehen, daß das gewünschte Meßgebiet, also die Basalganglien, so exakt wie möglich erfaßt wurden.

Zwischen den Metabolitenverhältnissen des kleineren und größeren Voxels konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden, so daß beide Größen zu einer Gruppe zusammengefaßt werden konnten. Es ist daher wahrscheinlich, daß auch das größere Voxel exakt im Linsenkern positioniert war, bzw. daß evtl. miterfaßtes Nachbargewebe keine oder höchstens eine gering vom Linsenkern abweichende Metabolitenzusammensetzung aufweist. Umgekehrt hätte eine statistisch signifikante Änderung in den Metabolitenverhältnissen des kleinen gegenüber des größeren Voxels bedeutet, daß eine Veränderung im Linsenkern durch das kleinere Voxel noch darzustellen ist, während sich die Veränderung im größeren Voxel (durch den höheren Anteil unveränderten aber mitgemessenen Gewebes) dem Nachweis entzieht.

#### **4.1.2. Shimbarkeit**

Neben exakter Positionierung und kleinen Voxelgrößen ist auch ein möglichst homogenes Magnetfeld für eine gute Untersuchungsqualität unerlässlich. Mit Hilfe des Shims sollen evtl. bestehende Magnetfeldinhomogenitäten durch einen zusätzlichen Gradientenpuls möglichst minimiert werden. Gerade im Gebiet der Basalganglien wird jedoch immer wieder über schlechte Shimbarkeit berichtet (s.a. 40).

Zum Teil ist dafür der hohe Eisenanteil verantwortlich, der sich neben der Substantia nigra und dem Nucleus ruber auch im Pallidum findet (23). Durch den paramagnetischen Effekt des Eisens kann es zu einer Verkürzung der T2-Zeiten und damit zu verbreiterten Spektrallinien auf Grund von Magnetfeldinhomogenitäten kommen (16). Ebenso möglich ist aber eine Überlagerung durch Metallartefakte aus der Mundhöhle, z. B. als Folge von zahnärztlichen Behandlungsmaßnahmen.

#### **4.1.3. EKG-Triggerung**

Pulsationen, wie sie durch Liquor oder Blut erzeugt werden, führen zu Artefakten und damit zu Inhomogenitäten im Magnetfeld, woraus sich wiederum eine schlechte Shimbarkeit des entsprechenden Gebiets ergibt. Die EKG-Triggerung sollte also Artefakte, die durch Liquorpulsationen im Bereich des Linsenkerns entstehen, reduzieren und so die Spektrenqualität weiter anheben. Es konnte jedoch nur eine geringfügige Verbesserung des Shims durch die EKG-Triggerung erzielt werden, ein Einfluß auf die Qualität der Spektren wurde nicht verzeichnet.

Zeitgleich mit der Einführung der EKG-Triggerung wurde auch die Voxelgröße und die Anzahl der Anregungen verändert. Dieses könnte theoretisch zu einer Verschlechterung der Spektrenqualität führen. Die gleichzeitig durchgeführte EKG-Triggerung könnte diesen negativen Effekt aufgehoben haben, so daß die ursprünglich erzielte Qualität erhalten blieb.

## **4.2. Veränderungen im Verhältnis von NAA: Cr**

Eine Änderung im Verhältnis von NAA:Cr spricht für eine neuronale Störung. Dabei ist neben dem Zelltod auch eine neuronale Dysfunktion als mögliche Ursache in Betracht zu ziehen.

### **4.2.1. Befunde bei anderen Basalganglien-Erkrankungen**

Verschiedene Schädigungsmechanismen können zu neuronalen Defiziten und somit zu erniedrigten Integralwerten für NAA führen:

Bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA), besonders bei der striatonigralen Variante, zeigen das Putamen und auch der Globus pallidus signifikant erniedrigte Werte des NAA- und Cholinpeaks (18). Als Ursache nimmt man eine Degeneration von Neuronen im Striatum an. Go et al. (29) und auch andere Autoren beschreiben bei verschiedenen Hirntumoren (Gliome, verschiedengradige Astrozytome, Oligodendrogliome) einen Rückgang des NAA:Cr-Verhältnisses, zusammen mit erhöhtem Cholin und Laktat (12,24,27,47). Neben dem Untergang von Gewebe wird hierfür v.a. eine Dysfunktion der Neurone verantwortlich gemacht. Bei Chorea Huntington-Patienten wird ebenfalls eine Reduktion des Verhältnisses von NAA und Kreatin bei gleichzeitig erhöhten Cholin-Werten beschrieben (3,8,25,40). Auslösend dabei ist ein struktureller Defekt des Energiestoffwechsels, der durch die erhöhte Zahl von CAG-Tripplsets auf Chromosom 4 entsteht. Der oft beobachtete Anstieg von Cholin bei verminderten NAA:Cr-Werten kann Ausdruck einer reaktiven Gliose oder neoplastischer Glioproliferation sein.

### **4.2.2. Histologische Befunde bei der Dystonie**

Auch bei der Dystonie wird das Auftreten von Neuronenverlust oder -dysfunktion mit begleitender Gliose diskutiert. Histopathologische Befunde von Dystonie-Patienten liegen nur in wenigen Fällen vor und ergeben dabei uneinheitliche Ergebnisse. Während in

einigen Berichten Normalbefunde mitgeteilt werden, wurden auch Zeichen von Zelluntergang und reaktiver Gliose im Bereich des Linsenkerns (28,78) beschrieben. Diese von einander abweichenden Resultate sind u.U. auf das inhomogene Patientengut zurückzuführen, das sich aus den verschiedensten klinischen Manifestationsarten der Dystonie zusammensetzte.

Während bei histologischen Untersuchungen die Gewebezusammensetzung eines Präparats *in vitro* genau analysiert wird, ist die Spektroskopie die einzige Methode die es ermöglicht, auch *in vivo* Aufschluß über die Konzentration bestimmter Metabolite oder Zellbestandteile in einem Gewebe zu gewinnen. In der vorliegenden Arbeit wurde darauf geachtet, eine homogene Patientengruppe zusammenzustellen, die nur Patienten mit einer primären, fokalen Dystonie im Sinne eines primären Schreibkrampfs umfaßte. Dadurch sollte ein Kollektiv mit einer möglichst einheitlichen Pathophysiologie geschaffen werden und Bewegungsartefakte, wie sie bei kraniozervikalen oder generalisiertern Dystonieformen in erhöhtem Maße zu befürchten waren, möglichst vermieden werden.

Es konnten jedoch weder in der MRT noch in der Spektroskopie auffällige Befunde bei dem untersuchten Patientenkollektiv festgestellt werden. Das Fehlen von NAA-Veränderungen in der Spektroskopie muß als Ausdruck einer weitgehend intakten Neuronenzahl und -struktur interpretiert werden. Damit kann eine wesentliche Degeneration von Neuronen im Linsenkern von Handdystonie-Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

#### **4.2.3. Befunde der transkraniellen Sonographie bei Dystonie**

Auch die sonographisch festgestellten Hyperechogenitäten im Bereich der Basalganglien gaben Hinweis auf eine Gliose, bzw. auf Schwermetalleinlagerungen (50). Bei generalisierten Dystonien fanden sich dabei größere, beidseitige Hyperechogenitäten, während fokale Dystonien zu kleineren einseitigen Läsionen neigten. 65% der an einer Dystonie der oberen Extremität leidenden Patienten wiesen Hyperechogenitäten im kontralateralem Nucleus lentiformis auf. Angesichts der unauffälligen MRS-Befunde sind die Veränderungen, die zu den beschriebenen Sonographie-Befunden geführt haben, daher eher nicht auf gliotische Veränderungen zurückzuführen, sondern sind mit der Annahme

von Schwermetalleinlagerungen (z.B. Kupfer) oder anderen, noch unbekanntem interzellulären Substanzen zu vereinbaren (50). Dabei ist es denkbar, daß diese Substanzen entweder kein in der Protonenspektroskopie meßbares Signal ergeben oder auf Grund ihrer molekularen Konfiguration zwar signalgebend sind, aber keinen eindeutigen Peak erzeugen (z.B. durch Überlagerungen durch anderer Metabolite).

#### **4.2.4. Veränderungen von Neurotransmittern bei der Dystonie**

Neben der Möglichkeit einer Neuronendegeneration ist die Annahme einer nur geringgradigen Veränderung der Zellstruktur oder eine Zerstörung nur weniger Neurone, die unterhalb der Sensitivität der Spektroskopie liegt, eine denkbare Alternative. Als Ursache für einen solchen Defekt, der einerseits bestimmte Vorgänge des Zellstoffwechsels empfindlich stört, andererseits aber das Überleben der Zelle ermöglicht, käme z.B. ein Ungleichgewicht physiologischer Transmitter in Frage. Ein Ansatz, der in diese Richtung weist, ist die bei Dystonien beschriebene Abnahme in der Konzentration von Dopamin und Serotonin (36,77), aber auch andere Neurotransmitter könnten betroffen sein. Wahrscheinlicher als eine Störung im Bereich der Überträgerstoffe erscheint jedoch die Annahme einer primär oder sekundär gestörten oxidativen Phosphorylierung bzw. die Einlagerung von Schwermetallen mit sekundärer Gewebs- oder Rezeptorschädigung.

#### **4.2.5. Fokale Gliose als Ursache der Handdystonie**

Nimmt man an, daß die Gliose nicht diffus, sondern in lokalen Foci angeordnet ist, so wäre es denkbar, daß sie außerhalb des gewählten Voxels zu liegen käme oder ihm nur randständig anläge und damit nicht oder nur teilweise von der Messung erfaßt würde. Der dann gemessene Wert wäre demnach nur ein Bruchteil des eigentlichen Befundes, was zu unauffälligen Ergebnissen im Vergleich zum Gesunden führen könnte. Auch eine unauffällige Bildgebung in der MRT oder CT kann solche fokalen Läsionen nicht völlig ausschließen.

#### **4.2.6. Ausblicke für zukünftige Untersuchungen**

Es ist nicht auszuschliessen, daß die gewählte fokale Dystonieform nur zu geringgradigen Veränderungen bzgl. der Metabolitenkonzentration führt und daher die Sensitivität der Spektroskopie nicht ausreicht, diese Veränderungen auch zuverlässig zu erfassen. Durch eine höhere Magnetfeldstärke kann das Signal-Rausch-Verhältnis der Untersuchung verbessert werden. Dadurch wäre eine Untersuchung mit einer besseren Orts- bzw. spektralen Auflösung möglich, die u.U. bisher verborgene Veränderungen deutlich machen würde. Auch ist es möglich, daß die Zahl der Patienten zu gering war, um signifikante Konzentrationsunterschiede nachzuweisen und größere Patientengruppen zu davon abweichenden Ergebnissen führen würden. Vielleicht können auch veränderte Parametern (z.B. anderen Echozeiten) oder eine Untersuchung mit Hilfe der Phosphor-Spektroskopie weiteren Aufschluß geben.

Auch sollte eine spektroskopische Untersuchung von Patienten mit generalisierter Dystonie erfolgen, da (entsprechend den Befunden bei der transkraniellen Sonographie) bei dieser Gruppe die ausgeprägtesten Veränderungen zu erwarten sind. Allerdings ist hier im Vergleich zu den Handdystonien mit einer schlechteren spektroskopischen Untersuchungsqualität zu rechnen, da die Schwere des Krankheitsbilds eine hohe Anzahl von Bewegungsartefakten mit sich bringen dürfte.

### **4.3. Veränderungen im Verhältnis Laktat:Creatin**

Unter Ruhebedingungen liegt intrazerebral nur eine sehr niedrige Laktat-Konzentration vor: Bei physiologischen Werten ist der Laktat-Peak dadurch in den meisten Fällen nicht eindeutig vom Grundrauschen abgrenzbar und bleibt unter der Darstellungsgrenze der Spektroskopie. Umgekehrt ist ein meßbarer Laktat-Peak als Zeichen eines Laktatanstiegs sehr verdächtig auf das Vorliegen eines pathologischen Prozeß.

Ursächlich für einen Laktat-Anstieg sind zwei grundsätzliche Mechanismen: eine gestörte oxidative Energiegewinnung und ein erhöhter Energiebedarf, welcher mit einer gesteigerten anaeroben Glykolyse einhergeht.

#### **4.3.1. Beispiele für Zustände, die mit einer Laktaterhöhung einhergehen**

Verschiedene externe Reize, wie Fingerbewegungen oder optische bzw. akustische Stimuli, sind in der Lage, bei der funktionellen MR-Spektroskopie erhöhte Laktatspiegel im Gebiet des kontralateralen Globus pallidus und Putamens zu provozieren (43,67,73). Aber auch bei bestimmten neurologischen Erkrankungen finden sich häufig spektroskopisch Laktaterhöhungen. So wurden erhöhte Laktat-Werte bei M. Parkinson, Chorea Huntington, MELAS, Tumor oder bei akuten Infarktstadien beobachtet (9,13,24,29,40,47,69). Ursächlich für den hier beschriebenen Laktatanstieg kann einerseits eine erhöhte Stoffwechselaktivität mit vermehrtem Verbrauch von Sauerstoff und Glucose sein, andererseits eine Störung der oxidativen Phosphorylierung.

#### **4.3.2. Erhöhte Stoffwechselaktivität und unzureichender Abtransport über die Blutbahn als Ursache für eine Laktaterhöhung**

Die bei der Dystonie vermutete Enthemmung des Regelkreises, der das Pallidum über den Thalamus mit dem Cortex verbindet, läßt durch die vermehrte Erregung der Neurone ebenfalls eine erhöhte Stoffwechselaktivität vermuten (79). Dafür sprechen auch PET-Untersuchungen, die bei Dystonieklienten durchgeführt wurden: Während bei der Ausführung einfacher motorischer Aufgaben eine im Vergleich zu den gesunden Kontrollen vermehrte kortikale Perfusion zu beobachten war (59), zeigten sich unter Ruhebedingungen erhöhte Perfusionsraten von Basalganglien und Thalamus (41,74). Daher schien es möglich, daß der beim Gesunden nur nach Stimulation der Basalganglien beobachtete Laktatanstieg bei Dystonie-Patienten durch den enthemmten Regelkreis schon in Ruhe festzustellen ist.

Eine weitere Theorie, die zur Erklärung erhöhter Laktat-Werte herangezogen wurde, geht von einer Abflußstörung des Laktats aus. Messungen bei Epilepsie-Patienten zeigten einen Konzentrationsanstieg von Laktat bei Personen, die kurz vor oder während der Untersuchung einen Anfall erlitten, Patienten im anfallsfreien Intervall boten hingegen Normalwerte (10). Verantwortlich dafür könnten ein verminderter Blutfluß oder eine herabgesetzte Transportkapazität sein (40). Die daraus resultierende Laktat-Anreicherung könnte dann zu einer exzitatorischen Überreagibilität der Neuronen im Bereich des Linsenkerns führen, mit epileptischen –aber auch dystonen- Kontraktionen als Folge.

#### **4.3.3. Befunde der Protonenspektroskopie bei Patienten mit Handdystonie**

In der hier präsentierten Studie wurde kein erhöhter Laktat-Peak gemessen.

Unsere Studie verzichtete auf eine willkürliche motorische Aktivierung, um die Spektrenqualität nicht durch Bewegungsartefakte zu gefährden. Eventuell wird aber erst durch diese Arbeitsbelastung ein Laktat-Anstieg sichtbar.

Auch ist es denkbar, daß die Laktaterhöhung, ähnlich den Beobachtungen bei Epilepsie, zeitlich streng an das Auftreten dystoner Symptome gekoppelt ist. Auch unter diesen Umständen wäre eine Erfassung des Laktatanstiegs nur während oder kurz nach dem Auftreten dystoner Kontraktionen möglich. Daher ist für zukünftige Studien anzuregen, die Messung unter der Dystonie induzierenden Tätigkeit, also dem Schreiben, durchzuführen. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß diese Art des Studienprotokolls mit einer verlängerten Meßzeit verknüpft ist.

#### **4.3.4. Störungen des Komplex I der Atmungskette bei der primären Dystonie**

Bei den Dystonien wird ein ähnlicher Schädigungsmechanismus diskutiert wie beim M. Parkinson, nämlich eine Störung des Komplex I der Atmungskette. Aus der gestörten oxidativen Phosphorylierung ergibt sich eine kompensatorisch gesteigerte anaerobe Glykolyse mit vermehrter Laktatproduktion. Wird die Zellschädigung durch die Hypoxie

bei vermindertem ATP-Angebot und durch die vermehrte Radikal-Bildung zu groß, kommt es zum Zelluntergang (66/ 45).

Bei den Dystonien konnte durch neurochemische Untersuchungen ein isolierter Enzschaden des mitochondrialen Komplex I in Thrombozyten nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind dabei jedoch inhomogen: Benecke et al. (7) beschreibt eine allgemeine Komplex I-Störung bei idiopathischen Dystonien, während Schapira et al. (70) nur bei fokalen Formen Veränderungen findet. Dahingegen liegen die von Reichmann et al. (61) ermittelten Werte, sowohl für fokale, als auch generalisierte Dystonien im Normbereich. Mögliche Erklärungen für die widersprüchlichen Resultate könnten voneinander abweichende Verfahrenstechniken (z.B. Zellpräparation, Meßmethode, Sensitivität) oder ein verschiedenartig zusammengesetztes Patientengut sein.

Im Gegensatz zu spektroskopischen Untersuchungen von Parkinson-Patienten (9), tritt bei dystonen Patienten kein erhöhter Laktatpeak auf. Ursache dafür ist u. U. ein bei der Dystonie diskreterer Ausbildungsgrad der Komplex I-Schädigung, so daß es im Gegensatz zum M. Parkinson nicht zum Nervenzelluntergang, sondern nur zu einer funktionellen Störung in Basalganglienzellen kommt. Auch die Remissionen, welche bei Dystonien, nie aber bei M. Parkinson, beobachtet werden, wären mit einer funktionellen Störung, nicht aber mit einem irreversiblen Zelluntergang vereinbar.

## 5. Zusammenfassung

Die Pathogenese der idiopathischen Handdystonie ist bis heute nicht abschließend geklärt. Verschiedene Befunde sprechen für eine Läsion der Basalganglien, insbesondere des Linsenkerns. Insbesondere bildgebende Verfahren wie MRT, Sonographie, PET oder SPECT, und Untersuchungen bei sekundären Dystonieformen weisen in diese Richtung.

Trotz vielfacher Anstrengungen, den zugrunde liegenden Pathomechanismus aufzudecken, ist es bis heute noch nicht gelungen, ein einheitliches anatomisches oder biochemisches Korrelat für die Störung verantwortlich zu machen: So bieten einige pathoanatomische Studien Hinweise auf Zellverlust und Gliose im Striatum, andere zeigten Veränderungen in der Konzentration verschiedener Neurotransmitter. Jüngere Untersuchungen lassen einen gestörten Komplex I der mitochondrialen Atmungskette vermuten.

Da die Ätiologie der Dystonien bisher letztlich nicht geklärt ist, bietet die Protonenspektroskopie die Möglichkeit, Stoffwechselveränderungen sowie Änderungen der Gewebszusammensetzung und der Konzentrationen darin enthaltener Stoffe zu untersuchen und so Hypothesen zur Genese der idiopathischen Dystonie herauszuarbeiten. Wir untersuchten 14 Patienten mit idiopathischem Schreibkrampf und 11 gesunde, altersentsprechende Probanden, die nachweislich an keiner zentral-neurologischen Erkrankung litten. Zur Messung wurde eine Standard-Kopfspule (1,5 T Ganzkörper MR-Tomograph, Siemens Magnetom Vision, Erlangen) verwendet. Die Spektrenerhebung erfolgte mit Hilfe einer PRESS-Sequenz (TR= 1365 ms, TE= 135 ms), das Voxel war auf das Gebiet des Linsenkerns zentriert. Die anhand der Spektren ermittelten Metabolitenverhältnisse von NAA:Cho, NAA:Crea, Cho:Crea und Lac:Crea ergaben keine statistisch signifikante Seitendifferenz innerhalb der Patientengruppe, auch ein Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe blieb ohne statistische Differenz ( $p > 0,05$ ).

Somit konnten durch die Protonenspektroskopie keine Veränderungen der Metabolitenkonzentrationen bei der idiopathischen Handdystonie festgestellt werden. Es ergibt sich damit kein Hinweis darauf, daß idiopathischen Dystonien ein meßbarer Verlust von Neuronen, eine damit einhergehende sekundäre Gliose oder eine meßbare Störung des Energiehaushalts, sei es durch erhöhte Umsatzraten oder eine fehlerhafte oxidative Phosphorylierung, zugrunde liegt.

Eine mögliche Erklärung dieser unauffälligen Befunde bei Dystoniepatienten könnte die Annahme einer Störung des Stoffwechsels in nur wenigen Neuronen bieten, was sich der Sensitivität der Methode entziehen kann. Denkbar sind auch Konzentrationsänderungen von Neurotransmittern, Einlagerungen von Schwermetallen (z.B.Kupfer), Veränderungen der oxidativen Phosphorylierung oder Änderungen der Rezeptordichte. Generalisierte Dystonien müßten eine eventuell vorhandene Pathologie am deutlichsten aufweisen und wären deshalb ebenfalls ein interessantes Krankheitsbild. Die spektroskopische Untersuchung gestaltet sich aber wegen des bei dieser Form zu erwartenden erhöhten Auftretens von Bewegungsartefakten schwierig. Auch das Verwenden veränderter Meßparameter (TE, TR) oder einer höheren Tesla-Zahl bei einem größeren Patientenkollektiv wäre zur weiteren Abklärung anzustreben.

Insbesondere sollten Schreibkrampf-Patienten mit Hilfe der funktionellen MR-Spektroskopie während des Auftretens dystoner Verkrampfungen oder auch während der Durchführung willkürlicher Fingerbewegungen untersucht werden. Bisher latente Veränderungen könnten sich dann, unter der so erzeugten motorischen Aktivierung, manifestieren.

## Literaturverzeichnis

1. Albin RL., Young AB., Penney JB.; The functional anatomy of basal ganglia disorders; Trends Neurosci 1989; 12: 366-375
2. Alexander GE., Crutcher MD.; Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing; Trends Neurosci 1990; 13: 266-375
3. Alger JR., Frank JA., Bizzi A., et al., Metabolism of human gliomas: assessment with H-1 spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET, Radiology 1990; 177: 633-641
4. Altrocchi PH., Forno LS., Spontaneous oral-facial dyskinesia: neuropathology of a case., Neurology 1983; 33: 802-805
5. Austin SJ, Connelly A, Gadian DG, Benton JS, Brett EM; Localized 1H NMR Spectroscopy in Canavan's Disease: A Report of Two Cases; Mag Res in Med 1991; 19: 439-445
6. Barkovich AJ., Good WB., Koch RK., Berg BO; Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics; Am J Neuroradiol 1993; 14: 1119-1137
7. Benecke R., Strümpfer P., Weiss H.; Electron Transfer Complex I Defect in Idiopathic Dystonia; Ann Neurol 1992; 32: 683-686
8. Birken DL., Oldendorf WH., N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain, Neurosci Biobehav Rev 1989; 13: 23-31
9. Bowen B. C., Block R. E., Sanchez-Ramos J., Pattany P. M., Lampman D. A., Murdoch J. B. , Quencer R. M., Proton MR spectroscopy of the brain in 14 patients with Parkinson disease, Am J Neuroradiol 1995; 16: 61-68
10. Breiter S.N., Arroyo S., Mathews V. P., Lesser R. P., Bryan R. N., Barker P. B., Proton MR spectroscopy in patients with seizure disorders, Am J Neuroradiol 1994; 15: 373-384
11. Bruhn H., Frahm J., Gyngell ML., Merboldt KD., Hänicke W., Sauter R., Cerebral metabolism in man after acute stroke: new observations using localized proton spectroscopy, Magn Reson Med 1989; 9: 126-131
12. Bruhn H., Frahm J., Gyngell ML. et al, Noninvasive differentiation of tumours with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumours, Radiology 1989; 172: 541-548
13. Castillo M., Kwock L., Green C.; MELAS Syndrome: Imaging and Proton MR Spectroscopic Findings; Am J Neuroradiol 1995; 16: 233-239
14. Castillo M., Kwock L., Mukherji SK.; Clinical Applications of Proton MR Spectroscopy; AJNR 1996; 17: 1-15
15. Chase TN: Biochemical and pharmacologic studies of dystonia; Neurology 1970; 20: 122-130
16. Chen JC., Hardy PA., Clauberg M. et al., T2 values in the human brain: comparison with quantitative assays of iron and ferritin, Radiology 1989; 173: 521-526
17. Csala B., Deuschl G.; Kraniozervikale Dystonien; Nervenarzt 1994; 65: 75-94
18. Davie C.A., Wenning G. K., Barker G. J., Tofts P. S., Kendall B. E., Quinn N., McDonald W. I., Marsden C. D., Miller D. H., Differentiation of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease using proton magnetic resonance spectroscopy, Ann Neurol 1995; 37: 204-210

19. Detre JA, Wang Z, Bogdan AR, Gusnard DA, Bay CA, Bingham PM, Zimmerman RA; Regional Variation in Brain Lactate in Leigh Syndrome by Localized <sup>1</sup>H Magnetic Resonance Spectroscopy; *Ann Neurol* 1991; 29: 218-221
20. Duane DD.; Spasmodic torticollis: clinical and biologic features and their implications for focal dystonia; *Adv Neurol* 1988; 50: 473-492
21. Dunlop DS., Mc Hale DM., Lajtha A.; Decreased brain N-acetylaspartate in Huntington's disease; *Brain Research* 1992; 580: 44-48
22. Durif F.; Vidailhet M., Bonnet AM., Blin J., Agid Y.; Levodopa-induced dyskinesias are improved by fluoxetine; *Neuro* 1995; 45: 1855-1858
23. Duus P.; *Neurologisch-topische Diagnostik*; Thieme-Verlag, 6. Auflage, '95
24. Felber S., Sauter R., Aichner F., Localized <sup>1</sup>H spectroscopy applied to cerebral neoplasms and ischaemia at a clinical 1.5 T MR-system (abstract), *Proc Doc Magn Reson Med* 1989; 8<sup>th</sup> Annual Meeting, Berkeley, p 450
25. Fenstermacher MJ., Narayana PA., Serial proton magnetic resonance spectroscopy of ischemic brain injury in humans, *Invest Radiol* 1990; 9: 1034-1039
26. Frahm J., Bruhn H., Gyngell ML., Merboldt KD., Hanicke W., Sauter R.; Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites; *Magn Reson Med* 1989; 11: 47-63
27. Gadian DG., Porteous R., Gill SS. et al, Metabolites as <sup>1</sup>H NMR markers of brain disease (abstract), *Proc Soc Magn Reson Med* 1989, 8<sup>th</sup> Annual Meeting, Berkeley, p 487
28. GibbWR., Kilford L., Marsden CD.; Severe generalised dystonia associated with mosaic patern gliosis; *Mov Disord* 1992; 7: 217-223
29. Go K. G., Kamman R. L., Mooyaart E. L., Heesters M.A., Pruijm J., Vaalburg W., Paans A. M., Localised proton spectroscopy and spectroscopic imaging in cerebral gliomas, with comparison to positron emission tomography, *Neuroradiology* 1995; 37: 198-206
30. Grodd W., Krägeloh-Mann I., Klose U., Sauter R., Metabolic and destructive brain disorders in children: findings with localized proton MR spectroscopy, *Radiology* 1991; 181: 173-181
31. Hallett M.; Dystonia, chorea and tic; Motor control course; *Am Ac of Neuro*, San Diego, pp 121-137
32. Henriksen C., Larsson H. Jensen K. M., In vivo <sup>1</sup>H spectroscopy of the human brain at 1.5 tesla. Preliminary experience at a clinical installation, *Acta Radiol.*, 1990; 31: 181-186
33. Hierholzer J., Cordes M., Schelowsky L. et al.; Dopamine D2 receptor imaging with iodine-123-iodobenzamide SPECT in idiopathic rotational torticollis; *J Nucl Med* 1994; 35: 1921-1927
34. BA Holshouser, Komu M., Zijlmans J. Kolem H., Hinshaw D., Sonninen P., Vermathen P., Heerschap A., Masur H., Rinne UK., de Koster A., Tosk JM.; Localized proton MR spectroscopy in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: a multicenter pilot study. *MRM* 1995; 33: 589-594
35. Holshouder B., Komu M., Moller H. et al., Single volume proton MR spectroscopy on patients with Parkinson's disease. Proceedings of the twelfth meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine 1993; 1: 235
36. Jankovic J., Svendsen CN., Bird ED.; Brain neurotransmitters in dystonia; *N Engl J Med* 1987; 316: 278-279

37. Jankovic J., Nutt JG.; Blepharospasm and cranial-cervical dystonia (Meige's syndrome): familial occurrence; *Adv Neurol* 1988; 49:117-123
38. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT; Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dystonia, other focal dystonias and hemifacial spasm; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 633-639
39. Jenkins BG., Storey E., Beal MF., Rosen BR., Chemical shift imaging of focal neurochemical lesions in rat brains. Book of abstracta, Society of Magnetic Resonance in Medicine, Tenth Annual Meeting, San Francisco CA, 1991: 437
40. Jenkins B. G., Koroshetz W. J., Flint Beal M., Rosen B. R., Evidence for impairment of energy metabolism in vivo in Huntington's disease using localized <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, *Neurology* 1993; 43: 2689-2695
41. Karbe H., Holthoff VA., Rudolf J., Herholz K., Weiss W-D; Positron emission tomography in dystonia; Frontal cortex and basal ganglia hypometabolism; *Mov Disord* 1992; 7,S 1: 144
42. Kvittingen E. A., Guldal G., Borsting S., Skalpe I. O., Stokke O. Jellum E., N-acetylaspartic aciduria in a child with a progressive cerebral atrophy, *Clin Chim Acta* 1986; 158: 217-227
43. Kuwabara T., Watanabe H., Tsuji S., Yuasa T.; Lactate rise in the basal ganglia accompanying finger movements: a localized <sup>1</sup>H MRS study; *Brain Research* 1995; 670: 326-328
44. Layer G., Träber F., Müller-Lisse U., Bunke J., Elger C.E., Reiser M.; „Spectroscopic imaging“- Eine neue Technik in der Diagnostik von Anfallsleiden? *Radiologe* 1993; 33: 178-184
45. Leehey M., Boyson SJ.; The biochemistry of Parkinson's disease; Appel SH, ed. *Current Neurology*. St Louis: Mosby Year Book; 1991; 11: 223-286
46. Lowenstein DH., Aminoff MJ.; The clinical course of spasmodic torticollis; *Neurology* 1988; 38: 530-532
47. Luyten PR. Marien AJH.; Heindel W., van Gerwen PHJ., Herholz K., den Hollander JA., Friedmann G., Heiss WD., Metabolic imaging of patients with intracranial tumours: H-1 MR spectroscopic imaging and PET, *Radiology* 1990; 176: 791-799
48. Matthews PM, Andermann F, Silver K, Karpati G, Arnold DL; Proton MR spectroscopic characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies; *Neurology* 1993; 43: 2484-2490
49. Naber D., Weinberger DR., Bullinger M., Pilsby M., Chase TN.; Torticollis spasmodicus. Eine Untersuchung zu Symptomatik, Verlauf, Familienanamnese und Psychopathologie; *Nervenarzt* 1986; 57: 238-243
50. Naumann M., Becker G., Toyka K. V., Supprian T., Reiners K., Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography, *Neurology* 1996; 47: 1284-1290
51. Naumann M., Götz M., Reiners K., Lange KW., Riederer P.; Neurotransmitters in CSF of idiopathic adult-onset dystonia: reduced 5-HIAA levels as evidence of impaired serotonergic metabolism ; *J Neural Transm* 1996; 103: 1083-1091
52. Naumann M, Pirker W, Reiners K, Lange KW, Becker G, Brücke T; Imaging the Pre- and Postsynaptic Side of Striatal Dopaminergic Synapses in Idiopathic Cervical Dystonia: A SPECT Study Using [<sup>123</sup>I] Epidepride and [<sup>123</sup>I] β-CIT; Abstract 1998

53. Nicklas WJ, Vyas I, Keikkila RE; Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl -1,2,5,6 tetrahydropyridine; *Life Sci* 1985; 36: 2503-2508
54. Obeso JA., Gimenez Roldan S.; Clinicopathological correlation in symptomatic dystonia; *Adv Neurol* 1988; 50: 113-122
55. Olanow CW., Magnetic resonance imaging in parkinsonism, *Neurol Clin* 1992; 10: 405-420
56. Oppenheim H.; Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurol Centralbl* 1911; 30: 1090-1107
57. Oppenheimer DR. Esiri MM., Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons, In: Hume Adam J., Duchen LW., eds. *Greenfield's neuropathology*. 5<sup>th</sup> ed. London, Melbourne: Edward Arnold, 1992; 988-997
58. Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M, Howseman A, Hanstock C, Shulman R; Lactate rise detected by <sup>1</sup>H NMR in human visual cortex during physiological stimulation; *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991; 88: 5829-5831
59. Playford ED., Passingham RE., Marsden CD., Brooks DJ.; Abnormal activation of striatum and supplementary motor area in dystonia: a PET study. *Mov Disord* 1992; 7, S 1: 144
60. Playford ED., Fletcher NA., Sawle GV., Marsden CD., Brooks DJ., Striatal [<sup>18</sup>F] dopa uptake in familial idiopathic dystonia. *Brain* 1993; 116: 1191-1199
61. Reichmann H, Naumann M, Hauck S, Janetzky B; Respiratory Chain and Mitochondrial Deoxyribonucleic Acid in Blood Cells from Patients with Focal and Generalized Dystonia; *Mov Disord* 1994; Vol 9/ No 6; 597-600
62. Reilly JA., Cohen LG., Hallett M.; Short-latency somatosensory evoked potentials (SSEP) in dystonic patients; *Mov Disord* 1990; 5, S 1: 64
63. Rentrop E., Straschill M.; Verlaufsformen des idiopathischen Torticollis spasmodicus; *Akt Neurol* 1982; 9: 150-154
64. Roland PE, Meyer E, Shibasaki T, Yamamoto YL, Thompson CJ; Regional cerebral blood flow changes in cortex and basal ganglia during voluntary movements in normal human volunteers; *J Neurophysiol* 1982; 48: 467-480
65. Rothwell JC., Obeso JA., Day BL., Marsden CD.; Pathophysiology of dystonias; *Adv Neurol* 1983; 39: 851-863
66. Sanchez-Ramos JR., Hefti F., Hollinden GE., Sick T., Rosenthal M.; Mechanisms of MPP+neurotoxicity: oxyradical and mitochondrial inhibition hypotheses; Hefti F., Weiner WE., eds. *Progress in Parkinson Research*. New York: Plenum Press, 1989: 145-152
67. Sappey-Marinié D., Calabrese G., Fein G., Hugg JW., Biggins C., Weiner MW.; Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy; *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 584-592
68. Schapira AHV., Cooper JM., Dexter D., Jenner P., Clark JB., Marsden CD.; Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease; *J Neurochem* 1990; 54: 823-827
69. Schapira AHV., Mann VM., Cooper JM., et al.; Anatomic and disease specificity of NADH CoQ1 reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease; *J Neurochem* 1990; 55: 2142-2145

70. Schapira AHV., Warner T., Gash MT., Cleeter MWJ., Marinho CFM., Cooper JM.; Complex I Function in Familial and Sporadic Dystonia; *Ann Neurol* 1997; 41: 556-559
71. Schneider S., Feifel E., Ott D., Schumacher M., Lücking CH., Deuschl G., Prolonged MRI T2 times of the lenticular nucleus in idiopathic spasmodic torticollis, *Neurology* 1994; 44: 846-850
72. Segebarth CM., Baleriaux DF., Luyten PR., den Hollander JA.; Detection of metabolic heterogeneity of human intracranial tumors in vivo by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 1990; 13: 62-76
73. Singh M, Kim H, Huang H, Kim T; Effect of stimulus rate on lactate in the human auditory cortex; Abstracts of 11<sup>th</sup> Annual Meeting of Society of Magnetic Resonance in Medicine, Berlin 1992; pp 2146
74. Stoessel AJ., Martin WR., Clark C., Adam MJ., Ammann W., Beckman JH., Bergstrom M., Harrop R., Rogers JG., Ruth TJ.; PET studies of cerebral glucose metabolism in idiopathic torticollis; *Neurology* 1986; 36: 653-657
75. Tungall B., Hofmann K., Stoffel W.; In vivo <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance investigation of choline metabolism in rabbit brain. *Magn Reson Med* 13: 90-102
76. Tabaddor K, Wolfson L, Sharpless N; Diminished ventricular fluid dopamine metabolites in adult-onset dystonia; *Neurology* 1978; 28: 1254-1258
77. Tolosa ES., Lai C.; Meige disease; striatal dopaminergic preponderance; *Neurology* 1997; 29: 1126-1130
78. Zweig RM., Hedreen JC., Jankel WR., Casanova MF., Whitehouse PJ., Price DL; Pathology in brainstem regions of individuals with primary dystonia; *Neurology* 1988; 38: 702-706

## **Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn PD Dr. Naumann und Frau Dr. Warmuth-Metz für die Förderung und Unterstützung während der Zeit meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. Toyka, der mir diese Doktorarbeit ermöglicht hat.

Ebenso möchte ich den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Neurologie sowie dem MRT-Team, insbesondere Herrn Dr. Pabst, für ihre Hilfe und Unterstützung meinen Dank aussprechen.

Desweiteren danke ich meiner Mutter und Großmutter, sowie Herrn Christoph Oehler für ihren Beistand und ihr Vertrauen.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Claudia Hillerer  
Geburtsdatum 28.08.1973  
Geburtsort Passau  
Familienstand Ledig

## Schulbildung

09/1979 – 07/1983 Volksschule Hacklberg, Passau  
09/1983 – 06/1992 Humanistisch-neusprachliches Gymnasium  
Leopoldinum, Passau  
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

## Hochschulbildung

10/1992 – 10/1994 Vorklinisches Studium, Universität Regensburg  
10/1994 – 03/1998 Klinisches Studium, Universität Würzburg  
04/1998 – 03/1999 Praktisches Jahr:  
06/1999 Abschluß des Studiums  
1995-2000 Promotionsarbeit an der neurologischen  
Universitätsklinik Würzburg (Prof. Dr. med. Toyka)

## AIP

07/1999-01/2001 Institut für Röntgendiagnostik sowie Klinik und  
Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische  
Onkologie, Klinikum rechts der Isar, München

## Assistenzarzt

Seit 01/2001 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und  
Radiologische Onkologie, Klinikum rechts der Isar,  
München

## Publikationen

M. Warmuth-Metz, M. Naumann, C. Hillerer, K.H.  
Reiners, T. Pabst, L. Solymosi: H1-Magnetic Resonance  
Spectroscopy of the Basal Ganglia in Idiopathic Focal  
Hand Dystonia; Symposium Neuroradiologicum XVI,  
May 1998, Philadelphia/ USA, Poster

M. Naumann, M. Warmuth-Metz, C. Hillerer, L.  
Solymosi, K.H. Reiners: H1-Magnetic Resonance  
Spectroscopy of the Lentiform Nucleus in Primary Focal  
Hand Dystonia; Mov Disord 1998; 13: 929-933