

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

Sensomotorische Integration bei zervikalen Dystonien

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

vorgelegt von
Axel Schramm
aus Würzburg

Würzburg, Oktober 2002

Referent: Priv.- Doz. Dr. med. M. Naumann
Korreferent: Prof. Dr. med. K. Reiners
Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Februar 2003

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Definition und Klassifikation von Dystonien	1
1.2. Epidemiologie	3
1.3. Pathophysiologie	3
1.4. Symptomatik zervikaler Dystonien	6
1.5. Sensible Trickmanöver bei	7
1.6. Ziel der Arbeit	11
2. Patienten und Methoden	12
2.1. Patienten	12
2.1.1. Einschlusskriterien	12
2.1.2. Klinische Daten	13
2.2. Meßmethode	15
2.3. Meßprotokoll	17
2.3.1. Bezugswerte	17
2.3.2. Untersuchung der Trickwirksamkeit	18
2.4. Statistische Auswertung der Messergebnisse	23
3. Ergebnisse	24
3.1. Klinische Parameter	24
3.1.1. Analyse nominalskalierteter Parameter	24
3.1.2. Analyse verhältnis-/intervallskalierteter Parameter	24
3.2. Dystone Muskelaktivität in agonistischen und antagonistischen SCM bzw. SPL	26
3.3. Seitenvergleich und Lokalisation des wirksamsten Trickareals	28
3.3.1. Unterschiede der Trickwirksamkeit auf SCM bzw. SPL	28
3.3.2. Seitenvergleich und Analyse verschiedener Trickareale	30
3.4. Vergleich verschiedener Trickmodi	34

3.5. Dauer der Wirksamkeit sensibler Tricks	36
3.6 Einfluss der Kopfposition auf Muskelaktivität und Trickwirkung	37
3.6.1. Willkürliches Halten des Kopfes bei 0° (Neutralposition)	37
3.6.2. Winkelabhängigkeit der Trickwirkung	38
3.7. Visuelle Beeinflussung von Muskelaktivität und Trickwirkung	42
3.7.1. Dystone Muskelaktivität bei offenen bzw. geschlossenen Augen	42
3.7.2. Dystone Muskelaktivität bei Rückkopplung über einen Spiegel	42
3.7.3. Trickwirksamkeit bei offenen und geschlossenen Augen	43
4. Diskussion	45
5. Zusammenfassung	56
Literaturverzeichnis	58
Danksagung	
Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

ag.	= agonistisch
ant.	= antagonistisch
SCM	= Musculus sternocleidomastoideus
SPL	= Musculus splenius capitis
EMG	= Elektromyographie

1. Einleitung

1.1. Definition und Klassifikation von Dystonien

In der Literatur hat sich die anschauliche, von Fahn 1988 gegebene Definition der Krankheitsentität Dystonie weitgehend durchgesetzt. So versteht man hierunter "ein Syndrom anhaltender, unwillkürlicher Muskelkontraktionen, das häufig zu verdrehenden oder repetitiven Bewegungen oder abnormalen Haltungen führt" [Fahn S. 1988]. Der Begriff Dystonie selbst geht auf Oppenheim zurück, der erstmalig eine "Dystonia musculorum deformans" beschrieb, die er anderen Bewegungsstörungen nicht zuordnen konnte [Oppenheim H. 1911]. In der Folge wurden die Krankheitssymptome wiederholt als hysterisch [Schwalbe 1908] oder auch als symbolische Abwendung von der Welt [Cleveland 1959] eingeordnet. Erst viele Jahre später [Marsden *et al.* 1976] setzte sich der bereits 1902 von Meige geäußerte Verdacht allgemein durch, daß es sich nicht um eine Erkrankung des Muskels oder des peripheren Nerven, sondern vielmehr des Gehirns selbst handeln müsse.

Die eher deskriptive Definition des Krankheitsbildes schließt ein relativ breites Spektrum ätiologischer und klinischer Entitäten ein. So lassen sich Dystonien vor allem nach **Ätiologie** in idiopathisch bzw. symptomatisch und nach der **topischen Verteilung** in fokal, segmental und generalisiert unterteilen. Hierbei betreffen fokale Dystonien nur einzelne Muskeln oder lokalisierte Muskelgruppen, wohingegen segmentale Dystonien auf benachbarte Muskelgruppen einer Körperregion übergreifen und schließlich generalisierte Dystonien mehr oder weniger den gesamten Körper betreffen. Tabelle 1.1. gibt einen ausgewählten Überblick über symptomatische Ursachen, Tabelle 1.2. zeigt, der topischen Klassifikation folgend, das klinische Spektrum fokaler Dystonien, welche prinzipiell jeden willkürlichen Muskel betreffen können.

Im Folgenden wird hierbei der Schwerpunkt auf den zervikalen Dystonien liegen, welche als häufigste fokale Dystonien Gegenstand der hier vorgestellten Untersuchungen sind.

Ursache	Beispiele
Neurodegenerative Erkrankungen	Multisystematrophie, PSP, M. Parkinson, M. Fahr, M. Huntington
Kupferstoffwechselstörung	M. Wilson
Lipidstoffwechselstörungen	Abetalipoproteinämie, Gangliosidosen, metachromatische Leukodystrophie, Zeroidlipofuszinose
Aminosäurestoffwechselstörungen	Hartnup-Syndrom, Homozystinurie, Glutarsäureazidurie
Mitochondriale Enzephalopathien	Morbus Leigh, Leber-Amaurose
weitere spezifische Ursachen	Vitamin-E-Mangel, 6-PTHB-Synthesemangel, Lesch-Nyhan-Syndrom
seltene andere Ursachen	arteriovenöse Missbildungen, entzündlich (z. B. SLE) infektiös (AIDS, Lues, CJD, Tbc) medikamentös (z. B. Phenothiazine) perinatale Enzephalopathien psychogen Raumforderungen toxisch (z. B. Co, CS, Methan, Mangan) traumatisch (zentral, peripher) zerebrovaskulär

Tab. 1.1. Ursachen Sekundärer Dystonien (modifiziert nach Ceballos-Baumann und Conrad 1996)

Körperregion	Bezeichnung	Anmerkung
periokulär	Blepharospasmus	
Mund/Kiefer	oromandibuläre Dystonie	Fazialer Typ, Kieferöffnungs-/Kieferschließungstyp
Gesicht	Meige-Syndrom	Kombination Blepharospasmus/ oromandib. D.
Hals, Nacken	cervikale Dystonie	Torti-/Latero-/Ante-/Retrocollis
Larynx	spasmodische Dysphonie	
Hand, Arm	aktionsinduz. Handdystonie	z.B. Schreibkrampf, Musikerkrampf etc.
Wirbelsäule	axiale Dystonie	v.a. bei generalisierten Dystonien
Bauchdecke	"Belly dancer"	
Becken	Tortipelvis	
Bein, Fuß	Fußdystonie	z.B. Dopa-sensitive im Kindesalter

Tab. 1.2. Ausgewählte fokale Dystonien (modifiziert nach Ceballos-Baumann und Conrad 1996)

1.2. Epidemiologie

Die Literaturangaben über die Prävalenz **idiopathischer** Dystonien schwankt um 25 pro 100.000 Einwohner, wobei hier ca. 90% auf fokale und ca. 10% auf generalisierte Dystonien entfallen. Die Prävalenz der **symptomatischen** Dystonien entspricht bei den fokalen Dystonien ca. 5-10% und bei den generalisierten ca. 45% der idiopathischer Dystonien, so dass die Gesamtprävalenz etwa bei 40 pro 100.000 Einwohner liegt [Nutt *et al.* 1988, ESDE 2000].

Unter den fokalen Dystonien machen, wie schon erwähnt, die cervikalen Dystonien mit einer Prävalenz von 6,1 bis 8,9/100.000 den größten Anteil aus, gefolgt vom Schreibkrampf (7,0), dem Meige-Syndrom (6,8) und der spasmodischen Dysphonie (5,1). Mit größter Wahrscheinlichkeit unterschätzen diese Daten aus den Jahren 1950-1998 jedoch die tatsächliche Prävalenz, da mittlerweile mit steigender Sensibilisierung und besseren Therapiemöglichkeiten die Diagnose zunehmend häufiger gestellt wird.

Weiterhin zeigte sich auch eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts mit einem Verhältnis von 1,4 – 2,2:1. [Claypool *et al.* 1995; Duffey *et al.* 1998; ESDE 2000]

1.3. Pathophysiologie:

Genetik

Im Laufe der letzten Jahre wurde eine Reihe von Gen-Loci in Zusammenhang mit meist früh beginnenden eher generalisierten Dystonien wie z.B. DYT1 im Falle einer autosomal-dominanten Dystonieform der v.a. unteren Extremität [Ozelius *et al.* 1989], oder DYT5 im Falle der Dopa-sensitiven Dystonie [Ichinose *et al.* 1994] entdeckt. Aber auch bei Patienten mit fokalen Dystonien zeigten sich bei ca. 10% der Verwandten ähnliche dystone Symptome und bei sogar 26-52% der Verwandten dystone Muskelaktivität in anderen Körperregionen oder ein essentieller Tremor [Jankovic *et al.* 1991; Rondot *et al.* 1991; Duane 1988].

Mangelnde Inhibition und Spezifität des motorischen Systems

Zusammenfassend hat eine Reihe von Studien auf verschiedenen Ebenen des motorischen Systems eine verminderte Inhibition feststellen können. So zeigte sich in elektromyographischen Untersuchungen von unwillkürlicher dystoner Muskelaktivität und auch von Willkürbewegungen eine exzessive Co-Kontraktion von antagonistischen

und agonistischen Muskeln, sowie ein "overflow" von Aktivität zu entfernteren Muskeln und unnötig verlängerte Muskelaktivität [z.B. Cohen und Hallett 1988, van der Kamp *et al.* 1989]. Auch auf spinaler [Rothwell *et al.* 1983] und Hirnstammebene [Berardelli *et al.* 1985; Nakashima *et al.* 1990] zeigte sich eine Überempfindlichkeit von Reflexbögen sowie eine reduzierte reziproke Inhibition [Deuschl *et al.* 1992b], was im Zusammenhang mit einem veränderten absteigend-inhibitorischen Anteil des Basalganglienoutputs interpretiert wurde. Ergebnisse von **transkraniellen Magnetstimulationsstudien** unterstützen ebenfalls die These einer corticalen Übererregbarkeit: Bei normalen Werten der zentralen motorischen Latenz und der Reizschwelle zeigte sich ein überproportionales Ansteigen der Reizantwort bei vermehrter muskulärer Hintergrundaktivität und bei steigender Reizintensität [Mavrouidakis *et al.* 1995; Ikoma *et al.* 1996]. Weiterhin ergab sich eine geringer ausgeprägte Inhibition bei transkranieller Doppelstimulation mit Stimulationsintervallen unter 6 ms bei Patienten mit fokaler Dystonie im Vergleich zu gesunden Probanden [Ridding *et al.* 1995]. Auch die sogenannte "silent period", eine Hemmungsphase nach starker Magnetstimulation während willkürlicher Muskelkontraktion, war bei Dystonie-Patienten verkürzt [z.B. Ikoma *et al.* 1996]. Mangelnde corticale Inhibition könnte so zu einer verstärkten und weniger fokussierten Muskelaktivierung führen.

Störung der Bewegungsvorbereitung

EEG-Aufzeichnungen in der Phase kurz vor Ausführung einer Bewegung wiesen ebenfalls Auffälligkeiten auf. So zeigte sich ein verändertes "Bereitschaftspotential" bei Dystoniepatienten, welches sich 1,5-0,5s vor einer selbstinitiierten Bewegung registrieren lässt [z. B. van der Kamp *et al.* 1995]. Auch die sogenannte "contingent negative variation", welche sich zwischen einem Warn- und einem Befehlssignal zur Bewegungsdurchführung aufzeichnen lässt, zeigte Auffälligkeiten in Form von Amplitudenreduktion der späten Komponente [Kaji *et al.* 1995a]. Schließlich kam es bei Patienten mit Dystonie zu einer mangelnden Bahnung der N30-Antwort somatosensibel evozierter Potentiale während der Phase der Bewegungsplanung [Murase *et al.* 2000]. Letzteres betont die Rolle somatosensibler Integration während der Vorbereitung von Bewegungen, was wiederum zu einer weniger selektiven motorischen Antwort führen könnte.

primärmotorische Aktivität könnte somit möglicherweise durch die oben dargestellte reduzierte Inhibition motorischer Programme erklärt werden. Patienten mit sekundären Dystonien weisen dagegen eine Überaktivität im exekutiv-motorischen System auf [Ceballos-Baumann *et al.* 1995], was auf die unterschiedliche Ätiologie der beiden Gruppen hinweist. Auch Untersuchungen mittels transcraniellem Ultraschall zeigten bei 75% der Patienten Veränderungen im medialen Linsenkern [Naumann *et al.* 1996]. Schließlich zeigte auch die Aktivität einzelner Neurone im medialen Globus pallidus eine erniedrigte Feuerrate und vor allem irreguläre Entladungsmuster [Vitek *et al.* 1998]. Analysen der Aktivität von Einzelneuronen im Thalamus zeigten vergrößerte sensibel-rezeptive Felder und außerdem eine vergrößerte thalamisch-motorische Repräsentation dystoner Körperareale [Lenz *et al.* 1999].

Zusammenfassend zeigt sich bei Dystonieklienten eine gestörte Inhibition auf fast allen Ebenen des motorischen Systems bei Störung der Bewegungsvorbereitung und mangelnder Selektivität in der Ausführung. Die Basalganglien scheinen dabei mit einem verminderten inhibitorischen und auch unkoordinierten Output Ursprung der pathologischen Signale zu sein. Die weiterhin wichtige Rolle sensibler Rückkopplung und deren Veränderungen, sowie die Störung bei der Integration sensibler und motorischer Information wird in Abschnitt 1.5. in Zusammenhang mit den sensiblen Trickmanövern besprochen.

1.4. Symptomatik zervikaler Dystonien

Cervikale Dystonien können sich neben der "klassischen" Form als Torticollis mit vorwiegend rotatorischer Komponente je nach Richtung der dystonen Bewegung in sagittaler Ebene auch als Retro- bzw. Antecollis und in der Frontalebene als Laterocollis präsentieren. Auch eine komplette Verschiebung des Kopfes in frontaler oder sagittaler Ebene ("shift") sowie ein tonischer Schulterhochstand werden gelegentlich beobachtet. Bei 66-80% der Betroffenen zeigt sich ein Mischbild aus verschiedenen Richtungskomponenten [Chan *et al.* 1991; Jankovic *et al.* 1991], sowie bei bis zu 37% [Jankovic *et al.* 1991] auch ein myokloniformer, dystoner Kopftremor. Hauptsächlich von dystoner Aktivität betroffene Muskeln sind hierbei die wichtigsten Kopfdreher: M. sternocleidomastoideus (SCM), M. splenius capitis (SPL), M. trapezius, M. levator scapulae sowie andere Hals- und Nackenmuskeln. Die abnormale Kopfposition kann

intermittierend auftreten, ist jedoch meist über 75% der Zeit präsent. Häufig stehen auch Schmerzen bei bis zu 75% der Patienten im Vordergrund [Kutvonen *et al.* 1997].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der fünften Lebensdekade. Nach einer initialen Phase der Progression kommt es innerhalb eines breit gestreuten Zeitintervalls zu einer Stabilisierung des Zustands. Remissionen innerhalb der ersten Jahre kommen bei ca. 10-20% der Patienten vor, sind allerdings fast immer von lediglich begrenzter Dauer. Eine Ausbreitung der dystonen Muskelaktivität auf andere Muskelgruppen ist häufig (ca. 30%), eine wirkliche Generalisierung dagegen selten [Jahanshahi *et al.* 1990].

Eine Verschlechterung der Symptomatik wird vor allem unter psychosozialem Streß (80%), aber zu 70% auch beim Gehen, bei Müdigkeit und durch Tragen von Gegenständen beobachtet [Jahanshahi 2000]. Eine Besserung zeigt sich vor allem im Liegen, bei Entspannung und im Schlaf sowie beim Anlehnen des Kopfes und durch die im nächsten Abschnitt zu besprechenden sensiblen Trickmanöver [Jahanshahi 2000]. Als Therapie der Wahl hat sich in den letzten Jahren die in Abständen von drei Monaten wiederholte Injektion von Botulinumtoxin durchgesetzt. Wirkprinzip ist die langanhaltende Blockade der neuromuskulären Übertragung in vornehmlich betroffenen Muskeln. Diese Therapie ist viel effektiver als alle oralen medikamentösen Therapien z. B. mit Anticholinergika.

1.5. Sensible Trickmanöver

Bei bis zu 90% der Patienten führt die sensible Stimulation mittels eines als "gèste antagonistique" bekannten sensiblen Trickmanövers teilweise zu einer kompletten, temporären Rückbildung der dystonen Kopfposition [Tsui 1995; Deuschl *et al.* 1992a; Jahanshahi2000]. Dieses auch klinisch-diagnostisch wertvolle Detail wurde bereits vor gut 100 Jahren erstmalig beschrieben [Brissaud E. 1894], ohne daß der Wirkmechanismus bis heute vollständig aufgeklärt werden konnte.

Das Spektrum der von Patienten verwendeten Tricks präsentiert sich relativ breit. So ist in der Mehrzahl der Fälle bereits eine leichte Berührung z.B. der Wange oder des Kinns mit den Fingern meist auf der zur Drehrichtung ipsilateralen Seite wirksam [Müller *et al.* 2001]. Aufgrund der Richtung dieses Trickmanövers etablierte sich die Bezeichnung "gèste antagonistique" und die Wirkung wurde als "Gegendruckphänomen" bezeichnet. Wie schon erwähnt, handelt es sich jedoch in der weit überwiegenden Zahl der Fälle

eher um eine leichte Berührung als um den Versuch, die dystone Kopfposition durch wirklichen Gegendruck zu korrigieren. Anstrengungen aus dem letzten Jahrhundert, die Kopfdrehung mittels mechanischer Vorrichtungen wie z.B. Metallbänder etc. zu korrigieren, resultierten wohl lediglich in einer Verschlimmerung der dystonen Muskelaktivität.



Abb. 1.5.1 Wirkung eines sensiblen Trickmanövers auf die dystone Kopfposition in typischer Lokalisation am zur Drehrichtung ipsilateralen Kinn. a) vor Trickapplikation, b) nach Trickapplikation. [schriftliches Einverständnis der Patientin vorliegend]

Letztlich zeigte sich auch die Berührung auf der Gegenseite im Sinne einer "gëste agoniste" als ebenso wirksam [Müller *et al.* 2001]. Eine Fülle weiterer von Patienten berichteter Tricks wie die Berührung der Nackenregion, das Anlehnen des Kopfes an einer Wand bzw. eine liegende Körperposition, sowie ausgefallener Manöver wie das Drehen einer Haarlocke oder die Positionierung einer Pfeife im Mundwinkel unterstreichen die Bedeutsamkeit sensibler Stimulation zur effektiven Verringerung dystoner Aktivität.

Weitere Studien konnten jedoch auch eine Modulation der Muskelaktivität ohne eigentliche sensible Stimulation nachweisen. So war bei bei 3 von 50 Patienten bereits das Armheben ohne eigentliche Berührung wirksam [Müller *et al.* 2001], 13 von 25 Patienten zeigten bereits vor der eigentlichen Berührung eine Reduktion der Muskelaktivität [Wissel *et al.* 1999], und sogar die bloße Vorstellung eines durchzuführenden Trickmanövers wurde bereits als wirksam beschrieben [Greene und Bressman 1998]. Schließlich ergab sich schon durch das willkürliche Halten des Kopfes in einer Neutralposition eine Reduktion der dystonen Muskelaktivität [Buchman *et al.* 1998].

Auch auf kortikaler Ebene konnte die Trickwirkung in Form einer Reduzierung der zuvor erhöhten Aktivität im motorischen Assoziationscortex nachweisen werden [Naumann *et al.* 2000].

Sensibles Feedback und sensomotorische Integration

Unter dem Aspekt der sensomotorischen Integration erscheinen auch folgende Veränderungen bei Patienten mit Dystonie wichtig.

So kann eine Stimulation von **Muskelspindelafferenzen** mittels Vibration dystone Muskelkontraktionen auslösen, wohingegen deren Block mittels Lidocain zu einer Minderung der Muskelaktivität führt [Kaji *et al.* 1995b]. Ein Patient profitierte von der Anwendung von Vibration, allerdings bei Applikation auf eher antagonistisch wirkenden Muskeln [Leis *et al.* 1992]. Auch die Wahrnehmung durch Vibrationsapplikation erzeugter, passiver Bewegungen (tonischer Vibrationsreflex) zeigt sich bei Dystonieklienten auch abseits betroffener Muskelgruppen vermindert [Grunewald *et al.* 1997]. Während gesunde Probanden auf Vibration von Nackenmuskeln mit einer posturalen Ausgleichsbewegung nach vorne reagierten, verließen sich Patienten mit cervikaler Dystonie vor allem auf dadurch unveränderte vestibuläre und nicht auf propriozeptive Signale und blieben gerade stehen [Lekhel *et al.* 1997]. In zwei weiteren posturalen Studien [Anastasopoulos *et al.* 1997] schienen sich Patienten mit zervikalen Dystonien ebenfalls weniger auf propriozeptive Afferenzen der Halsmuskulatur als vielmehr auf vestibuläre Signale zu verlassen. In einer anderen Studie ließ sich eine zunehmende Verschiebung der Referenz räumlicher Orientierung vom Kopf auf den Körper feststellen [Anastasopoulos *et al.* 1998]: Um zu bestimmen, was Patienten unter verschiedenen Bedingungen als subjektiv korrekte visuelle Geradeausrichtung empfinden, sollten diese einen Lichtzeiger entsprechend positionieren. In der "Primärposition" mit möglichst genau übereinstimmender Kopf- und Körperposition ergab sich keine Lateralisierung der empfundenen Geradeausrichtung im Vergleich zu gesunden Probanden, was im Sinne einer stattgehabten zentralen Kompensation zur Wiederherstellung der Symmetrie afferenter Information interpretiert wurde. Nach passiver Rotation des Kopfes über dem feststehenden Körper, wobei es zu einer kombinierten vestibulären und propriozeptiven Reizung kommt, war die Verschiebung der empfundenen Geradeausrichtung in Drehrichtung geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Bei Rotation des Körpers

unter dem feststehenden Kopf, was einer rein propriozeptiven Reizung entspricht, zeigte sich bei den Patienten eine Verschiebung der empfundenen Geradeausrichtung in Drehrichtung, in der Kontrollgruppe jedoch keine Veränderung.

Solche kompensatorischen Adaptionsmechanismen vorausgesetzt, konnte umgekehrt, bei Normalisierung der Kopfposition durch ein Trickmanöver, die nun hierdurch erzeugte sensibel-räumliche Dysbalance in Form einer vermehrten ipsilateralen Aktivierung des Parietalcortex mittels PET nachgewiesen werden [Naumann *et al.* 2000].

Weitere Evidenz für die bedeutende Rolle des sensiblen Systems in der Pathophysiologie dystoner Erkrankungen lieferten Studien, in denen eine gestörte Kinästhesie [Grunewald *et al.* 1997] und eine verminderte zeitliche wie auch räumliche Diskriminationsfähigkeit [Bara-Jimenez *et al.* 2000] gezeigt werden konnte. Letztere wurde auch im Zusammenhang mit den schon eingangs erwähnten, möglicherweise vergrößerten und überlappenden sensibel-rezeptiven Feldern interpretiert [Lenz *et al.* 1999; Bara-Jimenez *et al.* 1998]. Auch erste Ansätze zur Modellierung der Erkrankung am Computer weisen auf eine bedeutende Rolle vergrößerten rezeptiven Inputs innerhalb von sensomotorischen Rückkopplungsschleifen und die potentielle Möglichkeit deren Beeinflussung durch sensible Stimuli hin [Sanger und Merzenich 2000]. Während die Registrierung somatosensibel evozierte Potentiale v.a. bezüglich der corticalen N30- Komponente nur widersprüchliche Ergebnisse [Reilly *et al.* 1992; Mazzini *et al.* 1994] oder keine signifikanten Veränderungen zeigte, ergaben sich bei sensibler Doppelstimulation Anzeichen von mangelnder Inhibition bei der Integration sensibler Reize auf Hirnstamm- und corticaler Ebene [Frasson *et al.* 2001; Tinazzi *et al.* 2000]. Auch die Inhibition magnetevozierter Potentiale durch einen sensiblen Konditionierungsstimulus war zumindest bei Patienten mit fokaler Handdystonie reduziert [Abbruzzese *et al.* 2001].

Zusammenfassend lässt sich die Veränderung sensibler Informationsverarbeitung auf unterschiedlichen Ebenen und deren mögliche Bedeutung für die Pathophysiologie dystoner Erkrankungen herausstellen. Gerade in diesem Kontext scheint die genauere Untersuchung der Wirkung sensibler Trickmanöver, welche möglicherweise über die Modulation sensomotorischer Integration pathophysiologisch kausale Regelkreise zu beeinflussen vermögen, besonders wertvoll.

1.6. Ziel der Arbeit

Obwohl die Wirksamkeit einer "gèste antagonistique", wie schon erwähnt, seit über 100 Jahren bekannt ist, konzentrieren sich erst in letzter Zeit einige wenige Studien und Berichte auf die Erforschung genauer Wirkmechanismen dieses Phänomens [Leis *et al.* 1992; Greene und Bressman 1998; Buchman *et al.* 1998; Wissel *et al.* 1999; Müller *et al.* 2001]. Insbesondere eine breitangelegte und v. a. **quantitative** Analyse der Wirksamkeit verschiedener Trickformen und Modalitäten stand bis zum heutigen Zeitpunkt aus.

Ziel dieser Arbeit war es somit, in verschiedenen Teilanalysen Unterschiede in Bezug auf

- Lokalisation,
- Seite und
- Modalität

einer Trickapplikation zu untersuchen um so Einblicke in den Wirkmechanismus solcher Trickmanöver zu erhalten und indirekt Rückschlüsse auf pathophysiologische Mechanismen der zugrunde liegenden Erkrankung ziehen zu können. Da in Form solcher Trickmanöver bereits eine durch den Patienten selbst angewandte "Therapie" besteht, könnte deren genaue, systematische Untersuchung potentiell wertvolle Ansatzpunkte für neue Therapieverfahren liefern.

Im Zuge der genaueren klinischen Analyse der von Patienten präsentierten Tricks und durchgeführter vorbereitender Messungen ergaben sich weitere detailliertere Fragestellungen, die sich mit der Winkelabhängigkeit der Trickwirksamkeit und Einflüssen des visuellen Systems befassten.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Einschlusskriterien

Untersucht wurden insgesamt 45 Patienten mit idiopathischem Torticollis, von denen 26 nach eingehender klinischer Untersuchung die Einschlusskriterien

- a) "vorwiegend rotatorisch" und
- b) "dystone Muskelaktivität hauptsächlich im SCM oder SPL erfüllten.

Hierzu wurden die Patienten mit Hilfe der TWSTR-Scale (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) untersucht und nach ihrem klinischen Schweregrad bewertet. Bei allen eingeschlossenen Patienten war der Subscore "Rotation" größer oder gleich als die Subscores "Laterocollis", "Anterocollis", "Retrocollis", "Lateraler Shift", "Sagittaler Shift" oder "Schulterelevation" und auch im Mittel, wie sich Tab.2.1.1. entnehmen läßt, deutlich über den anderen Werten.

	Rotation	Laterocollis	Anterocollis	Retrocollis	Lat. Shift	Sagitt. Shift	Dauer	Trick	Schulterelevation	Beweglichkeit	Halten bei 0°	Σ
Mittelwerte	2,73	0,54	0,31	0,15	0,08	0,04	7,69	0,85	0,54	0,73	1,27	14,88
SD	±0,92	±0,76	±0,55	±0,46	±0,27	±0,20	±1,76	±0,67	±0,65	±0,87	±1,61	±3,55

Tab. 2.1.1. Mittelwerte der TWSTRS Subscores

Eine klinische Untersuchung mit beidseitiger Inspektion und Palpation des SCM, SPL, M. levator scapulae und M. trapezius zeigte bei allen eingeschlossenen Patienten vornehmlich dystone Aktivität und/oder Hypertrophie im in Drehrichtung wirkenden SCM bzw. SPL. Die Mittelwerte für die vier untersuchten und mittels einer Skala von 0 (nicht betroffen) bis 3 (schwer betroffen) bewerteten Muskeln lassen sich Tab. 2.1.2. entnehmen.

		SCM	SPL	M. levator scapulae	M. trapezius
Agonisten	Mittelwerte	2,31	2,04	0,19	0,31
	SD	±0,79	±0,92	±0,57	±0,79
Antagonisten	Mittelwerte	0,08	0,08	0,00	0,12
	SD	±0,39	±0,39	±0,00	±0,43

Tab. 2.1.2. Mittelwerte der klinischen Beurteilung (0=nicht 1=leicht, 2=mittel, 3=schwer betroffen)

Um Einflüsse vorangegangener therapeutischer Botulinumtoxin-Injektionen zu vermeiden, wurden alle vorher behandelten Patienten frühestens 3 Monate nach der letzten Injektion zu einem Zeitpunkt untersucht, da sich der therapeutische Effekt bereits vollständig zurückgebildet hatte. Weiterhin stand keiner der eingeschlossenen Patienten unter medikamentöser Therapie mit Wirkung auf das zentrale oder periphere Nervensystem und keiner der Patienten hatte in der Vorgeschichte Neuroleptika eingenommen.

2.1.2. Klinische Daten

Neben der klinischen Untersuchung wurden weitere Daten im Anamnesegegespräch erhoben. Tab. 2.1.3. gibt einen Überblick über die Mittelwerte der wichtigsten erhobenen Parameter. Die Frage nach der bevorzugten Blickrichtung bezog sich dabei auf die Beobachtung, daß eine Reihe von Patienten durch Halten des Kopfes in Richtung der zur dystonen Drehrichtung **kontralateralen** Seite (z.B. durch Positionierung des Bildschirmes am Arbeitsplatz oder des Gesprächspartners bei Unterhaltungen) ein Aufkommen dystoner Muskelaktivität verhindern oder in Grenzen halten konnten. Die anderen Patienten dagegen gaben lieber der dystonen Drehbewegung nach und hielten den Kopf also vornehmlich in Richtung der **ipsilateralen** Seite gewendet.

	Geschlecht weiblich	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (Jahre)	max. Drehwinkel (Grad)	TWSTR	sensorischer Trick	Dauer der Botul. Toxin Behandl. (Jahre)	bevorzugte Blickrichtung ipsilateral
Mittelwerte	57,7%	50,0	8,8	48,3	14,9	73,1%	2,2	61,5%
SD	-/-	± 14,0	± 11,6	± 23,0	± 3,6	-/-	± 1,6	-/-

Tab. 2.1.3. Ausgewählte klinische Daten der 26 Patienten; TWSTR= Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; bevorzugte Blickrichtung meint hierbei auf welcher Seite, bezogen auf die Drehrichtung, die Patienten den Kopf generell lieber halten (ipsilateral/kontralateral).

Weiterhin gab lediglich eine Patientin eine Veränderung der Art des Tricks, sowie lediglich eine weitere Patientin eine Abnahme der Trickwirksamkeit im Verlauf der Erkrankung an. Allerdings habe bei einer Reihe von Patienten, nach spontaner oder therapiebedingter Besserung der Krankheitssymptome, die Frequenz der Trickanwendung abgenommen. Dementsprechend stellte keiner der 17 Botulinumtoxintherapierten Patienten eine eigentliche Beeinflussung der Wirksamkeit des Tricks durch die Injektionen fest, vielmehr habe lediglich die Anwendungsfrequenz, bei unveränderter Wirksamkeit in Streßsituationen, abgenommen. Auch die bei 16 Patienten früher durchgeführten medikamentösen Therapieversuche hatten keinen Einfluß auf die Trickwirksamkeit.

Die generelle Beeinflussung des Ausprägungsgrades betreffend gaben fast alle Patienten eine Verschlechterung oder Gleichbleiben der dystonen Symptome unter psychosozialem Streß, am Morgen und bei konzentrierten manuellen Tätigkeiten an. Allerdings berichteten 10 Patienten, entgegen bisheriger Beobachtungen, auch von einer Symptombesserung bei Bewegung und beim Gehen.

2.2. Meßmethode

Da Standarduntersuchungen wie z. B. die Beurteilung anhand des TWSTRS oder durch Messung des maximalen Drehwinkels quantitativ nur unscharfe Methoden darstellten, wurde versucht mittels Poly-Elektromyographie (EMG) die dystone Aktivität der wichtigsten Kopfdreher exakter zu bestimmen. Letztlich ließen sich so auch für den Patienten teils sehr störend bzw. schmerzhaft empfundene Kontraktionen mit erfassen, welche aufgrund z. B. antagonistischer Co-Kontraktion jedoch keinen oder nur einen geringen Bewegungseffekt zeigten.

Hierzu musste die in der neurologischen Routinediagnostik über anderen Muskeln etablierte Ableitung von EMG-Aktivität mittels Oberflächenelektroden an die anatomischen und physiologischen Besonderheiten im Halsbereich im Zuge ausführlicher, vorbereitender Testmessungen angepasst werden. So galt es durch geeignete Elektrodenpositionierung und Einstellung von Hoch- und Tiefpassfiltern störende Einflüsse wie z. B. EKG-Artefakte zu minimieren, sowie durch geeignete Wahl und Programmierung eines Verfahrens zur Quantifizierung die vollständige und störungsfreie Erfassung der EMG-Signale zu optimieren.

Alle elektromyographischen Messungen wurden mit einem 4-Kanal Toennies Neuroscreen (Fa. Toennies, Höchberg, Deutschland) und 15-mm² Silber-Oberflächenelektroden durchgeführt, die Meßanordnung ist in Abb. 2.2.1 ersichtlich.

Zur Erfassung der Aktivität der beiden effektivsten und oberflächlich gelegenen Kopfdreher wurden die aktiven Elektroden dabei, nach Palpation unter Drehbewegungen gegen Widerstand, am Übergang caudales/mediales Drittel des SCM bzw. 2cm dorsal und caudal des Proc. mastoideus auf dem tastbaren SPL beidseits plziert. Die Referenzelektroden plzierten wir nach vorangegangenen Testmessungen zur Vermeidung von EKG-Artefakten auf dem medialen Jochbeinbogen, die Erdung am li. Oberarm. Insgesamt war durch die Verwendung besonders kleiner Elektroden und hochflexibler Kabel eine uneingeschränkte Kopfbeweglichkeit und somit ein die Patienten nicht störender Messaufbau gewährleistet. Die gesamte Anordnung der Elektroden ist in Abb. 2.2.2. zu sehen.



Abb. 2.2.1. Meßanordnung
[schriftliches Einverständnis der Patientin vorliegend]

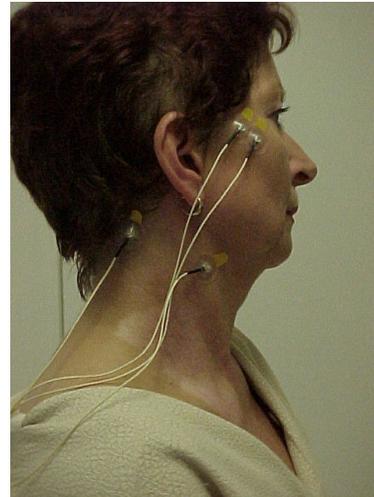


Abb. 2.2.2. Elektrodenposition

Das Oberflächen-EMG Signal wurde mit Hochpass bei 5Hz und Tiefpass bei 20Hz gefiltert, gleichgerichtet und mit einer Samplerate von 66/s über bis zu 30 Sekunden aufgezeichnet. Daraus ergibt sich eine Nyquist-Grenzfrequenz von 33 Hz, welcher mit der Tiefpasseinstellung bei relativ unscharfer Filtercharakteristik Rechnung getragen wurde. Außerdem finden sich im Leistungsspektrum physiologischer Oberflächen-EMG Signale oberhalb von ca. 200Hz kaum noch nennenswerte Anteile [Anders *et al.* 1991; Wawrzinoszek und Kramer 1979]. Die Hochpasseinstellung resultierte aus einem Kompromiss zwischen der Frequenzcharakteristik ungestörter, physiologischer EMG-Signale und dem Anteil von v.a. Bewegungsartefakten an der spektralen Gesamtleistung. So finden sich im Bereich zwischen 0 und 10Hz nur ca. 5%, hingegen zwischen 0 und 16Hz bereits ca. 10% der gesamten Spektralleistung. Demgegenüber beträgt der Artefaktanteil im Bereich zwischen 8 und 10 Hz immerhin noch 20%, im Bereich zwischen 12 und 16Hz nur noch ca. 10% des Gesamtsignals [Anders *et al.* 1991]. Bei lediglich geringen Bewegungsartefakten während der speziellen Messung wurde mit der Grenzfrequenz 5Hz somit der Schwerpunkt auf die Vollständigkeit des EMG-Signals gelegt.

Die integrierte Software errechnete dann aus dem rektifizierten und mittels moving average geglätteten EMG-Signal die Gesamtfläche in Mikrovolt x Sekunden, wobei das integrierte Oberflächen-EMG als quantifizierbares und gut mit der Muskelkontraktion korrelierendes Maß gilt [Wawrzinoszek und Kramer1979]. Die gesamte Signalverarbeitung ist ins Abb. 2.2.3. schematisch dargestellt.

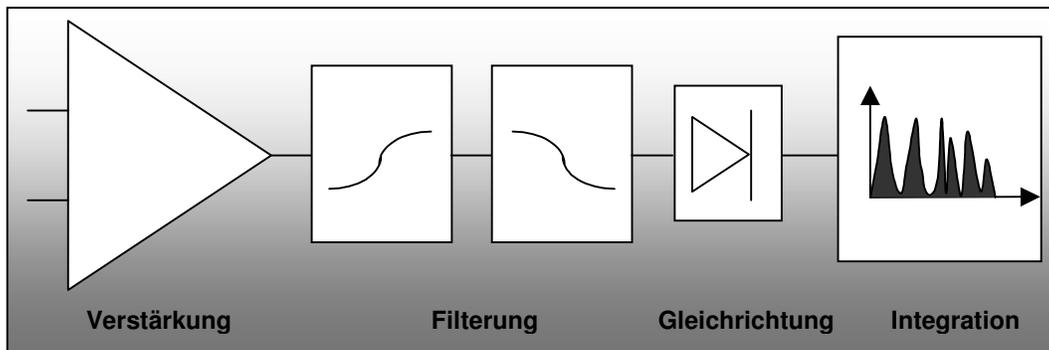


Abb. 2.2.3. Signalverarbeitung im Rahmen der Versuchsanordnung

2.3 Meßprotokoll

2.3.1. Bezugswerte

Um die Veränderungen der Muskelaktivität durch die Anwendung eines sensiblen Tricks erstmals quantitativ erfassen zu können, war zunächst die Etablierung eines Bezugs- bzw. Ausgangswerts notwendig. Da aufgrund der permanenten dystonen Muskelaktivität kein eigentlicher Ausgangswert in absoluter Entspannung wie bei gesunden Testpersonen zu erheben war, bzw. die Messung der maximalen willkürlichen Muskelaktivität aufgrund der teils schmerzhaften chronischen Veränderungen inkonstant und somit wenig aussagekräftig ist, wurde die dystone Ruhemuskelaktivität wie folgt bestimmt:

Nachdem die Patienten Gelegenheit hatten, sich während des Anamnesegesprächs und vorbereitender Messungen der Elektrodenimpedanz etc. an das Setting zu gewöhnen, wurden sie aufgefordert, aus einer willkürlich eingenommenen Ausgangsposition bei etwa 0° heraus den Kopf **mit geschlossenen Augen** ohne willkürliche Gegenbewegung frei drehen zu lassen. Die Messung wurde dann bei Kommandogabe gestartet und die in Korrelation zum beobachteten Drehwinkel ansteigende dystone Muskelaktivität bis zum Erreichen eines "steady-states" in Drehwinkel und EMG-Aktivität aufgezeichnet (Abb. 2.3.1.). Aus einer Testserie mehrerer solcher Auszeichnungen wurde dann visuell der Zeitpunkt bestimmt, ab dem sicher keine Veränderung der dystonen Muskelaktivität mehr erkennbar war. Dieser Zeitpunkt (Ät nach dem Startkommando) gdt dann für diese und alle folgenden Messungen als Startpunkt eines 10 Sekunden dauernden

Meßintervalls (Abb. 2.3.2.). Der Mittelwert aus 5 Ruhemessungen ohne Trickanwendung ergab den Ausgangswert, in Bezug auf den die Veränderungen der Mittelwerte aller Folgemessungen in Prozent berechnet wurden.

Die Stabilität dieses Ausgangswertes wurde nach jeweils 10 Messungen kontrolliert und bewegte sich bei allen Kontrollmessungen für alle Muskeln und alle Patienten innerhalb von zwei Standardabweichungen.

Weiterhin wurde als klinischer Parameter bei allen Messungen der maximale Drehwinkel dokumentiert.

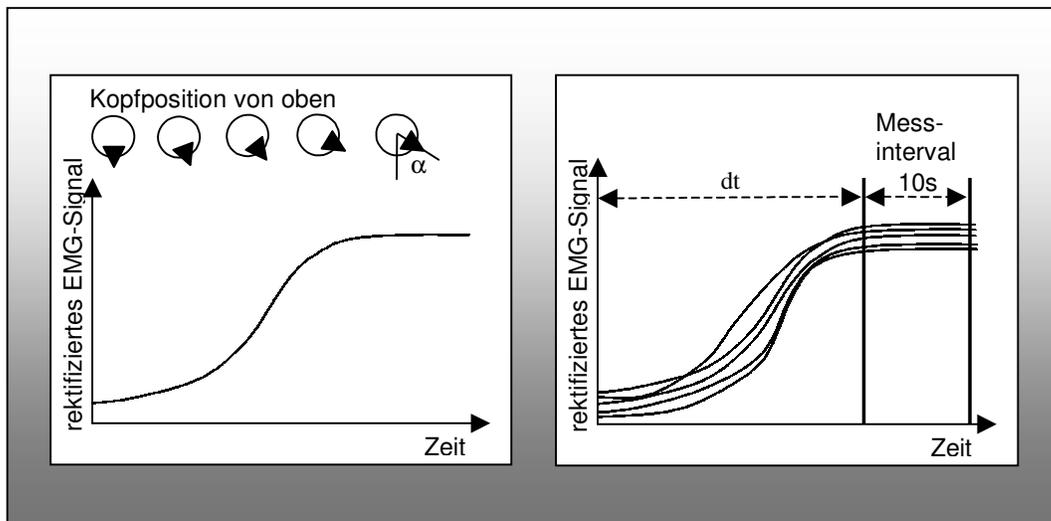


Abb. 2.3.1. Zeitliche Entwicklung der rektifizierten EMG-Aktivität mit konsekutiver Veränderung der Kopfposition bis zum maximalen Drehwinkel.

Abb. 2.3.2. Positionierung des zehnssekündigen Meßintervalls nach Erreichen eines "steady-states".

2.3.2. Untersuchung der Trickwirksamkeit

Die Wirksamkeit eines sensiblen Trickmaneuvers wurde in vier Blöcken untersucht:

- Lokalisation des wirksamsten Trickareals
- Testung verschiedener Trickmodalitäten
- Abhängigkeit der Trickwirkung von der Kopfausgangsposition
- Einfluss visueller Kontrolle auf Muskelaktivität und Trickwirkung

Alle Messungen wurden unter den gleichen Bedingungen und mit den gleichen Kommandos wie unter 2.3.1. beschrieben durchgeführt:

Nach Einnahme der Ausgangsposition möglichst nahe bei etwa 0° Drehwinkel wurden die Patienten gebeten, das jeweilige Trickmanöver durchzuführen und nach Beginn der EMG-Aufzeichnungen den Kopf ohne willkürliche Muskelaktivierung frei drehen zu lassen. Bei den durchgeführten Trickmanövern wurde dabei lediglich ein leichter Druck mit dem Zeigefinger bzw. einem Testgegenstand auf das getestete Areal ausgeübt. Nach der unter 2.3.1. bestimmten Zeitspanne dt wurde dann wiederum in einem Zeitintervall von 10 Sekunden die Fläche unter der gleichgerichteten EMG-Kurve berechnet. Die Einzelmessungen wurden ebenfalls 5 mal wiederholt, die Mittelwerte für alle 4 Muskeln berechnet und die Veränderungen in Bezug auf die ohne Trickanwendung bestimmten Ausgangswerte in Prozent angegeben.

Weiterhin standen den Patienten zwischen den Einzelmessungen ausreichend Erholungsphasen zur Verfügung.

Die für alle Messungen konstante Beibehaltung der Zeitspanne Δt bis zum Beginn des eigentlichen Messintervalls erfasste dabei, wie in Abb. 2.3.2. ersichtlich, zwei Komponenten von Trickwirksamkeit.

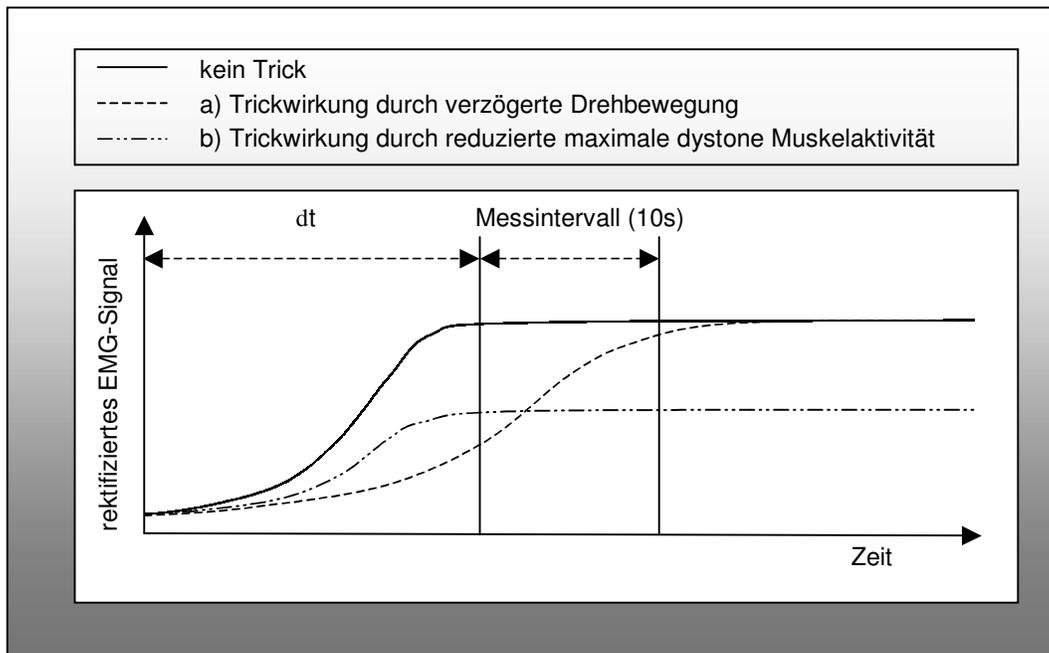


Abb. 2.3.3. Komponenten der Trickwirkung

Für beide Varianten ergibt sich gemäß der Abbildung innerhalb des Messintervalls eine Reduktion der Fläche unterhalb der rektifizierten und geglätteten EMG-Kurve.

Lokalisation des wirksamsten Trickareals

Um die Auswirkungen der Lokalisation des berührten Hautareals sowie Seitenunterschiede zu untersuchen, wurden rechts sowie links je drei Areale an Hals, Kinn und Wange getestet, deren Lage in Abb. 2.3.4. schematisch dargestellt ist. Die Patienten wurden aufgefordert, auf der rechten Seite mit dem rechten Zeigefinger und auf der linken Seite mit dem linken einen leichten Druck auf das jeweilige Hautareal auszuüben. Das in der Online-Analyse als am wirksamsten identifizierte Areal diente dann bei den folgenden Messungen der anderen drei Versuchsblöcke als Testareal.

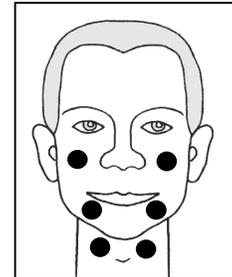


Abb. 2.3.4. Testareale

Test verschiedener Trickmodalitäten

Im zweiten Block wurde dann das Trickmanöver auf dem wirksamsten Areal soweit als möglich in seinen unterschiedlichen Komponenten untersucht. Tab. 2.3.1. zeigt eine Gegenüberstellung der theoretischen und der getesteten Trickkomponenten.

Test	corticale Prozesse	Armheben	propriozeptive Rückkopplung bzw. räuml. Referenzpunkt	sens. Reiz Fingerspitze	sens. Reiz Testareal
Trick					
Vorstellung					
Armheben			(teilweise)		
Fremdapplik. Gegenst.			(teilweise)		
Eigenapplik. Gegenst.					

Tab. 2.3.1. Komponenten des Trickmanövers und deren Abdeckung durch einzelne Tests

Vorstellung: Die Patienten wurden zunächst aufgefordert, das Testareal kurz mit dem Finger zu berühren, sich dann die sensible Wahrnehmung einzuprägen und sich schließlich diese während der Messung vorzustellen.

Armheben: Hierbei hielten die Patienten den Zeigefinger lediglich knapp über dem Testareal, ohne es eigentlich zu berühren.

Fremdapplikation Gegenstand: Die Berührung wurde nach Ermittlung einer äquivalenten Druckstärke durch den Untersucher mit Hilfe eines 10cm langen und ca. 1,5cm durchmessenden Plastikstabes durchgeführt.

Eigenapplikation Gegenstand: Die Patienten sollten die gleiche, vorher mit dem Zeigefinger ausgeführte Berührung nun mit Hilfe des Plastikstabes durchführen.

Weiterhin wurde qualitativ die Wirksamkeit der Applikation von **Vibrationen** einer Frequenz von 30 Hz (Bewegungsamplitude 1mm, Auflagefläche 1cm²) auf den distalen Sehnenansatz des SCM (Abb. 2.3.6.a) bzw. den tastbaren Muskelbauch des SPL (Abb. 2.3.6.b) untersucht.

Ebenfalls qualitativ wurde der Einfluß von **Elektrostimulation** mittels TENS- Gerät (Fa Krauth&Timmermann, Impulsweite 120µs, Impulsfrequenz 80Hz, Stromstärke knapp über Wahrnehmungsschwelle, Elektrodenfläche 3cm²) untersucht. Die Platzierung der Elektroden erfolgte dabei über den betroffenen Muskeln (Abb. 2.3.5 c bzw d), sowie über dem wirksamsten Trickareal auf Wange bzw. Kinn (Abb.2.3.5.e).

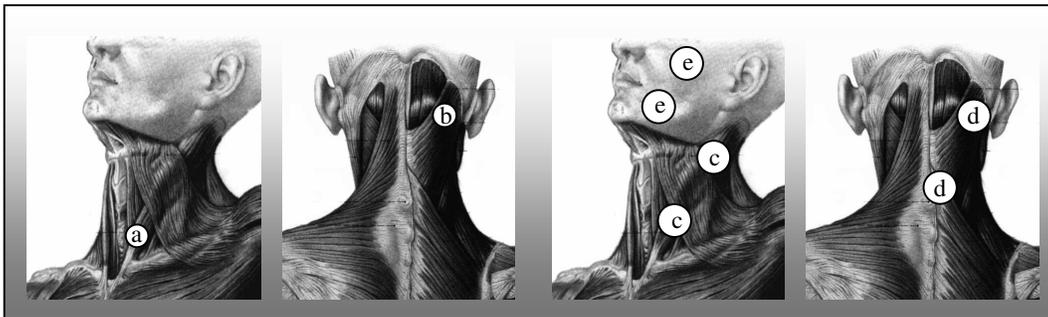


Abb. 2.3.5. Vibrationsapplikation (a bzw. b) sowie Elektrodenposition bei TENS-Stimulation (c,d bzw. e); [modifiziert nach: Benninghoff –Anatomie, Urban& Schwarzenberg, München, 1994]

Während vorbereitender Messungen wurden weiterhin Veränderungen bei Applikation von Wärme- und Kältereizen mit einem zu dem vorher verwendeten Plastikstab flächenäquivalenten Metallstab durchgeführt.

Ohne Anwendung eines sensiblen Tricks wurden außerdem als weitere Vergleichswerte die dystone Muskelaktivität im Liegen ("**Liegen**"), sowie bei willkürlichem Geradehalten des Kopfes nahe einer Position von 0° ("**Halten 0°**") quantifiziert.

Abhängigkeit der Trickwirkung von der Kopfausgangsposition

Während erster Testmessungen zeigte sich bei einer Reihe von Patienten eine teils ausgeprägte Winkelabhängigkeit der Trickwirkung in dem Sinne, daß sich eine möglichst frühe Beeinflussung der sich, wie in Abb. 2.3.1. gezeigt, aufbauenden dystonen Muskelaktivität als besonders effektiv erwies.

Es wurden daher neben der Ausgangsposition bei etwa 0° auch die Positionen bei halbmaximalem und maximalem Drehwinkel (d.h. also nach Erreichen des maximalen Drehwinkels), sowie bei Kopfposition auf der zur Drehung kontralateralen Seite (bei etwa halbmaximal "negativem" Drehwinkel) getestet (siehe Abb. 2.3.6.).

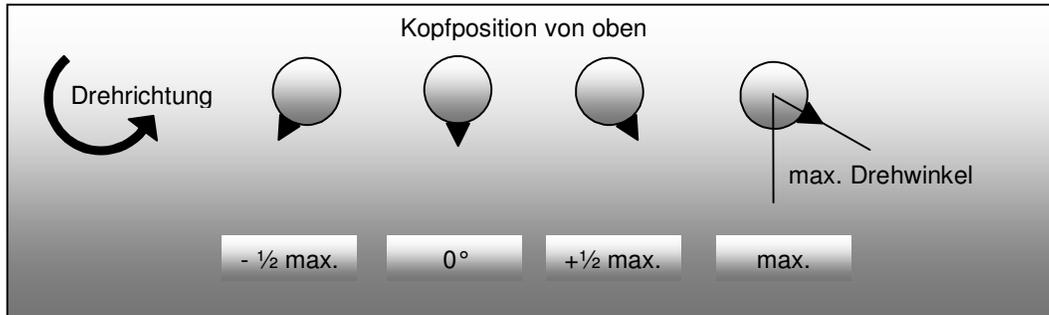


Abb. 2.3.6. Ausgangspositionen zur Analyse der Winkelabhängigkeit der Trickwirkung

Einfluß visueller Kontrolle auf Muskelaktivität und Trickwirkung

In einer zweiten Versuchsreihe wurden zusätzlich 17 Patienten (8 Pat. mit, 9 ohne Trick, 10 Pat. aus dem vorherigen Kollektiv) bezüglich visueller Einflüsse untersucht. Neben Messungen mit und ohne Trickapplikation (wie unter 2.3. beschrieben) wurden diese auch mit offenen Augen durchgeführt. Bei 10 der 17 Patienten wurde außerdem die Auswirkungen einer visuellen Rückkopplung mit Hilfe eines Spiegels untersucht.

Die Patienten wurden aufgefordert, einen Markierungspunkt (bzw. bei den Messungen mit Spiegel ihre eigene Nasenspitze im Spiegelbild) in 3m Entfernung bei 0° bezüglich der Körper-Sagittalebene zu fixieren. Trotzdem sollte der Kopf nicht willkürlich in seiner dystonen Drehbewegung beeinflusst werden.

Die EMG-Aktivitäten wurden unter Kombination der Testvariablen "Trickanwendung" und "Augenöffnung/Visuelle Rückkopplung" (siehe Tab. 2.3.2.) aufgezeichnet und wie schon unter 2.3.1. beschrieben auf den Ausgangswert ohne Trickanwendung und mit geschlossenen Augen bezogen.

	keine Trickanwendung	Trickanwendung
geschlossene Augen	= Bezugswert	n=8
offene Augen	n=17	n=8
vis. Rückkoppl. üb. Spiegel	n=10	nicht getestet

Tab. 2.3.2. Untersuchte Kombinationen von Testvariablen

2.4. Statistische Auswertung der Meßergebnisse

Zusammenhänge zwischen den verschiedenen klinischen Parametern wurden innerhalb der nominalskalierten Parameter mittels Chi²-Test, innerhalb der verhältnis-/intervallskalierten Parameter mittels Pearson-Korrelationen und zwischen diesen beiden Gruppen mittels t-Test analysiert.

Die absoluten Veränderungen der Aktivitäten aller vier gemessenen Muskeln wurden bei den einzelnen Patienten mittels parametrischem t-Test und wegen der geringen Anzahl von Meßwiederholungen (n=5) auch mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney U-Tests analysiert. Im wesentlichen ergaben sich jedoch kaum Unterschiede zwischen den Signifikanzniveaus des parametrischen und nichtparametrischen Testverfahrens.

Um die Ergebnisse auch nach funktionellen Gesichtspunkten analysieren zu können, erfolgte weiterhin eine Zusammenfassung der agonistischen (SCM kontralateral und SPL ipsilateral zur Drehrichtung) und antagonistischen (SCM ipsilateral und SPL kontralateral zur Drehrichtung) Muskelaktivität. Hierzu wurden die relativen Veränderungen der Aktivitäten beider Muskeln gemittelt und mittels t-Test analysiert.

Mit Hilfe dieser **intra**individuellen Analysen wurden die Patienten, in Kombination mit der in allen Fällen übereinstimmenden klinischen Beurteilung der Trickwirksamkeit, den Gruppen "Trick" bzw. "kein Trick" zugeordnet.

Die im Vordergrund stehenden **inter**individuellen Analysen das gesamte Patientenkollektiv (n=27) bzw. die einzelnen Gruppen (z.B. Trick/kein Trick) betreffend beziehen sich v. a. auf die zusammengefassten agonistischen/antagonistischen Aktivitäten und wurden mittels t-Test, ANOVA bzw. Pearson-Korrelationen durchgeführt. Bei geringen Fallzahlen wurde ebenfalls der nichtparametrische Mann-Whitney U-test angewendet.

Für die statistische Auswertung fand ausnahmslos STATISTICA V.5.1. (StatSoft, Inc., 1997, Tulsa, USA) Verwendung.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Parameter

3.1.1. Analyse nominalskaliertes Parameter:

Bei Analyse der Parameter **Geschlecht** (m/w), **Trick** (j/n), **bevorzugte Blickrichtung** (ipsilat./kontralat.) und **Drehrichtung** (re./li.) konnte man ein häufigeres Vorhandensein eines wirksamen Trickmanövers bei Patienten mit Kopfdrehung nach links (79%) im Vergleich zu rechts (50%) feststellen, was jedoch gerade nicht mehr signifikant war ($p=0,077$, Chi²-Test). Außerdem waren in dem untersuchten Patientenkollektiv Männer signifikant ($p=0,024$, Chi²-Test) häufiger Rechtsdreher (55%) als Frauen (13%).

3.1.2. Analyse verhältnis-/intervallskaliertes Parameter

Die Analyse der Parameter **Alter**, **Krankheitsdauer**, **Drehwinkel**, **TWSTR** und **Schmerzen** (0-5) nach Gruppeneinteilung bezüglich der oben genannten nominalskalierten Parameter ergab eine signifikante Aussage:

Patienten, die den Kopf lieber auf der zur Drehrichtung ipsilateralen Seite halten, zeigten signifikant höhere TWSTR-Werte als die kontralaterale Gruppe (16,0 vs. 13,1; $p=0,0398$; t-Test). Dies entspricht der klinischen Beobachtung, daß schwerer und v. a. komplexer betroffene Patienten der dystonen Drehbewegung eher nachgeben und den Kopf somit lieber ipsilateral zur Drehrichtung halten, wohingegen leichter und v. a. klassisch-rotatorisch betroffene Patienten häufiger versuchen, die dystone Muskelaktivität durch Halten des Kopfes auf der kontralateralen Seite erst gar nicht aufkommen zu lassen.

Die **Korrelationsanalyse** zwischen den vier verhältnis-/intervallskalierten Parametern ergab keine signifikanten Resultate. Insbesondere korrelierte der Wert TWSTR als Parameter für den klinischen Schweregrad der Erkrankung nicht mit den Werten Krankheitsdauer oder Drehwinkel.

Die Daten bei Gruppeneinteilung anhand nominalskaliertes Parameter sind in Tab. 3.1. dargestellt.

klinisch wirksamer Trick	Geschlecht weiblich	Alter	Krankheits-dauer (Jahre)	maximaler Drehwinkel	TWSTR	Drehrichtung links	bevorzugte Blickrichtung ipsilateral
ja (n=19)	57,9%	48,3 ± 14,9	6,7 ± 7,8	51,8 ± 22,9	15,2 ± 3,9	78,9%	57,9%
nein (n=7)	57,1%	54,4 ± 10,1	13,8 ± 17,8	38,6 ± 22,1	14,1 ± 2,5	42,8%	71,4%
p-Wert	0,972	0,325	0,162	0,198	0,528	0,077	0,529
alle	57,7%	50,0 ± 14,0	8,8 ± 11,6	48,3 ± 23,0	14,9 ± 3,6	69,2%	61,5%

Kopfdrehung nach	Geschlecht weiblich	Alter	Krankheits-dauer (Jahre)	maximaler Drehwinkel	TWSTR	sensorischer Trick	bevorzugte Blickrichtung ipsilateral
rechts (n=8)	25,0%	56,8 ± 10,2	10,6 ± 11,7	36,9 ± 17,9	14,9 ± 3,3	50,0%	75,0%
links (n=18)	72,2%	46,9 ± 14,5	7,7 ± 11,5	53,3 ± 23,6	14,9 ± 3,8	83,3%	55,6%
p-Wert	0,024	0,095	0,565	0,093	0,993	0,077	0,347
alle	57,7%	50,0 ± 14,0	8,8 ± 11,6	48,3 ± 23,0	14,9 ± 3,6	73,1%	61,5%

bevorzugte Blickrichtung	Geschlecht weiblich	Alter	Krankheits-dauer (Jahre)	maximaler Drehwinkel	TWSTR	sensorischer Trick	Drehrichtung links
ipsil.(n=16)	62,5%	51,2 ± 11,5	8,6 ± 13,0	41,6 ± 18,1	16,0 ± 3,5	68,8%	62,5%
kontr.(n=10)	50,0%	47,9 ± 17,6	8,6 ± 8,9	59,0 ± 25,6	13,1 ± 3,0	80,0%	80%
p-Wert	0,530	0,568	0,988	0,058	0,040	0,529	0,347
alle	57,7%	50,0 ± 14,0	8,8 ± 11,6	48,3 ± 23,0	14,9 ± 3,6	73,1%	69,2%

Tab. 3.1. Klinische Parameter bei Gruppeneinteilung nach den nominalskalierten Parametern sensibler Trick (ja/nein), Drehrichtung des Kopfes (rechts/links) und bevorzugte Blickrichtung (ipsilateral/kontralateral zur Drehrichtung). p-Werte bei Verwendung von t- bzw. Chi²-Test.

Obwohl die dargestellten Unterschiede bis auf zwei Ausnahmen keine Signifikanz aufwiesen, läßt sich zusammenfassend feststellen, daß Patienten mit Trick offensichtlich eher "Linksdreher" sind, den Kopf eher auch kontralateral halten und eine kürzere Krankheitsdauer sowie größere maximale Drehwinkel aufweisen.

Von den 19 Patienten mit Trick gab jeweils nur eine Patientin ein Nachlassen der Trickwirksamkeit im Verlauf und ebenfalls nur eine Patientin nach Botulinumtoxin-Injektionen an, wohingegen die anderen Patienten berichteten, den Trick in Folge der durch die Injektionen herbeigeführten Besserung nicht mehr so häufig zu benötigen.

Keiner der befragten Patientin hatte eine Veränderung der Trickwirksamkeit unter anderer Therapie verspürt.

Während der Mitarbeit in der Dystoniesprechstunde der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg war weiterhin eine größere Anzahl von Patienten mit dystoner Kopfdrehung nach links als nach rechts aufgefallen. Trotzdem ergaben vorangegangene Analysen [Duane 1988, Chan *et al.* 1991, Jankovic *et al.* 1991, Rondot *et al.* 1991] keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Drehrichtung.

3.2. Dystone Muskelaktivität in agonistischen und antagonistischen SCM bzw. SPL.

Die Abb. 3.2.1. zeigt die Mittelwerte der absoluten EMG-Aktivitäten in $\mu V \cdot ms$ für alle vier gemessenen Muskeln ohne die Anwendung eines sensiblen Tricks oder trickartigen Manövers.

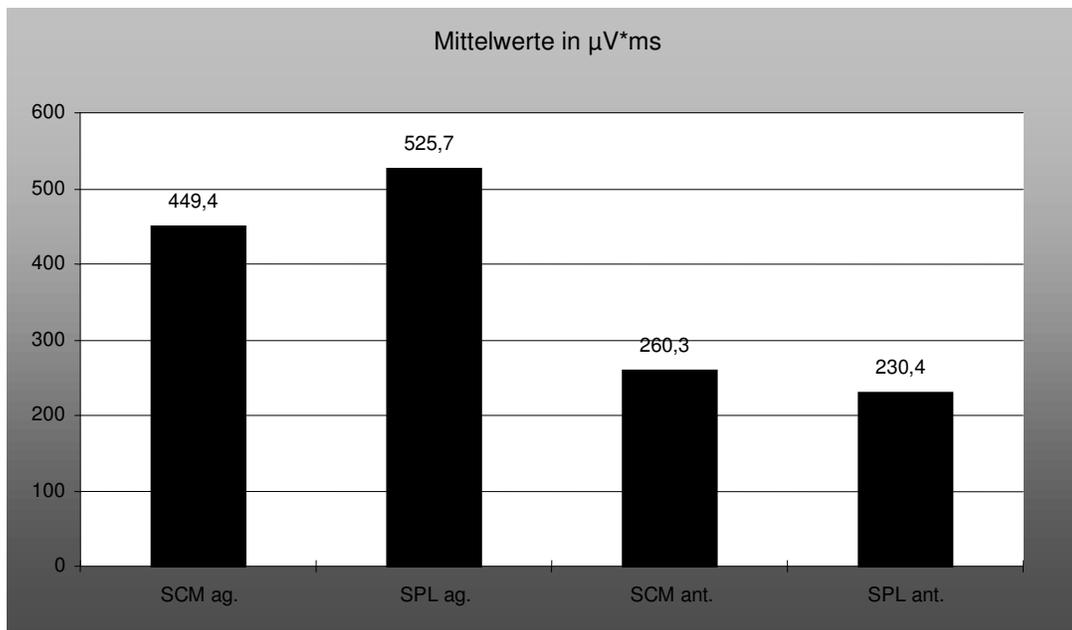


Abb. 3.2.1. Absolutwerte der vier gemessenen agonistischen und antagonistischen Muskeln

Die Abbildung zeigt im wesentlichen keine signifikanten Unterschiede zwischen SCM und SPL sowie deutlich die bereits bekannte und pathogenetisch bedeutsame Koaktivierung antagonistischer Muskel.

Wegen der ausgeprägten Abhängigkeit der Absolutwerte von Faktoren wie z. B. der Hautfaldendicke (de la Berrera 1994), Elektrodenposition etc., ergaben sich folglich

auch keine signifikanten Korrelationen zu den erhobenen klinisch-anamnestischen Parametern bzw. erschien eine weitere Analyse wenig sinnvoll. Vielmehr wurden, wie im Methodenteil beschrieben, alle Veränderungen der EMG-Aktivität durch die Anwendung eines Tricks oder trickartigen Manövers auf diese Ausgangswerte bezogen und somit als Veränderung in Prozent angegeben.

Muskelaktivität im Liegen

Bevor die Patienten ein Trickmanöver zur Anwendung bringen sollte, wurde als Vergleich noch die Muskelaktivität im Liegen ohne die Applikation eines Trickmanövers gemessen.

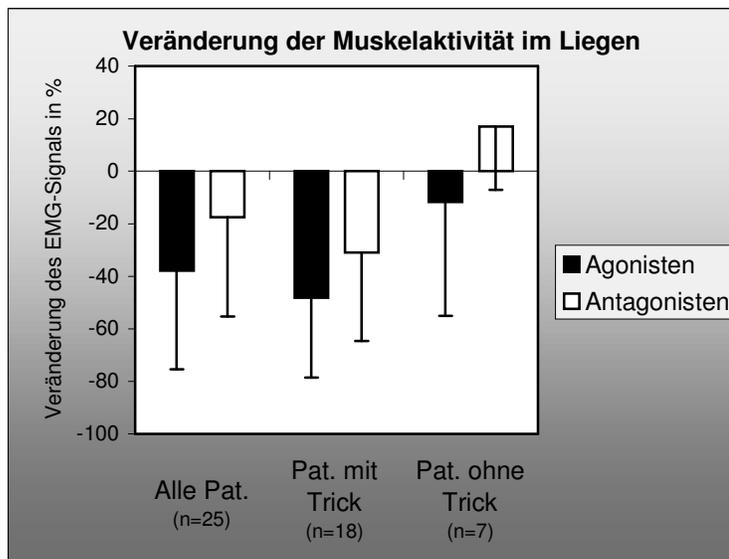


Abb. 3.2.2. Veränderung der dystonen Muskelaktivität im Liegen ohne Applikation eines Trickmanövers. Die Veränderungen der Agonisten sind im Gesamtkollektiv und bei Patienten mit Trick hochsignifikant ($p < 0,001$, gepaarter t-Test).

Abb. 3.2.2. zeigt die hochsignifikanten Veränderungen v. a. der agonistischen Muskeln bei Patienten mit Trick ($p < 0,001$, t-Test). Es ergab sich außerdem eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,001$; Pearson-Korr.) zwischen der Verringerung der Muskelaktivität im Liegen und der später untersuchten Trickwirksamkeit.

3.3. Seitenvergleich und Lokalisation des wirksamsten Trickareals

3.3.1. Unterschiede der Trickwirksamkeit auf SCM bzw. SPL

Abbildung 3.3.1. zeigt die Reduktion der EMG-Aktivitäten der beiden jeweils agonistischen und antagonistischen Muskeln über allen getesteten Arealen ipsilateral und kontralateral zur dystonen Drehrichtung. Die Veränderungen sind für alle Muskeln signifikant ($p < 0,025$; gepaarter t-Test).

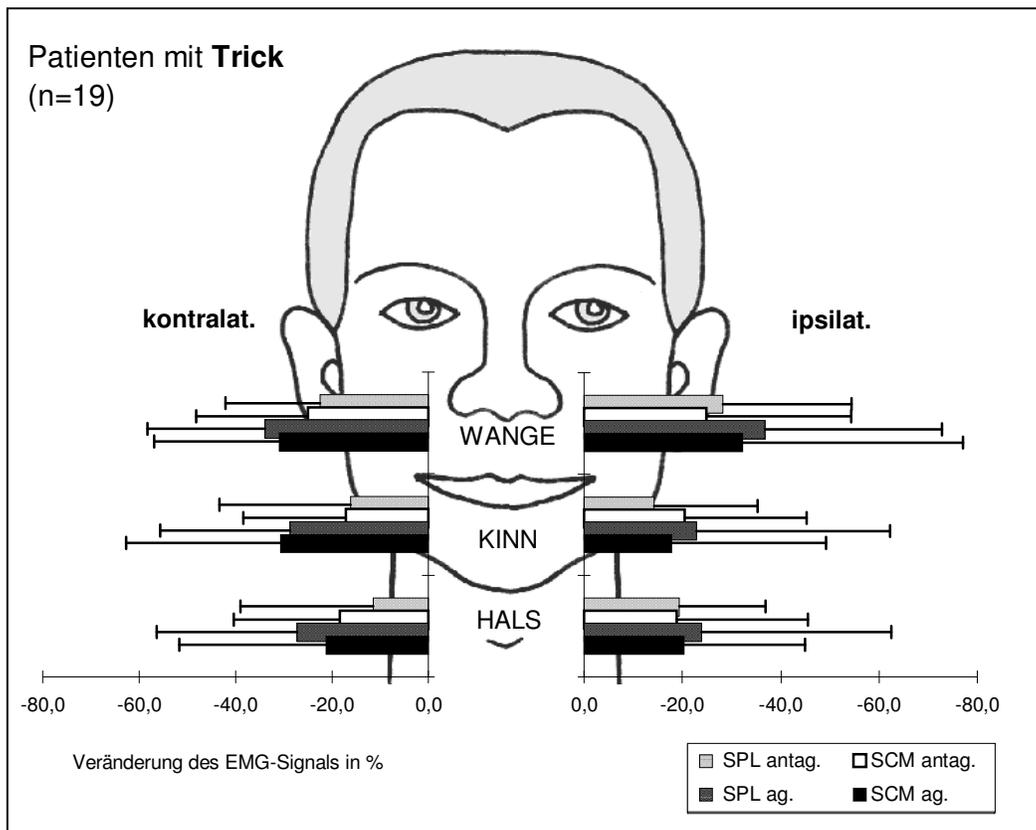


Abb. 3.3.1. Reduktion der EMG-Aktivitäten in % für alle vier vermessenen Muskeln agonistisch bzw. antagonistisch zur Drehrichtung. Die Fehlerbalken zeigen den Bereich einer Standardabweichung an. Dargestellt sind die Werte aller Patienten mit Trick ($n=19$) für alle getesteten Areale jeweils ipsilateral und kontralateral zur dystonen Drehrichtung (Wange, Kinn und Hals, vgl. Abb. 2.3.4.).

Es ergaben sich außerdem keine signifikanten Seitenunterschiede bezüglich der Trickwirksamkeit kontralateral bzw. ipsilateral zur Drehrichtung (gepaarter t-Test), wobei jedoch die kontralaterale Seite tendenziell eher besser wirksam war.

Weiterhin von Interesse war, ob sich entsprechend der bikorticalen Innervation des SCM [Balagura und Katz 1980; Odergren und Rimpilainen 1996; Trepel 1995] im

Vergleich zur unikorticalen Innervationen des SPL Unterschiede in der Wirksamkeit der Trickapplikation auf der kontralateralen im Vergleich zur ipsilateralen Seite ergeben würden. Abbildung 4.3.2. zeigt exemplarisch die motorische und sensible Verschaltung der agonistischen Muskeln bei zur Drehrichtung kontralateraler Trickapplikation. Bei Verschaltung sensibler und motorischer Signale innerhalb einer Hemisphäre sollte einerseits die Trickapplikation auf der ipsilateralen Seite stärker wirksam sein, andererseits müßte die kontralaterale Trickapplikation v.a. auf den agonistischen SCM wirken, eine Beeinflussung des SPL bei solch direkter Verschaltung wäre eher unwahrscheinlich.

Letzteres war ebenfalls nicht der Fall. Das

Verhältnis $\frac{SCM}{SPL}$ betrug bei ipsilateraler

Trickapplikation 0,84 und veränderte sich auf der kontralateralen Seite lediglich nicht

signifikant auf 0,92 zugunsten des SCM. Bei

den Antagonisten sollte bei direkter Verschaltung die Trickapplikation auf der ipsilateralen Seite v. a. auf den SCM wirken.

Dem entgegen veränderte sich das Verhältnis

jedoch ebenfalls von 1,03 auf 1,20 zugunsten des SCM auf der kontralateralen Seite.

Insgesamt ergaben sich also allenfalls

tendenzielle Unterschiede bezüglich der Wirkung auf unterschiedliche Muskeln bei

bezüglich des Muskels kontralateraler, im Vergleich zu ipsilateraler Trickapplikation.

Im weiteren sind deshalb die Ergebnisse nach funktioneller Zusammenfassung agonistischer und antagonistischer Muskelaktivität

dargestellt.

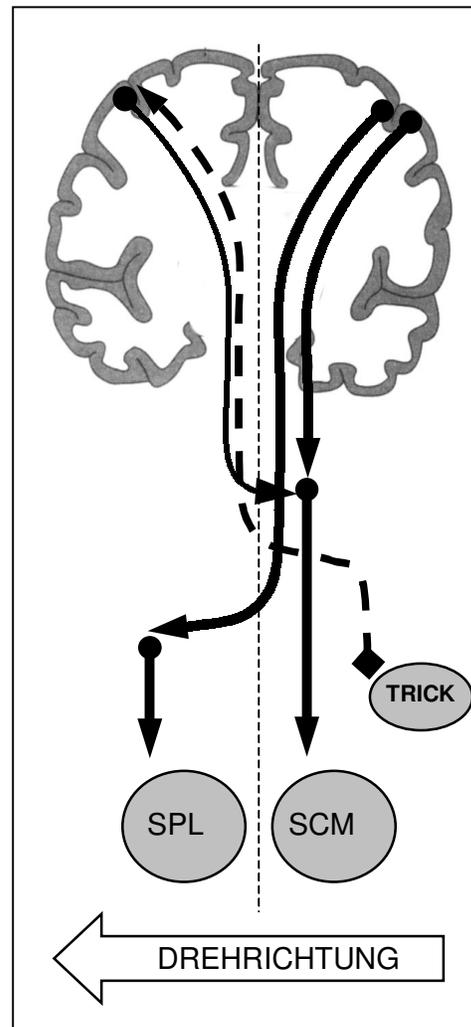


Abb. 3.3.2. Verschaltung der funktionellen Agonisten der Drehbewegung (SPL ipsilateral zur Drehrichtung, SCM kontralateral zur Drehrichtung, welcher v. a. vom gleichseitigen Cortex innerviert wird) sowie der sensiblen Trickinformation bei kontralateraler Trickapplikation (gestrichelte Linie).

3.3.2. Seitenvergleich und Analyse verschiedener Trickareale

Abbildung 3.3.3. zeigt die Veränderungen der funktionell zusammengefassten Muskelaktivitäten bei zur Drehrichtung ipsi- bzw. kontralateralen Trickapplikation für alle Patienten mit Trick (a) bzw. ohne Trick (b).

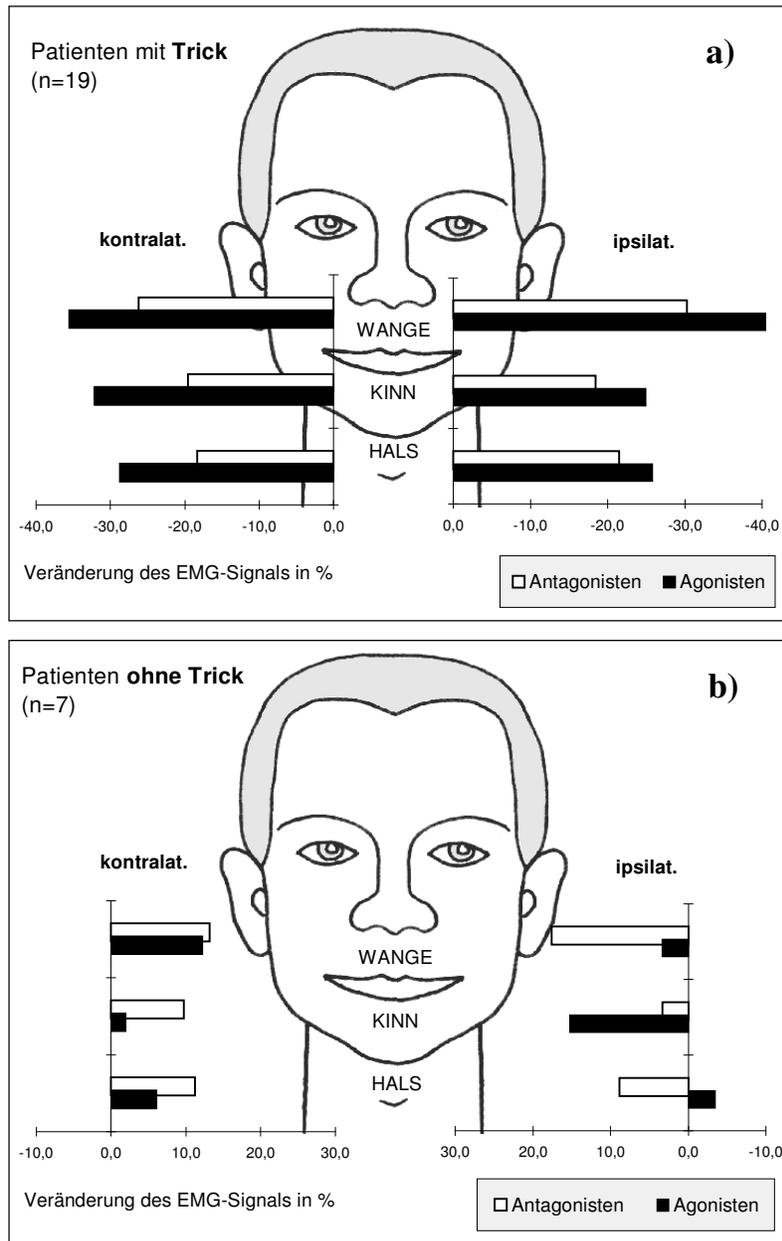


Abb. 3.3.3. Veränderungen der EMG-Signale in % nach Zusammenfassung funktionell agonistischer (SCM kontralateral und SPL ipsilateral zur Drehrichtung) und antagonistischer Muskeln (SCM ipsilateral und SPL kontralateral zur Drehrichtung) Dargestellt sind die Werte aller Patienten mit Trick (a) bzw. ohne Trick (b), jeweils für alle getesteten Areale ipsilateral und kontralateral zur dystonen Drehrichtung (Wange, Kinn und Hals).

Die Veränderungen bei den Patienten mit Trick sind für alle Agonisten wie Antagonisten hochsignifikant ($p < 0,0012$, gepaarter t-Test). Bei den Patienten ohne Trick ist die leichte Erhöhung der Muskelaktivität nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind, abgesehen von den Agonisten auf dem Areal Hals ipsilateral ($p < 0,16$), hochsignifikant ($p < 0,01$, gepaarter t-Test).

Dahingegen ließen sich keine signifikanten Seitenunterschiede zwischen ipsilateraler und kontralateraler Trickapplikation nachweisen. Hierbei betrug die mittlere Aktivitätsminderung aller Muskeln 26% bei Applikation auf der ipsilateralen wie auch auf der kontralateralen Seite.

Auf der **ipsilateralen** Seite grenzte sich bei den Agonisten wie Antagonisten das Areal **Wange** als signifikant besser wirksam gegen die Areale Kinn ($p < 0,017$ bzw. $p < 0,009$) und Hals ($p < 0,002$ bzw. $p < 0,023$) ab. **Kontralateral** ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den getesteten Arealen. Insgesamt verringerte sich die gesamte Muskelaktivität um durchschnittlich 33% bei Trickapplikation auf der Wange, um 23% auf dem Kinn wie auch am Hals. Abbildung 3.3.4 unterstreicht die herausragende Stellung des Areals Wange, welches bei 79% der Patienten mit Trick am besten wirksam war.

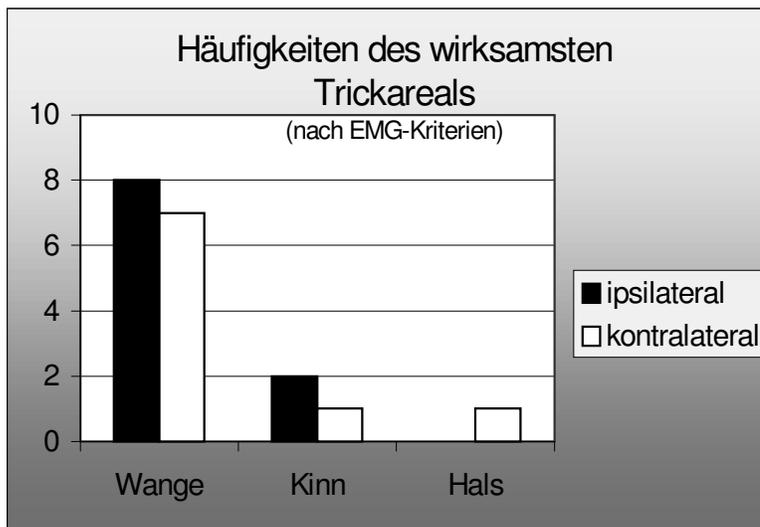


Abb. 3.3.4. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten des nach EMG-Kriterien (größte Veränderung der agonistischen Muskelaktivität) wirksamsten Trickareals bei Applikation ipsilateral bzw. kontralateral zur Drehrichtung.

Seitenunterschiede bei individueller Betrachtung

In der bisherigen Darstellung wurde lediglich über alle Patienten gemittelt und individuelle Seitenpräferenzen somit nicht berücksichtigt. Für diese Analyse wurden die

ipsilateralen und kontralateralen Messwerte auf allen drei Arealen Wange, Kinn und Hals für jeden Patienten einzeln mittels t-Test verglichen. Abbildung 3.3.5. zeigt die prozentualen Anteile der Patienten mit Trick, bei denen sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$, t-Test) bei Testung auf dem wirksamsten Trickareal im Seitenvergleich feststellen ließ.

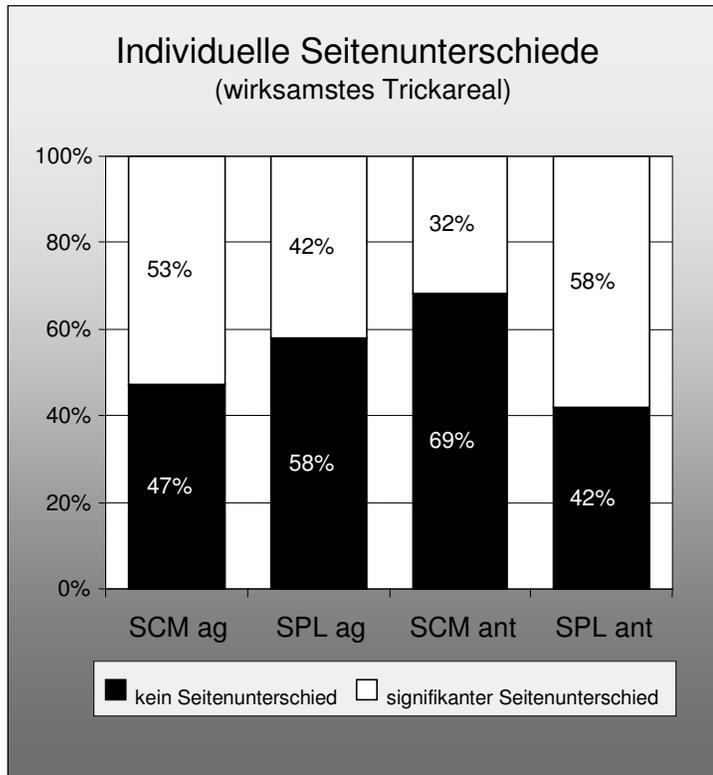


Abb. 3.3.5. Individuelle Seitenunterschiede der Trickwirksamkeit bei Vergleich des wirksamsten Trickareals mit jeweils der Gegenseite bei Patienten mit Trick ($n=19$). Dargestellt sind die prozentualen Verteilungen der Patienten mit ($p < 0,01$, t-Test) und ohne signifikantem Seitenunterschied für die vier untersuchten agonistischen (ag) und antagonistischen (ant) Muskeln.

Obwohl fast alle Patienten bei Befragung lediglich von einer Trickwirksamkeit auf dem von ihnen bevorzugten Areal ausgingen, zeigte sich bei durchschnittlich mehr als der Hälfte der Patienten ein ähnlich wirksamer Trick auf der Gegenseite.

Unterteilung nach Drehrichtung

Nach Unterteilung der Patienten mit Trick in "Rechts-" bzw. "Linksdreher" ergaben sich bei Trickapplikation auf der zur Drehrichtung ipsilateralen Seite signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen (Wange: $p < 0,02$; Kinn $p < 0,02$; Hals $p < 0,08$; U-test).

Abbildung 3.3.6. zeigt die deutlichen Unterschiede, die allerdings angesichts der geringen Anzahl der Patienten mit Kopfdrehung nach rechts (n=4) vorsichtig interpretiert werden müssen.

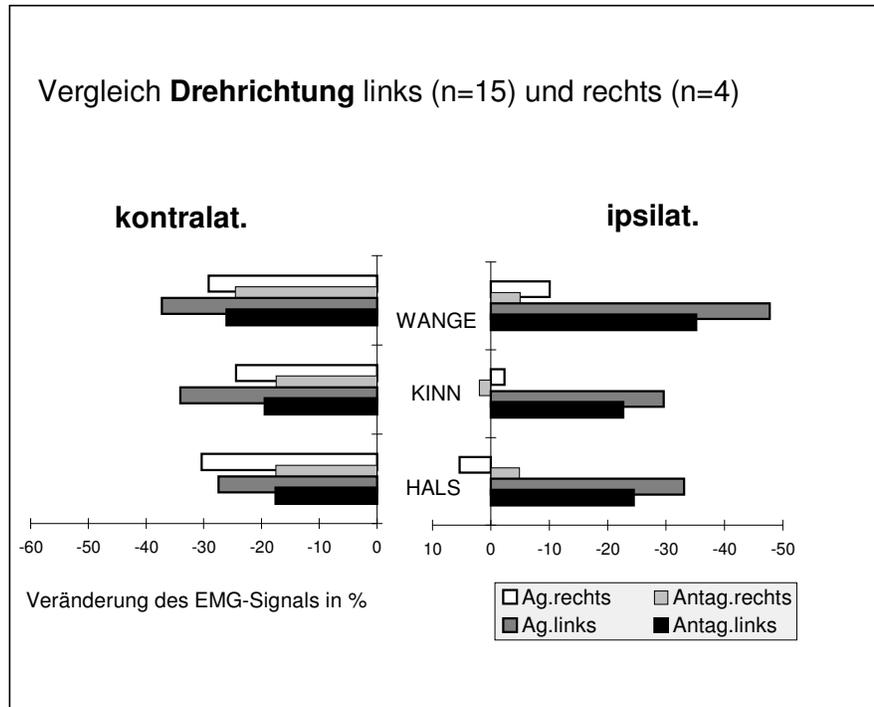


Abb. 3.3.6. Veränderung der EMG-Aktivität in % für alle Patienten mit Trick nach Unterteilung in Patienten mit Kopfdrehung nach rechts (n=4) bzw. links (n=15). Dargestellt sind die zusammengefaßten Werte der agonistischen und antagonistischen Muskeln für alle getesteten Areale ipsilateral und kontralateral zur dystonen Drehrichtung (Wange, Kinn und Hals).

Unterteilung nach bevorzugter Blickrichtung

Patienten, die ihren Kopf lieber auf der zur Drehrichtung kontralateralen Seite halten, zeigten bei Trickapplikation auf der zur Drehrichtung ipsilateralen Seite zwar tendenziell aber nicht signifikant höhere Werte (z.B. Wange: kontralat. -46% zu ipsilateral -35%; $p < 0,36$; t-Test).

Korrelationen

Zwischen der Veränderung der EMG-Aktivität auf den getesteten Arealen und den verhältnis-/intervallskalierten klinisch-anamnestischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Die Veränderungen bei agonistischen und antagonistischen Muskeln korrelierten wie zu erwarten gut miteinander ($p < 0,002$, Pearson-Korrelationen), und auch die Veränderungen der EMG-Aktivität auf den verschiedenen

Arealen korrelierten v. a. innerhalb einer Seite relativ gut miteinander (ipsilat.: Agon. $p < 0,05$, Antagon. $p < 0,004$; kontralat. lediglich Areal Hals und Wange Agon./Antagon. $p < 0,001$, Pearson-Korrelationen).

3.4. Vergleich verschiedener Trickmodi

Die anschließend durchgeführte Testung verschiedener Trickmodi auf dem patientenspezifisch wirksamsten Areal ergab die in Abbildung 3.4.1. dargestellten Veränderungen des EMG-Signals. Als Vergleich ist an erster Position die Anwendung des ursprünglichen Trickmanövers dargestellt.

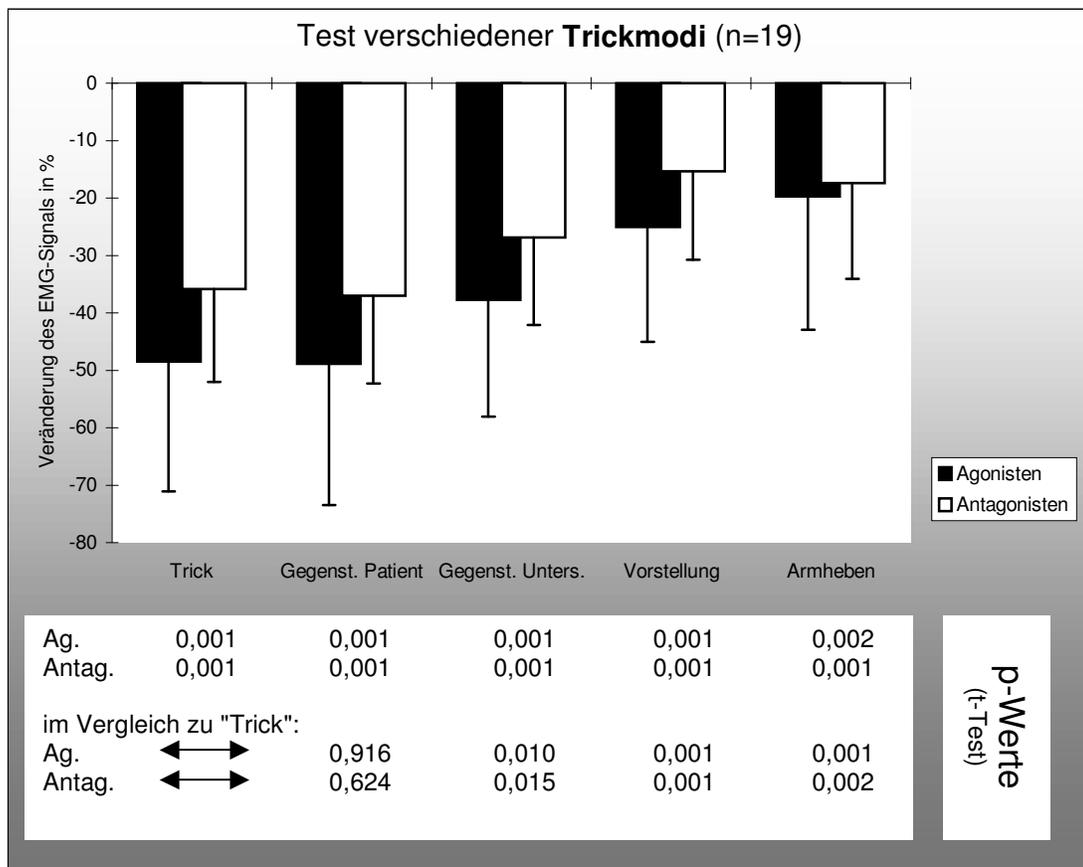


Abb. 3.4.1. Test verschiedener Trickmodi bei Applikation auf dem zuvor ermittelten wirksamsten Areal mittels Plastikstab (Gegenst.) durch Patient oder Untersucher (Unters.) sowie bei bloßer Vorstellung des Trickmanövers bzw. Armheben ohne eigentliche Berührung des Trickareals. Als Vergleichswert ist das ursprüngliche Trickmanöver (Trick) mit dargestellt. Die Werte zeigen die zusammengefaßten Aktivitäten der agonistischen und antagonistischen Muskeln als Veränderung des EMG-Signals in %. Die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung. Im unteren Abschnitt sind die p-Werte für die Veränderungen im Vergleich zur EMG-Aktivität ohne Trick bzw. bei Anwendung des "klassischen" Trickmanövers (Trick) angegeben.

Die dargestellten Aktivitätsminderungen sind für alle getesteten Trickmodi hochsignifikant ($p < 0,002$, t-Test). Wie schon vorher gezeigt, wurde die EMG-Aktivität in agonistischen wie antagonistischen Muskeln nahezu gleichermaßen reduziert.

Dabei machte es keinen signifikanten Unterschied, ob die Patienten ihren Finger (Reduktion der kombinierten agonistischen und antagonistischen EMG-Aktivität -42%) oder den Plastikstab mit ähnlicher Auflagefläche (-43%) zur Ausführung des Trickmanövers verwendeten (Vergleich "Trick" \leftrightarrow "Gegenstand Pat."). Alle anderen Trickmodi ("Gegenstand Unters." -32% , "Vorstellung" -20% , Armheben -18%) waren dagegen signifikant weniger wirksam ($p < 0,015$, t-Test).

Temperaturreize

Im Rahmen vorbereitender Messungen ergaben sich subjektiv und klinisch bzw. elektromyographisch keine signifikanten Unterschiede bei der Applikation unterschiedlicher Temperaturreize (kalt und warm) mittels eines mit einem Metallende versehenen Plastikstabs.

Vibration und transkutane Elektrostimulation

Eine Reihe von Patienten reagierte auf die Applikation eines Vibrationsreizes, vornehmlich auf den agonistischen SCM, mit einer subjektiv und klinisch deutlichen Reduktion der dystonen Muskelaktivität. Eine Patientin besserte sich unter transkutaner Elektrostimulation über dem agonistischen SPL (Stimulationsparameter und Elektrodenpositionierung siehe Kap. 2.3.2. sowie Abb. 2.3.5.d), während die reine sensible Stimulation mittels TENS-Gerät im Bereich der vorher getesteten Trickareale (Abb. 2.3.5.e) keine Wirkung zu haben schien. Eine quantitative Auswertung der elektromyographischen Aktivität war jedoch wegen Interferenzen mit den verwendeten elektrischen Geräten nicht möglich. Bezüglich der Vibrationsapplikation wären weitere Analysen mit z. B. luftdruckgetriebenen Geräten denkbar.

Unterteilung nach Drehrichtung

Bei Testung der verschiedenen Trickmodi und Unterteilung in "Rechts-" und "Linksdreher" zeigte sich systematisch eine schwächere Wirksamkeit der verschiedenen Trickmanöver bei Patienten mit Kopfdrehung nach rechts. Die Unterschiede waren

jedoch, nicht zuletzt wegen der geringen Fallzahl (n=4) der Rechtsdreher, nicht signifikant.

Unterteilung nach bevorzugte Blickrichtung

Auch hier zeigte sich eine systematisch, aber nicht signifikant, schwächere Wirksamkeit von Trickmanövern bei Patienten mit bevorzugter Blickrichtung ipsilateral zur Drehrichtung.

Korrelationen

Zwischen der Veränderung der EMG-Aktivität bei den verschiedenen applizierten Trickmodi und den verhältnis-/intervallskalierten klinisch-anamnestischen Parametern ergab sich lediglich eine signifikante Korrelation: Je jünger die Patienten waren, desto besser war die Wirksamkeit bei bloßem Armheben ohne eigentliche Berührung des getesteten Areals ($p < 0,009$, Pearson-Korrelationen).

Bei den verschiedenen Trickmodi korrelierten jeweils die Agonisten gut mit den Antagonisten. Das "klassische" Trickmanöver korrelierte lediglich mit den Werten bei Verwendung des Testgegenstands durch Untersucher ($p < 0,035$) oder Patienten selbst ($p < 0,001$, Pearson-Korrelationen). Die Modi "Armheben" und "Vorstellung" korrelierten mit keinem der anderen getesteten Trickmanöver.

3.5. Dauer der Wirksamkeit sensibler Tricks

Bei 14 der 19 Patienten mit Trick wurde weiterhin die Dauer der Wirksamkeit eines sensiblen Tricks untersucht, indem das EMG Signal des am stärksten betroffenen Agonisten unter Trickapplikation für 3 Minuten aufgezeichnet wurde.

Bei 7 der 14 Patienten ergab sich eine über drei Minuten andauernde Wirksamkeit des Trickmanövers. Bei den restlichen 7 Patienten kam es zu einer erneuten Abnahme der Wirksamkeit mit teilweise Ansteigen der EMG-Aktivität bis auf Werte vergleichbar denen ohne Trickapplikation.

3.6. Einfluss der Kopfposition auf Muskelaktivität und Trickwirkung

3.6.1. Willkürliches Halten des Kopfes bei 0° (Neutralposition)

Versuchten die Patienten, ohne die Anwendung eines Tricks den Kopf willkürlich nahe 0° zu halten, kam es allein durch das Aufrechterhalten dieser Neutralposition zu einer signifikanten Reduktion der agonistischen Muskelaktivität (-30%; $p < 0,011$, t-Test; Abb. 3.6.1. linkes Balkenpaar). Diese war im Vergleich zur Applikation eines Trickmanövers (siehe Abb. 3.4.1, -48%) zwar nicht signifikant, jedoch deutlich weniger ausgeprägt. Die antagonistische Muskelaktivität war allerdings unverändert hoch, es kam sogar zu einer geringfügigen, jedoch nicht signifikanten Steigerung (+2%; $p = 0,794$, t-Test), welche das Wegdrehen des Kopfes und somit den Aufbau der dystonen, agonistischen Muskelaktivität verhinderte.

Unterteilung nach bevorzugter Blickrichtung

Wurden die Patienten weiterhin, wie unter 2.1.2. beschrieben in eine Gruppe mit zur Drehrichtung bevorzugt ipsilateraler bzw. kontralateraler Blickrichtung eingeteilt, ergaben sich folgende Veränderungen (Abb. 3.6.1. zweites und drittes Balkenpaar):

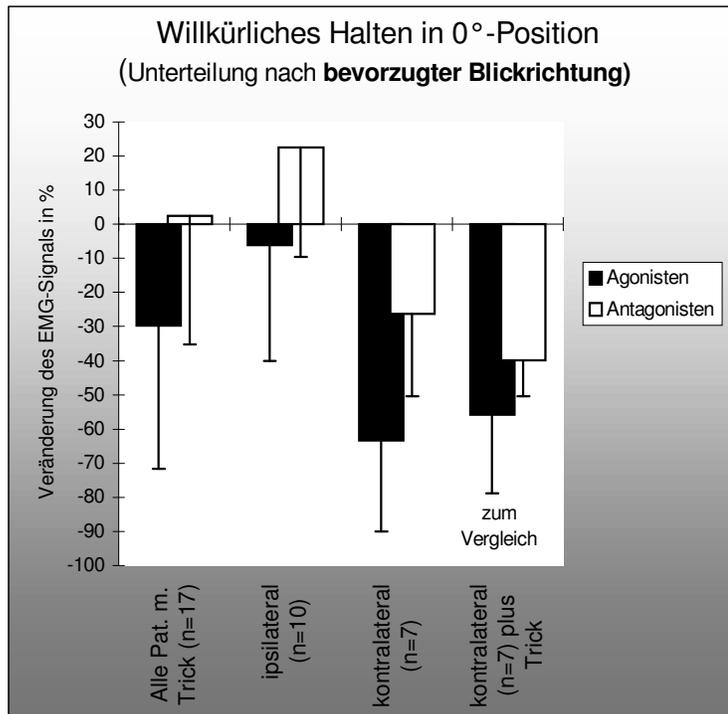


Abb. 3.6.1. Veränderung der EMG-Aktivität durch willkürliches Halten des Kopfes in einer Neutralposition nahe 0° ohne Trickapplikation für alle Pat. mit Trick und nach Unterteilung bezüglich bevorzugter Blickrichtung in "kontralateral" und "ipsilateral". Zum Vergleich zeigt das Balkenpaar rechts die Werte für alle "kontralateralen" Pat. bei Anwendung des "klassischen" Tricks.

Die Werte zeigen die zusammengefaßten Aktivitäten der agonistischen und antagonistischen Muskeln als Veränderung des EMG-Signals in %. Die Fehlerbalken entsprechen einer Standard-abweichung

Bei Patienten mit bevorzugt ipsilateraler Blickrichtung ergab sich praktisch keine Veränderung der agonistischen Muskelaktivität, wohingegen die antagonistische Aktivität deutlich, aber gerade nicht mehr signifikant um 23% anstieg ($p < 0,054$, gepaarter t-Test). Die Kopfposition konnte in dieser Patientengruppe also nur durch erhöhte antagonistische Muskelaktivität eingenommen werden.

Bei Patienten mit bevorzugt kontralateraler Blickrichtung, also solchen, die den Kopf lieber erst gar nicht in Richtung dystoner Drehbewegung bewegten, ließ sich schon durch das bloße aktive Halten des Kopfes bei etwa 0° die agonistische Aktivität hochsignifikant ($p < 0,001$, gepaarter t-Test) und die antagonistische Aktivität jetzt ebenfalls signifikant ($p < 0,028$, gepaarter t-Test) reduzieren. Während es bei den Agonisten zu keiner weiteren Aktivitätsminderung kam, reduzierte sich allerdings die antagonistische Muskelaktivität um weitere 14% von -26% auf -40% durch Anwendung eines Tricks ($p < 0,293$, gepaarter t-Test; Abb. 3.6.1. rechtes Balkenpaar). Diese Patientengruppe konnte einen weitgehend entspannten Zustand in Neutralposition also entweder durch antagonistische Muskelaktivität oder durch die Anwendung eines Tricks stabilisieren.

Die Trennung zwischen den beiden Gruppen war dementsprechend für Agonisten ($p < 0,003$, gepaarter t-Test) wie Antagonisten ($p < 0,005$, gepaarter t-Test) hochsignifikant.

3.6.2. Winkelabhängigkeit der Trickwirkung

Bei Variation der Kopfposition wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, zeigte sich ein ausgeprägter Zusammenhang zwischen der Ausgangsposition bei Trickapplikation und der Trickwirksamkeit.

Während sich bei Trickapplikation erst nach Erreichen des maximalen dystonen Drehwinkels ("max.") nur noch für die Antagonisten eine gerade noch signifikante Reduktion des EMG-Signals (-14%; $p < 0,037$, gepaarter t-Test) nachweisen ließ, stieg die Trickwirksamkeit bei Verlagerung der Ausgangsposition auf die zur Drehrichtung kontralaterale Seite nahezu linear auf hochsignifikante Werte an ($p < 0,001$, gepaarter t-Test; siehe Abb. 3.6.2.). Allerdings kam es im Gesamtkollektiv der Patienten mit Trick auf der kontralateralen Seite bei -1/2 maximalem Drehwinkel wieder zu einer leichten, nicht signifikanten Abnahme der Trickwirksamkeit auf die Antagonisten (um 9% auf -

26%; $p < 0,211$, gepaarter t-Test), was mit einer vermehrten willkürlich-antagonistischen Aktivierung zur Einnahme der Kopfposition zusammenhängen könnte.

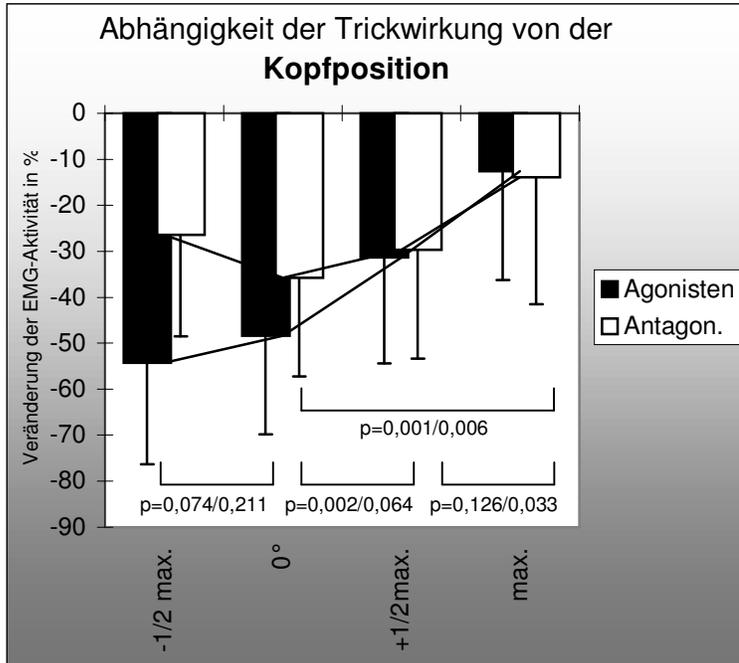


Abb. 3.6.2. Trickwirksamkeit in Abhängigkeit der Kopfausgangsposition bei Trickapplikation. Getestet wurden neben der vorher verwendeten Neutralposition bei ca. 0° auch die Wirksamkeit bei maximalem (max.) bzw. halbmaximalem ($+1/2\text{max.}$) Drehwinkel sowie bei in etwa halbmaximaler Ausgangsposition auf der zur Drehrichtung kontralateralen Seite ($-1/2\text{max.}$). Die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung. Die p-Werte (gepaarter t-Test) sind jeweils für Agon./Antagon. angegeben.

Überraschenderweise konnte selbst bei Patienten die nach klinischen und EMG-Kriterien bei Trickapplikation in Neutralposition keine Trickwirkung zeigten, zumindest für die Agonisten eine signifikante Trickwirkung durch Verlagerung der Kopfausgangsposition auf die kontralaterale Seite erreicht werden ($p < 0,002$, gepaarter t-Test; siehe Abb. 3.6.3).

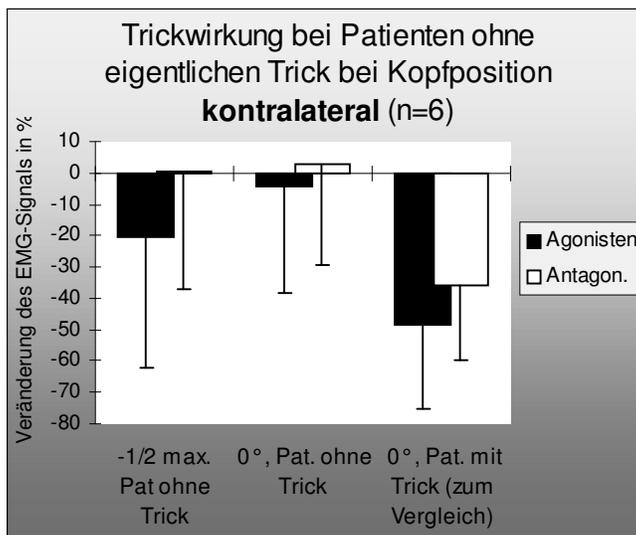


Abb. 3.6.3. Trickwirkung bei Patienten ohne eigentlichen Trick bei Kopfausgangsposition auf der zur Drehrichtung kontralateralen Seite bei ca. $1/2\text{max.}$ Drehwinkel ($-1/2\text{max.}$). Zum Vergleich sind die Werte bei 0° Ausgangsposition für Patienten ohne Trick (mittleres Balkenpaar) und mit Trick (rechtes Balkenpaar) dargestellt.

Die Grafik zeigt die zusammengefaßten Aktivitäten der agonistischen und antagonistischen Muskeln als Veränderung des EMG-Signals in %. Die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung

Unterteilung nach bevorzugte Blickrichtung

Bei Einteilung in Patienten mit bevorzugt kontralateraler bzw. ipsilateraler Blickrichtung zeigt sich die Winkelabhängigkeit in der kontralateralen Patientengruppe, welche den Kopf lieber erst gar nicht auf die Seite der dystonen Drehbewegung kommen lassen wollen, noch ausgeprägter. Abbildung 3.6.4 stellt die Winkelabhängigkeit für beide Gruppen dar.

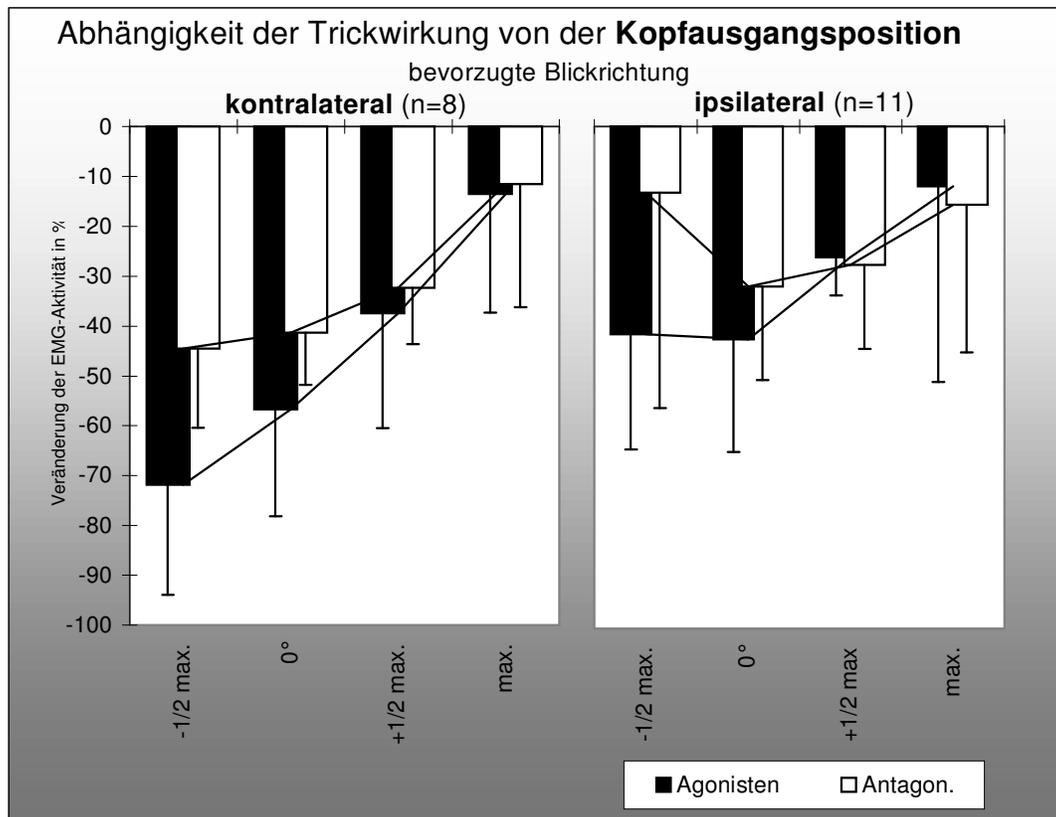


Abb. 3.6.4. Abhängigkeit der Trickwirkung von der Kopfausgangsposition nach Unterteilung in Patienten mit bevorzugt kontralateraler bzw. ipsilateraler Blickrichtung bezüglich der dystonen Drehbewegung. Getestet wurden neben der vorher verwendeten Neutralposition bei ca. 0° auch die Wirksamkeit bei maximalem (max.) bzw. halbmaximalem (+1/2max.) Drehwinkel sowie bei in etwa halbmaximaler Ausgangsposition auf der zur Drehrichtung kontralateralen Seite (-1/2max.). Die Werte zeigen die zusammengefaßten Aktivitäten der agonistischen und antagonistischen Muskeln als Veränderung des EMG-Signals in %. Die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung

Bei den Patienten mit bevorzugt ipsilateraler Blickrichtung ergab sich durch das Wenden des Kopfes auf die kontralaterale Seite keine weitere Verbesserung der Trickwirksamkeit. Es zeigte sich sogar eine, jedoch nicht signifikant vermehrte antagonistische Muskelaktivität (um 19% auf -13%, $p < 0,142$, gepaarter t-Test) im Vergleich zur Ausgangsposition bei 0°.

Korrelationen

Die Wirksamkeit des Trickmanövers bei Ausgangsposition auf der kontralateralen Seite bei etwa halbmaximalem Drehwinkel korrelierte positiv und signifikant für Agonisten ($p < 0,005$) wie für Antagonisten ($p < 0,004$, Pearson-Korrelationen) mit dem maximalen Drehwinkel. Patienten mit großen dystonen Drehwinkeln profitierten also signifikant mehr von einer Trickapplikation bei Kopfposition weiter auf der kontralateralen Seite.

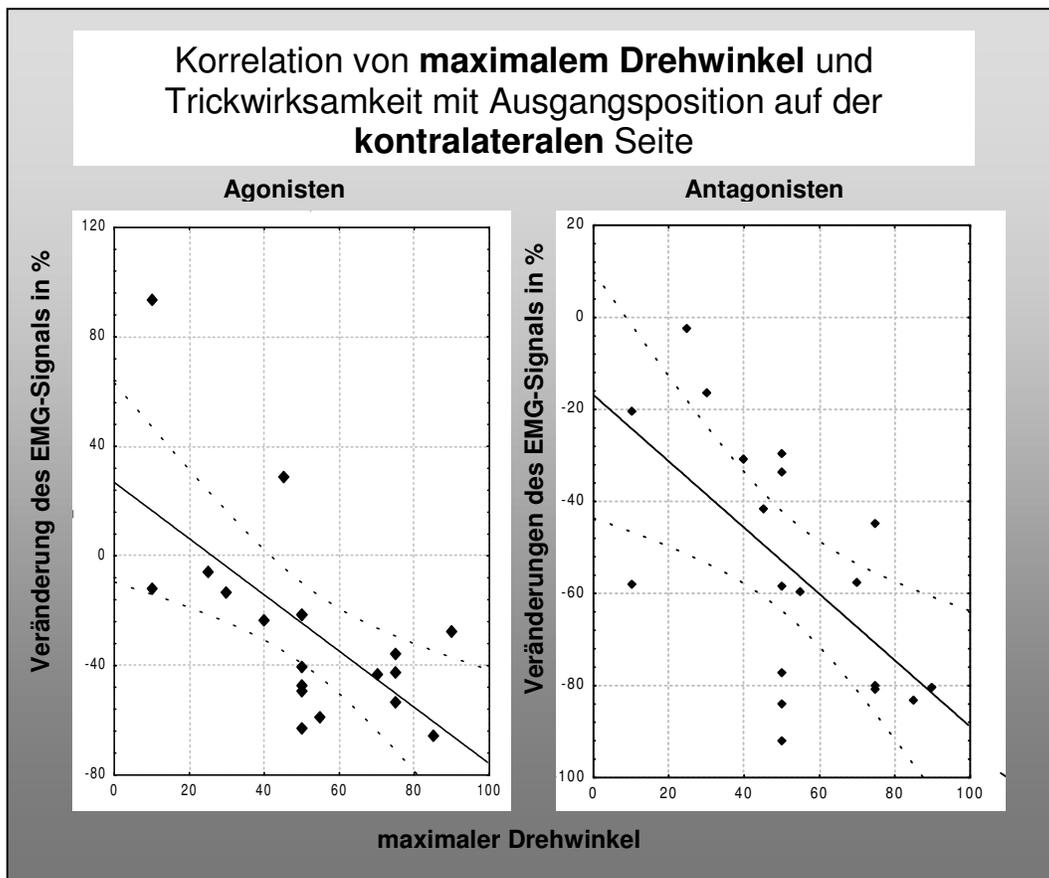


Abb. 3.6.5. Korrelationen zwischen dem maximalen Drehwinkel und der Trickwirksamkeit bei Ausgangsposition auf der zur Drehrichtung kontralateralen Seite, dargestellt für Agonisten und Antagonisten der dystonen Kopfdrehung.

3.7. Visuelle Beeinflussung von Muskelaktivität und Trickwirkung

3.7.1. Dystone Muskelaktivität bei offenen bzw. geschlossenen Augen

Nachdem alle vorherigen Messungen zur Vermeidung von Einflüssen über das visuelle System mit geschlossenen Augen durchgeführt wurden, zeigt Abbildung 3.7.7. die Veränderungen der Muskelaktivität für alle Patienten der zweiten Testreihe (n=17, rechtes Balkenpaar) mit offenen Augen zunächst ohne Trickapplikation.

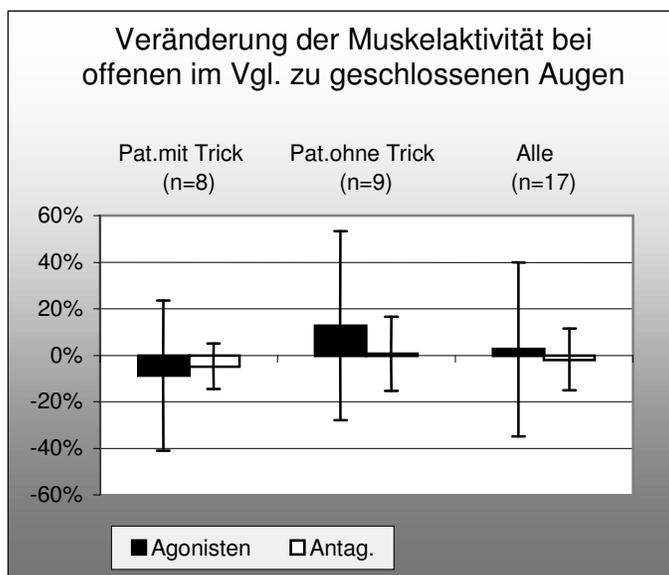


Abb. 3.7.7. Veränderung der Muskelaktivität mit offenen Augen im Vergleich zu geschlossenen Augen. Gezeigt sind die Veränderungen für alle 17 Pat. bzw. nach Aufteilung dieser in Pat. mit und ohne Trick. Die Werte stellen die zusammengefaßten Aktivitäten der agonistischen und antagonistischen Muskeln als Veränderung des EMG-Signals in % dar. Die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung. Die Veränderungen sind allesamt nicht signifikant.

Subjektiv wurden die Veränderungen, wenn überhaupt, als eher gering angegeben und erreichten auch nach Unterteilung in Patienten mit und ohne Trick keine Signifikanz.

3.7.2. Dystone Muskelaktivität bei visueller Rückkopplung über einen Spiegel

Von den 17 Patienten der zweiten Testreihe wurde bei 10 Patienten zusätzlich die Muskelaktivität bei Blick in einen Spiegel aufgezeichnet und mit den Ausgangswerten verglichen. Die Abbildung 3.7.2. zeigt alle Veränderungen bei Bezug auf Ausgangswerte mit geschlossenen und auch offenen Augen.

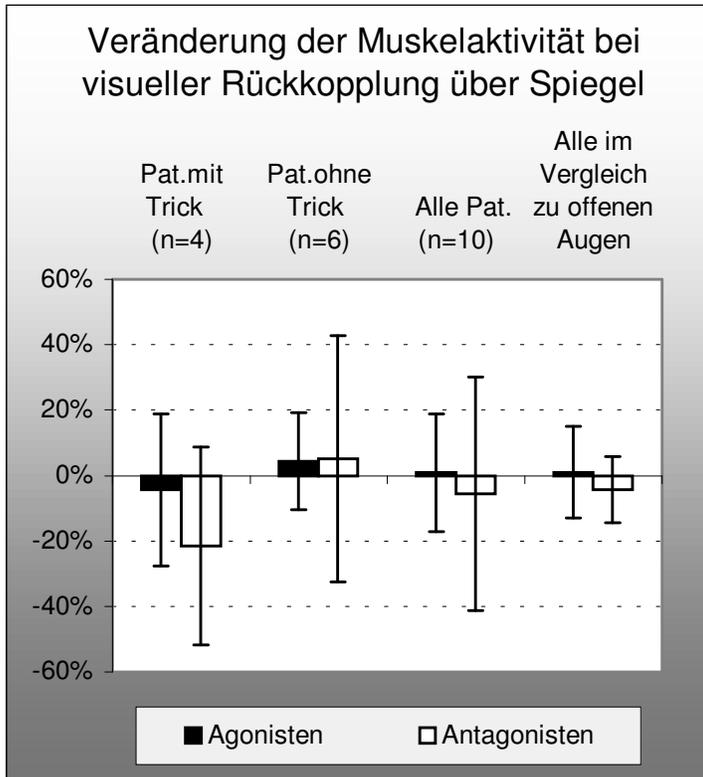


Abb. 3.7.2. Veränderung der Muskelaktivität bei visueller Rückkopplung durch Blick in einen Spiegel. Dargestellt sind durch die ersten drei Balkenpaaren die Veränderungen bezogen auf Ausgangswerte mit geschlossenen Augen für Patienten mit und ohne Trick sowie für alle Patienten zusammen ohne Trickapplikation. Das vierte Balkenpaar zeigt die Veränderungen bei Bezug auf die Werte mit offenen Augen, ebenfalls ohne Trickapplikation. Die Werte stellen die zusammengefaßten Aktivitäten der agonistischen und antagonistischen Muskeln als Veränderung des EMG-Signals in % dar. Die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung. Die Veränderungen sind allesamt nicht signifikant.

Zusammengefasst ergaben sich keine signifikanten Veränderungen, unabhängig von den Bezugswerten.

3.7.3. Trickwirksamkeit bei offenen und geschlossenen Augen.

Schließlich wurden noch bei den 8 Patienten mit Trick die Veränderung der Trickwirksamkeit bei geschlossenen und offenen Augen untersucht. Abbildung 3.7.3. zeigt die Veränderungen bezogen auf die Ausgangswerte mit geschlossenen Augen: zunächst ohne Trickapplikation mit geöffneten Augen, dann mit Trickapplikation und geschlossenen Augen und schließlich mit Trickapplikation und offenen Augen.

Wie schon in Abbildung 3.7.1. gezeigt, ergibt sich eine leichte, nicht signifikante Aktivitätsabnahme, wenn Patienten mit Trick die Augen öffnen. Mit geschlossenen Augen zeigen auch alle 8 Patienten mit Trick dieses zweiten Patientenkollektivs eine hochsignifikante Reduktion agonistischer wie antagonistischer Muskelaktivität. Die Trickwirksamkeit nimmt mit offenen Augen sogar noch leicht, aber nicht signifikant zu (siehe Pfeile am unteren Rand der Abb. 3.7.3.).

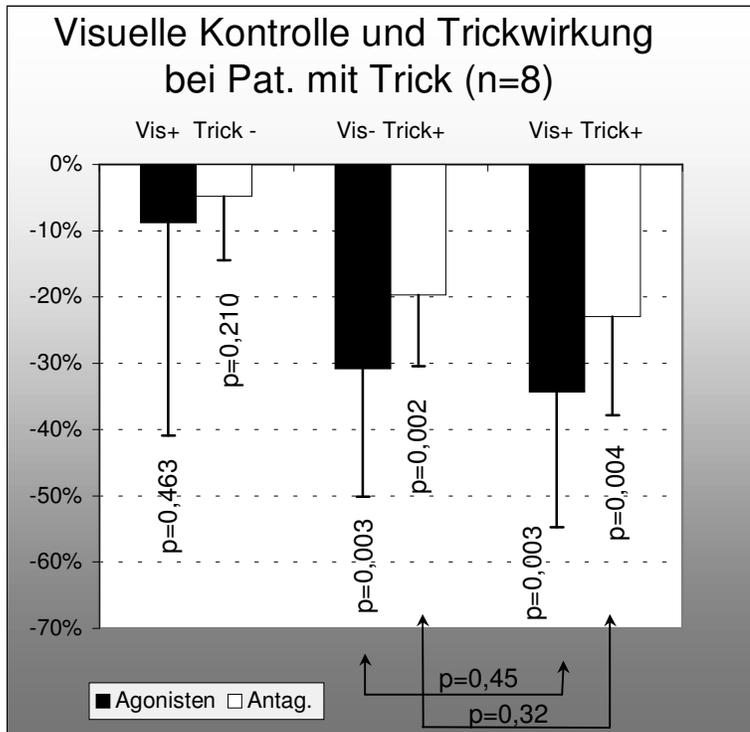


Abb. 3.7.3. Veränderung der Trickwirkung bei geöffneten Augen. Alle Werte sind auf den Ausgangswert mit geschlossenen Augen ohne Trickapplikation bezogen. Vis +/- bedeutet dabei offene/geschlossene Augen, Trick +/- bedeutet mit/ohne Trickapplikation. Die Werte stellen die zusammengefaßten Aktivitäten der agonistischen und antagonistischen Muskeln als Veränderung des EMG-Signals in % dar. Die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung. Die angegebenen p-Werte wurden mittels gepaartem t-Test berechnet.

Insgesamt ergab sich innerhalb der durchgeführten Versuche also keine signifikante Beeinflussung der dystonen Muskelaktivität oder der Wirksamkeit von Trickmanövern durch das visuelle System.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, durch quantitative Aussagen über die Wirksamkeit von verschiedenen Trickmanövern Erkenntnisse über unterschiedliche Einflußgrößen auf die Trickwirksamkeit bei Dystonien zu gewinnen. Eine solche Analyse liefert wertvolle Einblicke in den zugrundeliegenden Wirkmechanismus, pathophysiologische Zusammenhänge der Grunderkrankung und letztlich mögliche Ansatzpunkte für neue Therapieverfahren.

Anmerkungen zur Methodik

Neben Parametern wie klinischen Scores (z.B. TWSTR) und dem Drehwinkel des Kopfes bot sich hier vor allem die Quantifizierung des Oberflächen-EMGs der beiden wichtigsten Kopfdreher nach Rektifizierung und Integration als reliable und gut etablierte Methode an [z.B. Maton 1976; Stewart *et al.* 1989; Jensen *et al.* 1993].

Der Bezug aller trickbedingter Veränderungen auf die EMG-Aktivität ohne Anwendung eines Trickmanövers eliminierte unkontrollierbare Faktoren wie exakte Elektrodenposition und individuelle Hautfaltendicke [De la Barrera und Milner 1994]. Die Wahl einer unteren Grenzfrequenz von 5Hz entspricht letztlich einem Kompromiß aus Filterung niederfrequenter, bei den vornehmlich tonischen Kontraktionen nur gering ausgeprägter, Bewegungsartefakte und möglichst vollständiger Registrierung des dystonen EMG-Signals und folgt weitgehend den, der Literatur zu entnehmenden Empfehlungen [Anders *et al.* 1991].

Die Zusammenfassung von jeweils zwei Muskeln als Agonisten bzw. Antagonisten der dystonen Drehbewegung nivelliert sicherlich gewisse Unterschiede. Nach funktionellen Gesichtspunkten scheint diese Zusammenfassung jedoch sinnvoll, und die in Abschnitt 3.3.1. exemplarisch dargestellte und komplett durchgeführte, getrennte Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen SCM und SPL und rechtfertigt letztlich die Vereinfachung.

Die Verwendung eines neuartigen Messprotokolls mit definierter Ausgangsposition bei etwa 0° sowie definiertem Messzeitpunkt nach Erreichen der dystonen Kopfposition (Abb. 2.3.1. und 2.3.2.) und Beibehaltung von Ausgangsposition und Messzeitpunkt bei

Applikation von sensiblen Tricks, trug dabei letztlich zwei wesentlichen Beobachtungen Rechnung, die durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden konnten:

Erstens baut sich die dystone Muskelaktivität erst nach Ausschaltung willkürlichen Dagegenhaltens und mit Erreichen des maximalen Drehwinkels vollständig auf.

Zweitens waren Trickeffekte bei Applikation in Maximalposition kaum noch nachweisbar (Abb.3.62.), vielmehr bestand die eigentliche Wirkung des Trickmanövers v. a. in einer Stabilisierung einer meist willkürlich herbeigeführten Neutralposition. Direkte und schnellwirkende Effekte sind nach den hier vorliegenden Erfahrungen somit nur begrenzt nachweisbar, genauere Angaben zum Messprotokoll sind den bislang durchgeführten, teils quantitativen Studien diesbezüglich leider nicht zu entnehmen [Buchman *et al.* 1998; Wissel *et al.* 1999; Müller *et al.* 2001]. Letztlich stellt die nach ausführlichen Testmessungen und eingehender klinischer Beobachtung der Patienten neuentwickelte Meßmethode und –protokoll ein speziell angepasstes Verfahren zur optimierten quantitativen Erfassung der zu beobachtenden Veränderungen dar.

Klinische Parameter bei Patienten mit wirksamem Trickmanöver

Die ausführliche Darstellung charakteristischer Daten der untersuchten 26 Patienten sind Tab. 2.1.3 und 3.1. zu entnehmen. Von besonderem Interesse waren hierbei Faktoren, die Trickmanöver weiter charakterisierten bzw. solche, die für eine ausgeprägte Wirksamkeit zu prädisponieren schienen.

Müller *et al.* veröffentlichten 2001 in einer Studie von 50 Patienten mit zervikaler Dystonie und wirksamem Trickmanöver eine Reihe von klinischen Daten. So gaben 28% der Patienten ein Nachlassen der Trickwirksamkeit im Verlauf an, 50% waren sich mindestens zwei verschiedener Trickmanöver bewusst und bei 58% hielt die Trickwirkung nach klinischen Kriterien länger als eine Minute an, wobei eine kürzere Erkrankungsdauer mit einer länger anhaltenden Trickwirkung assoziiert war [Müller *et al.* 2001].

Bei den von uns untersuchten 19 Patienten mit Trick gaben hingegen lediglich jeweils eine Patientin ein Nachlassen der Trickwirkung im Verlauf bzw. eine andere unter Botulinumtoxin-Injektionen an. Bei 50% von 14 Patienten, bei denen über drei Minuten die Aktivität des am stärksten aktiven Agonisten mittels EMG aufgezeichnet wurden,

ergaben sich keine Veränderungen der Aktivität. Ein Zusammenhang von Erkrankungsdauer und der Dauer der Trickwirksamkeit ließ sich in dem deutlich kleineren Kollektiv nicht nachweisen.

Insgesamt zeigte sich die Wirksamkeit von Trickmanövern in der hier vorgestellten Untersuchung als im Verlauf und unter Therapie erstaunlich stabil.

Bezüglich der hier auffälligen, jedoch gerade nicht mehr signifikanten, häufigeren Trickwirksamkeit bei Patienten mit Torticollis nach links und der signifikanten Prädominanz des männlichen Geschlechts bei Patienten mit Drehung nach rechts, lässt sich in Bezug auf eine mögliche evtl. auch geschlechtsspezifische Hemisphärenasymmetrie nur spekulieren.

Schließlich ließ sich anhand der erstmals etablierten Einteilung in Patienten, welche den Kopf im Alltag lieber auf der zur Drehrichtung kontralateralen bzw. ipsilateralen Seite halten, in der Folge eine detailliertere Analyse der Wirkmechanismen vornehmen.

Um (teilweise nicht signifikante) Tendenzen der hier erhobenen Parameter zu summieren ließe sich ein "typischer" Patient mit wirksamem Trickmanöver als tendenziell eher "Linksdreher", den Kopf eher auch kontralateral zur dystonen Drehrichtung haltend und mit kürzere Krankheitsdauer, sowie größerem maximalen Drehwinkel beschreiben. Die letzten drei Punkte könnten sich dabei auf Patienten mit noch wenig komplex ausgeprägter, vorwiegend rotatorischer Dystonie beziehen, welche den Kopf noch gut auf die Gegenseite und damit entfernt von der maximalen dystonen Kopfposition bewegen können. Trotzdem ließen sich, wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, für keinen der erhobenen Parameter signifikanten Korrelationen bezüglich der Trickwirksamkeit nachweisen.

Durch sensible Trickmanöver kommt es zu einer Verminderung agonistischer wie antagonistischer Muskelaktivität

Antagonistische Koaktivierung bei der Ausführung von Bewegungen ist ein gut untersuchtes Phänomen bei Dystonien [Cohen und Hallett 1988; van der Kamp *et al.* 1989; Deuschl *et al.* 1992a]. Die Koaktivierung unterscheidet sich dabei von der willkürlichen, gleichzeitigen Kontraktion antagonistischer Muskeln durch gesunde Testpersonen. So kommt es bei Dystonieklienten zu einer abnormen Synchronisation

von motorischen Einheiten, die man bei gesunden Probanden nicht findet [Farmer *et al.* 1998].

Die Aktivierung zur dystonen Drehrichtung antagonistischer Muskeln ließ sich auch in der hier durchgeführten Untersuchung quantitativ nachweisen, die Absolutwerte erreichten in etwa 50% der agonistischen Aktivität (siehe Abb. 3.2.1). Die eigentliche Trickwirkung kommt nicht durch willkürliches Gegenhalten im Sinne einer vermehrten antagonistischen Aktivierung zustande, was qualitativ bereits beschrieben wurde [Leis *et al.* 1992; Wissel *et al.* 1999] und durch Untersuchungen mittels PET bestätigt werden konnte [Naumann *et al.* 2000]. Vielmehr zeigt sich eine prozentual mit den Agonisten fast vergleichbare Reduktion antagonistischer Muskelaktivität (siehe Abb. 3.3.3) was auf eine durch Trickmanöver induzierte, zentralmotorische Aktivitätsminderung schließen läßt.

Die genaue Lokalisation und Seite der Trickapplikation spielt eine untergeordnete Rolle bei der Wirksamkeit von Trickmanövern

Die lange Zeit verwendete Bezeichnung "gèste antagonistique" für sensible Tricks unterstreicht die initiale Interpretation der Trickwirkung im Sinne eines ausgeübten Gegendrucks. Doch schon 1943 berichteten Patterson *et al.* über Trickwirksamkeit auch auf der zur Drehrichtung kontralateralen Seite. In dem von Müller *et al.* 2001 untersuchten Kollektiv ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit ipsi- oder kontralateraler Trickapplikation, und bei 14% der Patienten war der Trick sogar auf beiden Seiten gleich wirksam. Unterschiede bezüglich 3 verschiedener getesteter Areale konnten ebenfalls nicht festgestellt werden. Diese v. a. durch klinische Beobachtung erhobenen Daten konnten durch die hier erstmals mittels EMG quantitativ durchgeführten Messungen bestätigt werden.

So ergab sich bei Mittelung über alle Patienten keine signifikante Seitendifferenz und bei individuellem Vergleich bei rund 50% der Patienten kein nennenswerter Seitenunterschied. Bezüglich der getesteten Areale zeigte sich hinsichtlich der EMG-Veränderungen (Abb. 3.3.3.) und der Häufigkeit des wirksamsten Tricks (Abb. 3.3.4.) eine Dominanz des Areals Wange. Trotzdem hatten bei der vorherigen Befragung 47% der Patienten ipsilaterale Trickapplikation und 74% das Areal Kinn als am wirksamsten angegeben. Die subjektive Bevorzugung des Areals Kinn, obwohl das Areal Wange

teilweise besser wirksam war, mag mit der rascheren Erreichbarkeit durch die Hand oder mit der hier besser zu kaschierenden Trickapplikation im Sinne einer von Nicht-Dystonikern ebenfalls häufig eingenommenen "Denkerpose" zusammenhängen. Die Dominanz des Areals Wange könnte mit der größeren Variationsbreite der Richtung des applizierten Druckvektors zusammenhängen. Während die Applikation am Kinn praktisch nur einen Druck in Richtung Gegenseite zulässt, ließe sich an der Wange sowohl ein leichter Druck in Richtung Gegenseite wie auch ein leichter Zug nach ipsilateral ausüben.

Auch unter Einbeziehung der bikorticalen Innervation des SCM ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen SCM und SPL bei ipsilateraler im Vergleich zu kontralateraler Trickapplikation (siehe Abschnitt 3.3.1. und Abb. 3.3.2.), was für die Einbeziehung höherer integrativer Zentren im Rahmen des Wirkungsmechanismus spricht.

In Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv, aber auch in individueller Hinsicht unterstreichen die vorgelegten Ergebnisse eine relativ unspezifische und breitgestreute Wirksamkeit sensibler Stimuli unterschiedlicher Lokalisation im Kopfbereich.

Verschiedene Trickmodalitäten sind wirksam

Die Beschreibungen verschiedener sensibler Tricks zeigen ein breites Spektrum unterschiedlichster Ausprägungen (siehe auch 1.5). So gaben in früheren Studien 54% der Patienten an, mehr als einen effektiven Trick zu kennen [Müller *et al.* 2001] und wie schon erwähnt sind auch Trickmanöver vor der eigentlichen Berührung [Wissel *et al.* 1999] bzw. ohne direkte sensible Stimulation durch bloße Vorstellung wirksam [Greene und Bressman 1998]. Auch hier stand bislang eine breit angelegte und v. a. quantitative Analyse der berichteten Effekte aus.

In der hier erläuterten Studie war die Verwendung eines stiftartigen Gegenstands genauso gut wirksam, eine direkte Berührung durch die dem Patienten eigene Fingerspitze also nicht notwendig. Auch die Applikation von verschiedenen Temperaturreizen zeigte im Rahmen vorbereitender Messungen keine signifikante Veränderung der Effektivität. Die Wirksamkeit der Trickapplikation mit dem gleichen Gegenstand durch den Untersucher und auch die effektive Reduktion dystoner Muskelaktivität im Liegen belegen die Möglichkeit, auch mittels externer Stimuli einen

deutlichen Trickeffekt zu erzielen. In jedem Fall scheint nach den vorliegenden Ergebnissen die spezifische Reizung bestimmter Areale mit definierten Stimuli keine besondere Rolle zu spielen, und es ist unwahrscheinlich, dass eine bestimmte sensible Qualität oder Lokalisation für die Wirksamkeit eines Trickmanövers notwendig ist. Vielmehr scheint der eigentliche Informationsgehalt der sensiblen Rückkopplung abstrakter zu sein und seine Wirkung supramodal in höher integrativen Zentren zu entfalten.

Während bei bloßem Armheben die über Propriozeption festgestellte Position der Fingerspitze als räumlicher Referenzpunkt dienen könnte, müssen sich im Falle reiner Imagination eines Tricks die Wirkmechanismen auf kortikaler Ebene abspielen. In beiden Fällen kann die signifikante Reduktion der Muskelaktivität nicht durch direkte sensible Stimulation hervorgerufen sein (vgl. auch Tab. 2.3.1.). Die gute Korrelation des klassischen Trickmanövers mit anderen sensiblen Tricks und die fehlende Korrelation mit den "nicht-sensiblen" Trickmanövern "Armheben" und "Vorstellung" unterstreicht den möglicherweise prinzipiell unterschiedlichen Wirkmechanismus.

Nachdem bereits Anastasopoulos *et al.* 1997 und 1998 Veränderungen bei der Wahrnehmung der Kopfposition im Vergleich zum Rumpf und ein vermindertes Zurückgreifen auf propriozeptive Informationen aus dem Halsbereich bei Patienten mit Dystonien feststellten [Anastasopoulos *et al.* 1997, 1998], ließe sich folgende Hypothese formulieren:

Patienten könnten, durch Herstellung einer räumlichen Verbindung zwischen Kopf und Rumpf mit Hilfe von Trickmanövern Informationen über die eigentliche Kopfposition zurückgewinnen. In diesem Sinne wäre die Verbindung im Falle des klassischen Tricks durch den Arm des Patienten, bei Verwendung eines Gegenstands durch die Kette Arm-Gegenstand und im Liegen durch die Unterlage hergestellt. Bei Trickapplikation durch den Untersucher könnte der feststehende Punkt als verlässliche räumliche Referenz dienen, und bei bloßem "Armheben" bildet die Fingerspitze des Patienten möglicherweise immer noch eine Art räumlichen Referenzpunkt. Die Wirksamkeit bloßer gedanklicher Vorstellung eines Trickmanövers könnte weiterhin die Möglichkeit der Modifikation gestörter Bewegungsvorbereitung [van der Kamp *et al.* 1995; Kaji *et al.* 1995a; Murase *et al.* 2000] durch kortikale Prozesse wie Imagination widerspiegeln.

Schließlich zeigte sich in der hier allerdings nur qualitativ durchgeführten Untersuchung auch die Stimulation agonistischer Muskeln mittels Vibration als effektiv. Dies betont einmal mehr die Rolle propriozeptiver Information im Rahmen sensomotorischer Integration aufgrund veränderter afferenter Signale von Muskelspindeln (siehe auch [Kaji *et al.* 1995b; Grunewald *et al.* 1997]). Für eine Analyse dieser Signale wären jedoch genauere, insbesondere quantitative Untersuchungen notwendig.

Die Bedeutung der Ausgangsposition des Kopfes für die Ausprägung der dystonen Muskelaktivität und die Effektivität eines Trickmanövers

a) Die dystone Muskelaktivität reduziert sich teilweise bereits durch Einnahme einer neutralen Kopfposition

Buchman *et al.* hatten 1998 ebenfalls mittels quantitativer EMG-Analyse gezeigt, daß die agonistische wie auch antagonistische dystone Muskelaktivität bereits bei Einnahme einer Neutralposition nahe 0° ohne Trickapplikation reduziert ist. Die Applikation eines sensiblen Tricks in einer solchen Neutralposition hatte außerdem keine weitere signifikante Aktivitätsreduktion ergeben [Buchman *et al.* 1998].

In Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigte sich in den hier durchgeführten Messungen zwar ebenfalls eine signifikant reduzierte agonistische Muskelaktivität durch bloße Einnahme einer weitgehend neutralen Kopfposition (Abb. 3.6.1). Diese war jedoch von einer leichten Zunahme der antagonistischen Aktivität begleitet. Weiterhin bewirkte die Applikation eines sensiblen Trickmanövers eine zwar nur nicht signifikante weitere Reduktion der agonistischen Aktivität um zusätzliche fast 20% (siehe Abb. 3.4.1. und Abb. 3.6.1.), dafür kam es aber bei Trickapplikation zu einer deutlichen Entspannung der antagonistischen Muskeln mit hochsignifikanter Reduktion der antagonistischen Muskelaktivität (Abb. 3.4.1).

Die vorliegenden Ergebnisse und die Erfahrungen bei eingehender klinischer Beobachtung zeigten ein teilweise relativ langsames Aufbauen der dystonen Muskelaktivität mit konsekutiver Ausprägung der dystonen Kopfdrehung (siehe hierzu auch Abb 2.3.1). Durch antagonistische Muskelaktivität, oder wirksamer durch Applikation eines sensiblen Trickmanövers, konnte hingegen diese weitgehend neutrale Kopfposition stabilisiert, die Muskelaktivität verringert und die Ausprägung der dystonen Kopfposition mit begleitender, maximaler Muskelkontraktion verhindert

werden. Dies zeigte sich insbesondere bei Patienten, die anamnestisch bei Unterhaltungen oder auch bei der Organisation ihres Arbeitsplatzes den Kopf lieber auf der zur Drehrichtung kontralateralen Seite halten, um dadurch bereits das Aufkommen der dystonen Verkrampfung zu verhindern. Bei diesen Patienten ergab sich dann in Neutralposition auch eine signifikante Reduktion der antagonistischen Muskelaktivität (Abb. 3.6.1.) entsprechend den Beobachtungen von Buchman *et.al.* 1998. Um diese Beobachtungen weiter zu präzisieren, wurde schließlich die Wirksamkeit von Trickmanövern in Abhängigkeit der Kopfausgangsposition untersucht.

b) Die Effektivität eines Trickmanövers steigt bei Verlagerung der Ausgangsposition auf die zur dystonen Drehrichtung kontralaterale Seite

Wie schon oben erwähnt, ergaben sich in letzter Zeit Hinweise für den Einfluss der Kopfposition auf die dystone Muskelaktivität. Eine detaillierte Untersuchung insbesondere der Winkelabhängigkeit stand bislang jedoch aus.

In den in Abschnitt 3.6.2. vorgestellten Ergebnissen zeigt sich lediglich für die antagonistischen Muskeln eine gerade noch signifikante und geringe Abnahme der Muskelaktivität bei Trickapplikation nach Erreichen der dystonen Endposition, während mit zunehmend nach kontralateral verlagerter Ausgangsposition die Wirksamkeit auch für die Agonisten auf hochsignifikante Werte anstieg (Abb. 3.6.2). So können eine Reihe von Patienten und hierbei insbesondere solche, die im alltäglichen Leben ohnehin eine eher kontralaterale Kopfposition bevorzugen, unter Anwendung sensibler Tricks den Kopf in einer neutralen und damit normalisierten Position stabilisieren.

Die von Naumann *et al.* 2000 publizierte PET-Studie hatte eine asymmetrische Aktivierung des posterioren Parietalkortex nach Trickapplikation gezeigt. Eine Adaption der zentralen Wahrnehmung sensibler Afferenzen vorausgesetzt, welche die dystone Position letztlich als "normal" erscheinen ließe, würde die Trickapplikation mit konsekutiver Normalisierung der Kopfposition zu einer zunehmenden sensiblen Dysbalance führen. Die zusätzliche Information über die Kopfposition im Vergleich zum Rumpf mittels Trickapplikation könnte nun, über Beeinflussung sensomotorischer Servomechanismen, zu einer Reduktion der dystonen Aktivierung führen [Naumann *et al.* 2000]. Die Wirksamkeit wäre möglicherweise dabei um so größer, je ausgeprägter die wahrgenommene Diskrepanz zwischen adaptierten sensiblen Afferenzen und

sensibler Rückkopplung mittels Trick bei weiter kontralateraler Kopfposition wäre. Größere maximale Drehwinkel sowie weiter kontralaterale Kopfposition würden dieses sensible Mismatch und damit die Möglichkeiten zur Beeinflussung mittels Trick jeweils vergrößern, was durch die Korrelation zwischen Trickwirksamkeit bei Ausgangsposition auf der kontralateralen Seite und individuell-maximalen dystonen Drehwinkel noch unterstützt wird.

Da es interessanterweise auch bei Patienten ohne eigentlichen Trick zu einer signifikanten Reduktion der agonistischen Muskelaktivität bei Halten des Kopfes auf der kontralateralen Seite kam, wäre eine weitere Untersuchung des Einflusses der Kopfposition auf das Ausmaß dystoner Muskelaktivität und Trickwirkung mit anderen Techniken sicherlich interessant.

Zusammenfassend scheint bei kontralateraler Kopfpositionierung zumindest bei einem Teil der Patienten die dystone Aktivität signifikant nachzulassen. Patienten mit Trick können über die sensible Rückkopplung diesen Zustand stabilisieren und eine weitere Reduktion der Muskelaktivität herbeiführen. Nach Erreichen der dystonen Endposition scheint das Eingreifen in sensomotorische Servomechanismen zumindest deutlich erschwert und bei nun maximaler dystoner Aktivität weniger wirksam zu sein.

Trickmanöver bei zervikalen Dystonien – ein Zwei-Phasen-Modell.

Es ließe sich aufgrund der durchgeführten quantitativen Analysen und der detaillierten klinischen Beobachtung erstmals ein zweiphasiger Ablauf bei der Verwendung von Trickmanövern postulieren:

In einer **ersten Phase** wird der Kopf teilweise durch stärkeren Gegendruck bzw. willkürliche Bewegung in eine günstige Ausgangsposition mit bereits leicht reduzierter Muskelaktivität gebracht (Reduktion der agonistischen Muskelaktivität durch willkürliche Kopfdrehung nach kontralateral im Sinne einer antagonistischen Aktivierung, siehe Kapitel und Abb. 3.6.1.). In einer **zweiten Phase** kann nun über lediglich leichten Druck bzw. sensible Stimulation, oder auch nur die Vorstellung einer solchen, im Sinne einer negativen Rückkopplung in zentrale Servomechanismen eingegriffen werden. Die dystone Muskelaktivität wird hierdurch weiter reduziert, der Kopf somit stabilisiert und die in der ersten Phase aufgewendete antagonistische Aktivität wieder abgebaut. Die Richtigkeit dieses Konzepts wird insbesondere durch die

weitgehende Wirkungslosigkeit einer Trickapplikation nach Erreichen der dystonen Endposition unterstützt (siehe Kapitel und Abb. 3.6.2.). Experimente mit Computermodellen der Erkrankung zeigen die bedeutende Rolle sensiblen Feedbacks und die prinzipielle Beeinflussbarkeit dystoner Aktivität durch sensible Stimulation, möglicherweise am wirkungsvollsten in Situationen noch milder Ausprägung [Sanger und Merzenich 2000].

Die visuelle Rückkopplung hat keinen wirksamen Einfluß auf die dystone Muskelaktivität.

Im Gespräch mit den Patienten und auch in der Literatur ergaben sich keine Hinweise für eine Beeinflussungsmöglichkeit von zervikalen Dystonien über das visuelle System. Auch in der hier durchgeführten zweiten Testreihe mit 17 bzw. 10 Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Messungen mit geschlossenen bzw. geöffneten Augen mit bzw. ohne Trickapplikation. Eine direkte visuelle Rückkopplung über einen Spiegel bewirkte lediglich eine nicht signifikante Reduktion der Muskelaktivität. Zum jetzigen Zeitpunkt läßt sich über die unterschiedliche zentrale Integration verschiedener sensibler Modalitäten nur spekulieren, weitergehende Untersuchungen wären auch hier notwendig. Es bleibt dennoch bemerkenswert, dass bei anderen Bewegungstörungen wie z. B. Morbus Parkinson neben sensiblen auch visuelle Reize in Form auf den Boden projizierter Lichtmarken zu einer deutlichen Besserung von Symptomen wie verkürzter Schrittlänge und Freezingphänomenen führen können [Azulay *et al.* 1999; Lewis *et al.* 2000]. Dies zeigt, dass hinsichtlich der Wirkung der visuellen Kontrolle Basalganglienerkrankungen heterogen sind.

Therapieansätze und Ausblick

Erstens ermöglichte die genaue Analyse der verschiedenen Trickmanöver eine gezieltere Beratung der Patienten bei deren Anwendung: Während lediglich zwei Patienten anamnestisch eine gleich wirksame Trickanwendung auf beiden Gesichtshälften angaben und die Hälfte der Patienten eine ipsilaterale Trickapplikation bevorzugten, ergab sich in der Studie bei durchschnittlich der Hälfte der Patienten ein auf beiden Seiten signifikant wirksames Trickmanöver (siehe 3.3.2.). Fast alle dieser

Patienten zeigten sich von der bilateralen Wirksamkeit überrascht und konnten somit neu gewonnene Strategien in ihren Alltag integrieren.

Zweitens könnten die hier gewonnen Einblicke in den möglichen Wirkmechanismus und in prinzipielle pathophysiologische Zusammenhänge neue Therapieoptionen eröffnen: Angesichts der hier erstmals beschriebenen Winkelabhängigkeit der Trickwirkung mit auch tendenziell besserer Trickwirkung bei Patienten mit größeren maximalen Drehwinkeln scheint das vergrößerte Mismatch zwischen adaptierten sensiblen Afferenzen und sensibler Rückkopplung mittels Trickmanöver eine entscheidende Rolle zu spielen. Dies findet Ausdruck in der Einbeziehung höherer Zentren räumlicher Integration mit einem im Vergleich zur Gegenseite geringer aktivierten posterioren Parietalkortex auf der zur Drehrichtung kontralateralen Seite während der Trickapplikation (Naumann *et al.* 2000). Eine gleichsinnige Reduktion der Aktivität dieses kortikalen Areals mittels z. B. repetitiver transcranieller Magnetstimulation (1Hz über 15 Minuten, Chen *et al.* 1997) könnte zu einer dem Trickmanöver ähnlichen und somit therapeutischen Reduktion dystoner Muskelaktivität führen und wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

5. Zusammenfassung

Zervikale Dystonien gehören zu den häufigsten Formen fokaler Dystonien. Diese sind durch anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktionen gekennzeichnet, welche zu verdrehenden oder repetitiven Bewegungen oder abnormalen Haltungen des Kopfes führen. Ein seit über 100 Jahren beobachtetes Phänomen stellt hierbei die Möglichkeit dar, mittels sogenannter "sensibler Trickmanöver", welche meistens in einer leichten Berührung von Arealen im Kopfbereich bestehen, die pathologische Muskelaktivität zu reduzieren und damit die Kopfposition zu normalisieren. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine breite und vor allem erstmalig quantitative Charakterisierung von wirksamen Trickmanövern vorzunehmen und so verschiedene Einflußgrößen auf die Wirksamkeit solcher Tricks zu untersuchen. Hierzu wurden die Muskelaktivitäten der vier wichtigsten den Kopf drehenden Muskeln mittels Oberflächen-EMG abgeleitet und die Veränderungen bei Trickapplikation unterschiedlicher Lokalisation, Modalität und bei verschiedenen Ausgangspositionen ermittelt.

1) Hinsichtlich der Lokalisation ergaben sich über alle Patienten gemittelt keine signifikante Seitendifferenz, und auch bei individuellem Vergleich zeigten sich bei rund 50% der Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen kontralateraler und ipsilateraler Trickapplikation. Unter den getesteten Applikationsorten grenzte sich das Areal "Wange" mit durchschnittlich 33%iger Reduktion der gesamten EMG-Aktivität signifikant gegen die Areale "Kinn" (-23%) und "Hals" (-23%) ab und war bei 79% der Patienten am besten wirksam.

2) Bei weiterer Untersuchung verschiedener Trickmodalitäten auf dem für jeden Patienten individuell wirksamsten Areal waren neben dem klassischen Trickmanöver (-42%) auch die Verwendung eines Plastikstabes durch den Patienten (-43%) oder Untersucher (-32%), sowie nicht-sensible Manöver wie das Heben des Armes ohne eigentliche Berührung (-18%) und die bloße Vorstellung einer Trickapplikation (-20%) hochsignifikant wirksam. Allerdings korrelierten sensible und (wie die beiden letztgenannten) nicht-sensible Tricks nicht miteinander, was auf einen prinzipiell unterschiedlichen Wirkmechanismus hinweisen könnte. Visuelle Rückkopplung über einen Spiegel hatte im Gegensatz dazu keine Wirkung.

3) Bezüglich der Bedeutung der Kopfposition für Muskelaktivität und Trickwirksamkeit zeigte sich bereits bei willkürlicher Einnahme einer Neutralposition ohne Trickanwendung eine signifikante Reduktion agonistischer Muskelaktivität (-30%), die allerdings von einer leichten antagonistischen Aktivierung begleitet war (+2,4%). Überraschenderweise war die Applikation eines Tricks um so wirksamer, je weiter der Kopf zu Beginn auf die zur dystonen Drehrichtung kontralateralen Seite gedreht war. Demgegenüber ließ sich bei Trickapplikation in dystoner Maximalposition kaum mehr eine Wirkung nachweisen (-12%).

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen aufgrund der unspezifischen Wirkung verschiedenster Trickmanöver (2) und Lokalisationen (1) für die Einbeziehung höherer sensomotorischer Integrationszentren wie z. B. des Parietalcortex in den Wirkmechanismus. Sensible Trickmanöver könnten bei auf die pathologische Kopfposition adaptierten sensiblen Afferenzen Zusatzinformationen über die Kopfposition im Vergleich zum Rumpf liefern. Möglicherweise sind diese umso wirksamer, je weiter sich der Kopf noch auf der kontralateralen Seite befindet (3), da in dieser Situation die dystone Muskelaktivität noch gering und das sensible Mismatch, über welches sensible Stimuli modulierend einwirken könnten, maximal ist.

Nach den vorgelegten Ergebnissen läßt sich erstmals ein zweiphasiger Ablauf der Trickwirkung postulieren: Der in einer ersten Phase teils willkürlich in eine günstige Ausgangsposition gebrachte Kopf kann durch die Anwendung sensibler Stimuli oder Imagination in einer zweiten Phase mit geringerer Anstrengung und unter Ausnutzung kortikaler sensomotorischer Servomechanismen stabilisiert werden.

Im Rahmen der vorgelegten Studie konnte das Verständnis für therapeutisch nutzbare sensible Trickmanöver verbessert und somit Patienten unterschiedliche Trickstrategien an die Hand gegeben werden. Die Identifikation der zentralen Rolle höherer integrativer Zentren wie dem Parietalcortex im Rahmen des Wirkmechanismus, könnte dabei Ausgangspunkt für neue Therapieansätze in Form einer gezielten Beeinflussung solcher Areale sein.

Referenzliste

- Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 2001; 124: 537-545.
- Anastasopoulos D, Bhatia K, Bronstein AM, Marsden CD, Gresty MA. Perception of spatial orientation in spasmodic torticollis. Part 2: The visual vertical. *Mov. Disord.* 1997; 12: 709-714.
- Anastasopoulos D, Nasios G, Psilas K, Mergner T, Maurer C, Lücking CH. What is straight ahead to a patient with torticollis? *Brain* 1998; 121: 91-101.
- Anders C, Schumann NP, Scholle HC, Witte H, Zwiener U. Quantifizierung von Artefakten im Oberflächen-EMG zur Validisierung der unteren Grenzfrequenz bei klinisch-physiologischen Untersuchungen. *Z. EEG-EMG* 1991; 22: 40-44.
- Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Blin O, Sangla I, Pouget J. Visual control of locomotion in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 111-120.
- Balagura S, Katz RG. Undecussated innervation to the sternocleidomastoid muscle: a reinstatement. *Ann. Neurol.* 1980; 7: 84-85.
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 828-831.
- Bara-Jimenez W, Shelton, P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 2000; 55: 1869-1873.
- Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985; 108: 593-608.
- Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; 117: 859-876.
- Brissaud E. *Leçons sur les maladies nerveuses.* Salpetriere 1883-1894. Paris: Masson, 1894; 516-527.
- Buchman AS, Comella CL, Leurgans S, Stebbins GT, Goetz CG. The effect of changes in head posture on the patterns of muscle activity in cervical dystonia (CD). *Mov. Disord.* 1998; 13: 490-496.
- Ceballos-Baumann A, Conrad B. *Bewegungsstörungen in der Neurologie.* 1996. Stuttgart, Thieme.
- Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann. Neurol.* 1995; 37: 363-372.
- Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov. Disord.* 1991; 6: 119-126.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celink P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403.
- Claypool DW, Duane DD, Ilstrup DM, Melton LJ, III. Epidemiology and outcome of cervical dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. *Mov. Disord.* 1995; 10: 608-614.
- Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology* 1988; 38: 1005-1012.

- De la Barrera EJ, Milner TE. The effects of skinfold thickness on the selectivity of surface EMG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994; 93: 91-99.
- Deuschl G, Heinen F, Kleedorfer B, Wagner M, Lücking CH, Poewe W. Clinical and polymyographic investigation of spasmodic torticollis. *J. Neurol.* 1992a; 239: 9-15.
- Deuschl G, Seifert C, Heinen F, Illert M, Lücking CH. Reciprocal inhibition of forearm flexor muscles in spasmodic torticollis. *J. Neurol. Sci.* 1992b; 113: 85-90.
- Duane DD. Spasmodic torticollis. *Adv. Neurol.* 1988; 49: 135-150.
- Duffey PO, Butler AG, Hawthorne MR, Barnes MP. The epidemiology of the primary dystonias in the north of England. *Adv. Neurol.* 1998; 78: 121-125.
- Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T *et al.* The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* 1995; 118: 1473-1484.
- ESDE. The Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group- A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J. Neurol.* 2000; 247: 787-792.
- Fahn, S. Concept and classification of dystonia. *Adv. Neurol.* 1988 50, 1-8.
- Farmer SF, Sheean GL, Mayston MJ *et al.* Abnormal motor unit synchronization of antagonist muscles underlies pathological co-contraction in upper limb dystonia. *Brain* 1998; 121: 801-814.
- Frasson E, Priori A, Bertolasi L, Mauguiere F, Fiaschi A, Tinazzi M. Somatosensory disinhibition in dystonia. *Mov. Disord.* 2001; 16: 674-682.
- Galardi G, Perani D, Grassi F *et al.* Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol. Scand.* 1996; 94: 172-176.
- Greene PE, Bressman S. Exteroceptive and interoceptive stimuli in dystonia. *Mov. Disord.* 1998; 13: 549-551.
- Grunewald RA, Yoneda Y, Shipman JM, Sagar HJ. Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? *Brain* 1997; 120: 2179-2185.
- Ibáñez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology* 1999; 53: 96-105.
- Ichinose H, Ohye T, Takahashi E *et al.* Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat. Genet.* 1994; 8: 236-242.
- Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 1996; 46: 1371-1376.
- Jahanshahi M. Factors that ameliorate or aggravate spasmodic torticollis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 227-229.
- Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD. Natural history of adult-onset idiopathic torticollis. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 548-552.
- Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 1991; 41: 1088-1091.
- Jensen R, Fuglsang-Frederiksen A, Olesen J. Quantitative surface EMG of pericranial muscles. Reproducibility and variability. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1993; 89: 1-9.

- Kaji R, Ikeda A, Ikeda T *et al.* Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. *Brain* 1995a; 118: 511-522.
- Kaji R, Rothwell JC, Katayama M *et al.* Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann. Neurol.* 1995b; 38: 155-162.
- Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. *Pain* 1997; 69: 279-286.
- Lang AE, Garnett ES, Firnau G, Nahmias C, Talalla A. Positron tomography in dystonia. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 249-253.
- Leis AA, Dimitrijevic MR, Delapasse JS, Sharkey PC. Modification of cervical dystonia by selective sensory stimulation. *J. Neurol. Sci.* 1992; 110: 79-89.
- Lekhel H, Popov K, Anastasopoulos D *et al.* Postural responses to vibration of neck muscles in patients with idiopathic torticollis. *Brain* 1997; 120: 583-591.
- Lenz FA, Jaeger CJ, Seike MS *et al.* Thalamic single neuron activity in patients with dystonia: dystonia-related activity and somatic sensory reorganization. *J. Neurophysiol.* 1999; 82: 2372-2392.
- Lewis GN, Byblow WD, Walt SE. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 2000; 123: 2077-2090.
- Marsden CD, Harrison MJ, Bunday S. Natural history of idiopathic torsion dystonia. *Adv. Neurol.* 1976; 14: 177-187.
- Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 1985; 108: 463-483.
- Maton B. Motor unit differentiation and integrated surface EMG in voluntary isometric contraction. *Eur. J. Appl. Physiol Occup. Physiol* 1976; 35: 149-157.
- Mavroudakis N, Caroyer JM, Brunko E, Zegers dB. Abnormal motor evoked responses to transcranial magnetic stimulation in focal dystonia. *Neurology* 1995; 45: 1671-1677.
- Mazzini L, Zaccala M, Balzarini C. Abnormalities of somatosensory evoked potentials in spasmodic torticollis. *Mov. Disord.* 1994; 9: 426-430.
- Murase N, Kaji R, Shimazu H *et al.* Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 2000; 123: 1813-1829.
- Müller J, Wissel J, Masuhr F, Ebersbach G, Wenning GK, Poewe W. Clinical characteristics of the geste antagoniste in cervical dystonia. *J. Neurol.* 2001; 248: 478-482.
- Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD *et al.* The blink reflex in patients with idiopathic torsion dystonia. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 413-416.
- Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47: 1284-1290.
- Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 322-328.
- Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ, III. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov. Disord.* 1988; 3: 188-194.

- Odergren T, Rimpilainen I. Activation and suppression of the sternocleidomastoid muscle induced by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1996; 101: 175-180.
- Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (dysbasia lordotica progressiva, dystonie musculorum deformans). *Neuro Centrabl* 1911; 30: 1090-1107.
- Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB *et al.* Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34. *Neuron* 1989; 2: 1427-1434.
- Reilly JA, Hallett M, Cohen LG, Tarkka IM, Dang N. The N30 component of somatosensory evoked potentials in patients with dystonia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992; 84: 243-247.
- Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson' s disease. *Ann. Neurol.* 1995; 37: 184-188.
- Rondot P, Marchand MP, Dellatolas G. Spasmodic torticollis-review of 220 patients. *Can. J. Neurol. Sci.* 1991; 18: 143-151.
- Rothwell JC, Obeso JA, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of dystonias. *Adv. Neurol.* 1983; 39: 851-863.
- Sanger TD, Merzenich MM. Computational model of the role of sensory disorganization in focal task-specific dystonia. *J. Neurophysiol.* 2000; 84: 2458-2464.
- Stewart CR, Nandedkar SD, Massey JM, Gilchrist JM, Barkhaus PE, Sanders DB. Evaluation of an automatic method of measuring features of motor unit action potentials. *Muscle Nerve* 1989; 12: 141-148.
- Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L, Frasson E, Manguiere F, Fiaschi A. Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain* 2000; 123: 42-50.
- Trepel M. *Bahnssysteme des Hirnstamms. Neuroanatomie.* München: Urban und Schwarzenberg, 1995: 131-2.
- Tsui J. Cervical Dystonia. In: Tsui JKC, Calne DB, eds. *Handbook of Dystonia.* New York: Marcel Dekker, 1995; 115-127.
- van der Kamp W, Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Marsden CD. Rapid elbow movements in patients with torsion dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989; 52: 1043-1049.
- van der Kamp W, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Marsden CD. The movement-related cortical potential is abnormal in patients with idiopathic torsion dystonia. *Mov. Disord.* 1995; 10: 630-633.
- Vitek JL, Zhang J, Evatt M *et al.* GPi pallidotomy for dystonia: clinical outcome and neuronal activity. *Adv. Neurol.* 1998; 78: 211-219.
- Wawrzinoszek M, Kramer H. Zur Quantifizierung des mit Oberflächenelektroden ableitbaren EMG – Ergebnisse einer vergleichenden Auswertung unter Verwendung unterschiedlicher Verfahren. *Z. Ges. Hyg.* 1979; 25: 670-674.
- Wissel J, Muller J, Ebersbach G, Poewe W. Trick maneuvers in cervical dystonia: investigation of movement- and touch-related changes in polymyographic activity. *Mov. Disord.* 1999; 14: 994-999.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit bei Herrn Priv. Doz. Dr. M. Naumann und Prof. Dr. K. Reiners herzlich bedanken, ohne deren kontinuierliche und konstruktive Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die durch Ihre Erziehung das Interesse an wissenschaftlichen Fragestellungen geweckt und mit Ihrer anhaltenden Förderung wesentlichen Anteil an dieser Arbeit haben.

Schließlich möchte ich mich besonders bei allen Patienten bedanken, die durch Ihre engagierte Kooperation diese Studie erst ermöglicht haben.

Lebenslauf

Geboren am 24.02.1972 in Bayreuth als Sohn von Fritz und Elke Schramm, geb. Bauer.

- **Schulische Ausbildung:**

September 1978 Eintritt M. Franck Grundschule Coburg
Juli 1982 Übertritt Gymnasium Ernestinum Coburg
Juni 1991 Abschluß mit Erlangung der Allg. Hochschulreife

- **Zivildienst:**

1.07.91 bis 30.09.92 BRK Rettungsdienst Coburg

- **Studium:**

8.10.92 bis 30.09.94 Studium an der Universität Bayreuth, Studiengang Dipl. Physik
ab 1.10.94 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg
25.04.95 Vordiplom im Studiengang Dipl. Physik
16.09.96 **Ärztliche Vorprüfung**

10.03.97- 06.04.97 Famulatur Innere Abt., Missionsärztliche Klinik Würzburg
24.03.98 **Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**

30.03.98- 26.04.98 Famulatur Chirurgische Abteilung, KH Prenzlauer Berg, Berlin
03.08.98- 30.08.98 Famulatur Neurologische Universitätsklinik Würzburg
31.08.98- 15.09.98 Famulatur Institut f. Röntgendiagnostik Universität Würzburg
21.09.98- 16.10.98 Famulatur Praxis f. Allgemeinmedizin Dr. R. Bös, Wien
10.04.00 **Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**

24.04.00- 11.08.00 1. PJ-Tertial Wahlfach: Neurol. Universitätsklinik Würzburg
01.10.00- 31.01.01 2. PJ-Tertial Innere Medizin: Kantonsspital Luzern, Schweiz
01.02.01- 23.05.01 3. PJ-Tertial Chirurgie: Chir. Universitätsklinik Würzburg
13.06.01 **Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**

18.06.01 Teilapprobation
seit 1.08.01 **AiP Neurologische Universitätsklinik Würzburg**

Würzburg, Oktober 2002
