

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin Prof. Dr. med. D. Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**SUBKLINISCHE VERÄNDERUNGEN CEREBRALER
AKTIVIERUNGSMUSTER BEI PATIENTEN MIT EINEM
SCHREIBKRAMPF: EINE fMRT STUDIE MIT EINEM
BELOHNUNGSPARADIGMA**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
SIMONE SABLowsKY

aus Mühlhausen

Kiel 2018

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Kirsten Zeuner,
Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Johann P. Kuhtz-Buschbeck,
Physiologisches Institut

Tag der mündlichen Prüfung: 26.09.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.07.2018

gez. (Vorsitzender der Prüfungskommission): Prof. Dr. Johann Roeder

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Publikation

Kirsten E. Zeuner, Arne Knutzen, Oliver Granert, Simone Sablowsky, Julia Götz, Stephan Wolff, Olav Jansen, Dirk Dressler, Susanne A. Schneider, Christine Klein, Günther Deuschl, Thilo van Eimeren, and Karsten Witt. (2015): *Altered brain activation in a reversal learning task unmasks adaptive changes in cognitive control in writer's cramp*, Neuroim. Clin.

Poster

Movement Disorders, Volume 29, Issue Supplement 1, May 2014, Pages: S651–S681, Version of Record online: 6 JUN 2014, DOI: 10.1002/mds.25916.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. ÜBERBLICK ZUR KLASSIFIKATION DER DYSTONIEN	1
1.2. HISTORISCHER RÜCKBLICK ZUM SCHREIBKRAMPF	5
1.3. EPIDEMIOLOGIE	6
1.4. DIAGNOSTIK.....	6
1.5. KLINIK.....	7
1.6. PATHOPHYSIOLOGIE	8
1.6.1. Verlust der Inhibition.....	9
1.6.2. Sensorische Abnormalitäten.....	10
1.6.3. Maladaptive Plastizität.....	11
1.6.4. Genetische Ursachen.....	12
1.6.5. Dopamin Rezeptorfunktionsstörung	13
1.7. DOPAMIN-ASSOZIIERTES MOTORISCHES LERNEN	14
1.8. THERAPIE.....	16
1.8.1. Allgemeine Maßnahmen.....	16
1.8.2. Medikamentöse Therapie.....	17
1.8.3. Operative Therapie	17
1.8.4. Botulinumtoxin	18
1.9. FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....	19
1.10. HYPOTHESEN.....	20
2. MATERIAL UND METHODEN.....	21
2.1. PROBANDEN	21
2.1.1. Klinische Beurteilung des Schreibkrampfes.....	23
2.1.2. Genetische Analyse.....	25
2.2. PROBABILISTISCHE LERNAUFGABE MIT WECHSELNDEN BELOHNUNGSKONTINGENTEN	25
2.3. FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (fMRT)	28
2.3.1. MRT Bildakquisition.....	28
2.3.2. Funktionelle MR-Bilder	29
2.3.3. Strukturelle MR-Bilder	29

2.3.4. <i>Bildbearbeitung</i>	30
2.4. STATISTISCHE ANALYSE.....	30
2.4.1. <i>Analyse der Gruppenzusammensetzung / Genetik</i>	30
2.4.2. <i>Funktionelle MR- Bilder- Analyse</i>	31
2.4.3. <i>Signifikanzschwelle für die fMRT-Ergebnisse</i>	32
3. ERGEBNISSE	34
3.1. KLINISCHE DATEN DER PATIENTEN	34
3.2. DRD2/ANKK1-TAQA- POLYMORPHISMUS.....	35
3.3. VERHALTENS DATEN	36
3.4. ERGEBNISSE DES FMRT DER PROBABILISTISCHEN LERNAUFGABE.....	37
4. DISKUSSION	43
4.1. ANTERIORES CINGULUM	45
4.2. BASALGANGLIEN.....	47
4.3. SCHLUSSFOLGERUNG.....	48
5. ZUSAMMENFASSUNG	49
6. ANHÄNGE	60
6.1. OLDFIELD HÄNDIGKEITSTEST 1971	61
6.2. WRITER'S CRAMP RATING SCALE (WISSEL).....	64
6.3. ARM DYSTONIA DISABILITY SCALE (FAHN)	68
6.4. EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR PROBANDEN	72
6.5. EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR PATIENTEN	76
6.6. AUFKLÄRUNGSPROTOKOLL FÜR PATIENTEN MIT SCHREIBKRAMPF	80
6.7. AUFKLÄRUNGSPROTOKOLL FÜR GESUNDE KONTROLLEN	85
6.8. ETHIK-VOTUM	90

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior cingulate cortex; anteriorer cingulärer Kortex.
AAL	Automated Anatomical Labeling; automatisch anatomische Kennzeichnung.
ADDS	Arm Dystonia Disability Scale; Einschätzungstest der Behinderung des Armes bei Dystonien.
ANOVA	Analysis of Variance; Varianzanalyse.
BA	Brodman Area; Brodman-Areal.
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor, Wachstumsfaktor im Gehirn.
BG	Basal ganglia; Basalganglien.
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent; Kontrast abhängig vom Sauerstoffgehalt des Blutes.
BT	Botulinumtoxin.
DYT	Dystonie.
EMG	Elektromyographie.
EEG	Elektroenzephalographie.
EPI	Echo Planar Imaging; bestimmte MRT-Sequenz.
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie.
FoV	Field of View; Sichtfeld.
FTSD	Focal Task-Specific Dystonia, fokale, aufgabenspezifische Dystonie.
FWE	Family Wise Error; Fehlerkriterium der Statistik.
FWHM	Full-Width Half- Maximum; Halbwertsbreite.
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid; Gamma-Aminobuttersäure.
IFIS	Integrated Functional Imaging System; System zur Präsentation und Aufzeichnung des Benutzerverhaltens im MRT.

LTD	Langzeitdepression.
LTP	Langzeitpotenzierung.
MEP	Motorisch evoziertes Potential.
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo; T1-3D Sequenz d.h. T1-gewichtete Gradientecho-Sequenz mit 3D Anregung.
MRT	Magnetresonanztomographie.
OFC	Orbital frontal cortex; orbitofrontaler Kortex.
PAS	Paired associative stimulation, gepaarte assoziative Stimulation.
PET	Positronenemissionstomographie.
PFC	Prefrontal Cortex; Präfrontaler Kortex.
PMC	Premotor Cortex; Prämotorischer Kortex.
PNKD	Paroxysmal Non-Kinesigenic Dystonia, paroxysmale nicht-kinesiogene Dystonie.
RCZ	Rostral cingulate zone; rostrale cinguläre Kortex.
S1	Somatosensibler Kortex.
SD	Standard deviation; Standardabweichung.
SMA	Supplementary motor area; Supplementärmotorischer Kortex.
SNARE-Komplex	Soluble N-Ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor; Proteinkomplex in Vesikeln von Zellen.
SPM	Statistic Parametric Mapping; Software zur Analyse von funktionellen Zusammenhängen in MRT-Daten.
TE	Time of Echo; Echozeit.
TI	Inversion Time, Inversionszeit.
TMS	Transkranielle Magnetstimulation.
TR	Time of Repetition; Repetitionszeit.
VBM	Voxel Basierte Morphometrie.

VS	Ventral Striatum; Ventrales Striatum.
WCRS	Writer's Cramp Rating Scale; Schreibkrampfbewertungstest (Wissel et al., 1996).
ZNS	Zentrales Nervensystem.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinisches Bild des Schreibkrampfes mit atypischer Stifthaltung.....	7
Abbildung 2: Klinisches Bild des Schreibkrampfes mit festem Griff des Stiftes.....	8
Abbildung 3: Experimentelles Design	26
Abbildung 4: Ablauf der probabilistischen Lernaufgabe.....	28
Abbildung 5: Dargestellt ist BOLD-Antwort zum Zeitpunkt des negativen oder positiven Feedbacks in der Kontrollgruppe.....	39
Abbildung 6: Dargestellt ist BOLD-Antwort zum Zeitpunkt des negativen oder positiven Feedbacks als Vergleich zwischen Kontrollen und Patienten.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Dystonien nach Albanese (2013).....	3
Tabelle 2: Unterschiede der BOLD-Aktivität im MNI-Koordinatensystem während negativem und positivem Feedback in der Kontrollgruppe.	37
Tabelle 3: BOLD Unterschiede zwischen letztem Umkehrfehler und dem Umkehrfehler in der Kontrollgruppe.	41
Tabelle 4: BOLD Unterschiede zwischen den Vergleichen letzter Umkehrfehler und positivem Feedback in der Kontrollgruppe.....	42

1. Einleitung

1.1. Überblick zur Klassifikation der Dystonien

Der Schreibkrampf ist die häufigste aufgabenspezifische, fokale Dystonie.

Die Dystonien gehören zur Gruppe der Bewegungsstörungen und sind klinisch durch andauernde oder intermittierende Muskelkontraktionen charakterisiert, die zu abnormen, oft repetitiven Bewegungen, Haltungen oder beidem führen können. Zusätzlich können weitere Symptome beispielsweise ein Tremor oder Myoklonien auftreten (Albanese et al., 2013).

Die Dystonien lassen sich nach der neueren Klassifikation von Albanese von 2013 anhand von zwei Achsen einteilen (siehe Tabelle 1).

Es erfolgt eine Unterteilung auf der Achse 1 nach klinischen Gesichtspunkten und auf der 2. Achse nach der Ätiologie. Diese neuere Klassifikation soll das Erkennen der Erkrankung, die Diagnosestellung und die Behandlung erleichtern, sowie die Einteilung der Dystonieformen übersichtlicher gestalten.

Die zur Achse 1 zählenden klinischen Charakteristika beinhalten fünf Unterpunkte (a-e) zu denen a) das Alter bei Beginn der Erkrankung, b) die Verteilung auf die verschiedenen Körperregionen, c) die zeitliche Verteilung und das Vorhandensein von anderen Merkmalen zu denen unter d) aufgeführt andere Bewegungsstörungen oder e) andere neurologischen Manifestationen zählen.

Im Folgenden werden die Punkte a) bis e) der Achse 1 kurz erläutert.

Anhand von a) erfolgt die Einteilung hinsichtlich des Alters bei Beginn der Erkrankung. Hierbei wird empfohlen nicht nur lediglich zwischen dem Auftreten in der Kindheit und im Erwachsenenalter zu unterscheiden, sondern insgesamt 5 Alterseinteilungen vorzunehmen. Hierbei sollte zwischen Kleinkindalter (Geburt bis 2. Lebensjahr), Kindesalter (3.-12. Lebensjahr), Jugendalter (13.-20. Lebensjahr), dem frühen Erwachsenenalter (21.-40. Lebensjahr) und dem späten Erwachsenenalter (über 40. Lebensjahr) unterschieden werden. Der Schreibkrampf beginnt typischerweise im Erwachsenenalter (Jinnah et al., 2013).

Bei der topischen Verteilung b) unterscheidet man die fokale, segmentale, multifokale und generalisierte Form sowie die Hemidystonie. Bei den fokalen Dystonien ist eine einzige Körperregion betroffen. Beispiele hierfür sind der Schreibkrampf und der Blepharospasmus (Lidkrampf). Die segmentale Dystonie bezieht sich auf zwei oder mehr benachbarte

Körperregionen wie z.B. kranial und zervikal. Bei der multifokalen Form sind zwei oder mehr, nicht benachbarte Regionen betroffen wie z.B. die oberen und unteren Extremitäten. Die generalisierte Dystonie betrifft beide Beine und mindestens eine weitere Körperregion. Die Symptome der Hemidystonie beziehen sich auf eine Halbseite des Körpers.

Ein weiterer wichtiger Unterschied ist der Verlauf der Erkrankung c). Dieser kann statisch, also gleichbleibend oder aber progredient sein. Hierbei gibt es vier verschiedene Typen. Zum einen 1. die anhaltende oder persistierende Dystonie, welche im Verlauf eines Tages gleichbleibend ausgeprägt ist und sich nicht verändert. Es folgt 2. die aufgabenspezifische Dystonie, bei der die Symptomatik charakteristischerweise nur bei der Ausführung einer bestimmten Handlung oder Aufgabe auftritt. Eine 3. Form beschreibt die Fluktuation über den Tag mit circadianen Unterschieden in Bezug auf das Auftreten und die Schwere der Symptomatik. Weiterhin gibt es 4. die paroxysmale Form, bei der eine Dystonie durch bestimmte exogene oder auch endogene Faktoren getriggert werden kann, sodass sie in kurzen Episoden auftritt.

Unter dem Punkt d) werden assoziierte Merkmale aufgezählt. Hierbei wird zwischen einer isolierten Dystonie (die Dystonie ist, neben dem Tremor, das einzige motorische Zeichen) und einer kombinierten Dystonie (die Dystonie ist kombiniert mit anderen Bewegungsstörungen wie einem Myoklonus oder einem Parkinsonismus) unterscheiden.

Unter dem letzten Punkt e) werden andere neurologische oder systemische Manifestationen zusammengefasst. Ein Beispiel hierfür wäre der Morbus Wilson, bei dem es zu chorea- und parkinson-ähnlichen Symptomen in Kombination mit einer Lebererkrankung durch die Kupferstoffwechselstörung kommt.

Anhand der zweiten Achse erfolgt die ätiologische Einteilung anhand von zwei Unterpunkten:

1. vererbten oder 2. erworbenen Dystonien.

Hierbei wurde die frühere Einteilung von 1984 aktualisiert, welche nicht eindeutig zu verstehen war, da man zwischen u.a. primären und sekundären Dystonien unterschieden hat. Primär bezog sich jedoch sowohl auf eine genetische oder idiopathische Ursache.

Zu den Dystonien mit genetischem Ursprung zählen u.a. autosomal- dominant vererbte Formen wie die DYT1. Daneben existieren autosomal-rezessive Formen, mitochondriale Formen aber auch x-chromosomal-rezessive Formen wie das Lesch-Nyhan-Syndrom.

Bei den unter 2. aufgeführten erworbenen Dystonien ist eine identifizierbare Ursache zu detektieren.

Hierbei könnte es sich um eine perinatale Hirnläsion, eine Infektion, eine medikamentös-induzierte, eine toxische, eine vaskuläre oder neoplastische Ursache sowie um eine traumatische Hirnläsion oder eine funktionelle Genese handeln.

Als letzte Unterform sind die sporadischen und familiären Dystonien zu nennen bei denen keine bekannte Ursache gefunden werden kann.

Achse 1: Klinische Charakteristika a)-e):	Achse 2: Ätiologie 1-3:
<p>a) Alter bei Beginn der Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleinkindalter (Geburt bis 2. Lebensjahr) • Kindesalter (3.-12. Lebensjahr) • Jugendalter (13.-20. Lebensjahr) • Frühes Erwachsenenalter (21.-40. Lebensjahr) • Späten Erwachsenenalter (über 40. Lebensjahr) <p>b) Verteilung auf die verschiedenen Körperregionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fokal • Segmental • Multifokal • Generalisiert • Hemidystonie <p>c) Zeitliche Verteilung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsverlauf <ul style="list-style-type: none"> ○ Statisch ○ Progressiv • Variabilität <ul style="list-style-type: none"> ○ Persistierend ○ Aufgaben-spezifisch ○ mit Tagesschwankung ○ Paroxysmal <p>d) Assoziation mit anderen Bewegungsstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • isolierte Dystonie • kombinierte Dystonie <p>e) Andere neurologische Manifestationen</p>	<p>1. Vererbt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal dominant • Autosomal rezessiv • X-chromosomal-rezessiv • Mitochondrial <p>2. Erworben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pränatale Hirnverletzung • Infektion • Medikamentös • Toxisch • Vaskulär • Neoplastisch • Hirnverletzung • Psychogen <p>3. Idiopathisch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sporadisch • Familiär

Tabelle 1: Klassifikation der Dystonien nach Albanese (2013)

Wie bereits erwähnt zählt der Schreibkrampf zu den fokalen, aufgabenspezifischen Dystonien. Die einfache, aufgabenspezifische Dystonie tritt meist nur bei der Ausführung einer bestimmten

Tätigkeit auf, was in diesem Fall das Schreiben ist. Andere Aufgaben können problemlos mit der Hand ausgeführt werden. Daneben existieren aufgabenspezifische Dystonien bei z.B. professionellen Musikern (engl. musician's cramp) (Chang et al., 2013). Diese können auch bei verschiedenen anderen, meist gut trainierten Aufgaben, auftreten, wie beispielsweise dem Bewegen der Computermaus (Linssen et al., 2013).

Der Schreibkrampf kann in eine einfache und eine komplexe Form unterteilt werden. Bei der einfachen Form ist wie erwähnt lediglich das Schreiben gestört. Bei dem komplexen Schreibkrampf treten Muskelverkrampfungen auch bei Durchführung anderer feinmotorischer Tätigkeiten auf beispielsweise beim Knöpfen einer Bluse oder eines Hemdes oder der Bedienung einer Computertastatur auf. Geht ein einfacher in einen komplexen Schreibkrampf über wird dieser als progressiver Schreibkrampf bezeichnet.

Charakteristisch für die aufgabenspezifischen Dystonien ist die sogenannte Spiegeldystonie. Dabei werden die dystonen Symptome der betroffenen Hand durch das Schreiben mit der kontralateralen, gesunden, nicht- dominanten Hand ausgelöst (Jedynak et al., 2001).

1.2. Historischer Rückblick zum Schreibkrampf

Eine erste Erwähnung des Schreibkrampfes in der Literatur erfolgte durch Bernardino Ramazzini 1713, welcher den Schreibkrampf als eine Muskelzerrung beschrieb (Franco et al., 2004).

Sir Charles Bell beschrieb die Entität des Schreibkrampfes erstmals 1830 (Bell et al., 1833). Er beobachtete, dass Angestellte im öffentlichen Dienst Probleme mit dem Schreiben entwickelten.

Im 19. Jahrhundert machte sich insbesondere der Neurologe Gowers einen Namen mit seiner ausführlichen Beschreibung des Schreibkrampfes in seinem Werk „A Manual of Diseases of the Nervous System“ (Gowers et al., 1886). Neben Gowers schrieben auch Duchenne, Oppenheim und Hammond über die verschiedenen Entitäten der fokalen Dystonien (Duchenne et al., 1833; Oppenheim et al., 1911; Hammond et al., 1876). Sie beschrieben die Verkrampfungen zusätzlich bei Schuhmachern, Floristen und Pianisten, wobei sich diese sehr ähnlich waren. Hammond, Oppenheim und Gowers diskutierten auch die Rolle der Vererbung und umweltassoziierte Faktoren. Ihrer Meinung nach spielten die männliche Prädisposition, das familiär gehäufte Auftreten und psychiatrische Komorbiditäten eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Erkrankung. Gowers vermutete darüber hinaus, dass ein peripheres Trauma ursächlich sein könnte (Frucht et al., 2014).

Hinsichtlich der Ursache der Erkrankungen gab es jedoch verschiedene Annahmen. Während zunächst organische Ursachen mit Störung im ZNS insbesondere der Basalganglien angenommen wurden, (Collier et al., 1922) wandelte sich dies im zwanzigsten Jahrhundert und man ging zunehmend von einer psychischen Genese aus. Kinner Wilson postulierte 1940, dass die Pathogenese der fokalen Handdystonie eine Kombination aus einer zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung und einer peripheren Neuropathie sei (Wilson et al., 1940). Ebenso vermutete Pai, dass bei Patienten, bei denen keine organische Ursache für die Symptomatik gefunden werden kann, eine psychiatrische Genese anzunehmen sei und die Patienten auch dementsprechend behandelt werden sollten (Pai et al., 1947).

Sheehy und Marsden prägten 1982 den Begriff des Schreibkrampfes und ordneten ihn den fokalen Dystonien zu, wobei sie betonten, dass es sich nicht um eine psychiatrische Erkrankung handelt (Sheehy et al., 1982).

1.3. Epidemiologie

Die genaue Prävalenz des Schreibkrampfes ist nicht bekannt. Allgemein liegen für die Dystonien nur wenige Daten vor. Laut der epidemiologischen Studie der Dystonie in Europa aus dem Jahre 2000 liegt die Prävalenz für die fokalen Dystonien bei 11,7 pro 100.000 Einwohner. Der Schreibkrampf ist neben der zervikalen Dystonie (5,7/100.000) und dem Blepharospasmus (3,6/100.000) die dritt häufigste fokale Dystonie mit 1,4/100.000 Einwohner (ESDS, 2000). Im Gegensatz zu den anderen beiden Erkrankungen ist das relative Risiko hier für Frauen niedriger. Das Risiko einen Schreibkrampf zu entwickeln nimmt im höheren Alter leicht ab. Beim Blepharospasmus zeigt sich beispielsweise ein Anstieg mit zunehmendem Alter, während die Häufigkeit bei den zervikalen Dystonien im fortgeschrittenen Alter abnimmt.

Die Prävalenz der fokalen Dystonien wird in den verschiedenen Studien (Nakashima et al., 1995; ESDE 2000; Castelon et al., 2001; Matsumotos et al., 2003) unterschiedlich angegeben und variiert von 7 bis 69 pro 100.000 Einwohnern. Ursächlich für diese diskrepanten Angaben könnte die hohe Dunkelziffer an undiagnostizierten Fällen sein, da viele Patienten aufgrund der milden Symptomatik keinen Arzt aufsuchen und somit keine Diagnosestellung erfolgt (Marsden et al., 1990). In einer Studie wurde zudem gezeigt, dass es in 25% der Fälle nicht-diagnostizierte Verwandte gibt (Waddy et al., 1991).

Eine spontane Remission der Erkrankung ist selten (1 von 20 Patienten). Weiterhin wurde gezeigt, dass es nach dem Erlernen des Schreibens mit der linken Hand in 5% der Fälle ebenfalls auf dieser Seite zur Ausbildung eines Schreibkrampfes kommen kann (Marsden et al., 1986).

1.4. Diagnostik

Zur Diagnosestellung sind eine ausführliche Anamnese und eine genaue neurologische Untersuchung zwingend notwendig. Erfragt werden sollten beispielsweise das Alter bei Erkrankungsbeginn sowie die genaue klinische Symptomatik. Interessant sind ebenso die Familienanamnese und die medikamentöse Vorgeschichte. Die Patienten sollten in Ruhe und beim Schreiben untersucht werden. Aufgrund der Komplexität der Bewegungen ist es jedoch oft schwierig die dystone Bewegung von den normalen, für die Aktivität benötigten Bewegungen, zu

unterscheiden. Dies wird weiterhin erschwert durch kompensatorische Mechanismen. Hierfür kann es hilfreich sein den Patienten mit der nicht-dominanten Hand schreiben zu lassen. Dies kann zur Aktivierung der Dystonie in der dominanten Hand führen. Weiterhin kann eine EMG-Untersuchung hilfreich sein um zum Beispiel tiefer liegende betroffene Muskeln zu detektieren. Zudem ist es wichtig, dass sekundäre Dystonien und metabolische Störungen wie beispielsweise der Morbus Wilson ausgeschlossen werden.

1.5. Klinik

Klinisch imponiert der Schreibkrampf durch Verkrampfungen der Muskulatur vor allem der Finger und des Unterarms, welche mit Beginn des Schreibens oder nach wenigen Worten auftreten. Die Patienten bemerken oft, dass sie ungeschickter beim Schreiben sind und die Schreibgeschwindigkeit abnimmt. Auch benötigen sie mehr Kraft beim Schreiben oder sie müssen den Stift fester halten, da sie sonst die Kontrolle darüber verlieren würden. Durch die Fehlhaltung kommt es zu Ermüdungserscheinungen oft kombiniert mit einem Schwere- und Spannungsgefühl. Teilweise werden auch Schmerzen im Bereich des Oberarms und der Schultermuskulatur beklagt. Das typische Bild während des Schreibens imponiert dadurch, dass es im Verlauf zu einem Abheben des Handgelenks von der Oberfläche kommt, sich der Ellbogen ebenfalls hebt und der Unterarm proniert, wobei die Finger gestreckt werden (Marsden et al., 1986). Das Schriftbild wird dadurch gestört, weniger flüssig und Buchstaben können unterschiedlich groß werden. In schweren Fällen wird das Geschriebene nahezu unleserlich. Unter Beobachtung oder Stress zeigt sich oft eine Zunahme der Symptomatik.

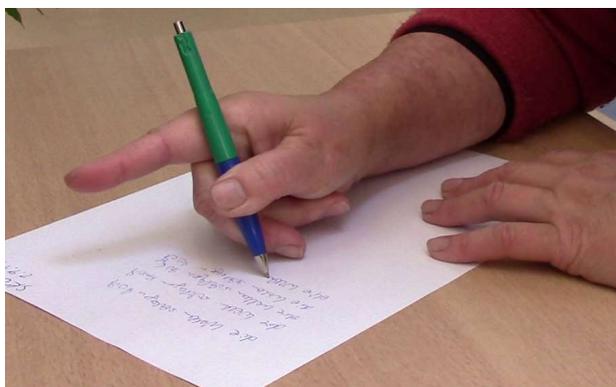


Abbildung 1: Klinisches Bild des Schreibkrampfes mit atypischer Stifthaltung

Es dominiert eine unwillkürliche Extensionsbewegung des Zeigefingers während des Schreibens, sodass die Patientin den Stift zwischen Daumen und Mittelfinger hält.



Abbildung 2: Klinisches Bild des Schreibkrampfes mit festem Griff des Stiftes

Zu sehen ist, dass es im Handgelenk zu einer unwillkürlichen, ulnar betonten Extensionsbewegung kommt. Die Patientin hält kompensatorisch die Hand in supinierter Stellung. Das Daumenendglied steht flektiert und drückt den Stift in die Handinnenfläche, sodass die Patientin nicht in der Lage ist, den Stift zwischen Daumen und Zeigefinger zu halten. Zudem besteht ein erheblicher Druck des Daumens auf den Stift.

Neben häufigeren Pausen entwickeln viele Patienten Tricks um sich zu behelfen. Beispielsweise wird die Haltung des Stifts verändert (Stift wird beispielsweise wie ein Dolch gehalten). Viele Patienten benutzen auch den sensorischen Trick, die sogenannte „geste antagonist“, um die Symptomatik zu lindern. Hier kommt es durch Berührung des dystonen Muskels zu einer Verbesserung der Symptomatik, die jedoch nur für eine kurze Zeit anhält. Auf die sensorischen Defizite wird im Abschnitt Pathophysiologie näher eingegangen. Laut Sheehy und Marsden zeigt sich weiterhin eine erhöhte Inzidenz eines Tremors des betroffenen Armes und vereinzelt auch ein erhöhter Muskeltonus des Armes. (Sheehy et al, 1982). Tritt der Tremor lediglich beim Schreiben auf wird er als Schreibtremor bezeichnet.

Die subjektive Beeinträchtigung variiert unter den Betroffenen erheblich.

1.6. Pathophysiologie

Der genaue pathophysiologische Mechanismus zur Entstehung der Dystonien ist nicht bekannt. Bereits Gowers nahm ein fehlgesteuertes Schreibzentrum im Kortex als Ursache an (Gowers et al., 1888). Zudem wurde erstmals durch Osler eine gestörte kortikale Kontrolle erwähnt (Osler et al., 1892). Auch eine Störung im Bereich der Basalganglien wurde frühzeitig angenommen (Collier et al., 1922).

Die Dystonien werden aktuell zu den Erkrankungen der Basalganglien gezählt und scheinen das Produkt aus einer genetischen Veranlagung und Umwelteinflüssen zu sein, wobei beim Schreibkrampf die regelmäßige Wiederholung einer Bewegung eine fördernde Rolle zu spielen scheint (Hallett 2011; Beradelli et al., 1998; Vitek 2002; Torres-Russotoa, Perlmutter, 2008). Zudem gibt es Hinweise, dass verschiedene andere Mechanismen mitverantwortlich für die Entstehung des Schreibkrampfes sein könnten. Insbesondere der Verlust der Inhibition, sensorische Abnormalitäten und eine maladaptive Plastizität scheinen dabei eine Rolle zu spielen (Hallett 2006). Im Folgenden wird darauf näher eingegangen.

1.6.1. Verlust der Inhibition

Um Bewegungen ausführen zu können benötigt es ein Gleichgewicht zwischen den Muskeln, die für die Bewegung verantwortlich sind und der gleichzeitigen Hemmung von antagonistischen Muskeln. Ein Verlust dieser Hemmung (engl. loss of inhibition) spielt bei den fokalen Dystonien der Hand eine wichtige Rolle aufgrund derer es zu den typischen überschießenden Bewegungen (engl. overflow) mit verlängerter Aktivität der betroffenen Muskeln kommt. Als mögliche Ursache der überschießenden Bewegungen und Ko-Kontraktion von antagonistischen Muskeln bei Dystoniepatienten wurde eine Imbalance von exzitatorischen und inhibitorischen Kreisläufen aufgrund mangelnder Hemmung motorischer Impulse auf verschiedenen Ebenen des ZNS angenommen. Die überschießenden Bewegungen zeigen sich als abnorm lange EMG-Aktivität, Ko-Kontraktion von antagonistischen Muskeln und einer Überaktivität von Muskeln, welche an der eigentlichen Aufgabe nicht beteiligt sind (Cohen, Hallett 1988). Der Verlust der inhibitorischen Funktionen konnte auf spinaler, kortikaler und Hirnstammebene gezeigt werden.

Ein Beispiel für die fehlende Hemmung des motorischen Systems, welches aus der sensorischen Physiologie bekannt ist, ist eine Störung der reziproken Inhibierung. Dies ist ein spinaler Prozess bei dem ein antagonistischer Muskel gehemmt wird, wenn der Agonist passiv gedehnt wird. (Nakashima et al., 1989). In den letzten Jahren wurde darüber hinaus als ein wichtiger Faktor eine gestörte Umgebungshemmung (center surround inhibition) diskutiert. Die Umgebungshemmung ist eine funktionelle Inhibierung, die die motorische Funktion beeinflusst. Der Kontrast eines Signals einer Nervenzelle wird durch aktive Hemmung der begleitenden Signale umgebender

Nervenzellen verstärkt, was insbesondere für die Ausführung feinmotorischer Bewegungen relevant ist. Diese könnte Ausdruck von abnormalen supraspinalen Kontrollsignalen sein (Hallett 2011; Tinazzi et al., 2009). Ziel ist es, die normalerweise ungewollten Bewegungen, zu unterdrücken damit eine Bewegung präziser ausgeführt werden kann. Dies konnte mit verschiedenen nicht-invasiven transkraniellen Magnestimations- Messungen (TMS) gezeigt werden (Sohn, Hallett 2004; Stinear, Byblow 2004, Beck, Hallett 2011; Beck et al., 2008; Beck et al., 2009). Hierbei werden mit einem kurzen Magnetimpuls über eine am Schädel angebrachte Spule Nervenzellen erregt. Besonders betroffen scheint die Initiierungsphase einer Bewegung bei den Schreibkrampfpatienten zu sein. Während der tonischen Kontraktion ist keine Umgebungshemmung nachweisbar. Gesunde Kontrollpersonen weisen in der Initiierungsphase eine Umgebungshemmung auf, die bei Patienten mit Schreibkrampf reduziert ist (Beck et al. 2008). Ursächlich scheint eine Dysfunktion hemmender Neurotransmitter zu sein (γ -Aminobuttersäure (GABA) und cholinerge Botenstoffe). So konnten verringerte Konzentrationen von GABA bei fokaler Handdystonie gezeigt werden (Levy et al., 2002; Gallea et al., 2018). Jedoch sind diese inhibitorischen Phänomene unspezifisch und stellen daher wahrscheinlich eher eine Prädisposition dar, und sich die Dystonie letztlich durch andere ursächliche Faktoren manifestiert.

1.6.2. Sensorische Abnormalitäten

Die Dystonien werden generell als eine motorische Störung angesehen. Es gibt jedoch auch sensorische Auffälligkeiten. Obwohl die Standarduntersuchung zur Sensibilität unauffällig ist, gibt es subklinische Störungen der örtlichen und zeitlichen Diskrimination. Diese Auffälligkeiten zeigen sich sowohl in der betroffenen aber auch in der nicht-betroffenen Hand und geben somit Hinweise, dass es sich nicht nur um eine Folge des falschen Lernens, sondern vermutlich auch eine zusätzlich bestehende genetische Prädisposition eine Rolle spielt (Molloy et al., 2003).

Eine Reihe von Studien zeigte, dass Dystoniekranke eine abnormale Verarbeitung sensorischer Informationen haben und dies zu einer Veränderung der funktionellen Organisation des motorischen Systems führt. Sowohl Studien mit EEG, EMG als auch in der Bildgebung (fMRT, VBM-MRT, PET) zeigen abnormale Aktivierungen oder Vergrößerungen somatosensorischer Rezeptiver Felder mit abnormaler somatotoper Fingerrepräsentation im sensorischen Kortex (Bara-Jimenez et al., 1998; Meunier et al., 2001, Butterworth et al., 2003; Lerner et al., 2004).

Die sensorische Störung zeigt sich auch in dem klinischen Phänomen des sensorischen Tricks, wo es durch Berührung zu einer Milderung oder kurzen Unterbrechung der Dystoniesymptomatik kommen kann (Patel et al., 2013). Ebenso präsentiert sich in therapeutischer Hinsicht eine Störung der Sensorik, die sich nach einem sensorischen Training ebenso wie die dystone Symptomatik besserte (Zeuner et al., 2002).

1.6.3. Maladaptive Plastizität

Plastizität beschreibt verschiedene Anpassungsmechanismen des ZNS die u.a. das Lernen ermöglichen und nach Verletzungen oder ischämischen Läsionen Fehlfunktionen kompensieren können. Man nimmt eine abnormale, erhöhte Plastizität des Motorkortex bei Patienten mit fokaler Handdystonie an (Quartarone et al., 2003). Dies konnte anhand von PAS (engl. paired associative stimulation, gepaarte assoziative Stimulation) gezeigt werden (Stefan et al., 2000). Die PAS ist eine Methode, bei der ein peripherer Stimulus (zum Beispiel eine niedrig frequente Stimulation des Nervus medianus) mit einer transkranial magnetischen Stimulation (TMS) des motorischen Kortex kombiniert wird. Die PAS ist geeignet, um inhibitorische LTD-artige Effekte (Langzeitdepression) und exzitatorische LTP-ähnliche Plastizität (Langzeitpotenzierung), der durch die TMS-evozierten Potentiale, zu messen. Hier wurden erhöhte motorische evozierte Potentiale (MEP) bei Patienten mit Schreibkrampf gemessen. Charakteristisch für die PAS-induzierte Plastizität ist, dass der Stimulationseffekt auf ein bestimmtes, kortikales Repräsentationsgebiet begrenzt bleibt, während bei Schreibkrampfpatienten auch benachbarte kortikale Repräsentationsfelder erregt werden. Dieses Phänomen könnte Ausdruck einer fehlerhaften neuronalen Inhibierung sein. Abnorme GABA-erge Mechanismen könnten dafür verantwortlich sein (Quartarone et al., 2003, Hallett et al., 2006). Die synaptische Plastizität spielt eine Rolle bei motorischen Lernprozessen und man kann somit fehlerhafte Lernvorgänge analysieren.

Ein weiterer Aspekt der abnormalen Plastizität ist eine Funktionseinschränkung der homeostatischen Eigenschaften (Quartarone et al., 2005). Normalerweise erhöht oder erniedrigt sich die Plastizität in Grenzen. Jedoch scheint dies bei Dystoniepatienten abnormal zu sein und könnte eine wichtige Verbindung darstellen, um zu zeigen, dass Umwelteinflüsse ein Trigger für

die Entstehung der Dystonie sein können (Hallet et al., 2006). Dies konnte anhand eines Tiermodells gezeigt werden (Byl et al., 1996). Hier wurden Affen angeleitet täglich eine schnelle hoch stereotype Bewegung in einem Lernkontext zu wiederholen. Nach einer gewissen Zeit waren die Tiere nicht mehr in der Lage diese Bewegung auszuführen und der sensorische Kortex der Tiere wurde untersucht. Es zeigte sich eine Vergrößerung der kortikalen Repräsentation sensorischer Felder und auch sich überlappende rezeptive Felder in den sensorischen Rindenarealen. Es ist möglich, dass solch eine Umstrukturierung sensorischer Funktionen zu einer Bewegungsstörung führen kann.

1.6.4. Genetische Ursachen

Eine genetische Ursache wurde ebenfalls vermutet, da es bei den Schreibkrampfpatienten in bis zu 25% eine positive Familienanamnese für Dystonien gibt (Waddy et al., 1991). Bisher konnte jedoch kein bestimmtes Gen identifiziert werden. Jedoch könnte eine intronische Variante in dem Arylsulfatase G (ARSG) Gen von Bedeutung sein (Lohmann et al., 2014). Bei den primären Dystonien ist die häufigste assoziierte Mutation die GAG-Deletion im DYT1-Gen (Breakfield et al., 2008). Bei isoliertem Schreib- oder Musikerkrampf findet sich diese DYT1-Mutation jedoch nicht (Friedmann et al., 2000; Kamm et al., 2000).

Darüber hinaus gibt es Vermutungen, dass motorische Lernvorgänge und maladaptive Plastizität besonders bei Personen mit einem (Val66Met) BDNF (engl. brain-derived neurotrophic factor) Polymorphismus eine Rolle spielen könnte. Dieser wurde als Risikofaktor für die primären Dystonien beschrieben. Die Bedeutung des Val66Met ist jedoch umstritten. In der Metaanalyse einer multizentrischen Studie wurde kein Hinweis auf die Assoziation des BDNF Val66Met Polymorphismus und der Entstehung einer Dystonie gefunden (Gómez -Garre et al. 2014).

Eine weitere Möglichkeit ist, dass eine reduzierte Dopaminrezeptordichte eine Rolle spielt, wie sie beim DRD2/ANKK1-TaqIa- Polymorphismus beschrieben ist. Dieser Polymorphismus moduliert die Dichte der Dopamin-D2-Rezeptoren. Das A1-Allel ist mit einer 30%igen Reduktion der Dopaminrezeptordichte im Striatum assoziiert und es zeigte sich auch eine Verringerung des Glukosemetabolismus in verschiedenen Hirnregionen (Striatum, ventraler und medialer präfrontale Kortex) im Vergleich zu Trägern des A2-Allels (Ritchie und Noble, 2003; Thompson et al., 1997).

1.6.5. Dopamin Rezeptorfunktionsstörung

Anhand einer Reihe von bildgebenden Studien wird angenommen, dass die primären fokalen Dystonien eine gemeinsame ätiologische Ursache haben und dass Veränderungen im striatalen Dopaminsystem dabei eine Rolle spielen (Hallett et al., 2006 a und b; Defazio et al., 2007; Breakfield et al., 2008). Es zeigte sich, dass das Vorhandensein von D₂/D₃- Rezeptoren bei Schreibkrampfpatienten (Horstink et al., 1997; Berger et al., 2007) reduziert war, aber auch bei der zervikalen Dystonie (Naumann et al., 1998) und bei Patienten mit Blepharospasmus (Perlmutter et al., 1997). Berman zeigte in einer Positronenemissionstomographie (PET)-Studie, dass eine in Ruhe gemessene reduzierte D₂/D₃- Rezeptorverfügbarkeit im bilateralen Striatum während der Durchführung einer rechtsseitigen Finger-Tapping Aufgabe zu einer verringerten ¹¹C-Racloprid-Anreicherung im linken Striatum bei Schreibkrampfpatienten führte. Die Manifestation einer aufgabenspezifischen primären fokalen Dystonie bei einer entsprechend genetisch prädisponierten Person könnte mit einer reduzierten Rezeptorverfügbarkeit in Zusammenhang stehen. Andererseits ist es durchaus möglich, dass die reduzierte D₂/D₃- Rezeptorbindung Ausdruck einer Kompensation ist. Schließlich ist auch eine fehlerhafte Funktion des Basalganglienkreislaufes unter Einschluss des Striatums denkbar (Berman et al., 2013).

Die Untersuchung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) stellt eine gut geeignete Methode dar, um das Umkehrlernen in einer probabilistischen Lernaufgabe zu untersuchen, da es möglich ist neuronale Antworten von einzelnen Ereignissen zu identifizieren. Cools untersuchte in einer ereignisbezogenen fMRT- Studie die Veränderung der Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)-Aktivität während Probanden eine probabilistische Lernaufgabe ausführten. Ziel war es, herauszufinden, inwiefern der ventrolaterale präfrontale Cortex (PFC) und das ventrale Striatum (VS) in einer probabilistischen Lernaufgabe eine Rolle spielen (Cools et al., 2002). In einer probabilistischen Lernaufgabe muss sich der Proband zwischen unterschiedlichen visuellen Stimuli entscheiden (beispielsweise zwei unterschiedliche Bilder). Welcher der beiden Stimuli der Korrekte ist, kann der Proband nur anhand von positivem oder negativem Feedback herausfinden. Nach einer gewissen Zeit werden die Möglichkeiten umgedreht, das heißt, die vorher falsche Antwort auf einen der beiden Stimuli wird nun die richtige Antwort. Somit erfolgt ab

diesem Zeitpunkt nun auf den vorher richtigen Stimulus eine negative Rückmeldung, bis der Proband gelernt hat, dass die beiden Antwortmöglichkeiten vertauscht wurden. Dieser Zeitpunkt, zu dem der Proband nach dem Wechsel zum letzten Mal falsch antwortet ist der sogenannte letzte Umkehrfehler (engl. final reversal error). Cools zeigte, dass zum Zeitpunkt des letzten Umkehrfehlers eine erhöhte Aktivität im Bereich des ventralen Striatums (VS) und des präfrontalen Kortex (PFC) zu finden war.

Nach einem ähnlichen Schema untersuchte auch Jochem mittels fMRT den Dopamin DRD2 Polymorphismus in einem solchen Umkehrlern-Paradigma (engl. reversal learning paradigm) (Joachim et al., 2009a). Probanden, die das A+ Allel des DRD2/ANKK1-TaqIa- Polymorphismus aufweisen haben eine bis zu 30 % reduzierte Dopaminrezeptordichte (Pohjalainen et al., 1998). Besonders ausgeprägt ist die geringere Rezeptordichte im ventralen Striatum und im Putamen. Zudem zeigte eine Glucose- PET- Untersuchungen mit 18F-Deoxyglucose, dass der Glukosemetabolismus nicht nur im Striatum, sondern auch in entfernteren Arealen, nämlich im ventralen und medialen präfrontalen Kortex verringert war (Ritchie, Noble, 1997). Diese Gebiete sind für das probabilistische Lernen von großer Bedeutung. Der rostrale cinguläre Kortex (RCZ) scheint bei der Integration von negativen Handlungsergebnissen eine Rolle zu spielen und das Striatum und der laterale orbitofrontale Kortex (IOFC) werden durch die Anpassung der Handlung nach der Veränderung der Aufgabenbedingungen aktiviert. Träger das A+-Allels des DRD2/ANKK1-TaqIa- Polymorphismus zeigten Beeinträchtigungen in diesen Bereichen.

1.7. Dopamin-assoziiertes motorisches Lernen

Sich an verändernde Umweltbedingungen anpassen zu können ist wichtig für das Überleben. Eine Untersuchungsmöglichkeit dieser Anpassung an sich verändernde Bedingungen stellt das Umkehrlernen (engl. reversal learning paradigm) dar. Eine ausführliche Beschreibung folgt unter 2.2 weiter unten.

Kurz zusammengefasst lernt der Proband durch Belohnung oder Bestrafung in Form einer negativen Rückmeldung bei zwei vorgegebenen Stimuli auf einen der beiden Stimuli richtig zu reagieren. Nach einer definierten Anzahl von Wiederholungen verändern sich die Aufgabenbedingungen und der alternative zuvor nicht belohnte Stimulus wird nun belohnt. Der

Proband hat die Aufgabe diese Umkehr (reversal) zu erkennen und zu lernen, jetzt auf den alternativen Stimulus zu reagieren.

Ein wesentlicher Einflussfaktor der Verhaltensflexibilität, welche für die Anpassung an sich verändernde Umweltbedingungen wichtig und mit dem präfrontalen Kortex verbunden ist, ist die individuelle Verfügbarkeit von Dopamin (Cools, Robbins, 2004). Insbesondere der D₂-Rezeptor (DRD2) ist mit der belohnungsabhängigen Verhaltensanpassung assoziiert (Jocham et al., 2009a). Dabei spielen orbitofrontale und ventral striatale Hirnregionen eine Rolle (Wallis, 2007). Dopamin spielt zudem bei motorischen Lernvorgängen eine erhebliche Rolle (Cools et al., 2001, 2007). Dopamin scheint weiterhin wichtig zu sein bei Lernvorgängen, die belohnungsassoziiert sind und durch positives und negatives Feedback beeinflusst werden (Schultz 2000, 2002).

Belohnung und Bestrafung beeinflussen zielgerichtetes Verhalten und Entscheidungen. Dieses wiederum wird gesteuert durch die Erwartungen, welche Auswirkungen auf einen getroffenen Entschluss haben, um Verhalten an bestimmte Situationen oder Gegebenheiten anpassen zu können. Die Rezeptoren für das Dopamin finden sich nicht nur im Striatum, sondern auch im Cingulum, im prämotorischen und im motorischen Kortex. Diese Regionen haben für den Lernvorgang unterschiedliche Funktionen. Der mediale temporale Kortex ist für die Detektion und Prädiktion von Belohnung bedeutsam. Während der dorsolaterale, prämotorische und parietale Kortex bei der Zieldarstellung eine Rolle spielen, scheint der orbitofrontale Kortex bei der Beurteilung des Belohnungswertes und der Belohnungserwartung aktiv zu sein (Schulz, 2000). Die verschiedenen Teile des präfrontalen Kortex beeinflussen die kognitive Kontrolle von belohnungsassoziiertem Lernen. Beispielsweise ist das vordere Cingulum als Teil des mittleren frontalen Kortex besonders mit der Detektion der Wechsel von Belohnungsmöglichkeiten assoziiert, welches beim probabilistischen Lernen eine große Rolle spielt. Der dorsolaterale Teil des präfrontalen Kortex hingegen hat eine integrative Funktion in der Verbindung von kürzlich zurückliegenden Darstellungen und zielgerichtetem Verhalten. Er ist für die Aktualisierung der Belohnungserwartung zuständig, welche für die Anpassung von Verhalten notwendig ist und trägt so zum Entscheidungserfolg bei (Ridderinkhof et al., 2004).

1.8. Therapie

1.8.1. Allgemeine Maßnahmen

Eine kausale Therapie steht zum jetzigen Zeitpunkt der Forschung zur Behandlung des Schreibkrampfes nicht zur Verfügung. Ziel der Behandlung ist es eine möglichst große Bewegungsfreiheit zu erhalten und Kontrakturen zu verhindern bzw. zu minimieren.

Initial können Schreibhilfen den Patienten unterstützen. Dabei handelt es sich um spezielle Stifte mit verdicktem Griff, der zu mehr Stabilität und auch Kontrolle beim Schreiben führt (Bauer et al., 2006). Auch hilft es, das Blatt beim Schreiben an der Unterlage zu fixieren. Weiterhin kann die Benutzung eines PC's oder einer Schreibmaschine hilfreich sein. Zudem existieren mechanische Hilfsmittel, wie z.B. eine an der betroffenen Hand angebrachte Druckschiene (Ranawaya et al., 1991).

Eine weitere Möglichkeit stellt ein spezielles Schreibtraining dar, bei dem unterschiedliche motorische Übungen ausgeführt werden (Marquardt et al., 1999). Ein sensorisches Training führte bei den Patienten zu einer verbesserten Schreibleistung innerhalb eines Zeitraums von 8 Wochen (Zeuner et al., 2002). Hier erlernten die Patienten zur Verbesserung der Diskriminierungsfähigkeit die Blindenschrift. Bei Fortsetzung des Trainings über ein Jahr konnte die Leistung sogar noch mehr verbessert werden (Zeuner et al., 2003).

Bei vielen Patienten hilft auch der bereits erwähnte sensorische Trick, welcher auch als „geste antagonist“ bezeichnet wird. Die Patienten berühren dabei, wie bereits erwähnt, einen dystonen Muskel und können dadurch die Verspannung lindern bzw. kurzzeitig unterbrechen.

Selten kann auch eine zeitweilige Immobilisation (Priori et al., 2001) der betroffenen Hand eine gewisse Verbesserung verschaffen. Hier muss jedoch bedacht werden, dass es auch zu einer Exazerbation der Dystonie oder zur Entwicklung einer peripher-induzierten Dystonie kommen kann (Jankovic et al., 2009). Es wurde auch gezeigt, dass das Unterlassen der auslösenden Bewegung und spezielle Übungen sowie ein spezielles Wellnessprogramm zur Verbesserung der sensorischen kortikalen Repräsentation hilfreich sein können (Byl et al., 2003). Ebenso soll die niedrig frequente transkranielle Magnetstimulation (TMS) zu einer Verbesserung der Schreibkraft führen. Dies erfolgt vermutlich über eine Steigerung der kortikalen Inhibition (Murase et al., 2005; Siebner et al., 1999; Wu et al., 2008). Manche Patienten Erlernen das Schreiben mit der anderen

Hand, jedoch kann es in 5 % der Fälle auch zur Ausbildung einer Dystonie in dieser Hand kommen (Marsden et al., 1986).

1.8.2. Medikamentöse Therapie

Die fokalen Dystonien sprechen auf eine medikamentöse Behandlung in der Regel nicht an oder die Behandlung ist durch das Auftreten von Nebenwirkungen limitiert. Anticholinerge Substanzen wie Trihexyphenidyl, Benzodiazepine (z.B. Clonazepam) oder Baclofen konnten keine zufriedenstellenden Ergebnisse erbringen (Thompson et al., 1993; Lees et al., 1989; Jankovic et al., 2004). Die Injektion von 10%igem Lidocain in den betroffenen Muskel konnte eine lediglich kurzzeitige Verbesserung der Symptomatik (für bis zu 24 Stunden) zeigen (Kaji et al., 1995).

1.8.3. Operative Therapie

Siegfried stellte erstmals die stereotaktische Thalamotomie als Therapieoption vor (Siegfried et al., 1969). Hierbei wurde der Nucleus ventralis lateralis des Thalamus elektrokoaguliert. Derzeit liegen nur wenige Daten zur operativen Behandlung vor. Bei diesen invasiven Therapiemöglichkeiten ist neben dem Narkoserisiko auch die Möglichkeit von neurologischen Folgeschäden aufgrund der Operation mit in die Entscheidungsfindung einzubeziehen.

In verschiedenen anderen Studien, konnte gezeigt werden, dass die Tiefe Hirnstimulation eine effektive und sichere Behandlungsoption darstellt (Andrew et al., 1983; Mempel et al., 1986; Taira et al., 2003). Auch hierbei existieren nur wenige Fallzahlen, wobei bei diesem Verfahren die Vorteile in der Reversibilität, der Anpassung an klinische Veränderung und eine niedrigere Rate an postoperativen Defiziten zu bestehen scheinen (Benabid et al., 1996). Die fokalen Dystonien scheinen gut auf eine DBS des Globus pallidus internus anzusprechen. (Jinnah et al., 2013). Diese invasiven Methoden stellen jedoch nur bei wenigen Patienten eine Behandlungsoption dar, da es einen erheblichen Leidensdruck und vorab nicht angeschlagene Therapieversuchen geben muss, um das Risiko-Nutzenverhältnis abzuwägen.

1.8.4. Botulinumtoxin

Die Behandlung mit Botulinumtoxin wird als Therapie der Wahl empfohlen für primäre kraniale und zervikale Dystonien und ist ebenso wirksam bei Schreibkrampfpatienten (Costa et al., 2005; Kruidijk et al., 2007). Hierbei wird das Botulinumtoxin direkt in die betroffenen Muskeln injiziert. Es bewirkt über eine Chemodenervation eine Lähmung, wenn es in einen Muskel appliziert wird. Das Botulinumtoxin ist ein vom *Clostridium botulinum* produziertes spezielles Protein (Exotoxin). Es besteht aus zwei Einheiten. Einer schweren, nicht-toxischen, als Hüllprotein wirkenden Einheit und einem leichten, lähmenden Teil, welcher eine zinkhaltige Endopeptidase ist. Der Komplex bindet an die präsynaptische Membran von Nervenzellen und wird über Endocytose in die synaptische Endigung aufgenommen. Hier führt der leichte Teil zur Spaltung von drei Proteinen (Synaptobrevin, SNAP 25 und Syntaxin). Diese sind an der Bildung des SNARE-Komplexes (engl. soluble N-Ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor), beteiligt, welcher für die Fusion zwischen synaptischen Vesikeln und der präsynaptischen Membran verantwortlich ist. Die Ausschüttung von Acetylcholin an der präsynaptischen Membran wird verhindert, die cholinerge Erregungsübertragung an der neuromuskulären Endplatte wird blockiert und der Muskel wird gelähmt.

Um gerade bei den kleinen Handmuskeln präzise den gewünschten Muskel zu treffen sollte zur Detektion des Muskels mit Ultraschall-Unterstützung gearbeitet werden. Trotz dieser Hilfe kann es schwierig sein zwischen abnormen Bewegung und Kompensationsmechanismus zu unterscheiden. Die benötigte Dosis des Botulinumtoxins hängt von der Größe des Muskels ab. In der Regel werden pro Sitzung zwei bis drei Muskeln behandelt. Der Effekt setzt circa 1-2 Wochen nach Injektion ein und hält in der Regel drei Monate an. Meist kann die Dosierung über Jahre beibehalten werden. Hauptnebenwirkung der Behandlung ist eine durch die Diffusion des Toxins induzierte Schwäche der nicht-injizierten Muskulatur, was auf den zugrundeliegenden Wirkmechanismus zurückzuführen ist (Mejia et al., 2005). Teilweise beklagen die Patienten Schmerzen.

Eine Antikörperresistenz wurde in circa 10% der Patienten, welche mit Botulinumtoxin A behandelt wurden, gefunden (Karp et al., 1994).

Wissel konnte in seiner Studie mit 124 Injektionen bei 31 Schreibkrampfpatienten und einer Nachkontrolle über ein Jahr eine Verbesserung bei 76% der Patienten zeigen (Wissel et al., 1996).

In vielen verschiedenen Studien konnte die Wirksamkeit der Behandlung mit Botulinumtoxin A belegt werden. Kruisdijk konnte in 70% der Fälle eine Verbesserung im Rahmen einer placebokontrollierten Studie detektieren (Kruisdijk et al., 2007). Allerdings setzten nach einem Jahr nur 50 % der Patienten diese Behandlung fort. Hierfür gab es unterschiedliche Gründe. Berichtet wurden, dass eine keine weitere Verbesserung nach mehrmaliger Behandlung gab, einem Teilnehmer war der Fahrtaufwand zu hoch und ein anderer war in Rente gegangen und der Schreibkrampf stellte nun für ihn kein großes Problem dar. Ebenfalls konnte Lungu in einer Langzeitbeobachtungsstudie über 10 Jahre bei 20 Schreibkrampfpatienten zeigen, dass die Behandlung auch über einen langen Zeitraum effektiv und sicher für bestimmte Patienten sein kann. Jedoch konnten die Autoren keine prädiktiven Faktoren benennen (Lungu et al., 2011). Umgekehrt zeigte diese Studie jedoch auch, dass nur 20 von initial 214 Patienten mit einer aufgabenspezifischen Dystonie diese Behandlung über 10 Jahre fortsetzten, da die häufigsten Probleme entweder eine zu geringe Besserung oder zu stark auftretende, unerwünschte Paresen waren. In einer weiteren Langzeitstudie über 14 Jahre mit 119 Patienten konnte ebenfalls eine Verbesserung der Symptomatik durch wiederholte Injektionen verzeichnet werden. Zudem erscheint Physiotherapie gerade bei Patienten, bei denen keine komplette Verbesserung des Schreibens durch die Botulinumtoxingabe erreicht werden konnte, nützlich zu sein (Somma-Mauvais et al., 2010).

1.9. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Cerebrale Veränderungen lassen sich mit Hilfe von Schnittbilddiagnostik z.B. dem MRT darstellen. Eine Weiterentwicklung ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), wo man funktionelle Abläufe im Gehirn als Schnittbilder darstellen kann. Dabei werden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des Blutes genutzt, was man als BOLD-Aktivität (engl. blood oxygen level dependency) bezeichnet. Entwickelt wurde dieses Verfahren, mit dem sich Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität ziehen lassen, von Seiji Ogawa (Ogawa et al., 1990). Oxygeniertes also mit Sauerstoff angereichertes Blut ist diamagnetisch (magnetische Eigenschaften des Eisens sind weitgehend maskiert) und führt daher zu keiner Veränderung der magnetischen Eigenschaften des Gewebes. Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch und führt zu Magnetfeldveränderungen (mit Verkürzung der T2*-Relaxationszeit). Bei vermehrter Hirnaktivität

kommt es neben einem erhöhten Stoffwechsel und Verbrauch von Glucose auch zu einem gesteigerten cerebralen Blutfluss. Hierbei wird mehr Sauerstoff angeliefert als durch die Aktivität verbraucht werden kann. Das führt zu einer Veränderung des Verhältnisses von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut zu Gunsten des Oxyhämoglobins. Hierdurch kann man indirekt aktive von nicht bzw. weniger aktiven Arealen unterscheiden. Es werden Aufnahmen im Ruhezustand gemacht und im Aktivitätszustand und diese dann statistisch ausgewertet. Das Aktivierungsniveau wird dabei in einer Farbskala kenntlich gemacht wobei gelb für eine starke Aktivierung steht und rot eine schwächere Aktivierung anzeigt.

1.10. Hypothesen

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mehrere pathophysiologische Mechanismen bei der Entstehung des Schreibkrampfes eine Rolle spielen. Die derzeitig bestehenden Therapieoptionen sind symptomatisch und erzielen oft nur unzureichende Ergebnisse, wobei die Einschränkungen durch die Erkrankung für Patienten einen erheblichen Leidensdruck darstellen. Ziel der Arbeit ist es deshalb, die Pathophysiologie der Dystonien besser zu verstehen, um hierdurch weitere Therapiestrategien entwickeln zu können.

Wie bereits in Kapitel 1.6.5 dargelegt, wird eine reduzierte D₂/D₃ Rezeptorverfügbarkeit bei Patienten mit einem Schreibkrampf diskutiert. Umgekehrt ist Dopamin für motorische Lernvorgänge und die Anpassung an veränderte Umweltbedingungen von großer Bedeutung. Diese Lernvorgänge können mit Hilfe einer Umkehrlernaufgabe untersucht werden.

In unserer Studie führten die Patienten und die Kontrollgruppe im fMRT liegend eine solche probabilistische Lernaufgabe durch. Da ein positiver genetischer DRD2/ANKKI-TaqIa-Polymorphismus mit einer bis zu 30 % reduzierten Dopaminrezeptordichte einhergeht, wurde dieser zusätzlich untersucht und die Patienten und Probanden entsprechend in Gruppen mit und ohne vorhandenen Polymorphismus eingeteilt.

In der hier vorliegenden Arbeit sollen zwei Hypothesen überprüft werden.

Unsere zwei Haupthypothesen sind:

1. Bei Patienten mit Schreibkrampf wurde eine reduzierte Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit nachgewiesen (Berman et al., 2013). Da Dopamin bei der Durchführung einer probabilistischen

Lernaufgabe eine große Rolle spielt, erwarteten wir, dass Patienten mit einem Schreibkrampf in den dopamin-assoziierten Gebieten (Striatum, präfrontalen Kortex, rostrale cinguläre Zone) während der Durchführung dieser Lernaufgabe eine reduzierte BOLD-Aktivität aufweisen würden. 2. Es konnte gezeigt werden, dass Probanden mit einem DRD2/ANKKI-TaqIa-Polymorphismus, welcher mit einer reduzierten Dopaminrezeptordichte verbunden ist, eine reduzierte BOLD-Aktivität vor allem nach negativem Feedback in den dopamin-assoziierten Arealen aufwiesen. Wir erwarteten deshalb, dass Patienten mit Schreibkrampf und dem Vorliegen eines DRD2/ANKKI-TaqIa-Polymorphismus in gerade diesen Regionen nach negativem Feedback eine reduzierte BOLD-Aktivität zeigen würden.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt 66 Probanden im Alter zwischen 24 und 78 Jahren teil. Diese unterteilten sich in zwei Gruppen. Die erste Gruppe bestand aus 31 Schreibkrampfpatienten. Hier nahmen 16 Frauen (51,61%) und 15 Männer (48,39 %) teil, welche zwischen 24 und 78 Jahren alt waren. Das mittlere Alter der Patienten betrug 51 ± 13 (Mittelwert \pm SD). Jahre. Im Durchschnitt waren die Patienten 13 ± 8 (Mittelwert \pm SD) Jahre von der Erkrankung betroffen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus der Bewegungsstörungenambulanz der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Patienten, die aus anderen Kliniken zugewiesen wurden, wurden ebenfalls vor Einschluss in die Studie in der Ambulanz für Bewegungsstörungen untersucht.

Die zweite Gruppe bestand aus 35 gesunden Kontrollpersonen. Hiervon waren 17 Frauen (48,57%) im Alter von 25 bis 68 Jahren. Das mittlere Alter betrug im Durchschnitt $49,7 \pm 8,8$ (Mittelwert \pm SD) Jahre.

Die Kontrollprobanden wurden über Aushänge im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und über die Blutspendezentrale des Universitätsklinikums in Kiel rekrutiert.

Die Einschlusskriterien lauteten wie folgt:

- Anamnese und klinische Untersuchungen mit Schreiben eines standardisierten Paragraphen ergaben das Vorliegen eines Schreibkrampfes.
- Die letzte Botulinumtoxinbehandlung erfolgte vor mindestens drei Monaten oder lag länger zurück oder die Patienten erhielten keinerlei Botulinumtoxintherapie.
- Das Alter der Patienten war größer als 18 Jahre.
- Die Patienten waren Rechtshänder. Dies wurde mit dem Oldfield Händigkeitstest geprüft (Oldfield et al., 1971).
- Es lag eine Einwilligung in die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor.

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Rechtshändig trainierte Patienten (dazu gehörten Personen, die über Jahre repetitiv eine bestimmte Aufgabe über mehrere Stunden am Tag durchführten wie beispielsweise Sekretärinnen, Programmierer, professionelle Musiker).
- Neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen (wie zum Beispiel Parkinson-Syndrome, andere Dystonieformen).
- Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten (wie zum Beispiel Benzodiazepine, Anticholinergika, Neuroleptika) oder Drogen
- Injektion mit Botulinumneurotoxin innerhalb der letzten 12 Wochen.
- Klaustrophobie im MRT.
- Metallhaltige oder elektrische Implantate, sodass keine MRT-Fähigkeit gegeben war.

Sowohl bei den Patienten, als auch bei den Kontrollen, musste wurden nur Rechtshänder eingeschlossen. Dies wurde, wie bereits erwähnt, mit dem Oldfield Händigkeitstest geprüft (Oldfield et al., 1971; siehe Anhang 5.1). Bei dem Test wird anhand von zehn Fragen zur Verrichtung alltäglicher Aufgaben die präferierte Hand ermittelt. Die Maximalpunktzahl liegt bei 100 Punkten. Bei einem erreichten Wert von über 80 Punkten kann man von einer eindeutigen Händigkeit ausgehen. (Patienten $92,1 \pm SD 9,8$ Spannweite 62,5-100; Kontrollen $88,4 \pm SD 10,5$, Spannweite 68,4-100) Punkte. Dies entspricht der Verteilung in der Allgemeinbevölkerung, wo circa 90% der Menschen die rechte Hand präferieren und 10% die linke Hand (Corballis, 2003). Alle Teilnehmer wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und gaben anschließend ihr schriftliches Einverständnis. Jeder Teilnehmer hatte das Recht, die Studie jederzeit abzubrechen. Die Freigabe der Studie erfolgte über die lokale Ethikkommission in Kiel und wurde in Übereinstimmung mit der „Deklaration von Helsinki“ durchgeführt.

2.1.1. Klinische Beurteilung des Schreibkrampfes

Die Diagnose des Schreibkrampfes wurde anhand einer ausführlichen Anamnese und einer fachärztlichen neurologischen Untersuchung gestellt. Bei der Anamnese wurden folgende Fragen abgeklärt:

- Seit wie vielen Jahren besteht die Dystonie der betroffenen Hand?
- Wie viele Stunden verbringt der Patient durchschnittlich am Tag mit Schreiben?
- Ist nur das Schreiben betroffen oder gibt es noch andere Tätigkeiten, die auch betroffen sind (z.B. Bedienung einer Computermaus, Knöpfen, Handarbeiten, Schminken)?
- Wie wurde die Erkrankung bisher medikamentös oder ergotherapeutisch therapiert?
- Wurde Botulinumtoxin gespritzt?
- Wenn ja, war die Behandlung erfolgreich oder nicht?
- Wann wurde zum letzten Mal Botulinumtoxin injiziert?
- Gibt es in der Familie Angehörige, die ebenfalls unter einer Dystonie leiden?

Anschließend führten die Patienten einen Schreibtest durch, von dem eine Videoaufnahme angefertigt wurde. Die Teilnehmer wurden instruiert den Satz „Die Wellen schlagen hoch“ zehnmal hintereinander mit der betroffenen rechten Hand aufzuschreiben ohne dabei zu pausieren. Die angefertigten Videoaufnahmen zeigten den Arm aus verschiedenen Perspektiven. Hierbei wurden die Patienten so gefilmt, dass eine Anonymisierung gegeben war. Zur Beurteilung der Schwere der Dystonie wurden der Writers' s Cramp Rating Scale (WCRS) (Wissel et al., 1996; siehe Anhang 5.2) eingesetzt. Mit Hilfe der WCRS kann die dystone Haltung im Ellenbogen-, Hand- und Fingergelenk beurteilt werden. Zusätzlich wird die Schreibgeschwindigkeit und das Auftreten eines Tremors bewertet. Die Maximalpunktzahl liegt bei 30 Punkten. Je höher die Punktzahl desto stärker ausgeprägt ist der Schreibkrampf.

Die Beurteilung der Funktionsbeeinträchtigung der Dystonie im täglichen Leben erfolgte anhand der Arm Dystonie Disability Scale (ADDS; siehe Anhang 5.3). Dabei ging es um eine subjektive Beeinträchtigung des Patienten durch die Dystonie im Alltag. Dazu wurden sieben verschiedene Tätigkeiten wie z.B. Schreiben, Zuknöpfen, Essen mit Besteck, Hygienemaßnahmen (Rasieren, Zähneputzen) im Alltag befragt. Die Patienten bezifferten die Ausprägung ihrer Einschränkung anhand folgender Aussagen subjektiv ein: 1. Geringe Probleme (1 Punkt), 2. Mäßige Probleme (2 Punkte) und 3. Deutliche Probleme (3 Punkte). Wenn keine Einschränkungen vorlagen gab dies 0 Punkte. Die Skala vergab für die Antworten pro Tätigkeit also jeweils bis zu maximal drei Punkten (Höchstwert 21 Punkte). Die Punkte wurden in Prozentwerte umgerechnet. Dabei wurde die Anzahl der erreichten Punkte pro Patient addiert, durch die maximal mögliche Anzahl an Punkten pro Patient geteilt, der Quotient daraus mit 90 multipliziert und der errechnete Wert anschließend

von 90% subtrahiert. Das Ergebnis entsprach letztlich dem Prozentsatz von einer normalen Aktivität (100 % entspricht einer normalen Aktivität). Liegt die Bewertung bei 95 % liegen bereits dystone Verkrampfungen der oberen Extremität bei den Patienten vor, jedoch fühlen sie sich funktionell noch nicht eingeschränkt. Bei einem Wert von 90 % ist der Patient in einem Bereich seines Lebens betroffen. Das heißt, je höher der Prozentwert im ADDS war, desto besser war die funktionelle Aktivität des Patienten und desto geringer die dystone Symptomatik. Entsprechend beschreibt ein Wert von 100% eine maximale motorische Fähigkeit.

2.1.2. Genetische Analyse

Die Expression von Dopamin D2-Rezeptoren wird durch den DRD2/ANKK1-TaqIa-Polymorphismus (rs1800497) moduliert (Pohjalainen et al., 1998). Er ist auf dem Chromosom 11 auf dem distalen Abschnitt des langen Arms (q) 22-23 lokalisiert. Der DRD2/ANKK1-TaqIa-Polymorphismus kann in drei Genotypen eingeteilt werden. Hierzu zählen der A1/A1-Typ, der A1/A2-Typ und der A2/A2-Genotyp. In unserer Studie wurden die Teilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt. Bei Vorhandensein des Polymorphismus teilten wir sie der Gruppe A+ zu bzw. bei Fehlen des Polymorphismus der Gruppe A-. A1/A1 und A1/A2 bildeten zusammen die A+ Gruppe, da der A1/A1 Subtyp lediglich bei 3% der gesunden Kaukasier repräsentiert ist. Der A2/A2- Subtyp bildet die A- Gruppe (Cools et al., 2002; Jocham et al., 2009a). Die Probanden und Patienten wurden entsprechend ihres Genotyps geblindet. Die DNA wurde aus dem Serum extrahiert. Die Genotypisierung des DRD2/ANKKI-TaqIa-Polymorphismus erfolgte anhand der Didesoxymethode nach Sanger(Sanger et al., 1977).

2.2. Probabilistische Lernaufgabe mit wechselnden Belohnungskontingenten

Die in dieser Studie verwendete probabilistische Lernaufgabe mit wechselnden Belohnungskontingenten (engl. probabilistic reversal learning task) basierte auf einem ähnlichen experimentellen Design, welches in vorangegangenen Studien genutzt wurde (Cools et al., 2002;

Jocham et al., 2009a). Bei der Lernaufgabe sollten die Probanden zwischen zwei Stimuli wählen und nur dann auf die andere Seite wechseln, wenn sie sich sicher waren, dass die Bedingungen getauscht worden waren. Als Stimuli wurden den Probanden zwei identische Kästchen links und rechts eines Fixationskreuzes präsentiert. Die Teilnehmer sollten anschließend zwischen einem der Kästen wählen. Die Auswahl des jeweiligen Stimulus signalisierten sie durch den zur entsprechenden Seite gehörenden Tastendruck mit dem rechten (für rechts) oder dem linken (für links) Zeigefinger. Für eine richtige Antwort erschien ein lachendes Gesicht, für eine falsche Antwort wurde ein trauriges Gesicht präsentiert (siehe Abb. 3). Eines der Kästchen wurde in 80 % der Fälle belohnt (Rückmeldung „richtige Antwort“), während in 20% eine richtige Antwort nicht belohnt (Rückmeldung „falsche Antwort“) wurde (siehe unten probabilistischer Fehler). Nach einer pseudorandomisierten Blocklänge von 14 bis 18 Durchgängen (engl. trials) änderten sich die Bedingungen und von nun an wurde in 80% die andere Seite belohnt. Für eine richtige Antwort erhielten die Probanden 10 Cent während für eine falsche Antwort 5 Cent abgezogen wurden. Die Gewinnsumme wurde kontinuierlich unter dem Gesicht eingeblendet und nach Abschluss der Aufgabe ausgezahlt.

Vor der Durchführung des eigentlichen Tests im fMRT absolvierten die Teilnehmer zunächst eine kurze Proberunde, um sich mit der Aufgabe vertraut zu machen.

Schema der probabilistischen Lernaufgabe

Erwartete Antwort											
Gewählte Antwort											
Feedback											
				probabilistischer Fehler		Umkehrfehler		letzter Umkehrfehler			

Abbildung 3: Experimentelles Design

Dargestellt sind die zwei Stimuli (weißes oder schwarzes Kästchen). In der ersten Reihe ist die erwartete Antwort, darunter in der zweiten Zeile die gewählte Antwort und in der dritten Zeile ist die positive oder negative Reaktion (Feedback) auf die getroffene Entscheidung zu sehen. Zunächst sieht man ein lachendes Gesicht, da erwartete Antwort und gewählte Antwort übereinstimmen, schwarz unterlegt steht hier für die linke Seite. Im vierten Kästchen erhält der Proband ein trauriges Gesicht, da es sich hier um den probabilistischen Fehler handelt. Nach dem fünften Kästchen haben sich die Bedingungen umgekehrt und die andere Seite (weiß unterlegtes Kästchen steht für rechte Seite) ist nun die gewünschte. Der Proband bemerkt dies erst nicht und verbleibt noch auf der vorherigen Seite und erhält hierfür ein trauriges Gesicht. Dies entspricht dem Umkehrfehler (engl. reversal error). Die

letzte falsche Antwort des Probanden bevor er nun auf die gewünschte Seite wechselt bezeichnet man als letzten Umkehrfehler (engl. final reversal error).

Die Teilnehmer absolvierten 21 Blöcke mit 20 Bedingungswechseln (310 Versuche) und 38 Nullversuchen, welche randomisiert eingestreut waren und wo lediglich das Fixationskreuz präsentiert wurde (siehe Abb. 3,4). Insgesamt gab es daher 348 Durchgänge. Die Dauer für einen Durchgang betrug 4,5 Sekunden. In jedem Versuch betrug die Zeit zwischen dem Erscheinen des Fixationskreuzes und dem Start der Präsentation der Kästchen zwischen 0 und 2200 ms (jittered). Die Kästchen erschienen auf dem Bildschirm für 100 ms. Die Teilnehmer hatte 1400 ms Zeit um eine Entscheidung zu treffen. Sobald die Probanden eine Entscheidung getroffen und diese mittels Drücken des Knopfes bestätigt hatten, wechselte die Farbe von einem leichten Grau in ein dunkles Grau, welches für 100 ms erschien. Das Feedback für eine Antwort erschien für 800 ms auf dem Bildschirm. Falls keine Antwort gegeben wurde erschien ein trauriges Gesicht. Am Ende folgte wieder das Fixationskreuz mit einer variablen Zeitdauer, um den Jitter auszugleichen damit alle Durchgänge die gleiche Länge hatten. Die Gesamtdauer des Experiments betrug 26,1 min.

Der probabilistische Fehler (engl. probabilistic error) ist definiert als negatives Feedback nach einer korrekten Antwort. Der Umkehrfehler (engl. reversal error) ist definiert als Ereignis, wo die Person auf der nun nicht mehr richtigen Seite verbleibt, sich die Bedingungen jedoch bereits geändert haben. Der letzte Umkehrfehler (engl. final reversal error) bezeichnet den letzten Umkehrfehler bevor der Proband auf die richtige Seite wechselt.

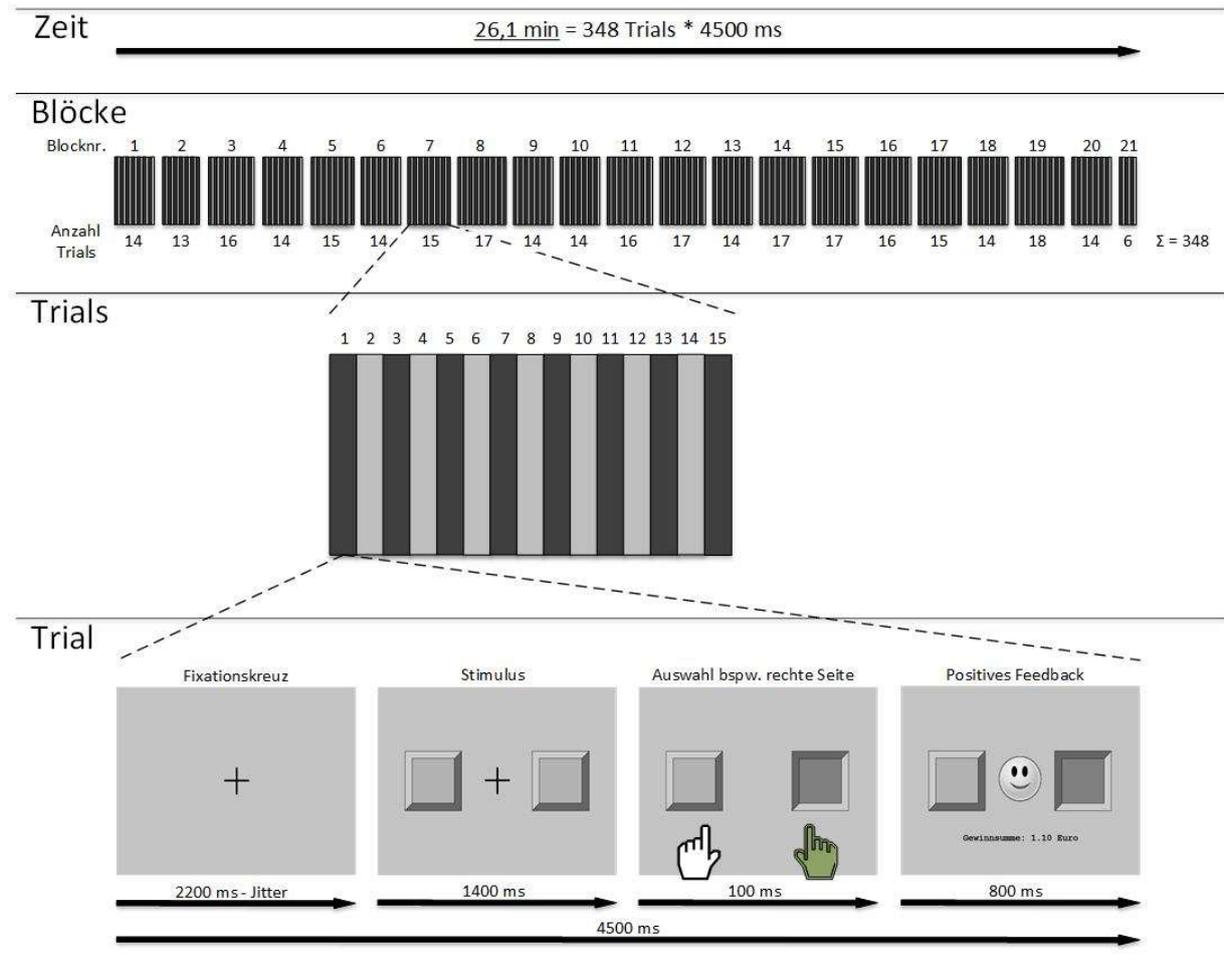


Abbildung 4: Ablauf der probabilistischen Lernaufgabe

Dargestellt ist der gesamte Versuchsablauf mit insgesamt 21 Blöcken mit je einer randomisierten Länge zwischen 14 und 18 Durchgängen (engl. trials). Exemplarisch wurde ein Durchgang hervorgehoben, um den exakten Ablauf schematisch darzustellen, um zu zeigen, was die Probanden auf dem Bildschirm sahen.

2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

2.3.1. MRT Bildakquisition

Die MRT-Bilder wurden in der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie im Neurozentrum Kiel der Universitätsklinik in Kiel in einem Philips Achieva 3 Tesla Ganzkörperscanner (Achieva; Philips, Best, the Netherlands) mit einer 8-Kanal-SENSE-Kopfspule aufgenommen. Für die Präsentation und die Aufnahme der Verhaltensdaten wurde das IFIS- System (Integrated Functional Imaging System, Invivo, Gainesville, FL, USA) genutzt, welches mit einer E-Prime

Software (Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, PA, USA) ausgestattet war. Es wurden bei jedem Teilnehmer sowohl strukturelle (anatomische) T1-gewichtete Bilder als auch ereignisbezogene, funktionelle MR-Bilder während der probabilistischen Lernaufgabe aufgenommen.

2.3.2. Funktionelle MR-Bilder

Die funktionelle MRT-Aufnahme erfolgte mit einer EPI-Sequenz (engl. echo planar imaging), mit der die regionale Veränderung der Blutsauerstoffkonzentrationen (BOLD engl. blood oxygen level dependent) gemessen wurde, und damit indirekt die regionale Hirnaktivität während der Versuchsdurchführung. Die EPI-Sequenz besteht aus 635 Bildern mit jeweils 38 axialen Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Abstand (engl. interslice gap) von 0,3 mm. Die axialen Schichten wurden parallel zu der anterior-posterioren Achse ausgerichtet. Die weiteren Parameter der MR- Sequenzen waren: Repetitionszeit (TR, engl. time of repetition) 2500 ms, Echozeit (TE, engl. time of echo) 36,4 ms, Bildbereich (FoV, engl. Field of view) 216 x 216 x 125.1 mm³ mit einer Matrix von 64 x 64 Voxeln und ein Flipwinkel von 90°.

2.3.3. Strukturelle MR-Bilder

Von jedem Probanden wurde eine dreidimensionales T₁ - gewichtete MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) in sagittaler Schnittführung angefertigt. Die Parameter waren: TR 7,8 ms; TE 3,6 ms; TI 800 ms, Flipwinkel = 8°, FOV 160 x 240 x 240 mm³; 160 Schichten mit einer Bildmatrix und einer Scan-Auflösung von 240 x 224 Voxeln und einer Rekonstruktionsmatrix von 256 x 256 Voxeln mit einer Größe von 1 x 0,94 x 0,94 mm³.

2.3.4. Bildbearbeitung

Für die Bildverarbeitung wurde die Software SPM 8 (engl. statistical parametric mapping; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>; release V4010) und MATLAB 7.11.0 (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) benutzt.

In einem ersten Schritt wurden die MRT-Datensätze einer Vorverarbeitung unterzogen (engl. preprocessing). Diese setzt sich aus insgesamt vier Schritten zusammen. Hierzu gehört die Bewegungskorrektur der EPI-Bilder (engl. realignment), um Bewegungsartefakte während der Untersuchung zu minimieren. Dann erfolgt die Normalisierung (engl. normalisation) zur besseren Vergleichbarkeit. Dabei wird eine Anpassung der T1-gewichteten Bilder an ein Referenzgehirn des MNI-Koordinatensystems (Montreal Neurological Institute) durchgeführt. Das führt dazu, dass alle Strukturen nun an denselben Koordinaten liegen, was Voraussetzung für die statistische Auswertung ist. Anschließend folgt die Koregistrierung (engl. coregistration). Hierbei wurden die bewegungskorrigierten EPI-Bilder zu den korrespondierenden T₁-Bildern in Deckung gebracht. Mit den T₁-Bildern wurde dann eine SPM-Segmentierung durchgeführt. In diesem Schritt werden die strukturellen Bilder in verschiedene Gewebetypen segmentiert. Im letzten Schritt wurden die normalisierten funktionellen Bilder geglättet (engl. smoothing). Dabei werden die Bilder mit einer Gaußschen Filterung mit Filtermaske (engl. kernel) von 8 mm Halbmaximalbreite (engl. full-width half-maximum = FWHM) bearbeitet. Dies führt zu einer besseren Datenauswertung (Störsignale können besser abgegrenzt werden zu echter Aktivität) und ermöglicht die Anwendung der Gaußschen Feldtheorie in der weiteren statistischen Auswertung.

2.4. Statistische Analyse

2.4.1. Analyse der Gruppenzusammensetzung / Genetik

Der t-Test für ungepaarte Stichproben wurde benutzt, um die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen zu bewerten zum Beispiel in Hinsicht auf Basisdaten wie das Alter. In einer zweiten Analyse wurden die Verhaltensdaten in den verschiedenen genetischen Gruppen von Patienten und Kontrollen verglichen. Hier wurde eine univariate Varianzanalyse (analysis of variance = ANOVA) angewendet.

Die Gruppenvergleiche um die Verteilung von A+/A- zwischen Patienten und Kontrollen wurde mit einem Chi-Quadrat- Test durchgeführt. Ein P-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

2.4.2. Funktionelle MR- Bilder- Analyse

Anhand des oben beschriebenen Designs wurde ein ereignisbezogenes first-level fMRT-Modell genutzt, angelehnt an früheren Studien (Cools et al., 2002; Jocham et al., 2009a). Alle negativen und positiven Feedbacks wurden als Feedbackanfang modelliert.

Es wurden folgende Ereignisse analysiert:

1. Positives Feedback bzw. positive Antwort zu korrekten Antworten (positives Feedback).
2. Negatives Feedback bzw. negative Antwort zu den korrekten Antworten (probabilistischer Fehler).
3. Der Umkehrfehler nach Veränderung der Bedingungen.
4. Der letzte Umkehrfehler.
5. Das negative Feedback, dass die anderen Fehlertypen nicht abdecken.

Zusätzlich fügten wir sechs weitere Bewegungsvariablen (drei Translations- und drei Rotationsparameter) hinzu, welche Restartefakte der Bewegungskorrektur (engl. realignment) aus der Vorverarbeitung kompensieren sollten. Der individuelle generalisierte BOLD-Effekt des negativen Feedbacks wurde anhand eines gewichteten Mittelwertes (definiert als Kontrast mit einer Gewichtung bzgl. der Anzahl der vorkommenden Ereignisse) über alle Effekte mit einem negativen Feedback geschätzt. Die first-level-Analyse beinhaltet den probabilistischen Fehler, den Umkehrfehler, den letzten Umkehrfehler und das verbliebene negative Feedback. Der gewichtete Mittelwert wurde durch die Einstellung der Kontrastgewichte individuell nach der Anzahl der Ereignisse in jedem Ereignistyp implementiert. Diese Berechnung stellte sicher, dass jedes Ereignis gleichermaßen zu dem endgültigen Bild beitrug, welches in den Subgruppenanalysen genutzt wurde.

Auf dem Gruppenlevel wurden drei ereignisabhängige BOLD-Unterschiede untersucht:

- A: Zwischen dem negativem und positivem Feedback (Jocham et al, 2009a).
B: Zwischen dem letzten Umkehrfehler und dem Umkehrfehler (Jocham et al, 2009a).
C: Zwischen dem letzten Umkehrfehler und den korrekten Antworten (Cools et al., 2002).

Wir untersuchten jede dieser BOLD-Unterschiede indem wir drei Gruppenlevel-Modelle spezifizierten:

- 0: Ein einfacher t-Test der nur auf der Stichprobe der Kontrollen basierte. Hier untersuchten wir die BOLD-Aktivität alle Kontraste des gesunden Gehirnes in beide Richtungen.
- 1: Ein doppelter t-Test für zwei Stichproben, bestehend aus den Patienten und Kontrollen als Gruppentest für die krankheitsspezifischen Unterschiede der BOLD-Aktivierung.
- 2: Ein doppelter t-Test für zwei Stichproben mit den genetischen Gruppen A+ und A- zur Testung der genetisch bedingten Unterschiede in der BOLD-Aktivität.

Am Ende resultieren hieraus neun unterschiedliche Modelle, welche wir im Folgenden, entsprechend der Aufzählungszeichen, A0, A1, A2, B0, B1, B2, C0, C1 und C2 nannten. Entsprechend bereits publizierter Studien, wurde eine small volume correction für das anteriore Cingulum (BA32) (Jocham et al., 2009b; Ridderinkhof et al., 2004; van Veen et al., 2004) und den Basalganglien (Putamen und Pallidum) (Berman et al., 2013; Kadota et al., 2010; Seger and Cinotta 2005; Wu et al., 2010; Zeuner et al., 2014) durchgeführt. So wurden die Unterschiede zwischen negativem und positivem Feedback (Modell A0, A1, und A2) analysiert.

Zur Auswertung der ereignis- und gruppenspezifischen Effekte der BA32 wurde eine zusätzliche Analyse (A4) durchgeführt, um die Abhängigkeit zwischen positivem und negativen Feedback darzustellen. Gruppen (4 Level: PAT (A+), PAT (A-), CON (A+), CON (A-); Ereignistyp (2 Level: positives und negatives Feedback), Subjekt (Anzahl der Subjektlevel).

2.4.3. Signifikanzschwelle für die fMRT-Ergebnisse

Die statistischen Vergleiche, die über das gesamte Hirnvolumen durchgeführt wurden, wurden zusätzlich mit einer FWE-Korrektur (engl. family-wise error) für multiple Vergleiche (mit einem $p_{FWE} < 0.05$) durchgeführt, um die Anzahl von falsch-positiven Ergebnissen zu kontrollieren.

Zusätzlich erfolgte für eine vordefinierte Anzahl von Bereichen small volume corrections für die dopamin-abhängige Region BA32 (BA32 ist im Brodmann Atlas definiert, siehe <http://www.mcauslandcenter.sc.edu/MRIcro/micron>) und die Basalganglien (Putamen und Pallidum, welche im AAL-Atlas definiert sind, siehe <http://www.cyceeron.fr/index.php/en/plateform-en/freeware>) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Daten der Patienten

Zwei Kontrollpersonen mussten ausgeschlossen werden, da entweder die Lernaufgabe nicht verstanden wurde oder das MRT-Bild keine ausreichende Qualität bot. Der Händigkeitstest konnte bei den Patienten mit der Nummer 108 und 125 nicht durchgeführt werden.

Der mittlere WCRS-Wert lag bei den Patienten bei $9,4 \pm SD 4,9$ (Streuung 3-22) Punkten und der ADDS im Schnitt bei $60,7 \% \pm SD 13,0$ (Streuung 26-81%). Die Details sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Klinische Daten der Schreibkrampfpatienten

Patient ID	Alter (Jahre)	Dauer d. Erkrankung. (Jahre)	Art des SK	Letzte Injekt.(M onate)	Dauer d. BoNT Behandlung (Jahre)	Gesamt ADDS Wert (%)	Gesamt WCRS Wert
P101	69	9	k	4	8	60	10
P103	52	7	e	14	0,25	72,85	6
P105	68	7	e	3	3,75	81,43	19
P106	49	10	k	n.z.	n.z.	68,57	5
P107	43	9	k	60	3	64,29	22
P108	36	11	e	n.z.	n.z.	55,71	8
P109	27	13	k	n.z.	n.z.	72,35	10
P110	60	14	e	n.z.	n.z.	51,43	6
P111	39	12	e	n.z.	n.z.	55,71	17
P112	36	3	k	17	0,7	42,85	7
P113	54	6	k	n.z.	n.z.	51,43	5
P114	53	14	k	36	0,25	55,71	5
P115	56	14	e	5	10	60	10
P117	70	15	k	n.z.	n.z.	68,57	13
P118	52	21	k	120	2	55,71	11
P120	58	25	k	72	0,25	60	5
P121	42	10	k	96	0,5	55,71	11
P122	59	13	k	120	0,5	51,43	6
P123	68	25	k	132	0,5	25,71	8
P124	50	17	k	96	3	42,85	8
P125	55	4	k	18	3	81,43	5

P126	45	30	k	3	3,5	68,57	5
P127	51	19	k	3	4	72,86	3
P128	57	34	k	10	2	34,29	12
P129	42	22	e	6	1	68,57	11
P130	60	7	e	60	0,25	77,14	3
P131	29	1	e	n.z.	n.z.	68,57	11
P132	78	6	k	4	3	68,57	5
P133	24	1	e	n.z.	n.z.	68,57	11
P134	59	31	k	n.z.	n.z.	51,43	20
P135	41	11	e	n.z.	n.z.	68,57	13
Mittelwert	51,0	13,6	11 einfach	44,0	2,5	60,7	9,4
SD	13,1	8,7	19 komplex	46,3	2,6	13,0	4,9

Legende: SK = Schreibkrampf; Injekt. = Injektion; ADDS = Arm Dystonia Disability Scale; WCRS = Writer's Cramp Rating Scale; BoNT = Botulinumneurotoxin, e = einfacher Schreibkrampf, k = komplexer Schreibkrampf; SD = engl. standard deviation, empirische Standardabweichung, n.z. = nicht zutreffend.

3.2. DRD2/ANKK1-TaqIa- Polymorphismus

Die genetische Analyse wurde in Lübeck durchgeführt und die Probanden wurden anhand des DRD2/ANKK1-TaqIa- Polymorphismus eingeteilt.

In dieser Studie wurden 35 Kontrollen untersucht, von denen 18 (7 Frauen, Alter $47,6 \pm SD 9,4$) zur A+ Gruppe und 17 zur A- Gruppe gehörten. In der Gruppe der Schreibkrampfpatienten wurden 11 Patienten (3 Frauen, Alter $53,6 \pm SD 8,8$) zur A+ und 20 Patienten zur A- Gruppe zugeteilt. Das bedeutet 43,94% der Probanden gehörten zur Genotypgruppe A+ und 56,06% zur Gruppe A-.

Dabei konnten drei verschiedene Genotypen identifiziert werden: A1/A1 (Patienten n=0, Kontrollen n=1), A2/A2 (Patienten n=20, Kontrollen n=17) und A1/A2 (Patienten n=11 und Kontrollen n=17). Wie bereits erwähnt wurden dabei A1/A1 und A1/A2 als A+ Gruppe zusammenfasst und der Subtyp A2/A2 als A- Gruppe bezeichnet.

In dem Gruppenvergleich zwischen Patienten und Kontrollen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den A+/A-Status. ($X^2=1,7$, $p=0,2$).

3.3. Verhaltensdaten

Sowohl die Patienten als auch die Kontrollen verdienten die gleiche Menge an Geld (Patienten $13,15 \pm 1,76$ (Mittelwert \pm SD) Euro; Kontrollen $12,74 \pm 1,41$ (Mittelwert \pm SD) Euro; $F = 1,11$; $P = 0,30$). Die Anzahl der Umkehrfehler (Patienten $40,35 \pm 17,48$ (Mittelwert \pm SD); Kontrollen $49,66 \pm 22,52$ (Mittelwert \pm SD); $F = 3,45$; $P = 0,07$) und auch die Wechsel nach positivem (Patienten $3,74 \pm 5,47$ (Mittelwert \pm SD); Kontrollen $4,69 \pm 6,92$ (Mittelwert \pm SD); $F = 0,37$; $P = 0,54$) oder negativem Feedback (Patienten $56,42 \pm 22,47$ (Mittelwert \pm SD); Kontrollen $51,40 \pm 26,05$ (Mittelwert \pm SD); $F = 0,69$; $P = 0,41$) waren vergleichbar ($p > 0,05$ für alle Vergleiche). Ebenso zeigten sich keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit nach positivem Feedback die Seite zu wechseln (Patienten $2,10\% \pm 3,00$ (Mittelwert \pm SD); Kontrollen $2,63\% \pm 3,81$ (Mittelwert \pm SD); $F = 0,30$; $P = 0,54$) oder auf der gleichen Seite zu bleiben (Patienten $96,19\% \pm 2,89$ (Mittelwert \pm SD); Kontrollen $95,86\% \pm 4,01$ (Mittelwert \pm SD); $F = 0,15$; $P = 0,70$).

Beide Gruppen erhielten die gleiche Anzahl an positivem Feedback (Patienten $184,32 \pm 11,25$ (Mittelwert \pm SD); Kontrollen $181,57 \pm 9,43$ (Mittelwert \pm SD); $F = 1,11$; $P = 0,30$) oder negativem Feedback (Patienten $122,16 \pm 9,47$ (Mittelwert \pm SD); Kontrollen $125,46 \pm 9,32$ (Mittelwert \pm SD); $F = 2,03$; $P = 0,16$).

Die Reaktionszeit in Millisekunden nach negativem (Patienten $497,80 \pm 83,30$ (Mittelwert \pm SD); Kontrollen $490,87 \pm 83,01$ (Mittelwert \pm SD); $F = 0,11$; $P = 0,74$) und positivem Feedback (Patienten $499,05 \pm 84,57$ (Mittelwert \pm SD); Kontrollen $494,39 \pm 85,67$ (Mittelwert \pm SD); $F = 0,06$; $P = 0,80$) zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Weiterhin untersuchten wir die genetischen Subgruppen bei den Patienten und Kontrollen und fanden ebenfalls keine Unterschiede in den Verhaltensdaten ($p > 0,05$ für alle Vergleiche). Zusammenfassend fanden wir keine signifikanten Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Schreibkrampfpatienten in Hinblick auf die Verhaltensdaten.

3.4. Ergebnisse des fMRT der probabilistischen Lernaufgabe

A: Reaktion auf negatives oder positives Feedback

In dem ersten Teil der Analyse wurden die Effekte von negativem versus positivem Feedback beurteilt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Unterschiede der BOLD-Aktivität im MNI-Koordinatensystem während negativem und positivem Feedback in der Kontrollgruppe.

Die Tabelle listet die lokalen Maxima für alle relevanten Regionen nach Family wise error- Korrektur mit $p < 0.05$ auf.

Region	Linke Hemisphäre				Rechte Hemisphäre			
	MNI Spitzen-Koordinate			T-Wert	MNI Spitzen-Koordinate			T-Wert
	x	y	z		x	y	z	
	Kontrollen, negatives Feedback > positives Feedback							
Mittleres Cingulum					8	26	38	7,89
SMA (BA6)					6	12	52	7,62
Insel (BA48, BA47)	-34	18	4	6,35	32	24	2	5,55
Dorsolateraler präfrontaler Kortex (BA9, BA10, BA45, BA46)	-36	50	8	6,83	42	30	32	7,73
Parietaler inferiorer Kortex (BA40)					54	-44	38	6,35
Precuneus (BA7)					10	-66	54	5,97
	Kontrollen, positives Feedback > negatives Feedback							
Posteriores Cingulum (BA23) (bilateral)	-6	-42	32	14,53				
Anteriorer präfrontaler Cortex (BA10)	0	54	4	10,82				
Hippocampus (BA20)	-30	-10	-14	5,34	26	-16	-18	9,49
Rolandisches Operculum (BA48)					50	-28	24	5,96
Gyrus frontalis pars triangularis (BA45)	-46	32	8	8,36				
Temporal medial (BA21)	-56	-4	-14	6,93				
Temporal inferior (BA20)					50	-46	-12	5,84
Temporal superior (BA22)					64	-20	8	7,20
Occipital superior (BA18, 19)					22	-80	36	6,50
	Patienten, negatives Feedback > positives Feedback							
Mittleres Cingulum (BA32), bilateral					4	34	38	7,83
SMA (BA6), bilateral	-6	14	48	7,45				
Insel (BA48, BA47)	-30	22	0	8,83	30	24	-2	6,86
	-32	48	12	5,58	40	34	28	5,63

Dorsolateraler präfrontaler Kortex (BA10, BA46)	Patienten, positives Feedback > negatives Feedback							
Precuneus (BA23, BA30)	-6	-54	16	8,76				
Posteriores Cingulum (BA23)	-4	-44	30	7,1	10	-50	24	8,12
Subgenuales Cingulum (BA25)					8	10	-14	8,39
Anteriorer präfrontaler Cortex (BA10)	-6	64	20	6,87				
Hippocampus (BA20)	-30	-16	-18	7,97	30	-12	-20	7,99
Rolandisches Operculum (BA48)					36	2	14	6,09
Gyrus temporalis inferior (BA20)	-56	-52	-4	7,49				
Gyrus temporalis superior (BA22)	-54	-10	-12	6,62				
Mittlerer Gyrus temporales (BA39)	-42	-64	22	9,03				

Legende: SMA = engl. supplementary motor area; Supplementärmotorischer Kortex.

Die gesunde Kontrollgruppe (Analyse A0) zeigte eine erhöhte BOLD-Antwort nach negativem Feedback im Vergleich zu positivem Feedback (negative feedback > positive feedback) im Bereich des rechten mittleren Cingulum (BA32), des rechten supplementär motorischen Kortex (engl. supplementary motor area, SMA, BA6), bilateral in der Insel (links BA48, rechts BA47), dorsolateral im präfrontalen Kortex rechts (BA9,45,46) und in etwas geringerem Maße links (BA10), im rechten inferioren Kortex (BA40) und im rechten Precuneus (BA 47) (Abbildung 3A). Die BOLD-Aktivität nach positivem Feedback im Vergleich zu negativem Feedback zeigte sich vermehrt (positives feedback > negatives feedback) im anterioren präfrontalen Kortex (BA10), dem linken Gyrus pars triangularis (BA45), dem posterioren Cingulum (BA23), der rechten superioren (BA22) und inferioren temporalen (BA20) Zone, in der linken mittleren temporal Region (BA21), bilateral im Hippocampus (BA20) und auch in der rechten superioren occipitalen Region (BA18,19) (Abbildung 5A).

BOLD-Unterschied zwischen neg. und pos. Feedback in der Kontrollgruppe

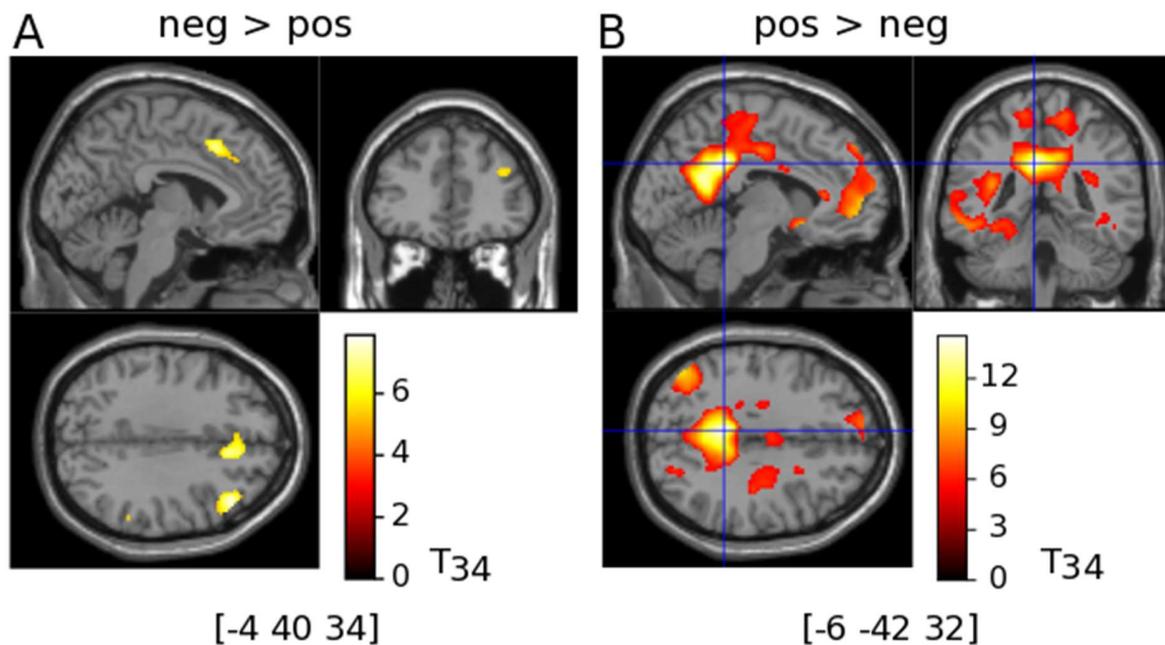


Abbildung 5: Dargestellt ist BOLD-Antwort zum Zeitpunkt des negativen oder positiven Feedback in der Kontrollgruppe.

Bild A: Es werden die Effekte von negativem > positivem Feedback gezeigt in den Kontrollen. Es zeigt sich ein Anstieg der BOLD-Aktivität ($p_{FWE} < 0,05$) im rechten mittleren Cingulum (8,26,38), im rechten supplementär motorischen Areal (6,12,52), bilateral in der Insel (rechts 32, 24, 0; links -34, 18, 4), bilateral im dorsolateralen präfrontalen Kortex (rechts: 42, 30, 32; links -36, 50, 8), im Precuneus rechts (10, -66, 54) und im rechten inferioren parietalen Kortex (54, -44, 38).

Bild B: Dargestellt ist die BOLD-Aktivität positives > negatives Feedback. Die Kontrollen zeigen eine vermehrte BOLD-Antwort ($p_{FWE} < 0,05$) im posterioren Cingulum (BA23) (6, -42, 32), bilateral im Hippocampus (rechts 26, -16, -18); links -10, 26, -14), in der linken pars angularis des Gyrus frontalis (-46, 32, 8), im temporalen Areal (BA 20-22) (rechts: 50, -46, -12; links 64, -20, 8) und im rechten superioren occipitalen Kortex (22, -80, 36).

Basierend auf einer vorherigen Studie (Jocham et al., 2009b; Ridderinkhof et al., 2004; van der Veen et al., 2011) führten wir für den anterioren cingulären Kortex (BA32) und die Basalganglien (Putamen und Pallidum) eine sogenannte small volume correction durch und verglichen die Patienten mit den Kontrollen (Analyse A1). Die Patienten zeigten eine signifikant erhöhte BOLD-Aktivität ($x,y,z = -4, 40, 34$; $T=3,97$ $p_{FWE_BA32} = 0,029$) im Vergleich zu den Kontrollen in Bezug auf negatives Feedback (negative feedback > positive feedback) (siehe Abbildung 6 Bild A). Dies ließ sich allerdings nicht in den Basalganglien darstellen. Dieser Effekt trat im anterioren Cingulum auf, weil die BOLD-Aktivität in beiden Gruppen minimal sowohl nach positivem Feedback und bei den Kontrollen nach negativem Feedback zurückgegangen war. Im Gegensatz dazu induzierte das negative Feedback bei den Patienten eine klar erhöhte BOLD-Aktivität. Das Ergebnis der

Differenz zwischen positivem und negativem Feedback zeigte einen stärkeren Anstieg im BOLD-Signal bei den Patienten (siehe Abbildung 6 Bild B). Um auszuschließen, dass dieser Effekt auf genetische Ungleichheiten zurückzuführen ist, verglichen wir auch die beiden Gruppen A+ und A-. Dies erfolgte für jede Gruppe einzeln indem ein mehrfaktorielles Design (Analyse A4) genutzt wurde. Es zeigten sich keine Unterschiede, weder bei den Patienten noch bei den Kontrollen, zwischen den Gruppen A+ und A-. Hier zeigte sich ein Unterschied zu den Ergebnissen vorheriger Arbeiten (Jocham et al., 2009a).

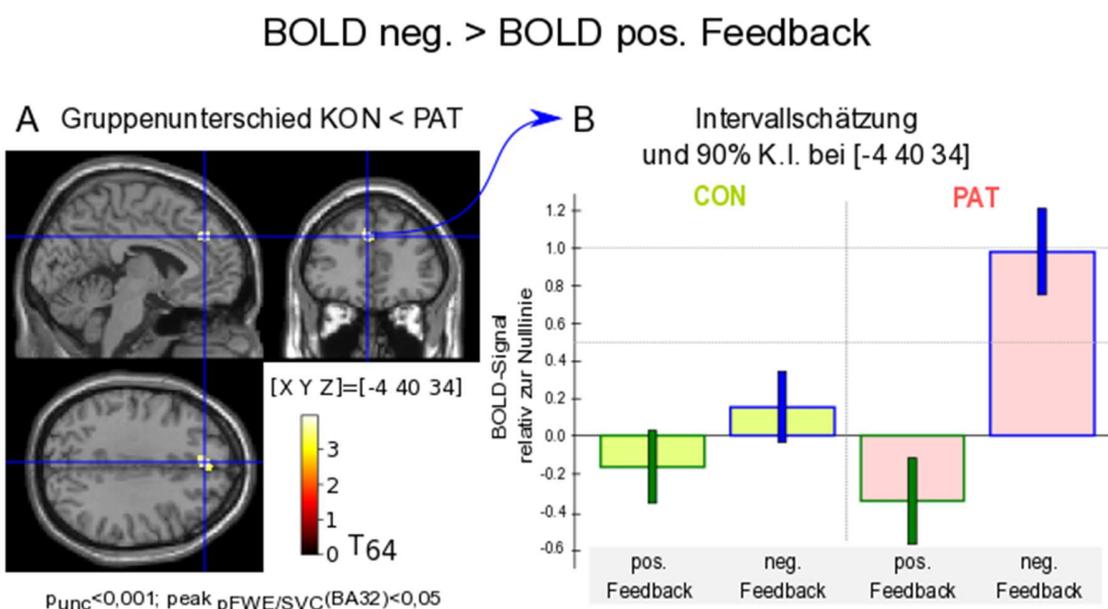


Abbildung 6: Dargestellt ist BOLD-Antwort zum Zeitpunkt des negativen oder positiven Feedbacks als Vergleich zwischen Kontrollen und Patienten.

Bild A Dargestellt sind die Unterschiede zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollen, mit einem Signifikanzlevel von $p < 0,001$. Das Fadenkreuz wurde auf dem dorsalen ACC mit einer Spitzenposition in der statistischen Karte positioniert, nach Durchführung einer small volume correction für den anterioren cingulären Kortex BA32- Die BOLD- Aktivität war erhöht ($x,y,z = 4,40,34$; $p_{FWE} < 0,05$) bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen nach negativem Feedback (negatives Feedback > positives Feedback).

Bild B Die Kastengraphik zeigt die Erhöhung des BOLD-Signals nach negativem Feedback bei den Patienten. In beiden Gruppen zeigt sich eine leichte Verringerung nach positivem Feedback und bei den Kontrollen eine minimale Erhöhung nach negativem Feedback. Bei den Patienten zeigt sich eine klare Erhöhung nach negativem Feedback.

B: Reaktion auf den letzten Umkehrfehler im Vergleich zum Umkehrfehler

In dem zweiten Teil der Analyse wurden die Effekte des letzten Umkehrfehlers und des Umkehrfehlers verglichen. Dies erfolgte entsprechend der Arbeit von Jocham et al., 2009a, um abschätzen zu können, inwieweit der Umkehrfehler eine spezifische BOLD-Erhöhung zeigt (Joachim et al., 2009a). In der Analyse der Kontrollen (Analyse B0) zeigte der letzte Umkehrfehler

ein erhöhtes BOLD-Signal ($p_{FWE} < 0,001$) bilateral in der präzentralen Region, dem supplementär motorischen Areal und postzentral in dem rechten und linken inferioren Parietallappen angrenzend an den postzentralen Gyrus (siehe Tabelle 3). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen (Analyse B1).

Beide Gruppen (A+ und A-) zeigten ein erhöhtes BOLD-Signal in dem supplementär motorischen Areal, bilateral im postzentralen und präzentralen Gyrus (Analyse B3). Die A- Gruppe zeigte zusätzliche Cluster bilateral in der ventralen anterioren Insel, bilateral im Putamen und im rostralen Cingulum. Dies war jedoch nach der FWE-Korrektur nicht mehr signifikant.

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen der A+ und A- Gruppe in der BOLD-Aktivität in Hinsicht auf den letzten Umkehrfehler und den Umkehrfehler. Bei den Kontrollen zeigte die A+ Gruppe einen größeren Unterschied der BOLD-Aktivität im rechten postzentralen Sulcus im Vergleich zu der A- Gruppe. Der Vergleich A+ und A- bei den Patienten ergab keine Unterschiede.

Tabelle 3: BOLD Unterschiede zwischen letztem Umkehrfehler und dem Umkehrfehler in der Kontrollgruppe.

Die Tabelle listet die lokalen Maxima für alle relevanten Regionen auf nach Family Wise Error (FWE) Korrektur mit $p < 0,05$.

Region	Linke Hemisphäre				Rechte Hemisphäre			
	MNI Spitzenkoordinate			T-Wert	MNI Spitzenkoordinate			T-Wert
	x	y	z		x	y	z	
	Kontrollen, letzter Umkehrfehler > Umkehrfehler							
Präcentral	-30	-8	56	6,76	30	-12	56	8,78
SMA	-4	-4	54	5,77	8	2	48	7,88
Mittleres Cingulum (subcluster)	-8	0	45	6,60				
Postcentral					48	-24	44	6,82
Parietal inferior/postcentral	-40	-32	42	6,43				

Legende: SMA = engl. supplementary motor area; Supplementärmotorischer Kortex.

C: Reaktion auf positives Feedback nach dem letzten Umkehrfehler

In dem dritten Teil unserer Analyse konzentrierten wir uns auf den Unterschied in der BOLD-Signalantwort auf den letzten Umkehrfehler und das positive Feedback (Cools et al., 2002), um Veränderungen der neuen Muster zu untersuchen. Bei den Kontrollen (Analyse C0) übertraf die BOLD-Antwort auf den letzten Umkehrfehler diejenige auf positives Feedback. Dies zeigte sich

bilateral in der Insel und dem supplementär motorischen Kortex, dem medialen frontalen Gyrus (BA46), postzentral, bilateral präzentral und dem linken superioren frontalen Gyrus (BA6) (Tabelle 4). Es zeigten sich keine Unterschiede der BOLD-Aktivität im Vergleich von positivem Feedback und dem letzten Umkehrfehler zwischen den Patienten und den Kontrollen (Analyse C1) und auch nicht in den genetischen Gruppen A+ und A- (Analyse C3).

Tabelle 4: BOLD Unterschiede zwischen den Vergleichen letzter Umkehrfehler und positivem Feedback in der Kontrollgruppe.

Die Tabelle listet die lokalen Maxima für alle relevanten Regionen auf nach Family Wise Error (FWE) Korrektur mit $p < 0.05$.

Region	Linke Hemisphäre				Rechte Hemisphäre			
	MNI Spitzen-Koordinate			T-Wert	MNI Spitzen-Koordinate			T-Wert
	x	y	z		x	y	z	
	Kontrollen, letzter Umkehrfehler > Positives Feedback							
Insel	-38	18	2	7,10	30	26	0	7,07
SMA (bilateral)					10	4	50	7,47
Gyrus postcentralis	-42	-32	42	6,06	48	-24	42	5,89
Gyrus präcentralis	-32	-8	54	6,23	32	-12	54	6,43
Gyrus frontalis medialis (BA46)					32	40	26	7,74
Gyrus frontalis superior (BA6)					30	4	62	6,24
Gyrus frontal medialis (BA10), Gyrus präfrontalis	-30	48	12	6,24				
Gyrus frontalis inferior pars triangularis (BA45)					42	28	32	5,90

Legende: SMA = engl. supplementary motor area; Supplementärmotorischer Kortex.

4. Diskussion

Dies ist die erste Studie, die eine belohnungs-assoziierte Lernaufgabe bei Schreibkrampfpatienten untersucht und die Verhaltensdaten mit der BOLD-Aktivität des DRD2/ANKK1-Taq1a-Polymorphismus in Verbindung bringt.

Wir erwarteten eine Änderung der BOLD-Aktivität während der Durchführung einer dopamin-assoziierten Lernaufgabe in den dopamin-assoziierten Gebieten wie dem Striatum, dem präfrontalen Kortex und dem rostralen Cingulum. Wir nahmen an, dass insbesondere nach negativem Feedback eine Erhöhung der BOLD-Aktivität zu detektieren sei.

Auf Grundlage der Arbeit von Jocham (Jocham et al., 2009a), der bei gesunden A+ Allel-Trägern feststellte, dass diese Schwierigkeiten hatten, von negativem Feedback in einer probabilistischen Lernaufgabe zu lernen, stellten wir die Hypothese auf, dass insbesondere bei Schreibkrampfpatienten und Trägern das A+-Allels des DRD2/ANKK1-Taq1a-Polymorphismus eine Beeinträchtigung des belohnungsassoziierten Lernens vorliegen könnte.

In Übereinstimmung mit der Literatur (O'Doherty et al., 2003; Ridderinkhof et al., 2004) führte in unserer Studie positives Feedback zu einer erhöhten BOLD-Aktivität überwiegend im ventrolateralen präfrontalen Kortex, im orbitofrontalen Kortex und im posterioren Cingulum.

Der ventrolaterale präfrontale Kortex wird durch verbale oder monetäre Belohnung aktiviert (Schultz et al., 2000; Kirsch et al., 2003; Albrecht et al., 2014). Er ist wichtig für die Verknüpfung zwischen einem Reizsignal, der Antwort und dem Ergebnis in einer Lernaufgabe. Er hat weiterhin eine Integrationsfunktion besonders bei visuellen Aufgaben, damit eine erlernte Antwort erfolgreich ist (Passingham et al., 2000).

Liu et al (2007) untersuchten das Aktivierungsmuster nach positivem und negativem Feedback in verschiedenen Phasen im Belohnungskontext. Ebenso wie in unserer Studie wurde als Belohnung der Gewinn von Geld verwendet. Der mediale orbitofrontale Kortex und zusätzlich das Striatum zeigten in der monetären Aufgabe eine erhöhte BOLD-Antwort sobald die Probanden entweder eine Belohnung erwarteten, Geld gewinnen konnten oder aber ihre Chancen abwägten, in welcher Weise sie das meiste Geld gewinnen konnten (Liu et al., 2007). Im Vergleich dazu zeigte sich, dass laterale Anteile des orbitofrontalen Kortex, die laterale Insel und der superiore temporale Pol eher aktiver waren bei negativer Aussicht auf eine Belohnung (negative Belohnung).

Positive BOLD-Aktivität im orbitofrontalen Kortex nach positivem Feedback zeigte sich auch in unserer Studie. Es ist denkbar, dass diese Aktivität Ausdruck einer Kontrollfunktion in diesem Gebiet ist, die den Wert und die Bedeutung einer Belohnung während eines kognitiven Prozesses überwacht (Pochon et al., 2002). Das gleiche Areal ist zudem wichtig bei der Aktualisierung und Bewertung früherer Erfahrungen während eines Entscheidungsprozesses (Daw et al., 2006; Kovach et al., 2012).

Neben dem ventrolateralen präfrontalen und dem orbitofrontalen Kortex fand sich in unserer Studie auch im posterioren cingulären Kortex eine vermehrte Aktivität nach positivem Feedback. Dem posterioren cingulären Kortex werden mehrere verschiedenen Funktionen zugeschrieben, jedoch spielt dieses Gebiet auch eine Rolle bei belohnungsassoziierten Entscheidungsprozessen, und es fand sich in zurückliegenden Studien ebenfalls eine Aktivierung nach monetären Belohnungen (Bush et al., 2002, McClure et al., 2004; van Veen et al., 2004).

Im Gegensatz dazu zeigte der dorsolaterale präfrontale Kortex (BA9, BA10, BA45, BA46) in unserer Studie ein erhöhtes BOLD-Signal nach negativem Feedback. Das Verhalten und seine Verbindung zum belohnungsassoziierten Lernen muss ständig neu angepasst werden. Dies bedeutet, dass getroffene Entscheidungen, die daraus entstandenen Handlungen sowie deren Ergebnisse fortlaufend überprüft werden. Die Fähigkeit, Handlungen zu beobachten, sie mit fortlaufenden Prozessen und Ergebnissen zu vergleichen und in Beziehung zu eigenen, inneren Zielen zu setzen, ist für einen Entscheidungsprozess sehr wichtig. Der dorsolaterale präfrontale Kortex spielt dabei eine besondere Rolle, in dem er diese Aufgabe des Abgleichs zwischen Erwartungen, belohnungsassoziierten Handlungen und deren Konsequenz mit den inneren Zielen im Sinne des Vorhersagefehlers übernimmt (Ridderinkhof et al., 2004). Zudem wird der posteriore cinguläre Kortex während eines Umkehrfehlers (Mitchell et al., 2008) und bei einem unerwarteten negativen Feedback (Xue et al., 2013) aktiviert. Eine weitere Funktion ist die Suppression und damit Inhibierung einer vorher erlernten inkorrekten Antwort, um zukünftige richtige Antworten in einer Lernaufgabe zu ermöglichen (Ghahremani et al., 2010).

4.1. Anteriores Cingulum

Das Hauptergebnis unserer Studie war eine signifikante Steigerung neuronaler Aktivität bei den Schreibkrampfpatienten nach negativem Feedback im dorsalen ACC (engl. anterior cingulate cortex) (BA32). Entgegen unserer Hypothese konnten wir einen solchen Effekt in den Basalganglien nicht nachweisen.

Die Brodmann-Area 32 ist Teil der dorsalen anterioren cingulären Region bzw. des paracingulären Kortex, der sich bis zum cingulären Kortex, jedoch nicht bis zu den Basalganglien hin erstreckt. Der dorsale ACC spielt eine wichtige Rolle in der Koordination und Integration von Informationen, die das Verhalten lenken. Funktionen, die diesem Gebiet zugeschrieben werden beinhalten die Wahrnehmung von Fehlersignalen, die Selektion von Handlungen, das Einspeichern von Belohnungen, die motorische Vorbereitung und Antwort sowie das Abschätzen von Motivation (Bush et al., 2000, 2002; Holroyd and Coles, 2002). Diese Region, insbesondere der rostrale/ventrale Teil, ist zudem in der Emotionsverarbeitung involviert (Mohanty et al., 2007). Emotionen spielen eine wichtige Rolle bei der risikobedingten Entscheidungsfindung (beispielsweise eine monetäre Belohnung versus einer Bestrafung in Form eines elektrischen Stromreizes) (Xu et al., 2013) und auch Angst ist positiv mit der Aktivierung des dorsalen ACC korreliert (Straube et al., 2009). Angst und Depressionen spielen bei der fokalen Dystonie eine Rolle und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten (Pekmezovic et al., 2009). Jedoch haben wir jetzt in unserer Studie Angst und Depression nicht gesondert untersucht, weil es hier um eine andere Fragestellung ging.

Wie bereits erwähnt hat der dorsale ACC unterschiedliche Funktionen. Er registriert beispielsweise ungünstige Folgen oder Ergebnisse und reagiert besonders empfindlich auf unerwartet reduzierte oder fehlende Belohnungen (Shima and Tanji, 1998). In einer fMRT- Studie, in der es einerseits eine finanzielle Belohnung und andererseits eine Bestrafung in Form von elektrischer Stimulation gab, zeigte sich, dass der ACC besonders bei Bestrafung aktiviert wurde (O'Doherty et al., 2001). Eine mögliche Erklärung für unser Ergebnis ist daher, dass die gesteigerte BA32-Aktivität in Zusammenhang mit negativem Feedback eine hohe Empfindlichkeit gegenüber negativen Stimuli bei Schreibkrampfpatienten widerspiegelt, passend zu der vermehrten BOLD Antworten der rostralen cingulären Zone (RCZ) früherer Studien, die mit dem dorsalen/rostralen ACC übereinstimmt (Ridderinkhof et al., 2004).

Fehler in der Vorhersage einer Belohnung werden durch phasische Anstiege oder Abfälle des dopaminergen Systems im Mittelhirn beeinflusst (Schultz, 2002). Diese phasischen Dopaminänderungen werden zur RCZ weitergeleitet, wo sie die Aktivität der Motorneurone in der RCZ modulieren. Genau diese Region wird aktiviert, sobald es zu einem Fehler in der Antwort und damit zu einem negativen Feedback kommt (Ridderinkhof et al 2004, Holroyd and Coles, 2002). Das erhöhte BOLD-Signal in der RCZ reflektiert die Notwendigkeit einer Anpassung anderer Hirnregionen, die auch in der Auswahl einer bestimmten Handlungsabfolge involviert sind (Bush et al., 2002; Cools et al., 2002; Ridderinkhof et al., 2004; Jocham et al., 2009a; Mell et al., 2009; Mies et al., 2011). Dazu passt das Versuchsergebnis einer weiteren Studie, in der ein mit einem finanziellen Verlust verbundener Ausgang im Glücksspiel sogar zu einer noch stärker erhöhten BOLD-Aktivität im frontalen ACC führte (Taylor et al., 2006).

Stellt man die Ergebnisse der vorliegenden Studie in den Kontext der Literatur, so könnte die höhere Aktivierung in dem Areal 32 in der Patientengruppe ein gestörtes Lernverhalten im Belohnungskontext widerspiegeln.

Ein zusätzlicher Aspekt ist, dass der dorsale ACC mit dem Striatum, dem lateralen präfrontalen und dem parietalen Kortex verbunden ist. Erweitert man das Basalganglienmodell auf drei Schaltkreise, so wird die erste Schleife für die motorischen Funktionen, die zweite für die kognitiven Funktionen (assoziative Schleife) und die dritte für die emotional-limbischen Funktionen (Motivation und Emotion-limbische Schleife) unterschieden. Die assoziative Schleife umfasst neben den Basalganglien auch den Thalamus und den präfrontalen Kortex. Somit gilt der dorsale ACC als kortikales Ziel dieser dopaminerg innervierten assoziativen Schleife des Basalganglienkreislaufes (Obeso et al., 2008). Die Aufgaben, an denen der dorsale ACC beteiligt ist, umfassen die belohnungs-basierte Entscheidungsfindung oder das Ausführen neuer, nicht-automatisierter Aufgaben und sind dopamin- assoziiert (Bush et al., 2002). PET- Studien zeigten eine reduzierte Bindung des Tracers an die D₂/D₃-Rezeptoren bei Patienten mit einem Schreibkrampf (Berman et al., 2013), wobei nicht klar ist, ob eine abnorme dopaminerge Neurotransmission oder eine dysfunktionale Rezeptorverfügbarkeit ursächlich ist. In unserer Studie konnten wir, entgegen unserer ursprünglichen Annahme, keine Veränderungen der neuronalen Aktivität im Striatum finden. Somit können wir anhand der uns vorliegenden Ergebnisse und unter Berücksichtigung der bereits existierenden Literatur nur vermuten, dass ein gestörter dopaminerg Umsatz bei den Dystoniepatienten möglicherweise zu einem erhöhten

BOLD-Signal in der BA32 führte. Dieses Gebiet spielt eine wichtige Rolle bei der Integration von belohnungs-assoziiertem Verhalten (Bellebaum et al., 2008), der Aktualisierung der Entscheidungsfindung (Schultz, 2007, 2013) und der Feinabstimmung von bevorstehendem Verhalten (Mies et al., 2011; Özyurt et al., 2012).

In den Verhaltensdaten zeigten die Schreibkrampfpatienten keine signifikanten Unterschiede zu der Kontrollgruppe, sie erbrachten jedoch eine leichtgradig bessere Leistung in Bezug auf den Umkehrfehler. Obwohl es sich nicht um ein signifikantes Ergebnis handelt, zeigten die Patienten 20% weniger Umkehrfehler als die Kontrollen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Erhöhung des BOLD-Signals in der BA32 in unserer Studie eine Kompensation der Schreibkrampfpatienten darstellte, die dazu führte, dass letztlich die gleichen Verhaltensergebnisse wie bei den Kontrollen erreicht wurden.

4.2. Basalganglien

Frühere Studien belegen, dass positives Feedback mit einer Aktivierung im ventralen Striatum assoziiert ist (Nieuwenhuis et al., 2005; Maco-Pallares et al., 2007). Dies gilt insbesondere für Träger des DRD2/ANKKI-TaqIa-Polymorphismus (Jocham et al., 2009a). Die Erhöhung des BOLD-Signals im Putamen bilateral in der A-Gruppe ($p_{\text{unc}} < 0,001$) war in unserer Studie nach der FWE-Korrektur nicht mehr signifikant. Deshalb konnten unsere Daten die früheren Ergebnisse (Jocham et al., 2009a), dass Probanden, die einen negativen DRD2/ANKKI-TaqIa-Polymorphismus aufwiesen, eine höhere BOLD-Aktivierung im Putamen zeigten, nicht bestätigen.

Das Alter der Probanden kann ebenso die Antwort in einer belohnungsassoziierten Lernaufgabe und damit die Funktion des ventralen Striatums beeinflussen (Witt et al., 2006; Schmitt-Eliassen et al., 2007; Mell et al., 2009). Eine mögliche Erklärung für die negativen Ergebnisse der hier vorgelegten Studie könnte sein, dass die Teilnehmer ein durchschnittliches Alter in der Patientengruppe von 51,0 Jahren und in der Kontrollgruppe von 49,7 Jahren hatten und sie somit fast 20 Jahre älter waren, als die Teilnehmer in vorherigen Studien (20-32 Jahre: Jocham et al., 2009a; 19-31 Jahre: Marco-Pallares et al., 2007).

Infolgedessen ist es denkbar, dass aufgrund einer geringer ausgeprägten BOLD-Antwort im Striatum, die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen und den genetischen Subgruppen nicht so deutlich dargestellt und damit statistisch nicht detektiert werden konnten.

Andererseits wurden überwiegend bei Patienten mit nigro-striataler Degeneration wie beim Morbus Parkinson oder aber Patienten mit Basalganglienläsionen Defizite im Umkehrlernen beschrieben, die mit einer reduzierten striatale BOLD-Aktivität einhergingen (Cools et al., 2007; Peterson et al., 2009; Bellebaum et al., 2008). Dies unterscheidet sich von unserer Studie, denn Dystoniepatienten weisen keine nigro-striatale Degeneration auf, sondern es wird eine Dysfunktion der Dopaminrezeptorfunktion und nicht ein Dopaminverlust vermutet.

4.3. Schlussfolgerung

Schreibkrampfpatienten, unabhängig ihres genetischen Status, wurden in einer belohnungsassoziierten probabilistischen Umkehrlernaufgabe mit einer Kontrollgruppe verglichen. Eine belohnungsassoziierte, probabilistische Umkehrlernaufgabe aktiviert das dopaminerge System und führt somit zu einer vermehrten BOLD-Antwort im ventralen Striatum. In unserer Studie zeigten die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen eine erhöhte BOLD-Antwort nach negativem Feedback im dorsalen anterioren Cingulum (BA32). Dieses Gebiet hat viele unterschiedliche Funktionen zu denen Kognition, Emotion und motorische Vorbereitung und Antwort gehören. Es ist außerdem für die Integration vorangegangener Erfahrungen mit Belohnung oder Bestrafung wichtig, um Entscheidungen zu treffen und das Verhalten anzupassen.

Diese Ergebnisse könnten auf eine gestörte Integration der vergangenen Belohnungserfahrungen hinweisen. Es ist jedoch auch denkbar, dass es sich um eine Kompensation in den dopamin-abhängigen Arealen handelt, mit dem Ziel, dass die Schreibkrampfpatienten ähnliche Ergebnisse in einer belohnungsassoziierten Lernaufgabe erreichen wie die Kontrollen. Eine mögliche Schlussfolgerung aus unseren Ergebnissen ist, dass auch das Belohnungssystem in der Pathogenese der Dystonien eine Rolle spielt. Dies könnte therapeutisch beispielsweise im Rahmen der Ergotherapie genutzt werden, in dem Patienten vermehrt ein positives Feedback gegeben und ein negatives Feedback vermieden wird.

5. Zusammenfassung

Der Schreibkrampf zählt zu den aufgabenspezifischen fokalen Dystonien. Die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist bisher nicht vollständig bekannt. Jedoch scheinen Veränderungen u.a. des striatalen Dopaminsystems bei der Entstehung eine Rolle zu spielen. Ziel unserer Studie war es, die Pathophysiologie der aufgabenspezifischen Dystonie besser verstehen zu können, da dies die Voraussetzung für eine gezieltere Behandlung darstellt. Derzeit besteht lediglich die Möglichkeit einer symptomatischen Behandlung mit Injektion von Botulinumtoxin oder ein ergotherapeutisches Schreibtraining.

Bei den Patienten mit Schreibkrampf wurde eine reduzierte Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit nachgewiesen. Da Dopamin bei der Durchführung einer probabilistischen Lernaufgabe eine große Rolle spielt, wurde das Verhalten von 31 Schreibkrampfpatienten und 35 gesunden Kontrollprobanden während einer probabilistischen Lernaufgabe mit wechselnden Belohnungskontingenten, die die Probanden im MRT liegend durchführen mussten, untersucht. Hier erwarteten wir, dass Patienten mit einem Schreibkrampf in den dopamin-assoziierten Gebieten (Striatum, präfrontalen Kortex, rostrale cinguläre Zone) eine Veränderung der BOLD-Aktivität insbesondere nach negativem Feedback zeigen würden. Weiterhin untersuchten wir inwieweit ein genetischer Polymorphismus, der DRD2/ANKKI-TaqIa- Polymorphismus, eine Rolle spielt. Dieser ist mit einer 30 prozentigen Reduktion von striatalen Dopaminrezeptoren assoziiert. Wir stellten dabei die Hypothese auf, dass Träger des Polymorphismus eine Beeinträchtigung in Bezug auf das Umkehrlernen zeigen würden.

Bei der Durchführung der Lernaufgabe wurden die Probanden angehalten zwischen zwei Stimuli zu wählen. Einer der Stimuli wurde in 80%, der andere in 20% der Fälle belohnt. Nach Wechsel der Bedingungen wurde dann der zweite Stimulus zu 80% belohnt. Sie wurden angewiesen erst dann auf die andere Seite zu wechseln, wenn sie sich sicher waren, dass die Bedingungen gewechselt hatten. Als Feedback erhielten die Patienten zunächst ein lachendes oder trauriges Gesicht und weiterhin erhielten sie im Anschluss eine monetäre Belohnung für richtige Antworten. Die Teilnehmer absolvierten insgesamt 21 Blöcke mit 20 Bedingungswechseln mit einer Gesamtdauer von 26,1 min.

In der Auswertung und Analyse der f-MRT Bilder interessierte uns, ob es in den dopamin-abhängigen Regionen wie das Striatum, dem präfrontalen Kortex und dem rostralen Cingulum bei den Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe Veränderungen gibt.

Die Ergebnisse zeigten, dass bei den Patienten eine erhöhte BOLD-Aktivität nach negativem Feedback v.a. im dorsalen anterioren cingulären Kortex, (dACC) der Brodmannarea 32 (BA) bestanden. Die BA32 ist ein Teil des dorsalen anterioren cingulären Kortex und spielt eine wichtige Rolle bei der Koordination und Integration von Informationen die das Verhalten beim belohnungsassoziiertem Lernen lenken. In Bezug auf den genetischen Polymorphismus konnten keine signifikanten Unterschieden zwischen Schreibkrampfpatienten und Kontrollprobanden detektiert werden. Auch zeigten sich in unserer Studie- im Gegensatz zu früheren, anderen Studien- keine Auffälligkeiten in den Basalganglien. Die Ursache hierfür könnte sein, dass Probanden und Patienten unserer Studie 20 Jahre älter waren als in den vorangegangenen Studien. Zudem hatten wir nicht nur Männer, sondern auch Frauen eingeschlossen.

Die gesteigerte BA32-Aktivität in Zusammenhang mit negativem Feedback könnte eine hohe Empfindlichkeit gegenüber negativen Stimuli bei Schreibkrampfpatienten widerspiegeln, passend zu den vermehrten BOLD Antworten der rostralen cingulären Zone (RCZ) früherer Studien, die mit dem dorsalen/rostralen ACC übereinstimmt. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine gestörte Integration des bestärkenden Lernens in der Entscheidungsfindung besteht und implizieren, dass das Belohnungssystem zur Pathophysiologie des Schreibkrampfes beiträgt. Zukünftige Studien könnten sich mit der Frage befassen, ob es einen Zusammenhang zwischen einem Therapieerfolg eines Trainings und der Stimulation des Belohnungssystems durch positives Feedback gibt.

Literaturverzeichnis

- Albanese, Alberto, Kailash Bhatia, Susan B. Bressman, Mahlon R. Delong, Stanley Fahn, Victor S. C. Fung, Mark Hallett, et al. 2013. 'Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (7):863–73.
<https://doi.org/10.1002/mds.25475>.
- Albrecht, Konstanze, Johannes Abeler, Bernd Weber, and Armin Falk. 2014. 'The Brain Correlates of the Effects of Monetary and Verbal Rewards on Intrinsic Motivation'. *Frontiers in Neuroscience* 8:303.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00303>.
- Andrew, J., C. J. Fowler, and M. J. Harrison. 1983. 'Stereotaxic Thalamotomy in 55 Cases of Dystonia'. *Brain: A Journal of Neurology* 106 (Pt 4) (December):981–1000.
- Bara-Jimenez, W., M. J. Catalan, M. Hallett, and C. Gerloff. 1998. 'Abnormal Somatosensory Homunculus in Dystonia of the Hand'. *Annals of Neurology* 44 (5):828–31. <https://doi.org/10.1002/ana.410440520>.
- Baur, Barbara, Thomas Schenk, Waltraud Fürholzer, Johanna Scheuerecker, Christian Marquardt, Georg Kerkhoff, and Joachim Hermsdörfer. 2006. 'Modified Pen Grip in the Treatment of Writer's Cramp'. *Human Movement Science* 25 (4-5):464–73. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2006.05.007>.
- Beck, Sandra, and Mark Hallett. 2011. 'Surround Inhibition in the Motor System'. *Experimental Brain Research* 210 (2):165–72. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2610-6>.
- Beck, Sandra, Sarah Pirio Richardson, Ejaz A. Shamim, Nguyet Dang, Martin Schubert, and Mark Hallett. 2008. 'Short Intracortical and Surround Inhibition Are Selectively Reduced during Movement Initiation in Focal Hand Dystonia'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (41):10363–69. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3564-08.2008>.
- Beck, S., M. Schubert, S. Pirio Richardson, and M. Hallett. 2009a. 'Surround Inhibition Depends on the Force Exerted and Is Abnormal in Focal Hand Dystonia'. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 107 (5):1513–18. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91580.2008>.
- . 2009b. 'Surround Inhibition Depends on the Force Exerted and Is Abnormal in Focal Hand Dystonia'. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 107 (5):1513–18.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91580.2008>.
- Bell, C. 1833. *The Nervous System of the Human Body*. London: Taylor and Francis.
- Bellebaum, Christian, Benno Koch, Michael Schwarz, and Irene Daum. 2008. 'Focal Basal Ganglia Lesions Are Associated with Impairments in Reward-Based Reversal Learning'. *Brain: A Journal of Neurology* 131 (Pt 3):829–41. <https://doi.org/10.1093/brain/awn011>.
- Benabid, A. L., P. Pollak, D. Gao, D. Hoffmann, P. Limousin, E. Gay, I. Payen, and A. Benazzouz. 1996. 'Chronic Electrical Stimulation of the Ventralis Intermedius Nucleus of the Thalamus as a Treatment of Movement Disorders'. *Journal of Neurosurgery* 84 (2):203–14. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.2.0203>.
- Berardelli, A., J. C. Rothwell, M. Hallett, P. D. Thompson, M. Manfredi, and C. D. Marsden. 1998. 'The Pathophysiology of Primary Dystonia'. *Brain: A Journal of Neurology* 121 (Pt 7) (July):1195–1212.
- Berger, Hans J., Sieberen P. van der Werf, Casper A. Horstink, Alexander R. Cools, Wim J. Oyen, and Martin W. Horstink. 2007. 'Writer's Cramp: Restoration of Striatal D2-Binding after Successful Biofeedback-Based Sensorimotor Training'. *Parkinsonism & Related Disorders* 13 (3):170–73.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.09.003>.
- Berman, Brian D., Mark Hallett, Peter Herscovitch, and Kristina Simonyan. 2013. 'Striatal Dopaminergic Dysfunction at Rest and during Task Performance in Writer's Cramp'. *Brain: A Journal of Neurology* 136 (Pt 12):3645–58. <https://doi.org/10.1093/brain/awt282>.
- Breakefield, Xandra O., Anne J. Blood, Yuqing Li, Mark Hallett, Phyllis I. Hanson, and David G. Standaert. 2008. 'The Pathophysiological Basis of Dystonias'. *Nature Reviews. Neuroscience* 9 (3):222–34.
<https://doi.org/10.1038/nrn2337>.
- Bush, George, Brent A. Vogt, Jennifer Holmes, Anders M. Dale, Douglas Greve, Michael A. Jenike, and Bruce R. Rosen. 2002a. 'Dorsal Anterior Cingulate Cortex: A Role in Reward-Based Decision Making'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (1):523–28.
<https://doi.org/10.1073/pnas.012470999>.
- . 2002b. 'Dorsal Anterior Cingulate Cortex: A Role in Reward-Based Decision Making'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (1):523–28.
<https://doi.org/10.1073/pnas.012470999>.

- Bush, null Luu, and null Posner. 2000. 'Cognitive and Emotional Influences in Anterior Cingulate Cortex'. *Trends in Cognitive Sciences* 4 (6):215–22.
- Butterworth, Stephen, Sue Francis, Edward Kelly, Francis McGlone, Richard Bowtell, and Guy V. Sawle. 2003. 'Abnormal Cortical Sensory Activation in Dystonia: An fMRI Study'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18 (6):673–82. <https://doi.org/10.1002/mds.10416>.
- Byl, Nancy N., Srikantan Nagajaran, and Alison L. McKenzie. 2003. 'Effect of Sensory Discrimination Training on Structure and Function in Patients with Focal Hand Dystonia: A Case Series'. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 84 (10):1505–14.
- Byl, N. N., M. M. Merzenich, and W. M. Jenkins. 1996. 'A Primate Genesis Model of Focal Dystonia and Repetitive Strain Injury: I. Learning-Induced Dedifferentiation of the Representation of the Hand in the Primary Somatosensory Cortex in Adult Monkeys'. *Neurology* 47 (2):508–20.
- Carter, C. S., T. S. Braver, D. M. Barch, M. M. Botvinick, D. Noll, and J. D. Cohen. 1998. 'Anterior Cingulate Cortex, Error Detection, and the Online Monitoring of Performance'. *Science (New York, N.Y.)* 280 (5364):747–49.
- Carter, C. S., A. M. Macdonald, M. Botvinick, L. L. Ross, V. A. Stenger, D. Noll, and J. D. Cohen. 2000. 'Parsing Executive Processes: Strategic vs. Evaluative Functions of the Anterior Cingulate Cortex'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (4):1944–48.
- Casey, B. J., K. M. Thomas, T. F. Welsh, R. D. Badgaiyan, C. H. Eccard, J. R. Jennings, and E. A. Crone. 2000. 'Dissociation of Response Conflict, Attentional Selection, and Expectancy with Functional Magnetic Resonance Imaging'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (15):8728–33.
- Castelon Konkiewitz, E., I. Trender-Gerhard, C. Kamm, T. Warner, Y. Ben-Shlomo, T. Gasser, B. Conrad, and A. O. Ceballos-Baumann. 2002. 'Service-Based Survey of Dystonia in Munich'. *Neuroepidemiology* 21 (4):202–6. <https://doi.org/59525>.
- Chang, Florence C. F., and Steven J. Frucht. 2013. 'Motor and Sensory Dysfunction in Musician's Dystonia'. *Current Neuropharmacology* 11 (1):41–47. <https://doi.org/10.2174/157015913804999531>.
- Chen, R., B. I. Karp, and M. Hallett. 1998. 'Botulinum Toxin Type F for Treatment of Dystonia: Long-Term Experience'. *Neurology* 51 (5):1494–96.
- Chen, R., E. M. Wassermann, M. Caños, and M. Hallett. 1997. 'Impaired Inhibition in Writer's Cramp during Voluntary Muscle Activation'. *Neurology* 49 (4):1054–59.
- Cohen, L. G., and M. Hallett. 1988. 'Hand Cramps: Clinical Features and Electromyographic Patterns in a Focal Dystonia'. *Neurology* 38 (7):1005–12.
- Collier, J, and W J Adie. 1922. *A Textbook of the Practise of Medicine*. London: Hodder and Stoughton.
- Cools, R., R. A. Barker, B. J. Sahakian, and T. W. Robbins. 2001. 'Enhanced or Impaired Cognitive Function in Parkinson's Disease as a Function of Dopaminergic Medication and Task Demands'. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 11 (12):1136–43.
- Cools, Roshan, Luke Clark, Adrian M Owen, and Trevor W Robbins. 2002. 'Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22 (11):4563–67. <https://doi.org/20026435>.
- Cools, Roshan, Simon J. G. Lewis, Luke Clark, Roger A. Barker, and Trevor W. Robbins. 2007. 'L-DOPA Disrupts Activity in the Nucleus Accumbens during Reversal Learning in Parkinson's Disease'. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 32 (1):180–89. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301153>.
- Cools, Roshan, and Trevor W. Robbins. 2004. 'Chemistry of the Adaptive Mind'. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences* 362 (1825):2871–88. <https://doi.org/10.1098/rsta.2004.1468>.
- Corballis, Michael C. 2003. 'From Mouth to Hand: Gesture, Speech, and the Evolution of Right-Handedness'. *The Behavioral and Brain Sciences* 26 (2):199–208; discussion 208–60.
- Costa, J., C. Espírito-Santo, A. Borges, J. J. Ferreira, M. Coelho, P. Moore, and C. Sampaio. 2005. 'Botulinum Toxin Type A Therapy for Blepharospasm'. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1:CD004900. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004900.pub2>.
- Daw, Nathaniel D., John P. O'Doherty, Peter Dayan, Ben Seymour, and Raymond J. Dolan. 2006. 'Cortical Substrates for Exploratory Decisions in Humans'. *Nature* 441 (7095):876–79. <https://doi.org/10.1038/nature04766>.

- Defazio, Giovanni, Alfredo Berardelli, and Mark Hallett. 2007. 'Do Primary Adult-Onset Focal Dystonias Share Aetiological Factors?' *Brain: A Journal of Neurology* 130 (Pt 5):1183–93. <https://doi.org/10.1093/brain/awl355>.
- Duchenne, G.B.A. 1883. *Selections from the Clinical Work of Dr. Duchenne*. London: The New Sydenham Society.
- Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. 2000. 'A Prevalence Study of Primary Dystonia in Eight European Countries'. *Journal of Neurology* 247 (10):787–92.
- Franco, Giuliano, and Leonardo Fusetti. 2004. 'Bernardino Ramazzini's Early Observations of the Link between Musculoskeletal Disorders and Ergonomic Factors'. *Applied Ergonomics* 35 (1):67–70. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2003.08.001>.
- Friedman, J. R., C. Klein, J. Leung, H. Woodward, L. J. Ozelius, X. O. Breakefield, and M. E. Charness. 2000. 'The GAG Deletion of the DYT1 Gene Is Infrequent in Musicians with Focal Dystonia'. *Neurology* 55 (9):1417–18.
- Frucht, Steven J. 2014. 'Focal Task-Specific Dystonia-From Early Descriptions to a New, Modern Formulation'. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)* 4:230. <https://doi.org/10.7916/D8VD6WHP>.
- Gallea, Cecile, Priyantha Herath, Valerie Voon, Alicja Lerner, John Ostuni, Ziad Saad, Shantalaxmi Thada, Jeffrey Solomon, Silvina G. Horovitz, and Mark Hallett. 2018. 'Loss of Inhibition in Sensorimotor Networks in Focal Hand Dystonia'. *NeuroImage. Clinical* 17:90–97. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.011>.
- Gehring, William J., and Adrian R. Willoughby. 2002. 'The Medial Frontal Cortex and the Rapid Processing of Monetary Gains and Losses'. *Science (New York, N.Y.)* 295 (5563):2279–82. <https://doi.org/10.1126/science.1066893>.
- Ghahremani, Dara G., John Monterosso, J. David Jentsch, Robert M. Bilder, and Russell A. Poldrack. 2010. 'Neural Components Underlying Behavioral Flexibility in Human Reversal Learning'. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 20 (8):1843–52. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp247>.
- Gómez-Garre, Pilar, Ismael Huertas-Fernández, María Teresa Cáceres-Redondo, Araceli Alonso-Canovas, Inmaculada Bernal-Bernal, Alberto Blanco-Ollero, Marta Bonilla-Toribio, et al. 2014. 'BDNF Val66Met Polymorphism in Primary Adult-Onset Dystonia: A Case-Control Study and Meta-Analysis'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (8):1083–86. <https://doi.org/10.1002/mds.25938>.
- Gowers, WR. 1886. *A Manual of Diseases of the Nervous System*. 1st edition. London: J & A Churchill.
- Hallett, Mark. 1998. 'The Neurophysiology of Dystonia'. *Archives of Neurology* 55 (5):601–3.
- . 2006a. 'Pathophysiology of Dystonia'. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, no. 70:485–88.
- . 2006b. 'Pathophysiology of Writer's Cramp'. *Human Movement Science* 25 (4-5):454–63. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2006.05.004>.
- . 2011. 'Neurophysiology of Dystonia: The Role of Inhibition'. *Neurobiology of Disease* 42 (2):177–84. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.08.025>.
- Hammond, W. 1876. *A Treatise on the Diseases of the Nervous System*. Sixth edition. New York: Appleton and Company.
- Holroyd, Clay B., and Michael G. H. Coles. 2002. 'The Neural Basis of Human Error Processing: Reinforcement Learning, Dopamine, and the Error-Related Negativity'. *Psychological Review* 109 (4):679–709.
- Horstink, C. A., P. Praamstra, M. W. Horstink, H. J. Berger, J. Booij, and E. A. Van Royen. 1997. 'Low Striatal D2 Receptor Binding as Assessed by [123I]IBZM SPECT in Patients with Writer's Cramp'. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 62 (6):672–73.
- Huettel, Scott A., Allen W. Song, and Gregory McCarthy. 2005. 'Decisions under Uncertainty: Probabilistic Context Influences Activation of Prefrontal and Parietal Cortices'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (13):3304–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5070-04.2005>.
- Jankovic, Joseph. 2004. 'Dystonia: Medical Therapy and Botulinum Toxin'. *Advances in Neurology* 94:275–86.
- . 2009. 'Peripherally Induced Movement Disorders'. *Neurologic Clinics* 27 (3):821–32, vii. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.04.005>.
- Jedynak, P. C., C. Tranchant, and D. Z. de Beyer. 2001. 'Prospective Clinical Study of Writer's Cramp'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 16 (3):494–99.
- Jinnah, H. A., Alfredo Berardelli, Cynthia Comella, Giovanni Defazio, Mahlon R. Delong, Stewart Factor, Wendy R. Galpern, et al. 2013. 'The Focal Dystonias: Current Views and Challenges for Future Research'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (7):926–43. <https://doi.org/10.1002/mds.25567>.
- Jocham, Gerhard, Tilmann A. Klein, Jane Neumann, D. Yves von Cramon, Martin Reuter, and Markus Ullsperger. 2009. 'Dopamine DRD2 Polymorphism Alters Reversal Learning and Associated Neural Activity'. *The*

- Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (12):3695–3704. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5195-08.2009>.
- Jocham, Gerhard, Jane Neumann, Tilmann A. Klein, Claudia Danielmeier, and Markus Ullsperger. 2009. 'Adaptive Coding of Action Values in the Human Rostral Cingulate Zone'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (23):7489–96. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0349-09.2009>.
- Kable, Joseph W., and Paul W. Glimcher. 2007. 'The Neural Correlates of Subjective Value during Intertemporal Choice'. *Nature Neuroscience* 10 (12):1625–33. <https://doi.org/10.1038/nn2007>.
- Kadota, Hiroshi, Yasoichi Nakajima, Makoto Miyazaki, Hirofumi Sekiguchi, Yutaka Kohno, Masatoshi Amako, Hiroshi Arino, Koichi Nemoto, and Naotaka Sakai. 2010. 'An fMRI Study of Musicians with Focal Dystonia during Tapping Tasks'. *Journal of Neurology* 257 (7):1092–98. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5468-9>.
- Kaji, R., N. Kohara, M. Katayama, T. Kubori, T. Mezaki, H. Shibasaki, and J. Kimura. 1995. 'Muscle Afferent Block by Intramuscular Injection of Lidocaine for the Treatment of Writer's Cramp'. *Muscle & Nerve* 18 (2):234–35. <https://doi.org/10.1002/mus.880180214>.
- Kamm, C., M. Naumann, J. Mueller, N. Mai, L. Riedel, J. Wissel, and T. Gasser. 2000. 'The DYT1 GAG Deletion Is Infrequent in Sporadic and Familial Writer's Cramp'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 15 (6):1238–41.
- Karimi, Morvarid, Stephen M. Moerlein, Tom O. Videen, Robert R. Luedtke, Michelle Taylor, Robert H. Mach, and Joel S. Perlmuter. 2011. 'Decreased Striatal Dopamine Receptor Binding in Primary Focal Dystonia: A D2 or D3 Defect?' *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (1):100–106. <https://doi.org/10.1002/mds.23401>.
- Karp, B. I., R. A. Cole, L. G. Cohen, S. Grill, J. S. Lou, and M. Hallett. 1994. 'Long-Term Botulinum Toxin Treatment of Focal Hand Dystonia'. *Neurology* 44 (1):70–76.
- Kim, Seong-Gi, and Seiji Ogawa. 2012. 'Biophysical and Physiological Origins of Blood Oxygenation Level-Dependent fMRI Signals'. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32 (7):1188–1206. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.23>.
- Kirsch, Peter, Anne Schienle, Rudolf Stark, Gebhard Sammer, Carlo Blecker, Bertram Walter, Ulrich Ott, Jessica Burkart, and Dieter Vaitl. 2003. 'Anticipation of Reward in a Nonaversive Differential Conditioning Paradigm and the Brain Reward System: An Event-Related fMRI Study'. *NeuroImage* 20 (2):1086–95. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00381-1).
- Kovach, Christopher K., Nathaniel D. Daw, David Rudrauf, Daniel Tranel, John P. O'Doherty, and Ralph Adolphs. 2012. 'Anterior Prefrontal Cortex Contributes to Action Selection through Tracking of Recent Reward Trends'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (25):8434–42. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5468-11.2012>.
- Kruisdijk, J. J. M., J. H. T. M. Koelman, B. W. Ongerboer de Visser, R. J. de Haan, and J. D. Speelman. 2007. 'Botulinum Toxin for Writer's Cramp: A Randomised, Placebo-Controlled Trial and 1-Year Follow-Up'. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 78 (3):264–70. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083170>.
- Lees, A. J., B. Kleedorfer, and H. Foster. 1989. 'Treatment of Writers' Dystonia'. *Lancet (London, England)* 2 (8678-8679):1525.
- Lerner, Alicja, Holly Shill, Takashi Hanakawa, Khalaf Bushara, Andrew Goldfine, and Mark Hallett. 2004. 'Regional Cerebral Blood Flow Correlates of the Severity of Writer's Cramp Symptoms'. *NeuroImage* 21 (3):904–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.019>.
- Levy, Lucien M., and Mark Hallett. 2002. 'Impaired Brain GABA in Focal Dystonia'. *Annals of Neurology* 51 (1):93–101.
- Linssen, Manon, Cathérine Delnooz, and Bart van de Warrenburg. 2013. 'Two Task-Specific Dystonias in One Hand'. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 3 (August). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737436/>.
- Liu, Xun, David K. Powell, Hongbin Wang, Brian T. Gold, Christine R. Corbly, and Jane E. Joseph. 2007. 'Functional Dissociation in Frontal and Striatal Areas for Processing of Positive and Negative Reward Information'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (17):4587–97. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5227-06.2007>.
- Lohmann, Katja, Alexander Schmidt, Arne Schillert, Susen Winkler, Alberto Albanese, Frank Baas, Anna Rita Bentivoglio, et al. 2014. 'Genome-Wide Association Study in Musician's Dystonia: A Risk Variant at the Arylsulfatase G Locus?' *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (7):921–27. <https://doi.org/10.1002/mds.25791>.

- Lungu, Codrin, Barbara I. Karp, Katharine Alter, Regina Zolbrod, and Mark Hallett. 2011. 'Long-Term Follow-up of Botulinum Toxin Therapy for Focal Hand Dystonia: Outcome at 10 Years or More'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (4):750–53. <https://doi.org/10.1002/mds.23504>.
- Marco-Pallarés, Josep, Sandra Verena Müller, and Thomas F. Münte. 2007. 'Learning by Doing: An fMRI Study of Feedback-Related Brain Activations'. *Neuroreport* 18 (14):1423–26. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282e9a58c>.
- Marquardt, C. 1999. *Schreibtraining in Der Neurologischen Rehabilitation*. Dortmund: Borgman Publishing.
- Marsden, C D. 1986. 'The Focal Dystonias'. *Clinical Neuropharmacology* 9 Suppl 2:S49–60.
- Marsden, C. D., and M. P. Sheehy. 1990. 'Writer's Cramp'. *Trends in Neurosciences* 13 (4):148–53.
- Matsumoto, Shinichi, Masataka Nishimura, Hiroshi Shibasaki, and Ryuji Kaji. 2003. 'Epidemiology of Primary Dystonias in Japan: Comparison with Western Countries'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18 (10):1196–98. <https://doi.org/10.1002/mds.10480>.
- McClure, Samuel M., David I. Laibson, George Loewenstein, and Jonathan D. Cohen. 2004. 'Separate Neural Systems Value Immediate and Delayed Monetary Rewards'. *Science (New York, N.Y.)* 306 (5695):503–7. <https://doi.org/10.1126/science.1100907>.
- McCoy, Allison N., Justin C. Crowley, Golnaz Haghghian, Heather L. Dean, and Michael L. Platt. 2003. 'Saccade Reward Signals in Posterior Cingulate Cortex'. *Neuron* 40 (5):1031–40.
- Mejia, Nicté I., Kevin Dat Vuong, and Joseph Jankovic. 2005. 'Long-Term Botulinum Toxin Efficacy, Safety, and Immunogenicity'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 20 (5):592–97. <https://doi.org/10.1002/mds.20376>.
- Mell, Thomas, Isabell Wartenburger, Alexander Marschner, Arno Villringer, Friedel M. Reischies, and Hauke R. Heekeren. 2009. 'Altered Function of Ventral Striatum during Reward-Based Decision Making in Old Age'. *Frontiers in Human Neuroscience* 3:34. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.034.2009>.
- Mempel, E., L. Kuciński, and B. Witkiewicz. 1986. '[Writer's cramp syndrome treated successfully by thalamotomy]'. *Neurologia I Neurochirurgia Polska* 20 (5):475–80.
- Mesulam, M. M., and E. J. Mufson. 1982. 'Insula of the Old World Monkey. III: Efferent Cortical Output and Comments on Function'. *The Journal of Comparative Neurology* 212 (1):38–52. <https://doi.org/10.1002/cne.902120104>.
- Meunier, S., L. Garnero, A. Ducorps, L. Mazières, S. Lehéricy, S. T. du Montcel, B. Renault, and M. Vidailhet. 2001. 'Human Brain Mapping in Dystonia Reveals Both Endophenotypic Traits and Adaptive Reorganization'. *Annals of Neurology* 50 (4):521–27.
- Mies, Gabry W., Maurits W. van der Molen, Marion Smits, Michiel W. Hengeveld, and Frederik M. van der Veen. 2011. 'The Anterior Cingulate Cortex Responds Differently to the Validity and Valence of Feedback in a Time-Estimation Task'. *NeuroImage* 56 (4):2321–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.04.015>.
- Mitchell, D. G. V., R. A. Rhodes, D. S. Pine, and R. J. R. Blair. 2008. 'The Contribution of Ventrolateral and Dorsolateral Prefrontal Cortex to Response Reversal'. *Behavioural Brain Research* 187 (1):80–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.08.034>.
- Mohanty, Aprajita, Anna S. Engels, John D. Herrington, Wendy Heller, Moon-Ho Ringo Ho, Marie T. Banich, Andrew G. Webb, Stacie L. Warren, and Gregory A. Miller. 2007. 'Differential Engagement of Anterior Cingulate Cortex Subdivisions for Cognitive and Emotional Function'. *Psychophysiology* 44 (3):343–51. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00515.x>.
- Molloy, F. M., T. D. Carr, K. E. Zeuner, J. M. Dambrosia, and M. Hallett. 2003. 'Abnormalities of Spatial Discrimination in Focal and Generalized Dystonia'. *Brain: A Journal of Neurology* 126 (Pt 10):2175–82. <https://doi.org/10.1093/brain/awg219>.
- Murase, Nagako, John C. Rothwell, Ryuji Kaji, Ryo Urushihara, Kazumi Nakamura, Nobuki Murayama, Tomohiko Igasaki, et al. 2005. 'Subthreshold Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Premotor Cortex Modulates Writer's Cramp'. *Brain: A Journal of Neurology* 128 (Pt 1):104–15. <https://doi.org/10.1093/brain/awh315>.
- Nakashima, K., M. Kusumi, Y. Inoue, and K. Takahashi. 1995. 'Prevalence of Focal Dystonias in the Western Area of Tottori Prefecture in Japan'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 10 (4):440–43. <https://doi.org/10.1002/mds.870100406>.
- Nakashima, K., J. C. Rothwell, B. L. Day, P. D. Thompson, K. Shannon, and C. D. Marsden. 1989. 'Reciprocal Inhibition between Forearm Muscles in Patients with Writer's Cramp and Other Occupational Cramps, Symptomatic Hemidystonia and Hemiparesis due to Stroke'. *Brain: A Journal of Neurology* 112 (Pt 3) (June):681–97.

- Naumann, M., W. Pirker, K. Reiners, K. W. Lange, G. Becker, and T. Brücke. 1998. 'Imaging the Pre- and Postsynaptic Side of Striatal Dopaminergic Synapses in Idiopathic Cervical Dystonia: A SPECT Study Using [123I] Epidepride and [123I] Beta-CIT'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 13 (2):319–23. <https://doi.org/10.1002/mds.870130219>.
- Nieuwenhuis, Sander, Heleen A. Slagter, Niels J. Altink von Geusau, Dirk J. Heslenfeld, and Clay B. Holroyd. 2005. 'Knowing Good from Bad: Differential Activation of Human Cortical Areas by Positive and Negative Outcomes'. *The European Journal of Neuroscience* 21 (11):3161–68. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04152.x>.
- Obeso, Jose A., Maria Cruz Rodríguez-Oroz, Beatriz Benitez-Temino, Francisco J. Blesa, Jorge Guridi, Concepción Marin, and Manuel Rodriguez. 2008. 'Functional Organization of the Basal Ganglia: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 3:S548–59. <https://doi.org/10.1002/mds.22062>.
- O'Doherty, J., M. L. Kringelbach, E. T. Rolls, J. Hornak, and C. Andrews. 2001. 'Abstract Reward and Punishment Representations in the Human Orbitofrontal Cortex'. *Nature Neuroscience* 4 (1):95–102. <https://doi.org/10.1038/82959>.
- O'Doherty, John, Hugo Critchley, Ralf Deichmann, and Raymond J. Dolan. 2003. 'Dissociating Valence of Outcome from Behavioral Control in Human Orbital and Ventral Prefrontal Cortices'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (21):7931–39.
- Oldfield, R. C. 1971. 'The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory'. *Neuropsychologia* 9 (1):97–113.
- Oppenheim, H. 1911. *Textbook of Nervous Diseases*. Fifth edition. Edinburgh: Otto Schulze and Company.
- Osler, W. 1892. *The Principles and Practise of Medicine*. Edinburgh, London: Young J. Pentland.
- Özyurt, Jale, Mareike Rietze, and Christiane M. Thiel. 2012. 'Prefrontal Neural Activity When Feedback Is Not Relevant to Adjust Performance'. *PloS One* 7 (5):e36509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036509>.
- Pai, M. N. 1947. 'The Nature and Treatment of Writer's Cramp'. *The Journal of Mental Science* 93 (390):68–81.
- Passingham, R. E., I. Toni, and M. F. Rushworth. 2000. 'Specialisation within the Prefrontal Cortex: The Ventral Prefrontal Cortex and Associative Learning'. *Experimental Brain Research* 133 (1):103–13.
- Patel, Neepa, Joseph Jankovic, and Mark Hallett. 2014. 'Sensory Aspects of Movement Disorders'. *The Lancet Neurology* 13 (1):100–112. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70213-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70213-8).
- Paulus, Martin P., Justin S. Feinstein, David Leland, and Alan N. Simmons. 2005. 'Superior Temporal Gyrus and Insula Provide Response and Outcome-Dependent Information during Assessment and Action Selection in a Decision-Making Situation'. *NeuroImage* 25 (2):607–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.055>.
- Paulus, Martin P., Nikki Hozack, Lawrence Frank, Gregory G. Brown, and Marc A. Schuckit. 2003. 'Decision Making by Methamphetamine-Dependent Subjects Is Associated with Error-Rate-Independent Decrease in Prefrontal and Parietal Activation'. *Biological Psychiatry* 53 (1):65–74.
- Pearson, John M., Benjamin Y. Hayden, Sridhar Raghavachari, and Michael L. Platt. 2009. 'Neurons in Posterior Cingulate Cortex Signal Exploratory Decisions in a Dynamic Multioption Choice Task'. *Current Biology: CB* 19 (18):1532–37. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.048>.
- Pekmezovic, Tatjana, Marina Svetel, Natasa Ivanovic, Natasa Dragasevic, Igor Petrovic, Darija Kisic Tepavcevic, and Vladimir S. Kostic. 2009. 'Quality of Life in Patients with Focal Dystonia'. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 111 (2):161–64. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.09.023>.
- Perlmutter, J S, M K Stambuk, J Markham, K J Black, L McGee-Minnich, J Jankovic, and S M Moerlein. 1997. 'Decreased [18F]spiperone Binding in Putamen in Idiopathic Focal Dystonia'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (2):843–50.
- Peters, Jan, and Christian Büchel. 2009. 'Overlapping and Distinct Neural Systems Code for Subjective Value during Intertemporal and Risky Decision Making'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (50):15727–34. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3489-09.2009>.
- Peterson, D. A., C. Elliott, D. D. Song, S. Makeig, T. J. Sejnowski, and H. Poizner. 2009. 'Probabilistic Reversal Learning Is Impaired in Parkinson's Disease'. *Neuroscience* 163 (4):1092–1101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.07.033>.
- Pochon, J. B., R. Levy, P. Fossati, S. Lehericy, J. B. Poline, B. Pillon, D. Le Bihan, and B. Dubois. 2002. 'The Neural System That Bridges Reward and Cognition in Humans: An fMRI Study'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (8):5669–74. <https://doi.org/10.1073/pnas.082111099>.

- Pohjalainen, T., J. O. Rinne, K. Någren, P. Lehtikainen, K. Anttila, E. K. Syvälahti, and J. Hietala. 1998. 'The A1 Allele of the Human D2 Dopamine Receptor Gene Predicts Low D2 Receptor Availability in Healthy Volunteers'. *Molecular Psychiatry* 3 (3):256–60.
- Priori, A., A. Pesenti, A. Cappellari, G. Scarlato, and S. Barbieri. 2001. 'Limb Immobilization for the Treatment of Focal Occupational Dystonia'. *Neurology* 57 (3):405–9.
- Quartarone, Angelo, Sergio Bagnato, Vincenzo Rizzo, Hartwig R. Siebner, Vincenzo Dattola, Antonio Scalfari, Francesca Morgante, Fortunato Battaglia, Marcello Romano, and Paolo Girlanda. 2003. 'Abnormal Associative Plasticity of the Human Motor Cortex in Writer's Cramp'. *Brain: A Journal of Neurology* 126 (Pt 12):2586–96. <https://doi.org/10.1093/brain/awg273>.
- Quartarone, Angelo, Vincenzo Rizzo, Sergio Bagnato, Francesca Morgante, Antonino Sant'Angelo, Marcello Romano, Domenica Crupi, Paolo Girlanda, John C. Rothwell, and Hartwig R. Siebner. 2005. 'Homeostatic-like Plasticity of the Primary Motor Hand Area Is Impaired in Focal Hand Dystonia'. *Brain: A Journal of Neurology* 128 (Pt 8):1943–50. <https://doi.org/10.1093/brain/awh527>.
- Ranawaya, R., and A. Lang. 1991. 'Usefulness of a Writing Device in Writer's Cramp'. *Neurology* 41 (7):1136–38.
- Ridderinkhof, K. Richard, Wery P. M. van den Wildenberg, Sidney J. Segalowitz, and Cameron S. Carter. 2004. 'Neurocognitive Mechanisms of Cognitive Control: The Role of Prefrontal Cortex in Action Selection, Response Inhibition, Performance Monitoring, and Reward-Based Learning'. *Brain and Cognition* 56 (2):129–40. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.016>.
- Ritchie, Terry, and Ernest P. Noble. 2003. 'Association of Seven Polymorphisms of the D2 Dopamine Receptor Gene with Brain Receptor-Binding Characteristics'. *Neurochemical Research* 28 (1):73–82.
- Sanger, F., S. Nicklen, and A. R. Coulson. 1992. 'DNA Sequencing with Chain-Terminating Inhibitors. 1977'. *Biotechnology (Reading, Mass.)* 24:104–8.
- Schmitt-Eliassen, Julia, Roman Ferstl, Christian Wiesner, Günther Deuschl, and Karsten Witt. 2007. 'Feedback-Based versus Observational Classification Learning in Healthy Aging and Parkinson's Disease'. *Brain Research* 1142 (April):178–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.01.042>.
- Schultz, W. 2000. 'Multiple Reward Signals in the Brain'. *Nature Reviews. Neuroscience* 1 (3):199–207. <https://doi.org/10.1038/35044563>.
- Schultz, Wolfram. 2002a. 'Getting Formal with Dopamine and Reward'. *Neuron* 36 (2):241–63.
- . 2002b. 'Getting Formal with Dopamine and Reward'. *Neuron* 36 (2):241–63.
- . 2007. 'Behavioral Dopamine Signals'. *Trends in Neurosciences* 30 (5):203–10. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.007>.
- . 2013. 'Updating Dopamine Reward Signals'. *Current Opinion in Neurobiology* 23 (2):229–38. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.012>.
- Schultz, W., L. Tremblay, and J. R. Hollerman. 2000. 'Reward Processing in Primate Orbitofrontal Cortex and Basal Ganglia'. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 10 (3):272–84.
- Seger, Carol A., and Corinna M. Cincotta. 2005. 'The Roles of the Caudate Nucleus in Human Classification Learning'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (11):2941–51. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3401-04.2005>.
- Sheehy, M P, and C D Marsden. 1982. 'Writers' Cramp-a Focal Dystonia'. *Brain: A Journal of Neurology* 105 (Pt 3) (September):461–80.
- Shima, K., and J. Tanji. 1998. 'Role for Cingulate Motor Area Cells in Voluntary Movement Selection Based on Reward'. *Science (New York, N.Y.)* 282 (5392):1335–38.
- Siebner, H. R., J. M. Tormos, A. O. Ceballos-Baumann, C. Auer, M. D. Catala, B. Conrad, and A. Pascual-Leone. 1999. 'Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex in Writer's Cramp'. *Neurology* 52 (3):529–37.
- Siegfried, J., R. Crowell, and E. Perret. 1969. 'Cure of Tremulous Writer's Cramp by Stereotaxic Thalamotomy. Case Report'. *Journal of Neurosurgery* 30 (2):182–85. <https://doi.org/10.3171/jns.1969.30.2.0182>.
- Sohn, Young H., and Mark Hallett. 2004. 'Surround Inhibition in Human Motor System'. *Experimental Brain Research* 158 (4):397–404. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-1909-y>.
- Somma-Mauvais, H., S. Soulayrol, A. Duvocelle, J.-P. Azulay, and J.-L. Gastaut. 2010. '[Treating writer's cramp: 14 years' experience with botulinum toxin]'. *Revue Neurologique* 166 (6-7):630–38. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.12.008>.
- Stefan, K., E. Kunesch, L. G. Cohen, R. Benecke, and J. Classen. 2000. 'Induction of Plasticity in the Human Motor Cortex by Paired Associative Stimulation'. *Brain: A Journal of Neurology* 123 Pt 3 (March):572–84.
- Stinear, Cathy M., and Winston D. Byblow. 2004. 'Impaired Modulation of Intracortical Inhibition in Focal Hand Dystonia'. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 14 (5):555–61. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh017>.

- Straube, Thomas, Stephanie Schmidt, Thomas Weiss, Hans-Joachim Mentzel, and Wolfgang H. R. Miltner. 2009. 'Dynamic Activation of the Anterior Cingulate Cortex during Anticipatory Anxiety'. *NeuroImage* 44 (3):975–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.022>.
- Taira, Takaomi, and Tomokatsu Hori. 2003. 'Stereotactic Ventrorsalis Thalamotomy for Task-Specific Focal Hand Dystonia (writer's Cramp)'. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 80 (1-4):88–91. <https://doi.org/75165>.
- Taylor, Stephan F., Brian Martis, Kate D. Fitzgerald, Robert C. Welsh, James L. Abelson, Israel Liberzon, Joseph A. Himle, and William J. Gehring. 2006. 'Medial Frontal Cortex Activity and Loss-Related Responses to Errors'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (15):4063–70. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4709-05.2006>.
- Thompson, J., N. Thomas, A. Singleton, M. Piggott, S. Lloyd, E. K. Perry, C. M. Morris, R. H. Perry, I. N. Ferrier, and J. A. Court. 1997. 'D2 Dopamine Receptor Gene (DRD2) Taq1 A Polymorphism: Reduced Dopamine D2 Receptor Binding in the Human Striatum Associated with the A1 Allele'. *Pharmacogenetics* 7 (6):479–84.
- Thompson, P. D. 1993. 'Writers' Cramp'. *British Journal of Hospital Medicine* 50 (2-3):91–94.
- Tinazzi, Michele, Giovanna Squintani, and Alfredo Berardelli. 2009. 'Does Neurophysiological Testing Provide the Information We Need to Improve the Clinical Management of Primary Dystonia?' *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120 (8):1424–32. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.06.015>.
- Torres-Russotto, Diego, and Joel S. Perlmutter. 2008. 'Task-Specific Dystonias: A Review'. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1142 (October):179–99. <https://doi.org/10.1196/annals.1444.012>.
- Tzourio-Mazoyer, N., B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer, and M. Joliot. 2002. 'Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain'. *NeuroImage* 15 (1):273–89. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>.
- Ullsperger, Markus, and D. Yves von Cramon. 2003. 'Error Monitoring Using External Feedback: Specific Roles of the Habenular Complex, the Reward System, and the Cingulate Motor Area Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (10):4308–14.
- Veen, Frederik M. van der, Christian H. Röder, Gabry W. Mies, Aad van der Lugt, and Marion Smits. 2011. 'Remedial Action and Feedback Processing in a Time-Estimation Task: Evidence for a Role of the Rostral Cingulate Zone in Behavioral Adjustments without Learning'. *NeuroImage* 54 (1):447–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.018>.
- Veen, Vincent van, Clay B. Holroyd, Jonathan D. Cohen, V. Andrew Stenger, and Cameron S. Carter. 2004. 'Errors without Conflict: Implications for Performance Monitoring Theories of Anterior Cingulate Cortex'. *Brain and Cognition* 56 (2):267–76. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.06.007>.
- Vitek, Jerrold L. 2002. 'Pathophysiology of Dystonia: A Neuronal Model'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 17 Suppl 3:S49–62.
- Waddy, H. M., N. A. Fletcher, A. E. Harding, and C. D. Marsden. 1991a. 'A Genetic Study of Idiopathic Focal Dystonias'. *Annals of Neurology* 29 (3):320–24. <https://doi.org/10.1002/ana.410290315>.
- . 1991b. 'A Genetic Study of Idiopathic Focal Dystonias'. *Annals of Neurology* 29 (3):320–24. <https://doi.org/10.1002/ana.410290315>.
- Wallis, Jonathan D. 2007. 'Orbitofrontal Cortex and Its Contribution to Decision-Making'. *Annual Review of Neuroscience* 30:31–56. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094334>.
- Wilson, SA. 1940. *Neurology*. Vol. 2. London: Butterworth.
- Wissel, J, C Kabus, R Wenzel, S Klepsch, U Schwarz, A Nebe, L Schelosky, U Scholz, and W Poewe. 1996. 'Botulinum Toxin in Writer's Cramp: Objective Response Evaluation in 31 Patients.' *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 61 (2):172–75.
- Witt, Karsten, Christine Daniels, Julia Schmitt-Eliassen, Julia Kernbichler, Stephanie Rehm, Jens Volkmann, and Günther Deuschl. 2006. 'The Impact of Normal Aging and Parkinson's Disease on Response Preparation in Task-Switching Behavior'. *Brain Research* 1114 (1):173–82. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.055>.
- Wu, Allan D., Felipe Fregni, David K. Simon, Choi Deblieck, and Alvaro Pascual-Leone. 2008. 'Noninvasive Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Dystonia'. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* 5 (2):345–61. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.02.002>.
- Wu, C. Carolyn, Scott L. Fairhall, Nicolas A. McNair, Jeff P. Hamm, Ian J. Kirk, Ross Cunnington, Tim Anderson, and Vanessa K. Lim. 2010. 'Impaired Sensorimotor Integration in Focal Hand Dystonia Patients in the Absence of Symptoms'. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81 (6):659–65. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.185637>.

-
- Xue, Gui, Feng Xue, Vita Drouman, Zhong-Lin Lu, Antoine Bechara, and Stephen Read. 2013. 'Common Neural Mechanisms Underlying Reversal Learning by Reward and Punishment'. *PloS One* 8 (12):e82169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082169>.
- Xu, Pengfei, Ruolei Gu, Lucas S. Broster, Runguo Wu, Nicholas T. Van Dam, Yang Jiang, Jin Fan, and Yue-jia Luo. 2013. 'Neural Basis of Emotional Decision Making in Trait Anxiety'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 33 (47):18641–53. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1253-13.2013>.
- Zeuner, Kirsten E., William Bara-Jimenez, Patricia S. Noguchi, Susanne R. Goldstein, James M. Dambrosia, and Mark Hallett. 2002. 'Sensory Training for Patients with Focal Hand Dystonia'. *Annals of Neurology* 51 (5):593–98. <https://doi.org/10.1002/ana.10174>.
- Zeuner, Kirsten E., and Mark Hallett. 2003. 'Sensory Training as Treatment for Focal Hand Dystonia: A 1-Year Follow-Up'. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18 (9):1044–47. <https://doi.org/10.1002/mds.10490>.
- Zeuner, Kirsten E., Arne Knutzen, Oliver Granert, Julia Götz, Stephan Wolff, Olav Jansen, Dirk Dressler, et al. 2015. 'Increased Volume and Impaired Function: The Role of the Basal Ganglia in Writer's Cramp'. *Brain and Behavior* 5 (2):e00301. <https://doi.org/10.1002/brb3.301>.

6. Anhänge

6.1. Oldfield Händigkeitstest 1971

Oldfield Händigkeitstest 1971

Haben Sie direkte Verwandte, die Linkshänder sind oder waren? JA / NEIN Wenn ja, welche:

Bitte kreuzen Sie Ihre präferierte Hand für folgende Aktivitäten an. Sofern die Präferenz so stark ist, dass Sie niemals die andere Hand benutzen würden, es sei denn, Sie wären dazu gezwungen, kreuzen Sie bitte „stets links“ bzw. „stets rechts“ an. Wenn es keine Rolle spielt, welche Hand Sie benutzen, kreuzen Sie bitte „beide Seiten“ an. Manche Tätigkeiten benötigen zwei Hände, in diesen Fällen sind weitere Angaben in Klammern ergänzt. Bitte füllen Sie den Bogen vollständig aus, lassen Sie die Felder nur dann frei, wenn Sie damit keine Erfahrung haben oder dies nie tun.

Anhänge

	Stets links	Meistens links	Mit beiden Händen	Meistens rechts	Stets rechts
Schreiben					
Zeichnen					
Werfen					
Benutzen einer Schere					
Kämmen					
Benutzen der Zahnbürste					
Benutzen eines Messers (ohne zusätzliche Verwendung einer Gabel)					
Benutzen eines Messers (mit zusätzlicher Verwendung einer Gabel)					
Benutzen eines Löffels					
Benutzen eines Hammers					
Benutzen eines Schraubenziehers					
Benutzen eines Tennisschlägers					
Benutzen eines Cricketschlägers (untere Hand)					
Benutzen eines Golfschlägers (untere Hand)					

Benutzen eines Besens (obere Hand)					
Benutzen einer Gartenharke (obere Hand)					
Mit welcher Hand zünden Sie ein Streichholz an (Hand, die das Streichholz hält)?					
Mit welcher Hand öffnen Sie eine Schachtel / Joghurtbecher (Hand, die Deckel / Verschluss öffnet)?					
Mit welcher Hand halten Sie eine Nähnadel?					

6.2. Writer's Cramp Rating Scale (Wissel)

Writer's Cramp Rating Scale (Wissel 1998)

Name _____ Geburtsdatum _____

Datum _____ Woche _____

Part A: writing movement score

1. dystonic posture

elbow score (ES): 0-2

pathological flexion

0

1

2

no

moderate

marked

pathological extension

0

1

2

wrist score (WRS): 0-4

pathological flexion

0

1

2

no

moderate

marked

pathological extension

0

1

2

pathological ulnar-abduction

0

1

no

moderate

pathological radial abduction

0

1

2	marked	2
---	--------	---

finger score (FS): 0-6

finger 1

pathological flexion

0	no
1	moderate
2	marked

pathological extension

0
1
2

finger 2

pathological flexion

0	no
1	moderate
2	marked

pathological extension

0
1
2

finger 3

pathological flexion

0	no
1	moderate
2	marked

pathological extension

0
1
2

2. Latency of dystonia (L): 1-2

at least three letters possible	1
---------------------------------	---

with start of writing	2
-----------------------	---

3. Writing tremor (WT): 0-2

no writing tremor	0
moderate writing tremor	1
severe writing tremor	2

Part B: Writing speed**writing speed (WS): 0-2**

normal	0
mild slowing	1
severe slowing	2

The Writer's Cramp Writing Scale consists of two subscores, the writing movement score and the writing speed subscore:

Writing movement score = (ES+ WRS+ FS) x L + WTS x 2 (0-28)

Writing speed score = WS

6.3. Arm Dystonia Disability Scale (Fahn)

Arm Dystonie Skala nach Fahn

Name _____

Geburtsdatum _____

Datum _____

Code _____

Prozent der Normalen Aktivität

100%= Keine Probleme durch die Dystonie

95 %= Geringe Bewegungen der Finger, Hand oder Arme sind vorhanden; es besteht keine Einschränkung der täglichen Aktivitäten

90%= Völlig unabhängig; sozialmedizinisch betroffen, aber keine anderen Einschränkungen der Aktivitäten durch die Armdystonie; wenn funktionelle Einschränkungen vorhanden sind, sollte der Patient in der unten aufgeführten Liste die für ihn zutreffenden Einschränkungen ankreuzen.

**Punkte
(max=3)**

Schreiben (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|---|----------|
| 1. Geringe Probleme beim Schreiben | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Schreiben | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Schreiben | 3 |

Spielen eines Musikinstrumentes (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|---|----------|
| 1. Geringe Probleme beim Spielen | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Spielen | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Spielen | 3 |

Zuknöpfen eines Hemds/Bluse/Mantel (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|---|----------|
| 1. Geringe Probleme beim Zuknöpfen | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Zuknöpfen | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Zuknöpfen | 3 |

Mit Besteck essen (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|---|----------|
| 1. Geringe Probleme beim Essen | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Essen | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Essen | 3 |

Hygiene (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|---|----------|
| 1. Geringe Probleme beim Rasieren, Zähneputzen, Schminken... | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Rasieren, Zähneputzen, Schminken... | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Rasieren, Zähneputzen, Schminken... | 3 |

Gegenstände greifen (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|---|----------|
| 1. Geringe Probleme Gegenstände zu greifen | 1 |
|---|----------|

2. Mäßige Probleme Gegenstände zu greifen **2**

3. Deutliche Probleme Gegenstände zu greifen **3**

Beruf oder Hausarbeit (zutreffendes ankreuzen)

1. Unangenehm, aber keine Einschränkung **1**

2. Schwierigkeiten zu arbeiten aufgrund der Armdystonie **2**

3. Nicht in der Lage zu arbeiten aufgrund der Armdystonie **3**

6.4. Einverständniserklärung für Probanden



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Rheinholmstr. 10, D – 24105 Kiel

Einverständniserklärung für Probanden



Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Kiel

Klinik für Neurologie

Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 28.12.09

Titel der Studie: Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie für Probanden

Hiermit bestätige ich, dass ich die oben aufgeführten Fragen vollständig und wahrheitsgemäß beantwortet und die Versuchsbedingungen eingehalten habe. Ich bin heute von _____ über die Durchführung folgender Untersuchungen

- Klinische Untersuchung in Kiel**
- Funktionelle MRT Untersuchung in Kiel**
- Blutabnahme zur Durchführung der genetischen Analyse in Lübeck**

aufgeklärt worden. Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Probandeninformation gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine



Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich nehme an der Studie „Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis“ teil und bin mit den geplanten Untersuchungen und Interventionen einverstanden.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen, im Aufklärungsprotokoll beschriebenen Daten aufgezeichnet und anonymisiert für die biomedizinische Forschung verwendet werden dürfen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu. Im Falle eines Wiederrufes werden die personenbezogenen Unterlagen und Materialien vernichtet werden. Ausgenommen sind davon die diagnostischen MRT Aufnahmen und Befunde durch einen Neuroradiologen mit Facharztstandard entsprechend des Standardvorgehens zur Befundung wissenschaftlicher MRT- Aufnahmen im Neurozentrum Kiel des UK S-H.

Datenschutz

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser wissenschaftlichen Studie persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten / Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an

a) den Auftraggeber der Studie (Name und Anschrift) zur wissenschaftlichen Auswertung

b) die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen deutschen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies zur Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

- Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung habe ich erhalten.
- Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Unterschrift der Probanden / des Probandin

Datum

Unterschrift des Versuchsleiters / der Versuchsleiterin

Datum



6.5. Einverständniserklärung für Patienten



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Rheinholmstr. 10, D – 24105 Kiel

Einverständniserklärung für Patienten



Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Kiel

Klinik für Neurologie

Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 28.12.2009

Titel der Studie: Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie für Patienten

Hiermit bestätige ich, dass ich die oben aufgeführten Fragen vollständig und wahrheitsgemäß beantwortet und die Versuchsbedingungen eingehalten habe. Ich bin heute von _____ über die Durchführung folgender Untersuchungen

- Klinische Untersuchung in Kiel**
- Funktionelle MRT Untersuchung in Kiel**
- Blutabnahme zur Durchführung der genetischen Analyse in Lübeck**

aufgeklärt worden. Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine



Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich nehme an der Studie „Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis“ teil und bin mit den geplanten Untersuchungen und Interventionen einverstanden.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen, im Aufklärungsprotokoll beschriebenen Daten aufgezeichnet und anonymisiert für die biomedizinische Forschung verwendet werden dürfen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu. Im Falle eines Wiederrufes werden die personenbezogenen Unterlagen und Materialien vernichtet werden. Ausgenommen sind davon die diagnostischen MRT Aufnahmen und Befunde durch einen Neuroradiologen mit Facharztstandard entsprechend des Standardvorgehens zur Befundung wissenschaftlicher MRT- Aufnahmen im Neurozentrum Kiel des UK S-H.

Datenschutz

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser wissenschaftlichen Studie persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten / Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an

a) den Auftraggeber der Studie (Name und Anschrift) zur wissenschaftlichen Auswertung

b) die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen deutschen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies zur Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

- Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung habe ich erhalten.
- Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Unterschrift der Patienten / des Patientin

Datum

Unterschrift des Versuchsleiters / der Versuchsleiterin

Datum



6.6. Aufklärungsprotokoll für Patienten mit Schreibkrampf



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Heller- Straße 3, haus 41,, D – 24105 Kiel

Aufklärungsprotokoll für Patienten mit Schreibkrampf



Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Kiel

Klinik für Neurologie

Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 28.12.2009

Titel der Studie: Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Wir bitten Sie, an einer wissenschaftlichen Studie der Neurologischen Klinik der Universitäten Kiel und Lübeck teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Sie können sich jederzeit dazu entscheiden, nicht teilzunehmen, oder die Teilnahme an der Studie abzubrechen ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre medizinische Versorgung. Die Daten die wir im Rahmen dieser Studie erheben unterliegen der Schweigepflicht und werden nur zu medizinischen Zwecken verwendet. Ergebnisse werden anonymisiert ausgewertet, das heißt in namentlich nicht kenntlicher Form, und Beispiele anonym veröffentlicht. Gemäß den Datenschutzbestimmungen benötigen wir Ihr Einverständnis zur Speicherung und Verwendung dieser Daten im Rahmen unseres Forschungsprojektes.

Sie werden keine direkten Vorteile von einer Teilnahme in dieser Studie haben. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die wir aus der Studie erhalten werden, werden uns helfen, Ihre Krankheit besser zu verstehen.

Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos. Fahrtkosten werden Ihnen erstattet.

Hintergrund und Ziel der Studie

Die Ursache des Schreibkrampfes ist bislang nicht geklärt. Diskutiert wird u.a. eine Kombination aus genetischem Hintergrund und zusätzlichen Umwelteinflüssen, die letztlich die Erkrankung zum Ausdruck bringen. Es gibt

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Bernd Kremer, Prof. D. Dieter
Jocham, Dipl.-Kfm. Günter Zwilling,
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte



genetische Untersuchungen an Gesunden, die zeigen dass eine leichte Veränderung (ein sog. Polymorphismus) an einem Rezeptor des Botenstoffes Dopamin dazu führt, dass betroffene Personen eine bis zu 30 % reduzierte Dichte dieser Rezeptoren aufweisen. Zusätzlich ergaben Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie, dass gesunde Personen, die diese genetischen Veränderungen aufweisen, ein anderes Lernverhalten zeigen. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Lernen verbessert werden kann, wenn der Botenstoff Dopamin zugeführt wird. Wir planen deshalb in einer großen Anzahl von betroffenen Patienten und Kontrollen diejenigen zu identifizieren, die diese Veränderung aufweisen, und solche, die diese genetische Veränderung nicht aufweisen. Dies geschieht mit Hilfe einer Blutuntersuchung in Lübeck. Anschließend wollen wir Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie in Kiel durchführen. Die Untersuchungen werden bei jeder Person jeweils einmalig durchgeführt. Bevor wir Sie in die Studie aufnehmen können, müssen wir prüfen, ob Sie für die Studie geeignet sind und an der Studie teilnehmen können. Dies bedeutet, dass wir Sie in unserer Ambulanz für Bewegungsstörungen untersuchen werden. Wir können nur Patienten mit Schreibkrampf einschließen, die (i) keine Medikamente einnehmen, die die Gehirnfunktion verändern können einschließlich sog. Anticholinergika, (ii) keine Neuroleptika in der Vorgeschichte eingenommen haben und (iii) keine anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vergangenheit hatten.

Durchführung der Untersuchungen:

Studienplan

Wir laden Sie zu folgenden Studienteilen ein, nämlich Teil A, B, und C.

Teil A	<p><u>Klinische Untersuchung:</u></p> <p>Zunächst werden wir uns klinisch die Ausprägung Ihrer Handdystonie anschauen und mit Ihnen gemeinsam zwei Fragebögen ausfüllen, mit denen wir erfassen können, wie sehr Sie durch Ihre Erkrankung im täglichen Leben beeinträchtigt sind. Dies dauert ca. 5 Minuten. Anschließend lassen wir Sie einen standardisierten Paragraphen schreiben und machen eine Videoaufnahme der Hand und des Armes. Ein unbeteiligter Untersucher wertet dann die Schwere des Schreibkrampfes aus. Schließlich messen wir die Sensibilität mit kleinen Plastikstempeln, die wir auf den Zeigefinger drücken. In diesen Stempeln sind in unterschiedlicher Breite Rillen eingefräst. Wir werden Sie bitten, eine vertikale oder horizontale Richtung der Rillen in dem Stempel zu erkennen.</p>
Teil B	<p><u>Blutuntersuchung</u></p> <p>Wir werden Sie um eine Blutabnahme mit 20 ml EDTA Blut bitten, das in der Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik der Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck untersucht wird. Mit diesen Blutproben wird untersucht, ob eine besondere Veränderung eines Rezeptors vorliegt, der an dem Nervenstoffwechsels des Gehirnes mitbeteiligt ist. Über die Einordnung der Untersuchungsergebnisse gibt es derzeit keine zuverlässigen Daten, sodass die erhobenen Befunde nicht zur Beurteilung des individuellen Gesundheitszustandes geeignet sind, sodass diese Untersuchung ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken dient. Aus diesem Grunde werden die Untersuchungsergebnisse nicht mitgeteilt und werden getrennt von der</p>

	Krankenakte in elektronischer Form und Papierform archiviert. Durch die Untersuchung entstehen Ihnen keine Kosten, und die Untersuchung erfolgt anonymisiert gemäß dem Bundesdatenschutzgesetz (§§ 39 – 41 BDSG 245). Dies heißt, dass Ihre Daten verschlüsselt gespeichert werden. Die Ergebnisse werden nicht an Dritte weitergeleitet. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an der Untersuchung teilgenommen hat.
Teil C	<p><u>Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</u></p> <p>Dieser Teil wird in Kiel durchgeführt werden. Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) wollen wir spezielle Aufnahmen des Gehirns machen. Üblicherweise wird der gesamte Körper auf einer Trage in das MRT Gerät geschoben, welches relativ eng und laut ist. Wir werden Sie bitten Ohrstöpsel und Kopfhörer zu tragen. Während wir die Aufnahmen machen, werden wir Sie bitten, in liegender Position eine Lernaufgabe durchzuführen. Sie werden dabei aufgefordert sich zwischen zwei identischen Stimuli zu entscheiden (zwei Viereck Symbole derselben Farbe), rechts und links eines Kreuzes, dass in der Mitte lokalisiert ist. Sie werden gebeten, ihre Antwort innerhalb von 1 sec mit dem Zeigefinger der rechten Hand anzuzeigen. Darüber hinaus wird die Sensibilität des Zeigefingers mit kleinen Plastikstempeln gemessen. Diese drücken wir kurz auf den Finger und lassen Sie dann entscheiden, ob der Stempel in horizontaler oder vertikaler Richtung aufgesetzt wurde. Ansonsten hat diese Untersuchung keine Nebenwirkungen und dauert etwa 1 Stunde.</p>

Risiken

Risiken der Blutabnahme beinhalten die Entwicklung eines örtlichen Blutergusses, in sehr seltenen Fällen eine Infektion oder eine Nervenverletzung. Mit dieser Blutentnahme ist zur Zeit kein diagnostischer oder therapeutischer Nutzen verbunden, das heißt, es finden keine genetischen Untersuchungen zu anderen Erkrankungen statt.

Das MRT ist kontraindiziert für Patienten, die einen Herzschrittmacher oder sonstige elektronische Implantate tragen, ebenso bei Zustand nach Kopfoperation oder bei Vorhandensein von Metallpartikeln im Körper. Auch Schwangere können wir nicht einschließen. Deshalb wird bei Frauen, die jünger sind als 45 Jahre vor der Untersuchung eine Schwangerschaft mittels Urintest ausgeschlossen.

Bevor Sie den MRT-Raum betreten müssen unbedingt alle Metallteile (incl. Kredit- oder Scheckkarten, Schmuck, Uhren) entfernt werden. Manche Patienten haben im MRT Gerät Platzangst. In einem solchen Fall melden Sie sich

bitte, die Untersuchung wird dann abgebrochen. Im Gerät selber kann es sehr laut sein, dafür haben wir Ohrstöpsel bereit. Auf der Trage selber ist es relativ eng. Die MRT-Untersuchung hat ebenfalls keine Langzeit- Nebenwirkungen.

Für alle Teilnehmer der Studie besteht eine Wege- Unfallversicherung.

Positive Auswirkungen

Dies ist eine wissenschaftliche Studie, die Ihnen keine persönlichen Vorteile bringen wird. Es besteht lediglich ein indirekter Nutzen, da die Untersuchung uns helfen wird, mehr über die Ursachen der aufgabenspezifischen Dystonie zu erfahren. Zusätzlich wollen wir untersuchen, ob es möglicherweise für bestimmte Personen ein besonderes Risiko gibt, diese Erkrankung zu entwickeln.



6.7. Aufklärungsprotokoll für gesunde Kontrollen



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Heller- Straße 3, haus 41,, D – 24105 Kiel

Aufklärungsprotokoll für gesunde Kontrollen

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Kiel

Klinik für Neurologie

Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 28.12.2009

Titel der Studie: Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Wir bitten Sie, an einer wissenschaftlichen Studie der Neurologischen Klinik der Universitäten Kiel und Lübeck teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Sie können sich jederzeit dazu entscheiden, nicht teilzunehmen, oder die Teilnahme an der Studie abzubrechen ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre medizinische Versorgung. Die Daten die wir im Rahmen dieser Studie erheben unterliegen der Schweigepflicht und werden nur zu medizinischen Zwecken verwendet. Ergebnisse werden anonymisiert ausgewertet, das heißt in namentlich nicht kenntlicher Form, und Beispiele anonym veröffentlicht. Gemäß den Datenschutzbestimmungen benötigen wir Ihr Einverständnis zur Speicherung und Verwendung dieser Daten im Rahmen unseres Forschungsprojektes.

Sie werden keine direkten Vorteile von einer Teilnahme in dieser Studie haben. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die wir aus der Studie erhalten werden, werden uns helfen, die aufgabenspezifische Dystonie besser zu verstehen.

Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos.

Hintergrund und Ziel der Studie

Die Ursache einer aufgabenspezifischen Dystonie (z.B. Schreibkrampf oder Musikerkrampf) ist bislang nicht geklärt. Diskutiert wird u.a. eine Kombination aus genetischem Hintergrund und zusätzlichen Umwelteinflüssen, die letztlich die Erkrankung zum Ausdruck bringen. Es gibt genetische Untersuchungen an Gesunden, die zeigen dass eine



leichte Veränderung (ein sog. Polymorphismus) an einem Rezeptor des Botenstoffes Dopamin dazu führt, dass betroffene Personen eine bis zu 30 % reduzierte Dichte dieser Rezeptoren aufweisen. Zusätzlich ergaben Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie, dass gesunde Personen, die diese genetischen Veränderungen aufweisen, ein anderes Lernverhalten zeigen. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Lernen verbessert werden kann, wenn der Botenstoff Dopamin zugeführt wird. Wir planen deshalb in einer großen Anzahl von betroffenen Patienten und Kontrollen diejenigen zu identifizieren, die diese Veränderung aufweisen, und solche, die diese genetische Veränderung nicht aufweisen. Dies geschieht mit Hilfe einer Blutuntersuchung in Lübeck. Anschließend wollen wir Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie in Kiel durchführen. Die Untersuchungen werden bei jeder Person jeweils einmalig durchgeführt. Bevor wir Sie in die Studie aufnehmen können, müssen wir prüfen, ob Sie für die Studie geeignet sind und an der Studie teilnehmen können. Wir wollen gerne eine größere Gruppe mit gesunden Probanden einschließen, die (i) keine Medikamente einnehmen, die die Gehirnfunktion verändern können einschließlich sog. Anticholinergika, (ii) keine Neuroleptika in der Vorgeschichte eingenommen haben und (iii) keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vergangenheit hatten.

Durchführung der Untersuchungen:

Studienplan

Wir laden Sie zu folgenden Studienteilen ein, nämlich Teil A, B und C.

Teil A	<p><u>Klinische Untersuchung:</u></p> <p>Wir messen zunächst die Sensibilität mit kleinen Plastikstempeln, die wir auf den Zeigefinger drücken. In diesen Stempeln sind in unterschiedlicher Breite Rillen eingefräst. Wir werden Sie bitten, eine vertikale oder horizontale Richtung der Rillen in dem Stempel zu erkennen.</p>
Teil B	<p><u>Blutuntersuchung</u></p> <p>Wir werden Sie um eine Blutabnahme mit 20 ml EDTA Blut bitten, das in der Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik der Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck untersucht wird. Mit dieser Blutentnahme ist zur Zeit kein diagnostischer oder therapeutischer Nutzen verbunden. Mit diesen Blutproben wird untersucht, ob eine besondere Veränderung eines Rezeptors vorliegt, der an dem Nervenstoffwechsels des Gehirnes mitbeteiligt ist. Über die Einordnung der Untersuchungsergebnisse gibt es derzeit keine zuverlässigen Daten, sodass die erhobenen Befunde nicht zur Beurteilung des individuellen Gesundheitszustandes geeignet sind, sodass diese Untersuchung ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken dient. Aus diesem Grunde werden die Untersuchungsergebnisse nicht mitgeteilt und werden getrennt von der Krankenakte in elektronischer Form und Papierform archiviert. Durch die Untersuchung entstehen Ihnen keine Kosten, und die Untersuchung erfolgt anonymisiert gemäß dem Bundesdatenschutzgesetz (§§ 39 – 41 BDSG 245). Dies heißt, dass Ihre Daten verschlüsselt gespeichert werden. Die Ergebnisse werden nicht an Dritte weitergeleitet. Bei der</p>

	Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an der Untersuchung teilgenommen hat.
Teil C	<p><u>Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</u></p> <p>Dieser Teil wird in Kiel durchgeführt werden. Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) wollen wir spezielle Aufnahmen des Gehirns machen. Üblicherweise wird der gesamte Körper auf einer Trage in das MRT Gerät geschoben, welches relativ eng und laut ist. Wir werden Sie bitten Ohrstöpsel und Kopfhörer zu tragen. Während wir die Aufnahmen machen, werden wir Sie bitten, in liegender Position eine Lernaufgabe durchzuführen. Sie werden dabei aufgefordert sich zwischen zwei identischen Stimuli zu entscheiden (zwei Viereck Symbole derselben Farbe), rechts und links eines Kreuzes, dass in der Mitte lokalisiert ist. Sie werden gebeten, ihre Antwort innerhalb von 1 sec mit dem Zeigefinger der rechten Hand anzuzeigen. Darüber hinaus wird die Sensibilität des Zeigefingers mit kleinen Plastikstempeln gemessen. Diese drücken wir kurz auf den Finger und lassen Sie dann entscheiden, ob der Stempel in horizontaler oder vertikaler Richtung aufgesetzt wurde. Ansonsten hat diese Untersuchung keine Nebenwirkungen und dauert etwa 1 Stunde.</p>

Risiken

Risiken der Blutabnahme beinhalten die Entwicklung eines örtlichen Blutergusses, in sehr seltenen Fällen eine Infektion oder eine Nervenverletzung. Mit dieser Blutentnahme ist zur Zeit kein diagnostischer oder therapeutischer Nutzen verbunden, das heißt, es finden keine genetischen Untersuchungen zu anderen Erkrankungen statt.

Das MRT ist kontraindiziert für Personen, die einen Herzschrittmacher oder sonstige elektronische Implantate tragen, ebenso bei Zustand nach Kopfoperation oder bei Vorhandensein von Metallpartikeln im Körper. Auch Schwangere können wir nicht einschließen. Deshalb wird bei Frauen, die jünger sind als 45 Jahre vor der Untersuchung eine Schwangerschaft mittels Urintest ausgeschlossen.

Bevor Sie den MRT-Raum betreten müssen unbedingt alle Metallteile (incl. Kredit- oder Scheckkarten, Schmuck, Uhren) entfernt werden. Manche Personen haben im MRT Gerät Platzangst. In einem solchen Fall melden Sie sich bitte, die Untersuchung wird dann abgebrochen. Im Gerät selber kann es sehr laut sein, dafür haben wir Ohrstöpsel bereit. Auf der Trage selber ist es relativ eng. Die MRT-Untersuchung hat ebenfalls keine Langzeit- Nebenwirkungen.

[Für alle Teilnehmer der Studie besteht eine Wege- Unfallversicherung.](#)

Positive Auswirkungen

Dies ist eine wissenschaftliche Studie, die Ihnen keine persönlichen Vorteile bringen wird. Die Untersuchung wird uns helfen wird, mehr über die Ursachen der aufgabenspezifischen Dystonie zu erfahren. Zusätzlich wollen wir untersuchen, ob es möglicherweise für bestimmte Personen ein besonderes Risiko gibt, diese Erkrankung zu entwickeln.



6.8. Ethik-Votum

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. Kirsten Zeuner
Klinik für Neurologie
UKSH, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 41
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 13. Juli 2015

AZ.:	A 114/12 (bitte stets angeben)
Studienplan:	Untersuchungen zur Rolle fronto-striataler neuronaler Netzwerke bei dynamischer Handlungsanpassung mittels EEG und MRT Studienprotokoll, Patientenaufklärung und Einverständniserklärung, Einverständniserklärung - Zufallsbefunde
Antragsteller und Projektleiter:	PD Dr. med. Kirsten Zeuner, UKSH Campus Kiel
Antrag vom: Nachreichung vom:	28. April 2015 (Eingang: 12. Mai 2015) Amendment – unvollständig 23. Juni 2015 (Eingang: 29. Juni 2015) Basisformular, Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Aushang zur Rekrutierung

Sehr geehrte Frau Kollegin Zeuner,

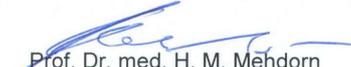
wir bestätigen den Eingang der obengenannten Nachreichung. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Wir bitten jedoch um Beachtung der im Folgenden aufgeführten Hinweise:

Aushang zur Rekrutierung:

- Forschungsstudien werden in Deutschland nicht von Ethik-Kommissionen „genehmigt“.
Korrekt ist: zustimmend beraten.
- Ferner sollte die Interpunktion korrigiert werden.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Danksagung

Ganz herzlich danke ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Kirsten Zeuner. Ohne ihre ausgesprochen gute Betreuung und die Motivation sowie immer rasch bearbeiteten Korrekturen wäre diese Arbeit nicht fertig geworden.

Ich danke weiterhin Herrn Prof. Dr. Günther Deuschl für die Bereitstellung der Ressourcen, die diese Arbeit ermöglichten.

Weiterhin danke ich Arne Knutzen, Oliver Granert und Stephan Wolff für die geduldige Unterstützung bei allen Fragen und Problemen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Daniel, der mich nicht nur durch sein Wissen, sondern vor allem psychisch immer wieder aufgebaut hat, wenn es mal nicht so gut voran ging.

Zuletzt möchte ich natürlich auch meiner Familie für die Unterstützung während dieser langen Phase danken.

Vielen lieben Dank

