Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor:
Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Kortikale Konnektivität und Exzitabilität beim Morbus Parkinson unter einer dopaminergen Therapie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
vorgelegt von
Christina Heinbokel
aus Hamburg

Hamburg 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 14.04.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. A. Münchau

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. J. Denecke

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. C. Buhmann

Überblick

Dem Morbus Parkinson liegt eine Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra zugrunde (Ehringer & Hornykiewicz 1960). Zunehmend wird deutlich, dass diese Degeneration auch kortikale Areale miterfasst. Diese Dissertation beschäftigt sich mit kortikalen Veränderungen bei Patienten mit Morbus Parkinson in Abhängigkeit von der Einnahme einer dopaminergen Medikation. Dazu wurden 11 Parkinsonpatienten und 17 gesunde Kontrollprobanden von 2010 bis 2011 mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) untersucht. Auf diese Weise konnten die Auswirkungen einer nicht-invasiven Stimulation motorischer Kortexareale auf deren Zielmuskulatur beobachtet werden, um Auskunft über funktionelle Verbindungen verschiedener motorischer Areale und die Exzitabilität des primären Motorkortex zu erhalten. Die Patientengruppe war gekennzeichnet durch ein homogenes, frühes Krankheitsstadium und eine dopaminerge Medikation, die einen Dopaminagonisten beinhaltete. Ziel der Untersuchung war, zu überprüfen, ob mittels TMS ermittelte krankheitstypische Veränderungen bereits in einem Frühstadium der Parkinsonschen Erkrankung nachzuweisen sind und ob ein 12-stündiges Aussetzen der Medikation einen Einfluss auf die Messgrößen hat. Außerdem sollte ein kürzlich von Bäumer et al. eingeführtes Paradigma erstmals bei Parkinsonpatienten auf Anwendbarkeit und Reliabiliät überprüft (Bäumer, Schippling, et al. 2009b), sowie ein Experiment zur bimanuellen Koordination mit den übrigen Ergebnissen in Bezug gesetzt werden. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, die kortikale Pathophysiologie des Morbus Parkinson und den Einfluss von Levodopa besser zu verstehen.

Inhaltsverzeichnis

Überblick ii

Einleitung **1**

1.1 Morbus Parkinson 1

1.1.1 Epidemiologie 1

1.1.2 Diagnosestellung und Differentialdiagnose 3

1.1.3 Motorische Charakteristika des frühen klinischen Krankheitsstadiums 5

1.1.4 Therapie 6

1.1.5 Verlauf und Prognose 11

1.1.6 Pathophysiologie 12

1.1.7 Beteiligung kortikaler Areale beim Morbus Parkinson 16

1.2 Transkranielle Magnetstimulation 17

1.2.1 Historie der Magnetstimulation 17

1.2.2 Technik der transkraniellen Magnetstimulation 19

1.3 TMS und Morbus Parkinson 22

1.3.1 Exzitabilität des motorischen Kortex beim IPS 22

1.3.2 Konnektivität der motorischen Kortexareale beim IPS 26

1.4 Die bimanuelle Koordination 30

1.5 Arbeitshypothesen und Fragestellung 32

Probanden und Methoden **33**

2.1 Probanden 34

2.2 Versuchsaufbau 35

2.3 TMS - Paradigmen 38

2.4 Auswertung und Statistik 41

Ergebnisse **43**

3.1 Patientengruppe 43

3.2 Kontrollgruppe 45

3.3 Motorische Schwellen 46
3.4 Experiment 1: Die Interhemisphärische Inhibition ist unverändert 47
3.5 Experiment 2: Die intrakortikale Exzitabilität des M1 ist unverändert 52
3.6 Experiment 3: Die Konnektivität von dPM und M1 ist bei Patienten verändert 54
3.7 Experiment 4: Die Labyrinthaufgabe 58

Diskussion **59**

4.1 Diskussion der Ergebnisse aus Experiment 1 62
4.2 Diskussion der Ergebnisse aus Experiment 2 64
4.3 Diskussion der Ergebnisse aus Experiment 3 69
4.4 Diskussion der Ergebnisse aus Experiment 4 72

Zusammenfassung **74**

Abkürzungsverzeichnis v
Abbildungsverzeichnis vii
Tabellenverzeichnis viii
Fragebögen und Skalen ix
Literaturverzeichnis xviii
Danksagung xxviii
Lebenslauf xxix
Eidesstattliche Erklärung xxx

Kapitel 1
Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson gilt nach den demenziellen Syndromen als zweithäufigste degenerative neurologische Erkrankung (de Lau 2006; Nussbaum & Ellis 2003). Die Erkrankung (Synonym: Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), engl. Parkinson's Disease (PD)) wurde 1817 von James Parkinson beschrieben (Parkinson 1817). Kardinalsymptome der nach ihm benannten Erkrankung sind Akinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität (Synonym: Akinetisch-rigides-Syndrom, Parkinson-Syndrom). Außerdem ist die Krankheit durch zahlreiche weitere, motorische und nicht-motorische Symptome gekennzeichnet (Chaudhuri et al. 2011). Häufig auftretende Symptome sind in Tabelle 1 aufgeführt. Diese Symptome nehmen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten eine zentrale Rolle ein (Martinez-Martin et al. 2011). Insbesondere die zeitliche Charakteristik ihres Erscheinens im Verlauf der Erkrankung und Implikationen für ihre Relevanz als Prädiktoren des IPS sind momentan Gegenstand intensiver Forschung.

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland wird die Prävalenz des IPS mit 100 - 200 Erkrankten / 100.000 Einwohner angegeben. Bei den über 65-Jährigen wird sie auf ca. 1.800 / 100.000 geschätzt (Eggert et al. 2008). Die Erkrankung wird meist am Anfang der sechsten Lebensdekade klinisch manifest, dies hängt allerdings von der jeweiligen Ätiologie ab (Inzelberg et al. 2002). Die präklinische Krankheitsdauer beträgt 5-7 Jahre (Chaudhuri et al. 2011; Nussbaum & Ellis 2003; Fearnley & Lees 1991), wobei der jährliche dopaminerge Funktionsverlust

ca. 5 % beträgt (Morrish et al. 1998). Eine klinische Symptomatik setzt ein, wenn der Dopaminstoffwechsel im Putamen um 25 %, im Nucleus caudatus um 9 % herabgesetzt ist (Morrish et al. 1998). Zu diesem Zeitpunkt sind 48 % der Zellen der Substantia nigra untergegangen (Fearnley & Lees 1991) und 50 % des Dopamins fehlen bis zur klinischen Manifestation (Lee et al. 2000). Prävalenz und Geschlechterverteilung sind regional unterschiedlich, wobei in westlichen Populationen Männer im Verhältnis von 1,6 : 1 etwas häufiger betroffen sind (Alves et al. 2008).

Tabelle 1: Auswahl motorischer und nicht-motorischer Symptome des IPS (modifiziert nach (Chaudhuri et al. 2011; Reichmann 2010; Garcia Ruiz et al. 2011)*).*

motorische Störungen	Akinese Bradykinese Ruhetremor Rigor posturale (Haltungs-) Instabilität Gangstörung Dystonie Dysarthrie Dysphagie
sensorische Störungen	Hyposmie Schmerz visuelle Störungen
kognitive Störungen	Demenz Depression Angststörungen Apathie Fatigue
Autonome Dysfunktion	Übelkeit Obstipation Orthostatische Hypotension Schwitzen Blasenentleerungsstörungen erektile Dysfunktion
Schlafstörungen	Tagesmüdigkeit, REM-Schlaf-Störung

1.1.2 Diagnosestellung und Differentialdiagnose

Die Diagnose eines IPS wird klinisch gestellt. Dies erfolgt anhand der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnosekriterien (Reichmann 2010), die in Tabelle 2 aufgeführt sind. 90 % der Fälle gelten als idiopathisch (de Lau 2006; Nussbaum & Ellis 2003; Nussbaum & Ellis 2003; de Lau 2006). Besonders wichtig ist der Ausschluss anderer bzw. nicht-idiopathischer Ursachen eines akinetisch-rigiden Syndroms, die etwa 10 % ausmachen. Dazu zählen symptomatische Parkinson-Syndrome (z.B. durch Medikamenteneinnahme), atypische Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen und familiäre Parkinson-Syndrome.

Die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen eine neurologische Untersuchung und Anamnese als Basisdiagnostik. Desweiteren wird zum Ausschluss einer symptomatischen Ursache eine einmalige Bildgebung, z.B. mittels Computertomographie, empfohlen.

Das Staging erfolgt anhand der (modifizierten) Kriterien von Hoehn und Yahr (Hoehn & Yahr 1967) (Tabelle 3) sowie mithilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Teil III siehe Anhang). Der UPDRS umfasst aktuell vier Abschnitte: I. Kognition, Verhalten und Stimmung, II. Aktivitäten des täglichen Lebens, III. Motorische Evaluation, IV. Behandlungskomplikationen. Insbesondere der dritte Teil wird zur Verlaufskontrolle verwendet. Darin geprüfte Funktionsbereiche sind:

- Sprache
- Gesichtsausdruck
- Körperhaltung und Haltungsstabilität (posturale Stabilität)
- Gang
- Bewegungsverlangsamung und -verarmung (Brady- und Hypokinese) des Körpers
- Ruhe- sowie Aktions- oder Haltetremor von Händen, Kopf und unterer Extremität
- Rigor
- Beweglichkeit der Hände und Füße in Hinblick auf Bewegungsamplitude, Geschwindigkeit und Ermüdbarkeit, Aufstehen aus dem Sitzen
- Pronation und Supination der Hände

Tabelle 2: Diagnosekriterien des idiopathischen Parkinsonsyndroms: „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria" (Litvan et al. 2003)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Unterstützende Kriterien
Bradykinese (Geschwindigkeitsreduktion in der Initiation von Willkürbewegungen mit zunehmender Abnahme von Amplitude und Geschwindigkeit bei repetitiver Bewegung) sowie mindestens eines der folgenden Kriterien: Rigor Ruhetremor von 4-6 Hz Posturale Instabilität, die nicht durch primär visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Störungen hervorgerufen wird	Wiederholte Schlaganfälle in der Vorgeschichte mit einer schrittweisen Zunahme der Parkinson-Symptome Wiederholte Kopfverletzungen in der Vorgeschichte Enzephalitiden in der Vorgeschichte Okulogyre Krisen Behandlung mit Neuroleptika bei Symptombeginn Mehr als eine ebenfalls betroffene Person in der Familie anhaltende Symptomremission Ausschließlich einseitige Symptome nach mehr als drei Jahren Krankheitsdauer Supranukleäre Blickparese Zeichen einer Kleinhirnstörung Frühe, schwere Störung autonomer Funktionen Frühe, schwere Demenz mit Störungen der Sprache, des Gedächtnisses und der Werkzeugfunktionen Vorliegen eines positiven Babinski-Zeichens Hirntumor Hydrocephalus Communicans im Computertomogramm Nicht-Ansprechen auf hohe Dosen von L-Dopa (nach Ausschluss einer Malabsorption) MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin)-Exposition	(drei oder mehr sind für die definitive Diagnose des IPS erforderlich) Beginn unilateral Ruhetremor fortschreitende Symptome Persistierende Asymmetrie der der Symptome mit andauernder Betonung der Symtpome auf der initial betroffenen Seite Exzellente Ansprache auf eine Therapie mit L-Dopa (70-100 %) Schwere, durch L-Dopa induzierte Chorea Ansprechen auf L-Dopa für mindestens 5 Jahre Klinischer Verlauf über 10 Jahre oder mehr

1.1.3 Motorische Charakteristika des frühen klinischen Krankheitsstadiums

Im Folgenden werden die wichtigsten motorischen Symptome des IPS und ihre Bedeutung im frühen Krankheitsstadium erläutert (Garcia Ruiz et al. 2011):

Das wichtigste Kardinalsymptom des IPS ist die Bradykinese. Darunter versteht man eine Bewegungsverlangsamung und die Schwierigkeit, Willkürbewegungen auszuführen. Die Bradykinese betrifft sowohl proximale als auch distale Muskelgruppen, was sich in manueller Ungeschicklichkeit äußern kann, aber auch in Schwierigkeiten, sich umzudrehen, von einem Stuhl aufzustehen oder sich im Bett zu drehen. Im Frühstadium kann die klinische Beobachtung des Patienten häufig aufschlussreicher sein als spezifische diagnostische Tests.

Der Tremor (Zittern) als zweites Kardinalsymptom tritt nicht bei allen Patienten gleichermaßen auf. Er kann sich als Ruhe- oder Haltetremor äußern. Zunächst erscheint er häufig intermittierend und wird dann auch als „prodromaler Tremor“ bezeichnet. Der Tremor verstärkt sich häufig bei Stress oder Anstrengung.

Auch die Gangstörung manifestiert sich meist initial. Sie kann auch als axiale Bradykinese gewertet werden. Häufig schildern Patienten im Frühstadium oder vor Diagnosestellung, nicht gleichzeitig sprechen und laufen zu können. Eine solche Selbstbeobachtung entspricht der krankheitstypischen „Bewusstwerdung“ von motorischen Aktivitäten, die zuvor automatisch funktionierten (Kwon & Verghese 2005). Die Festination, eine unkontrollierbare Beschleunigung des Ganges, und plötzliches Erstarren, Freezing, treten dagegen eher im späteren Krankheitsverlauf auf.

Die Muskelstarre, der Rigor, entsteht durch gleichzeitige Tonuserhöhung in agonistischen und antagonistischen Muskeln. Als klinisches Zeichen für die Diagnosefindung ist er bedeutsam, wird von den Patienten jedoch eher unspezifisch bemerkt.

Die posturale oder Haltungs-Instabilität bezeichnet das Unvermögen, sicher in Stand und Gang die Balance zu halten. Sie gilt nicht als typisches Frühzeichen und sollte, wenn sie frühzeitig und ausgeprägt auftritt, auch an ein atypisches Parkinsonsyndrom denken lassen.

Tabelle 3: Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (Hoehn & Yahr 1967)*:*

Stadium 0	Keine Anzeichen der Erkrankung
Stadium 1	Einseitige Erkrankung
Stadium 1,5	Einseitige Erkrankung und axiale Beteiligung
Stadium 2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtssstörungen
Stadium 2,5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
Stadium 3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: Leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig
Stadium 4	Starke Behinderung, kann noch ohne Hilfe laufen und stehen
Stadium 5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

1.1.4 Therapie

Die Therapie des IPS umfasst nicht-medikamentöse, medikamentöse und operative Optionen.

Sie verfolgt folgende Ziele (Eggert et al. 2008):

- Symptome lindern
- Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens erhalten
- Pflegebedürftigkeit vermindern
- Soziale Kompetenzen erhalten
- Berufsfähigkeit erhalten
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität steigern
- Internistische oder orthopädische Begleiterkrankungen / Komplikationen vermeiden
- Nebenwirkungen der dopaminergen Therapie vermeiden

Die Therapie wirkt bisher in erster Linie symptomatisch, neuroprotektive Maßnahmen stehen noch am Anfang der Entwicklung. Der entscheidende Meilenstein für die symptomatische Therapie war die Erkenntnis, dass das Dopamindefizit eine entscheidende Rolle für die Krankheit spielt. Da aber auch andere Transmittersysteme von der Neurodegeneration betroffen sind, besteht die medikamentöse Therapie neben Levodopa aus folgenden Substanzgruppen, auf die im folgenden näher eingegangen wird (Tarsy et al. 2012):

- Levodopa (L-Dopa)
- Dopaminagonisten (DA)
- COMT-Inhibitoren
- MAO-B-Inhibitoren
- Anticholinergika
- Amantadin

Dopamin (3,4-Dihydroxyphenethylamin) ist ein Stoff aus der Gruppe der Katecholamine, zu denen auch Adrenalin und Noradrenalin gehören. Als biogenes Amin entsteht es aus der Aminosäure Tyrosin. Tyrosin wird durch die Tyrosinhydroxylase zu Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin). Die DOPA-Decarboxylase wandelt Levodopa in Dopamin um. Gebildet wird Dopamin unter anderem in der Substantia nigra, im Hypothalamus und im Nebennierenmark.

Therapeutisch erfolgte erstmals 1961 die Substitution des Dopamins durch Levodopa durch Hornykiewicz und Birkmayer (1961). Levodopa kann die Blut-Hirn-Schranke im Gegensatz zu Dopamin überwinden. Im zentralen Nervensystem (ZNS) angekommen wird Levodopa von dopaminergen, präsynaptischen Neuronen zu Dopamin decarboxyliert.

Dopamin entfaltet seine Wirkung an mindestens 5 verschiedenen Dopaminrezeptoren (D1-D5) und Adrenorezeptoren. Es hat neben seiner Funktion in der Basalganglienschleife (s.u.) eine sympathomimetische Wirkung und hemmt die Sekretion von Prolaktin. Nach seiner Ausschüttung erfolgt entweder eine präsynaptische Wiederaufnahme (engl. Reuptake) oder eine enzymatische Spaltung. Diese wird von den Enzymen Monoaminooxidase (MAO) oder Catechol-O-Methyltransferase (COMT) katalysiert.

L-Dopa ist das wirksamste Medikament und wird immer mit einem Decarboxylase-Hemmer kombiniert. Dadurch ist sichergestellt, dass L-Dopa in der Peripherie nicht zu Dopamin verstoffwechselt wird, welches die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr passieren kann. Obwohl rein symptomatisch wirksam, ist seit Einführung der dopaminergen Therapie die Lebenserwartung von Parkinsonpatienten gestiegen. Dies ist in der Vermeidung von Komplikationen wie z.B. Stürzen begründet. Es stehen orale und intrajejunale Darreichungsformen von L-Dopa zur Verfügung. Die Präparate unterscheiden sich in erster

Linie in der Wirkdauer. Die intrajejunale Applikation mittels einer Pumpe bleibt Fällen mit extremen Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien vorbehalten. Durch die Pumpe kann ein konstanterer Plasmaspiegel des Wirkstoffs erreicht werden.

Dopaminagonisten sind synthetische Substanzen, die an Dopaminrezeptoren stimulierend wirken. In Deutschland sind 10 Substanzen zugelassen, darunter eine zur transdermalen Anwendung (Rotigotin). Die verschiedenen Dopaminagonisten unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit nicht oder geringfügig (Guttman 1997). Unterschieden wird zwischen den von Mutterkornalkaloiden abgeleiteten Ergot- und den Non-Ergot-Substanzen. Apomorphin wird als einzige Substanz parenteral appliziert und findet in Pumpen oder zur Therapie akinetischer Krisen Verwendung. Aktuelle Leitlinienempfehlungen sehen für Patienten unter 70 Jahren eine initiale Monotherapie mit Non-Ergot-Dopaminagonisten vor (beispielsweise Pramipexol oder Ropinirol). Dies geschieht unter der Vorstellung, Levodopa ein- bzw. für spätere Anwendung aufzusparen und so Dyskinesien zu verhindern oder zu verzögern. Eine Metaanalyse, in die Daten von über 5000 Patienten einbezogen wurden, stützte diese Annahme (Stowe et al. 2008). Nichtsdestotrotz bewirken DA weniger Symptomverbesserung als Levodopa, weshalb meist bereits wenige Jahre nach Therapiebeginn mit DA Levodopa hinzugenommen wird (Baker et al. 2009).

Non-Ergot-Substanzen werden insgesamt bevorzugt, weil die Ergot-Substanzen mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Herzklappenfibrosen behaftet sind (Baker et al. 2009). Weitere Nebenwirkungen der DA sind im Wesentlichen diejenigen von Levodopa. Hinzu kommen eine vermehrte Tagesmüdigkeit, Impulskontrollstörungen, Ödeme und Fibrosen (vornehmlich Ergot-Präparate). Das Auftreten von Nebenwirkungen unter einer Therapie mit DA führt signifikant häufiger zum Absetzen des Medikaments als dies bei Levodopa der Fall ist (Stowe et al. 2008). Da das Nebenwirkungsspektrum der DA insbesondere bei älteren Menschen (biologisches Alter über 70 Jahre) ungünstig ist, wird hier weiterhin eine Initialtherapie mit Levodopa empfohlen. Nur selten führt bei jüngeren Menschen eine Monotherapie mit DA langfristig zur zufriedenstellenden Symptomlinderung, sodass meist zum DA im Verlauf L-Dopa hinzugefügt wird.

COMT-Hemmer blockieren das Enzym Catechol-O-Methyltransferase und verzögern so den Abbau von L-Dopa. MAO-B-Inhibitoren hemmen das Enzym Monoaminooxidase B und verhindern so ebenfalls den Abbau von L-Dopa. Anticholinergika wirken der Sensitivierung gegenüber cholinergen Substanzen entgegen, die aus dem Dopaminmangel entstanden ist. Insbesondere bei tremordominanten Formen sind Anticholinergika bedeutsam. Der Wirkmechanismus der antiviralen Substanz Amantadin ist nicht vollständig geklärt, allerdings führt Amantadin zu einer verstärkten Dopaminausschüttung und stimuliert Dopaminrezeptoren. Außerdem besitzt die Substanz N-Methyl-D-Aspartat (NMDA-) Rezeptor-antagonistische Eigenschaften, was für eine Modulation der Glutamatsekretion in den Basalganglien bedeutsam sein könnte.

Mit einer medikamentösen Therapie wird begonnen, wenn die Krankheit die Lebensqualität, die Aktivitäten des täglichen Lebens oder soziale Fähigkeiten einschränkt. Ein früher Beginn wird empfohlen und scheint nicht nachteilig zu sein (Eggert et al. 2008). Dopaminerge Medikation wird grundsätzlich einschleichend dosiert. Eine moderate Dosis von 300-600mg Levodopa täglich sollte bei Patienten mit korrekter Diagnose eine deutliche Symptomverbesserung bewirken. Nichtansprechen bei Dosen von 1000-1500mg pro Tag sollten zu einer Überprüfung der Diagnose IPS führen.

Insbesondere zu Beginn der Therapie treten häufig Übelkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und bei älteren Menschen Verwirrung, Halluzinationen und Psychosen auf. Wichtigste Nebenwirkung sind aber unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien im ON oder OFF) und nachlassende Wirksamkeit 4-6 Stunden nach Einnahme (engl. „wearing off“) bzw. Wirkfluktuationen im Sinne eines „ON-OFF“, d.h., sehr schnellem Wirkverlust auch unabhängig von der Medikamenteneinnahme oder plötzliche Bewegungsunfähigkeit („freezing“). Nach 4 - 6 Jahren L-Dopa-Therapie leiden über 33 % der Patienten unter diesen Nebenwirkungen (Yahalom et al. 2012). Insbesondere jüngere Patienten entwickeln bei Gabe von L-Dopa rasch motorische Komplikationen: Nach 5 Jahren waren es 50 % der 40 - 59-Jährigen versus 16 % der über 70-Jährigen (Kumar et al. 2005). Vermutlich ist die verminderte Dopamin-Speicherkapazität des Striatums maßgeblich an dem Wirkverlust von L-Dopa beteiligt (Leenders et al. 1986). Lee et al. konnten zeigen, dass die striatalen, transmembranalen Dopamintransporter herunterreguliert werden und die

DOPA-Decarboxylase heraufreguliert wird (Lee et al. 2000). Patienten, die initial mit dem Dopaminagonisten Pramipexol behandelt worden waren, zeigten signifikant weniger motorische Fluktuationen als solche, die inital L-Dopa bekommen hatten (Parkinson Study Group 2000). Allerdings bleibt die kumulative L-Dopa-Dosis unabhängig vom Wirkstoff (L-Dopa oder L-Dopa kombiniert mit Pramipexol) der entscheidende Risikofaktor für diese Nebenwirkungen (Hauser et al. 2006).

Patienten, die trotz maximaler medikamentöser Therapie unter starken Wirkfluktuationen, starkem Tremor oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen leiden, können von einer operativen Therapie profitieren. Die Operation besteht dabei in der Implantation von Elektroden an distinkte Orte nahe der Basalganglien, deren Zweck eine funktionelle Modulation der Aktivität der umliegenden Strukturen ist. Die tiefe Hirnstimulation (THS) hat dabei gegenüber den läsionellen Verfahren den Vorteil, dass sie reversibel ist, die Stimulation ein- und ausgeschaltet sowie moduliert werden kann. Ihre Wirkung entfaltet die THS konstant. So können L-Dopa eingespart und Wirkfluktuationen um bis zu 70 % reduziert werden. Zielort der Stimulation ist meistens der Nucleus subthalamicus, wobei andere Orte wie der Globus pallidus internus alternative Zielpunkte darstellen Die perioperative Letalität liegt zwischen 0,5 und 3 % (Eggert et al. 2008). Die Wirksamkeit der nicht-medikamentösen, nicht-operativen Maßnahmen ist meist weniger gut belegt. Gängige Strategien umfassen Krankengymnastik (Ebersbach et al. 2010), Logopädie wie z.B. das Lee Silverman Voice Treatment (Narayana et al. 2010) oder eine Berücksichtigung pharmakokinetischer Gesichtspunkte wie z.B. die Mahlzeiten-unabhängige Einnahme von L-Dopa.

Entscheidend für die Lebensqualität der Patienten ist neben den genannten Strategien insbesondere die adäquate Behandlung der nicht-motorischen Symptome (siehe Tabelle 1). Besonders häufig sind dabei Nykturie, Fatigue, Sialorrhoe und Miktionsstörungen (Chaudhuri et al. 2011). Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine dopaminerge Therapie auch einige nicht-motorische Symptome positiv beeinflussen kann (Chaudhuri et al. 2011).

1.1.5 Verlauf und Prognose

Nicht-motorische gehen motorischen Symptomen im Krankheitsverlauf voraus. Dazu zählen insbesondere die Hyp- oder Anosmie, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Obstipation und Depressionen (Chaudhuri et al. 2011). 22 - 40 % der Patienten entwickeln nach 6 Jahren motorische Fluktuationen (Alves et al. 2008). 25 - 40 % der Patienten entwickeln im Verlauf eine Demenz. Diese scheint maßgeblich für die verringerte Lebenserwartung von Patienten mit IPS verantwortlich zu sein (de Lau 2006; de Lau 2006). Ferguson et al. identifizierten Faktoren, die mit einer raschen Krankheitsprogression korreliert waren: Dazu gehörten bei der ersten klinischen Vorstellung der Patienten ein Lebensalter über 70 Jahren, das Vorhandensein von Rigor, Bradykinese, Demenz und L-Dopa-Einnahme. Negativ korrelierten die bisherige Krankheitsdauer vor der Vorstellung in der Klinik, männliches Geschlecht und das Vorhandensein von Ruhetremor (Ferguson et al. 2008). Vom Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug die mediane Lebenserwartung in verschiedenen Studien ca. 10-12 Jahre, wobei ein methodologischer Bias berücksichtigt werden sollte, da wenig beeinträchtigte Patienten sich seltener in Spezialambulanzen vorstellen und dort an Studien teilnehmen, aber vermutlich länger leben (Alves et al. 2008; de Lau 2006). Parkinsonpatienten versterben zumeist an Folgen der Immobilisation oder Infektionen (Alves et al. 2008).

1.1.6 Pathophysiologie

Die letzten 100 Jahre waren durch wegweisende neurophysiologische und neuroanatomische Erkenntnisse geprägt. Hierzu zählte die Aufklärung pathologischer Strukturveränderungen ebenso wie die Entwicklung von Theorien über die Funktionsweise des Gehirns.

Lewy-Körperchen und Neurodegeneration

Bis zur Entdeckung intraneuronaler Einschlusskörperchen durch den deutschen Pathologen Friedrich Lewy im Jahr 1912 war die Pathogenese des IPS gänzlich unklar. Heute herrscht Konsens darüber, dass vielen Bewegungsstörungen eine Fehlregulation von Menge, Abbau, Synthese oder Konfiguration verschiedener Proteine zugrunde liegt (Deuschl 2011).
Die Ablagerung von Proteinen „per se“ scheint neurotoxisch zu wirken (Dauer & Przedborski 2003). Die nach ihrem Erstbeschreiber benannten Lewy-Körperchen (engl. Lewy Bodies, LB) sind regelhaft beim IPS zu finden. Es handelt sich um polymorphe, intrazelluläre Einschlusskörperchen mit einem eosinophilen Kern und einem helleren Randsaum. Sie bestehen aus Ansammlungen von α-Synuklein, Ubiquitin und weiteren Proteinen (Inzelberg et al. 2002). Hervorzuheben ist, dass es sich bei LB nicht um eine Alterungserscheinung handelt, sondern immer um einen pathologischen Ablagerungsprozess (Del Tredici et al. 2002). Obwohl LB auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Lewy-Körperchen-Demenz zu finden sind, unterscheiden sich das Ausbreitungsmuster und die betroffenen Zelltypen (Del Tredici et al. 2002). Verschiedene Faktoren wurden für die Entstehung der LB und die Neurodegeneration der Zellen mit LB diskutiert bzw. identifiziert. Viele Publikationen deuten darauf hin, dass die Neurodegeneration einerseits durch die Fehlfaltung von Proteinen, insbesondere des α-Synukleins, andererseits durch eine mitochondriale Dysfunktion und daraus resultierenden oxidativen Stress entsteht (Dauer & Przedborski 2003). Ersteres kann unter anderem durch genetische Faktoren (Polymeropoulos et al. 1997), Umwelteinflüsse oder Alterungsprozesse beeinflusst werden. All dieses kann beispielsweise zur Bildung von stärker aggregierenden Proteinen beitragen oder Schutzmechanismen gegen diese Aggregation abschwächen. Die mitochondriale Dysfunktion hingegen führt möglicherweise zur Vernetzung von

Neurofilamenten durch oxidiertes L-Dopa („oxidativer Stress“) (Montine et al. 1995). Eine Hypothese ist, dass sich LB formieren, um die so entstandenen toxischen Proteine aktiv aus dem Zellstoffwechsel zu entfernen (Dauer & Przedborski 2003).

Die Ulmer Forschergruppe um Braak entwickelten ein Modell zum zeitlichen Verlauf der Ausbreitung der LB im Gehirn. Demzufolge beginnt die pathologische Ablagerung im Riechhirn und motorischen Kernen des Nervus vagus und breitet sich in späteren Stadien über den Hirnstamm bis hin zum sensorischen und motorischen Neokortex aus (Braak & Del Tredici 2010; Del Tredici et al. 2002; Braak et al. 2003). Die Tatsache, dass es sich hierbei um vielfältige Zelltypen und Transmittersysteme handelt, macht den Morbus Parkinson zur Multisystemerkrankung mit motorischen und nicht-motorischen Symptomen (siehe Tabelle 1). Außerdem ermöglicht das Modell die Annahme, dass ein neurotropes Pathogen über Nasen- oder Darmschleimhaut in den Körper gelangt und sich anhand neuronaler Verbindungen auf dem oben beschriebenen Weg ausbreitet (Lee et al. 2000; Braak & Del Tredici 2010; Reichmann 2011).

Das motorische System

Motorik funktioniert durch ein komplexes Wechselspiel von kortikalen Arealen, Basalganglien, Thalamus, Rückenmark, Kleinhirn und weiteren Strukturen. Für das Verständnis der Pathophysiologie des IPS spielen insbesondere Basalganglien, Thalamus und Kortex eine Rolle, weil deren Verbindung durch den Dopaminmangel in der Substantia nigra massiv gestört ist.

Die kortikalen motorischen Areale finden sich im Frontallappen und dort insbesondere um den Gyrus praecentralis. Hier liegt der primär motorische Kortex (M1, Brodmann Area 4). Er ist somatotop gegliedert und dient der Bewegungsausführung. Ventrolateral davon befindet sich der Prämotorkortex (PM, Brodmann Area 6 und 8). Dieser wird wiederum in einen ventralen (vPM) und dorsalen (dPM) Anteil gegliedert. Der PM bereitet extern getriggerte Bewegungen vor. Dem ventralen Anteil werden Aufgaben in der Integration visueller Reize in die Bewegungsvorbereitung einer Hand-Objekt-Interaktion zugesprochen, der dorsale Anteil wird aktiviert, wenn es gilt, räumliche oder symbolische Hinweise in eine

motorische Reaktion umzusetzen (Alves et al. 2008; Bäumer, Schippling, et al. 2009b; Suppa et al. 2010).

Ventromedial von M1 befindet sich das supplementärmotorische Areal (SMA). Es dient dem Erlernen und Abrufen komplexer, automatisierter Handlungsabläufe. Über dem SMA lässt sich daher bereits vor Bewegungsbeginn Aktivität nachweisen („Bereitschaftspotential“) (Shibasaki 2012).

Wie bereits erwähnt, ist M1 die wesentliche Ausgangsstruktur der vielfältig verfeinerten Bewegungsplanungen. Dies geschieht über eine Depolarisation der Motoneurone, deren Axone gekreuzt in das Rückenmark ziehen und zu den motorischen Hirnnervenkernen projizieren. Im Rückenmark erfolgt die Umschaltung auf die motorische Vorderhornzelle, deren Axone an den motorischen Endplatten der Muskulatur enden und so zur Muskelkontraktion führen.

Die Basalganglienschleife

Die im Marklager liegenden Basalganglien umfassen Striatum (bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen) und Globus pallidus. Funktionell werden Nucleus subthalamicus und Substantia nigra hinzugezählt. Die Funktion dieser Strukturen liegt in der Modulation und „Fokussierung“ des Gehirns auf eine Handlung (Wichmann et al. 2011). Basalganglien und Kortex sind in mehreren, funktionellen, parallelen Rückkopplungsschleifen organisiert (Albin et al. 1989; DeLong 1990). Dazu zählt eine okulo-motorische Schleife, die Augenbewegungen fein abstimmt, sowie eine limbische und präfrontale Schleife. Für Bewegungen ist die motorische Schleife von essentieller Bedeutung, deren Ziel ein Einwirken auf SMA und präfrontalen Kortex (PFC) ist.

Wie aus Abbildung 1 deutlich wird, erhält das Striatum exzitatorische, glutamaterge Einflüsse von kortikalen Arealen. Aber auch die Substantia nigra wirkt durch dopaminerge Neurone in Abhängigkeit vom striatalen Dopaminrezeptor teils exzitatorisch (D1-Rezeptor), teils inhibitorisch (D2-Rezeptor) auf das dorsale Striatum („nigrostriatale Projektion“).

Räumlich und funktionell sind die Basalganglien eng mit dem Thalamus verbunden, der, nachdem er die afferenten Informationen von Basalganglien verarbeitet hat, zurück zum Kortex projiziert. Hier ist es vornehmlich der Globus pallidus internus (GPi), der mittels γ-Amino-Buttersäure (GABA) einen hemmenden Einfluss auf den Thalamus ausübt. Der Thalamus und Kortex sind über thalamokortikale Projektionen verbunden, die durch Glutamat exzitatorisch wirken.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die Vermutung geäußert, dass viele Bewegungsstörungen ihren Ursprung in einer Störung der Funktion der Basalganglien haben (Forno 1996). Sieben Jahre nach Lewys Entdeckung konnte Konstantin Tretiakoff 1919 zeigen, dass der substanzielle Verlust dopaminerger Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra (SN) des Mittelhirns eine entscheidende Rolle für die Pathogenese der motorischen Symptome des IPS spielt. Da die SN relativ weit entfernt von den Basalganglien liegt, wurde ihre Relevanz für die Entstehung des IPS zunächst angezweifelt (Forno 1996). Erst in den 1960er Jahren wurde die Verbindung von SN und Striatum im Zuge der Entdeckung des Dopamins als Neurotransmitter beschrieben (Ehringer & Hornykiewicz 1960).

In den 1980er Jahren wurden Modelle entwickelt, die die Grundlage verschiedener Bewegungsstörungen in der Dysbalance der Hemmungs- und Erregungswirkung der Einzelkomponenten der Basalganglienschleife postulierten (Penney & Young 1986; DeLong 1990; Alexander & Crutcher 1990).Vom Striatum ausgehend existieren demnach zwei Wege, eingehende Information aus der Substantia nigra zu verarbeiten: Der sogenannte direkte Weg, der eher bewegungsfördernd wirkt, sowie der indirekte, der Bewegung eher hemmt.

Beim IPS führt der Dopaminmangel zu einer Wirkungsreduktion des direkten und Wirkungsverstärkung des indirekten Weges, wobei sich beides in einer Enthemmung des GPi und einer Hemmung des Thalamus auswirkt. Letztlich resultiert daraus eine Hemmung des Kortex und seiner kortikospinalen Bahnen.

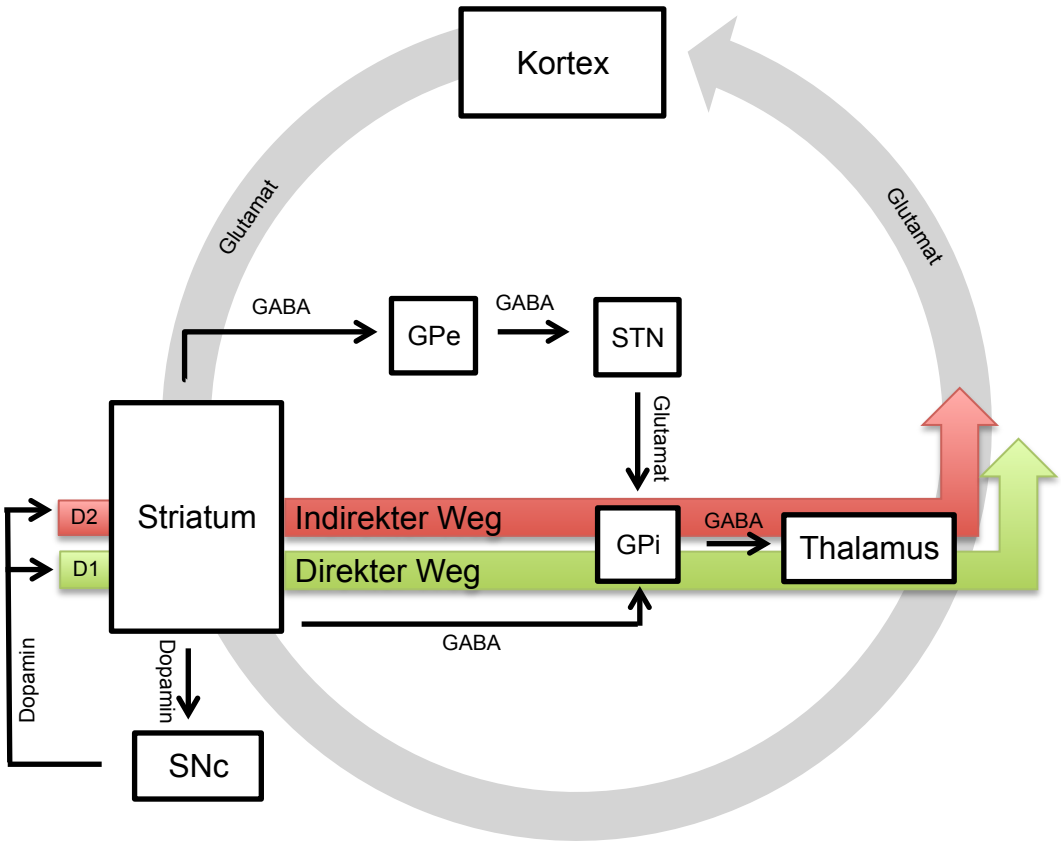

Abbildung 1: Schematische Darstellung der motorischen Basalganglienschleife (modifiziert nach (Albin et al. 1989)*). SNc = Substantia nigra, pars compacta; GPe = Globus pallidus, pars externa; GPi = Globus pallidus, pars interna; grüner Pfeil = Der D1-Rezeptor-vermittelte, „direkte" Weg wirkt letztlich bewegungsfördernd auf den Kortex; roter Pfeil = Der D2-Rezeptor-vermittelte, „indirekte" Weg wirkt letztlich bewegungshemmend auf den Kortex.*

1.1.7 Beteiligung kortikaler Areale beim Morbus Parkinson

Die im vorherigen Abschnitt beschriebene Beteiligung der thalamokortikalen Projektion lässt den Schluss zu, dass auch kortikale Areale beim IPS in ihrer Funktion indirekt beeinträchtigt sind. Hinzu kommt die Ausbreitung der neurodegenerativen Veränderungen auch auf den Kortex (Braak-Hypothese, siehe Seite 13).

Die Stoffwechselaktivität des Kortex und ihre charakteristischen Veränderungen beim IPS wurden in den letzten Jahren auch durch funktionelle Bildgebung genauer untersucht. Problematisch war hier zum einen die Beobachtung, dass sich diese Aktivität in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium gegensätzlich verhalten kann. Zum anderen konnte gerade bei Patienten in einem späteren Krankheitsstadium, die zumeist langjährig Anti-Parkinson-Medikation eingenommen hatten, nicht zwischen Kompensationsstrategie und Pathophysiologie differenziert werden. Eine weitere Limitation dieser Studien bestand in ihrem Unvermögen, zwischen afferenter oder lokaler, exzitatorisch oder inhibitorisch wirkender Aktivitätssteigerung des jeweiligen Areals zu unterscheiden (Lefaucheur 2005).

Studien mittels transkranieller Magnetstimulation schließen diese Lücke und haben viele Erkenntnisse zur Erregbarkeit und Konnektivität verschiedener kortikaler Areale beim IPS erbracht. Auf diese Methode und die mit ihr gewonnenen Erkenntnisse wird im Folgenden näher eingegangen.

1.2 Transkranielle Magnetstimulation

1.2.1 Historie der Magnetstimulation

Bis in das 19. Jahrhundert wurde das Gehirn für elektrisch nicht erregbar gehalten. Diese Annahme wurde 1870 von Fritsch und Hitzig durch Untersuchungen mit Gleichstrom am Kortex widerlegt. Die daraufhin in den folgenden Jahrzehnten durchgeführten Untersuchungen erfolgten bis in die 1950er Jahre vornehmlich tierexperimentell mit direkten Reizströmen am offengelegten Kortex. Die Möglichkeit, auf diese Weise experimentell bestimmte Hirnregionen zu erregen und die dadurch induzierten Ereignisse zu beobachten, erbrachte wertvolle Informationen über viele neurophysiologische und -anatomische Charakteristika. Dazu zählte die Entdeckung, dass ein- und ausgehenden Informationen von Gehirn bzw. Körper jeweils kontralateral verarbeitet werden, ebenso wie die D- und I-Welle (s.u.), die somatotope Organisation des Kortex und der Homunculus (Hess 2007).

Erst einige Weiterentwicklungen ermöglichten jedoch, dass kortikale Stimulation zu einer Routinemethode jenseits der Grundlagenforschung wurde:

1954 wurden erstmals motorische Reaktionen auf Reizung mit bipolaren Elektroden durch die intakte Kalotte hindurch beschrieben (Gualtierotti und Paterson, in (Hess 2007)). Problematisch war hierbei die für die Hirnerregung notwendige Stromstärke. Durch die starken Reize wurden zwangsläufig die Nozizeptoren der Kopfhaut überschwellig erregt, was die Anwendung sehr schmerzhaft machte.

Merton und Morton entwickelten 1980 die transkranielle elektrische Stimulation, TES (Merton & Morton 1980). Dieses Verfahren war zwar ähnlich schmerzhaft, bot aber den Vorteil, mithilfe sehr kurzer Reize hoher Spannung die bis dahin unklare Latenzverzögerung des Reizes von der Schädeloberfläche bis zum Kortex auf das Niveau der direkten (intraoperativen) Kortexstimulation zu senken. Insbesondere der motorische Kortex war Gegenstand der Untersuchungen. So konnten erstmals relativ genau zentralmotorische Leitungszeiten bestimmt werden. Veränderungen dieser Zeiten bei einigen neurologischen Erkrankungen wurden in der Folge beschrieben.

Bereits fünf Jahre später stellte Barker eine Lösung vor (Barker et al. 1985), die die Vorteile der non-invasiven Methode von Merton und Morton bot, jedoch außerdem schmerzfrei war: Die transkranielle Magnetstimulation, wie sie im Prinzip bis heute Anwendung findet. Diese Methode nutzt die 1831 von Faraday entdeckte elektromagnetische Induktion. In diesem Fall bedeutet dies, dass in einer Kupferspule ein Magnetfeld erzeugt wird, das wiederum Stromfluss induziert, sobald es auf leitendes Material wie den Kortex trifft.

Hirnerregbarkeit durch wechselnde Magnetfelder war bereits 1896 von dem französischen Arzt und Physiker Jacques-Arsène d'Arsonval in Form von visuellen Phänomenen beschrieben worden (Geddes 1991). In den 1960er Jahren waren bereits Magnetstimulatoren gebaut worden, die Muskelkontraktionen provozieren konnten, jedoch bestand ein technisches Problem in der Beseitigung von Nachschwingungen des sich abbauenden Magnetfeldes, was eine Ableitung des Muskelpotentials aufgrund von Artefakten unmöglich machte. Grundlage für den Erfolg von Barker war also auch die Arbeit von Polson 1982, der einen Stimulator ohne Nachschwingungen konstruierte (in (Hess 2007)).

Seither wurde die Methode beibehalten und die technischen Komponenten wie z.B. die Spulen und Stimulatoren für ihre vielfältigen Anwendungen optimiert.

Heute findet die Magnetstimulation Anwendung in der klinischen Routinediagnostik und Grundlagenforschung. Ausgehend von der Charakterisierung der kortikomotorischen Bahnen erweiterte sich die Anwendung auf andere Gebiete wie den sensorischen oder visuellen Kortex. Durch die Entwicklung der repetitiven TMS (rTMS) eröffnete sich die Möglichkeit, eine über die Applikation hinausgehende Hemmung oder Bahnung der Hirnerregbarkeit zu erzeugen, was sowohl von wissenschaftlichem als auch von therapeutischem Interesse ist.

1.2.2 Technik der transkraniellen Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation ermöglicht nicht-invasiv die Beurteilung der kortikalen Erregbarkeit und der funktionellen Verbindungen ihrer motorischen Areale. Sie ist heute eine etablierte Methode, die sowohl für wissenschaftliche Fragestellungen als auch in der klinisch-neurophysiologischen Routinediagnostik Anwendung findet. Eine Erregung neuronaler Strukturen kann sowohl transkraniell bzw. kortikal als auch spinal oder peripher erfolgen. Seit ihrer Einführung 1985 durch Barker wurden zahlreiche Größen beschrieben, die mittels Magnetstimulation gemessen werden können (Barker et al. 1985). Dazu zählen beispielsweise neurophysiologische Kenndaten wie die zentralmotorische Leitungszeit oder TMS-induzierte Ereignisse, deren Veränderung Auskunft über die kortikale Exzitabilität und Konnektivität gibt. Besonderer Vorteil der Methode ist, dass sie - im Gegensatz zu ihren Vorläufermethoden - schmerzfrei und berührungslos Nervenzellen zu depolarisieren vermag. Im Folgenden werden die physikalischen Grundlagen und die Wirkungsweise der TMS erklärt (Weyh & Siebner 2007; Wassermann et al. 2008):

Die TMS basiert auf dem von Faraday 1831 entdeckten Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Eine Kupferspule, durch die ein Strom fließt, erzeugt ein senkrecht zum elektrischen Feld ausgerichtetes magnetisches Feld. Wechselstrom erzeugt dabei ein wechselndes Magnetfeld. Trifft dieses Magnetfeld auf einen Leiter wie den Kortex, erzeugt es hier ein elektrisches Feld. Die Wechselrate des Magnetfeldes ist dabei proportional zur elektrischen Feldstärke.

Ein Magnetstimutor besteht vereinfacht aus einem Schaltkreis, der einen Kondensator, eine Spule und einen Schalter enthält. Zunächst wird der Kondensator aufgeladen. Wird der Stromkreis geschlossen, überträgt der geladene Kondensator seine Energie auf die Spule, durch die daraufhin durch den oben genannten Induktionsmechanismus kortikale Depolarisationen ermöglicht werden (Epstein 2008a).

Je nach Stimulatortyp fließt die Energie zurück in den Kondensator (biphasisch) und lädt diesen wieder auf oder der Stimulator wird entladen (monophasisch). Aufgrund dieser unterschiedlichen Konfiguration eines solchen Zyklus tragen beim biphasischen Zyklus drei Zeitpunkte maximaler Spannung zum induzierten Effekt bei, wohingegen eine monophasische Stimulation nur zu Zyklusbeginn eine derartig hohe Spannung erzeugt, die eine Depolarisation hervorrufen kann. Die I- und D-Wellenantwort (siehe S. 21) unterscheidet sich bei diesen Stimulationsarten, wobei es unterschiedliche Hypothesen zur Erklärung dieser Beobachtung gibt. Eine Hypothese besagt, dass eventuell unterschiedliche Interneuronenpopulationen durch die Stimulationsarten erregt werden, eine andere postuliert, dass die Interneurone an unterschiedlicher Stelle gereizt werden (Riehl 2008).

Die Stimulationsstärke wird in Relation zur gerätespezifischen, maximalen Entladespannung eingestellt. Die Bedeutung der Stromflussrichtung zeigt sich am Beispiel der Ruhemotorschwelle (siehe S. 38), die bei einem Stromfluss von posterior nach anterior am niedrigsten ist. Vermutlich ist die Ausrichtung der Pyramidenzellen und ihrer Axone im Motorkortex dafür verantwortlich (Sommer & Paulus 2008).

Depolarisationen von Nervenzellen entstehen, wenn an ihrem Axon eine Ladungsdifferenz besteht. Diese führt zur Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle. Durch die elektrisch isolierende Myelinschicht der Axone wandert die Depolarisation nicht kontinuierlich, sondern saltatorisch. Dies erhöht die Geschwindigkeit der Nervenleitung stark. In bestimmten Abständen finden sich immer wieder Natriumkanäle, die sich spannungsgesteuert öffnen und die Ladungsdifferenz aufrechterhalten, bis die Depolarisation an der Synapse angekommen ist. Dort erfüllen Neurotransmitter, die von der Präsynapse freigesetzt werden, an Rezeptoren der Postsynapse spezifische Aufgaben in der Signaltransduktion.

Nur ein ausreichender Gradient der elektrischen Feldstärke kann eine Depolarisation eines Neurons hervorrufen. Daher sind solche Neurone, die senkrecht zur Kortexoberfläche und damit zum isoelektrischen Feld verlaufen, quasi nicht zu depolarisieren. Dies trifft auf die Pyramidenbahnzellen zu. Die TMS vermag horizontal verlaufende Interneurone zu depolarisieren, die wiederum indirekt die Pyramidenbahnzellen erregen (als indirekte I-Wellen messbar), wohingegen die TES die Pyramidenbahnzellen direkt depolarisiert (als direkte D-Wellen ableitbar) (Wolters et al. 2008).

Es stehen verschiedene Spulen zur Verfügung. Rundspulen erzeugen ein Magnetfeld, das unterhalb ihres Zentrums am stärksten ist. Der induzierte Strom verläuft gegensinnig zur Flussrichtung in der Spule und ist unter dem Spulenaußenrand am größten. Die Eindringtiefe des Magnetfeldes ist bei diesem Spulentyp am besten. Wegen seiner geringen Fokalität wird dieser Spulentyp eher klinisch verwendet.

Für wissenschaftliche Fragestellungen werden zumeist achtförmige Spulen verwendet. Hier sind zwei Rundspulen nebeneinander angeordnet, die sich an einem Punkt berühren. Die Stromflussrichtung ist jeweils auf den Berührungspunkt der Spulen ausgerichtet, sodass der Strom hier nahezu rechtwinklig in Bezug auf die Längsachse der Doppelspule fließt. Bei der achtförmigen Spule fließt der induzierte Strom parallel zum Strom entlang der Spulenverbindung, allerdings in gegensinniger Richtung. Vorteil ist, dass das Maximum der Magnetfeldstärke an diesem Berührungspunkt liegt und damit fokal ist. Der Nachteil ist die geringere Eindringtiefe des Magnetfeldes, die durch den geringeren Rundspulendurchmesser bedingt ist. Bei üblichen Stimulationsstärken ist das Magnetfeld, das jeweils unter den Rundspulen entsteht, zu vernachlässigen. Ab einer Stimulationsintensität von 150 % der motorischen Ruheschwelle muss jedoch mit einem Einfluss auf die Ausrichtung des Magnetfeldes gerechnet werden (Epstein 2008b).

1.3 TMS und Morbus Parkinson

1.3.1 Exzitabilität des motorischen Kortex beim IPS

Die Erregbarkeit des Kortex („intrakortikale oder kortiko-kortikale Exzitabilität“) wird gebildet aus der Summe von hemmenden und bahnenden Einflüssen, denen er unterliegt (Cantello et al. 2002). Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, diese Erregbarkeit mit TMS-Einzel- oder Doppelpulsprotokollen zu untersuchen. Folgende Verfahren wurden seit den 1980er Jahren entwickelt:

1.3.1.1 Die kortikokortikale Inhibition

Kujirai stellte 1993 (Kujirai et al. 1993) dieses Doppelpuls-Paradigma (engl. Paired Pulse Paradigm, PP) vor. Zwei Stimuli unterschiedlicher Intensität werden durch dieselbe Spule dargeboten. Das Zeitintervall zwischen diesen Stimuli (Interstimulusintervall, ISI) ist variabel. Ursprünglich wurde für den ersten, sogenannten „konditionierenden“ Stimulus (engl. Conditioning stimulus, CS) eine Intensität von 80 % der Ruhemotorschwelle (engl. Resting Motor Threshold, RMT) gewählt, für den zweiten, „eigentlichen“ Teststimulus (TS) diejenige Intensität, die ein motorisch bzw. magnetisch evoziertes Potential (MEP) von etwa 1 mV Größe hervorruft. Während beim Gesunden kurze ISI zwischen 1 - 6 ms eine Verkleinerung der MEP-Amplitude um maximal 10 - 30 % (intrakortikale Hemmung, engl. Intracortical Inhibition, ICI) bewirken, wirken ISI von 8 - 30 ms (Intrakortikale Bahnung, engl. Intracortical Facilitation, ICF) um maximal 120 - 200 % vergrößernd (Bareš et al. 2003). Ein CS mit kurzem Abstand (engl. Short-Interval Cortical Inhibition, SICI) hemmt also den motorischen Output, ein länger zurückliegender CS (Long-Interval Cortical Inhibition, LICI) fördert ihn. Man vermutet, dass je nach ISI jeweils andere

Interneuronpopulationen aktiviert werden, was zu den gegensätzlichen Wirkungen führt. Für die ICI scheinen $GABA_A$-Rezeptoren eine Rolle zu spielen (Sanger et al. 2001). Die Hemmung bei sehr kurzen ISI (1ms) beruht vermutlich auf axonaler Refraktarität, wohingegen längere ISI Inhibitionsprozesse widerspiegeln. Die ICF beruht sowohl auf kortikalen als auch spinalen Veränderungen (Berardelli et al. 2008).

Die Tokioter Arbeitsgruppe um Hanajima konnte 1996 einen Zusammenhang zwischen einem verminderten zerebralen Blutfluss in den Basalganglien und Reduktion der ICI feststellen und damit eine Bildgebungsstudie mit TMS vereinen (Hanajima et al. 1996). Damit war ein Einfluss der Basalganglienpathologie auf die kortikale Exzitabilität gesichert.

Mithilfe von TMS-Einzel- und Doppelpulsprotokollen fanden Ridding et al. 1995 (Ridding et al. 1995) heraus, dass der Motorkortex beim IPS weniger intrakortikale Inhibition zeigte. In dieser Studie und weiteren wurde gezeigt, dass dopaminerge Medikation die Inhibition bei kurzen ISI wieder normalisieren konnte (Deuschl 2011; de Lau 2006; Strafella et al. 2000; Alves et al. 2008; Bareš et al. 2003). Die zunächst als ungestört angesehene intrakortikale Fazilitierung bei längeren ISI konnte anhand von „L-Dopa-nativen“ Patienten als ebenfalls vermindert bestätigt werden (Dauer & Przedborski 2003; Ridding et al. 1995; Bareš et al. 2003).

In Anbetracht der Heterogenität der Studien in Bezug auf Patientengruppen, Krankheitsstadien, Medikationen und verwendeten Paradigmen überraschen die relativ einheitlichen Ergebnisse zur Veränderung der ICI beim IPS. Trotzdem konnte bisher keine Korrelation dieses Parameters zum Schweregrad bestimmter Symptome gefunden werden (Berardelli et al. 2008), weshalb das Phänomen der verminderten intrakortikalen Inhibition vermutlich eine untergeordnete Rolle in der Pathophysiologie des IPS spielt.

1.3.1.2 Die kortikale Innervationsstille

Ist der CS kein vorgeschalteter Magnetimpuls, sondern eine tonische Willkürkontraktion des kontralateralen Zielmuskels, bewirkt ein über M1 applizierter TS eine kurzfristige Abnahme der EMG-Aktivität. Dies wird als postexzitatorische, kortikale Innervationsstille (engl. cortical Silent Period, cSP) bezeichnet.

Unter der cSP versteht man das Phänomen, dass eine kortikale oder periphere Nervenreizung eine kontralaterale Muskelkontraktion kurzfristig zu unterbrechen oder abzuschwächen vermag. Die Innervationsstille wurde als Reflexantwort erstmals 1934 von Hoffmann beschrieben. 1951 beschrieb Merton eine spinale Innervationsstille von ca. 40 - 50 ms Dauer als Antwort auf eine periphere Nervenstimulation (Del Tredici et al. 2002; Merton 1951). Nach Einführung der kortikalen Stimulationsmethoden konnten Marsden et al. 1983 als erste zeigen, dass die kortikale elektrische Stimulation nicht nur ein MEP, sondern auch eine Innervationsstille von bis zu 300 ms verursachte. Mittels der von Barker 1985 vorgestellten TMS wurde 1987 erstmals von Calancie et al. die kortikale Innervationsstille beschrieben (Polymeropoulos et al. 1997; Del Tredici et al. 2002; Barker et al. 1985; Dauer & Przedborski 2003; Calancie et al. 1987).

Zur Messung der cSP wird ein einzelner Magnetstimulus über M1 appliziert, während der kontralaterale Musculus dorsalis interosseus I (engl. First Dorsal Interosseus, FDI) mit einer an der Maximalkraft dieses Muskels bemessenen Stärke isometrisch kontrahiert ist. Messbare Größen sind die Dauer der cSP, die Fläche unterhalb der Kurve während der cSP, die Größe des MEP sowie diejenige minimale Stimulusintensität, durch die eine cSP auslösbar ist. Die cSP-Dauer verhält sich nahezu linear zur Stimulusintensität. Die Stärke der Muskelkontraktion hingegen hat keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer der cSP. Die cSP-Dauer ist in kleinen Handmuskeln mit bis zu 300 ms am längsten und in Bein- und Rumpfmuskulatur mit bis zu 100 ms deutlich kürzer (Montine et al. 1995; Orth & Benecke 2007). Zur Abhängigkeit der cSP-Dauer von der Händigkeit gibt es widersprüchliche Ergebnisse, insgesamt ist die mit weniger als 10 ms angegebene Seitendifferenz bei Gesunden als gering anzusehen. Die gemessene cSP-Dauer eines Probanden variiert um weniger als 10 % .

Die cSP-Dauer verschiedener Gesunder unterscheidet sich jedoch mit 20 bis 35 % erheblich (Dauer & Przedborski 2003; Orth & Rothwell 2004).

Wegen dieser Eigenschaften ist die cSP-Dauer ein geeigneter Parameter, um Erkrankungen zu untersuchen, die sich asymmetrisch manifestieren. Langzeituntersuchungen sind wegen der individuell geringen Streubreite ebenfalls gut möglich.

Ein unterschwelliger konditionierender Stimulus bewirkt eine deutliche Verkleinerung der MEP-Größe, wohingegen die cSP-Dauer kaum abnimmt. Daraus wurde gefolgert, dass unterschiedliche Mechanismen für MEP-Amplitude und cSP-Dauer verantwortlich seien.

Verschiedene Mechanismen auf spinaler und kortikaler Ebene spielen eine Rolle für die Enstehung der cSP. Dabei beeinflussen auch spinale inhibitorische Effekte die ersten 50 ms der cSP. Die kortikale Inhibition gilt aber als entscheidender Faktor (Chen et al. 1999).
Es wird angenommen, dass die Aktivierung von $GABA_B$-Rezeptoren die Silent Period hervorruft. Eine andere Hypothese besagt, dass die cSP eine Unterbrechung der Aktivität jener Bahnsysteme widerspiegelt, die den primär motorischen Kortex zur Willkürbewegung anregen (Tergau et al. 1999). Dafür spricht auch die deutliche Abhängigkeit der cSP von der exakten Aufgabenstellung und Aufmerksamkeit des Probanden (Mathis et al. 1998).

Zahlreiche Arbeiten belegen, dass die cSP bei Morbus Parkinson verkürzt ist, insbesondere auf der klinisch stärker betroffenen Seite (Cantello et al. 1991; Priori et al. 1994; Berardelli et al. 1996). Diese Beobachtung wurde auf eine Unteraktivität von Bahnen, die vom Thalamus zum motorischen Kortex ziehen, zurückgeführt. Da diese thalamokortikale Projektion normalerweise hemmende kortikale Interneurone anregt, fällt diese kortikale Hemmung also weg. Verschiedene experimentelle bzw. therapeutische Verfahren konnten diese verkürzte Silent Period wieder verlängern, dazu zählten eine Pallidotomie oder eine dopaminerge Medikation. Allerdings korrelierte dies nicht immer bzw. teilweise invers mit der klinischen Verbesserung: Eine Stimulation des Nucleus subthalamicus änderte nichts an der cSP-Dauer, verbesserte aber die klinische Symptomatik, wohingegen eine rTMS über dem dPM die cSP-Dauer normalisierte, aber nicht symptomverbessernd wirkte
(Bäumer, Hidding, et al. 2009a).

Auch hier stellt sich die Frage, ob es sich bei diesen Veränderungen um pathophysiologische Krankheitsmerkmale oder Kompensationsstrategien handelt. Wahrscheinlich ist die Verkürzung der cSP beim IPS Ausdruck der mangelnden Aktivierung inhibitorischer Interneuronnetzwerke, wie es vermutlich auch beim PP-Paradigma (s.o.) der Fall ist (Berardelli et al. 1996). Die typische Bradykinese könnte damit in Zusammenhang stehen.

1.3.2 Konnektivität der motorischen Kortexareale beim IPS

Neben der veränderten intrakortikalen Erregbarkeit sind auch die Interaktionen verschiedener (motorischer) Kortexareale Gegenstand der motorischen Systemforschung. Die TMS findet auch hier breite Anwendung, indem der CS über einem, der TS über einem anderen Kortexareal (hier: M1) appliziert wird und so die Auswirkungen einer heterotopen Voraktivierung auf den M1 charakterisiert werden können.

Unterschieden wird zwischen anatomischer, funktioneller und effektiver Konnektivität (Wahl et al. 2007). Anatomisch sind Assoziationsfasern das Korrelat ipsilateraler, kortikaler Verbindungen. Kommissurenfasern verbinden homologe und nicht-homologe Kortexareale beider Hemisphären. Sie ziehen insbesondere durch den Balken (lat. Corpus callosum) und die vordere Komissur (lat. Comissura anterior). Gemeinsam mit ab- und aufsteigenden Bahnen zu bzw. von subkortikalen Strukturen bilden diese Fasern das Marklager des Großhirns. Funktionelle Konnektivität ist definiert als zeitlich korreliertes Auftreten von neurophysiologischen Ereignissen in verschiedenen Hirnarealen (Friston et al. 1993). Sie kann gut mittels funktioneller Bildgebung (PET, fMRT) oder TMS untersucht werden. Effektive Konnektivität beschreibt den Einfluss eines Areals auf ein anderes. Sie kann beispielsweise mithilfe der rTMS untersucht werden, durch die kortikale Areale gezielt vorübergehend deaktiviert werden (Wahl et al. 2007).

Von mehreren Arbeitsgruppen wurde dabei insbesondere (i) das Zusammenspiel homologer Areale (M1) beider Hemisphären und (ii) das Zusammenspiel von ipsilateralem Prämotorkortex und M1 untersucht:

1.3.2.1 Transkallosale Konnektivität

Von Ferbert et al. wurde 1992 eine Methode zur Untersuchung der interhemisphärischen Konnektivität vorgestellt (Ferbert et al. 1992). Hier werden zwei Spulen verwendet, wobei der CS über dem einen M1, der TS über dem anderen M1 appliziert wird. Bei ISI zwischen 6 und 50 ms bewirkt das Vorhandensein des CS eine Verringerung der MEP-Amplitude im Zielmuskel der TS-Hemisphäre (Chen et al. 2003). Dies Phänomen nannten Ferbert et al. Interhemisphärische Inhibition (IHI). CS- und TS-Intensität sind dabei überschwellig, das Verhältnis ihrer Intensitäten beeinflusst die IHI.

Die IHI ist keineswegs statisch, sondern nur eine Ausprägung der Modulation kortikaler Aktivität. Ebenso ist eine interhemisphärische Fazilitierung beschrieben worden, die im Bedarfsfall eine zusätzliche Aktivierung des Motorkortex durch das gleiche Areal der Gegenseite bewirkt (Albin et al. 1989; Wahl et al. 2007; Hanajima et al. 2001). Die IHI gilt als vornehmlich transkallosal-vermitteltes Phänomen (Forno 1996; Meyer et al. 1995). Diese transkallosale Konnektivität ist bei verschiedenen Krankheiten verändert und wird mit motorischen Symptomen in Verbindung gebracht: Hübers et al. konnten zeigen, dass eine herabgesetzte IHI mit dem Vorliegen von kontralateral unwillkürlichen, spiegelbildlichen Bewegungen (Spiegelbewegungen, engl. Mirror movements, MM), wie sie beispielsweise beim IPS auftreten können, invers korreliert (Forno 1996; Huebers et al. 2008). MM gelten ebenfalls als kortikal-vermitteltes Phänomen (Ehringer & Hornykiewicz 1960; Li et al. 2007; Cincotta et al. 2006). Im Gegensatz dazu verschlechtert die IHI von der nicht-betroffenen zur betroffenen Hemisphäre die Parese bei Schlaganfallpatienten (Murase et al. 2004). Neben den transkallosalen Verbindungen scheinen für die IHI auch andere Faserverbindungen eine Rolle zu spielen (Gerloff et al. 1998). So unterdrücken SMA und dPM beim Gesunden ebenfalls kontralateralen Motoroutput (Cincotta et al. 2006). Beim IPS fehlt möglicherweise eine Aktivierung dieser MM-verhindernden Areale durch die Basalganglien (Cincotta et al. 2006).

Ferbert et al. beschrieben unter anderem, dass eine tonische Aktivierung des Zielmuskels vom CS-M1 zu einer Verstärkung der IHI führte. Diese Beobachtung könnte die funktionelle Bedeutung der IHI erklären: Bei einer kortikal initiierten Willkürbewegung eines Muskels

wird die Aktivierung der Gegenseite aktiv gehemmt. Kortikaler motorischer Output ist also spinalwärts und interhemisphärisch ausgerichtet (Avanzino et al. 2007).

Parkinsonpatienten zeigen bei kurzen ISI weniger IHI als gesunde Kontrollprobanden (Ridding et al. 1995). Beim Vergleich von Patienten mit und ohne MM konnte allerdings gezeigt werden, dass diejenigen ohne MM eine auch gegenüber Gesunden erhöhte IHI aufwiesen. Dies könnte eine kompensatorische Hochregulation der inhibitorischen Aktivität darstellen, die die MM verhindert (Li et al. 2007).

Um die transkallosale Konnektivität mit TMS zu untersuchen, kann neben der IHI auch das Paradigma der ipsilateralen Innervationsstille (engl. ipsilateral Silent Period, iSP) verwendet werden (Meyer et al. 1995). Hier wird ein Einzelpuls ipsilateral zu einem tonisch voraktivierten Muskel appliziert. Bei Gesunden kann ca. 30 - 35 ms nach dem Stimulus eine Suppression der EMG-Aktivität (Innervationsstille) für ca. 35 ms im EMG beobachtet werden. Ist die transkallosale Konnektivität verändert, schlägt sich dies in einer Verzögerung, Verkürzung oder Fehlen dieser Innervationsstille nieder. Die iSP-Dauer und -Latenz sind bei Patienten mit IPS normal (Li et al. 2007), bei anderen Parkinsonsyndromen verändert oder nicht vorhanden (Wolters et al. 2004). Vermutlich findet die der iSP zugrundeliegende Inhibition auf kortikaler Ebene statt, allerdings könnten auch subkortikale Strukturen beteiligt sein (Ferbert et al. 1992; Daskalakis et al. 2002; Gerloff et al. 1998).

Konkordanz oder Diskordanz der Veränderungen dieser vielfältigen TMS-Parameter lassen Rückschlüsse auf ihre Zusammengehörigkeit zu funktionellen Systemen zu. Diese Analysen lieferten wichtige Informationen zur Differenzierung von Interneuronpopulationen, die für die jeweiligen Effekte verantwortlich sind. In Anbetracht der Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten von ISI, Stimulusintensitäten und Protokollen ist jedoch Vorsicht bei deren Interpretation geboten (Chen 2004). Chen et al. vertreten die Meinung, dass die IHI bei langen ISI (40 ms) durch ähnliche Mechanismen wie die iSP vermittelt wird, wohingegen für die IHI bei kurzen ISI (8 ms) eigenständige Mechanismen verantwortlich sind (Chen et al. 2003). IHI und PP-Inhibition bei langen ISI (50 - 200 ms) könnten ebenfalls auf den selben Mechanismen basieren (Chen 2004).

1.3.2.2 Konnektivität von dorsalem Prämotorkortex und primärem Motorkortex

Ein erstes TMS-Paradigma zur Charakterisierung der funktionellen Konnektivität von dPM und M1 wurde 2001 von Civardi et al. beschrieben (Civardi et al. 2001). Bei diesem Doppelpulsprotokoll werden ein konditionierender Stimulus über dem dorsalen Prämotorkortex und der Testpuls über dem primären Motorkortex appliziert. Die ISI variieren dabei von 2 - 15 ms. Die Veränderung der Größe des MEP in Abhängigkeit von Intensität und Zeitabstand des konditionierenden Stimulus gibt Auskunft über den Einfluss des Prämotorkortex auf die Aktivität des primären Motorkortex. In dieser Arbeit zeigten Civardi und Kollegen, dass Reizstärke, Interstimulusintervall, Stromflussrichtung und Positionierung der ventral gelegenen Spule Einfluss auf den Effekt eines konditionierenden Stimulus ventral von M1 haben. Eine Stimulation mit 90 % der aktiven motorischen Schwelle (engl. Active Motor Threshold, AMT) Testpulsintensität und 6 ms ISI, 3 - 5 cm ventral des M1-Hotspots, hatte eine maximale Inhibition des MEP zur Folge. Die Autoren vermuten, dass es sich hierbei um den dorsalen Prämotorkortex handelt, dem „'no-go' Potenzial" zugesprochen wird. Willkürkontraktionen des Zielmuskels während der Stimulation vermochten die beobachtete Inhibition abzuschwächen, weshalb die Verbindung beider Areale wahrscheinlich aufgabenabhängig moduliert wird. Beachtenswert ist, dass bei hoher Intensität des konditionierenden Stimulus (120 % AMT) ein gegenteiliger Effekt, also Fazilitierung, auftritt (Civardi et al. 2001).

Studien, die rTMS über dPM anwandten, kamen je nach verwendeter Intensität zu unterschiedlichen Ergebnissen: Niedrigere Stimulationsintensitäten führten zu einer Inhibition bei nachfolgender Reizung von M1, höhere Intensitäten zu einer Fazilitierung (Bäumer et al. 2003). Den inhibitorischen Effekt betrachten mehrere Autoren als direkte kortikokortikale Hemmung (Civardi et al. 2001; Groppa et al. 2012).

Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass der dPM bei Parkinsonpatienten überaktiv ist (Suppa et al. 2010; Mir et al. 2005; Buhmann et al. 2004), was in übersteigerten inhibitorischen Effekten auf M1 resultiert. Bäumer et al. demonstrierten, dass die Stimulation des ventralen PM andere, teils gegenteilige Effekte auf den ipsilateralen M1 hatte als die Stimulation des dorsalen PM (Bäumer, Schippling, et al. 2009b).

Damit stützten sie zum einen die Annahme der funktionellen Segregation der prämotorischen Areale des Kortex, zum anderen wurde durch diese Untersuchung die Trennschärfe in Bezug auf den optimalen Stimulationsort und Reizstärke erhöht. Carbon et al. konnten mittels funktioneller Bildgebung zeigen, dass die verzögerte Bewegungsinitiation in Zusammenhang mit der Überaktivität des rechten dPM steht, wohingegen Bradykinesie mit einer Unteraktivität des linken dPM einhergeht (Carbon et al. 2007). Ob diese kortikalen Konnektivitäts-veränderungen primär im Kortex entstehen oder sekundär auf der Dysfunktion von Basalganglien und Thalamus beruhen, bleibt unklar (Wu et al. 2011a).

1.4 Die bimanuelle Koordination

Patienten mit IPS haben Schwierigkeiten, beidhändige (bimanuelle) Aufgaben auszuführen. Hier wird unterschieden zwischen sogenannten „in-phasischen" Bewegungen, bei denen gleichzeitig homologe Muskelgruppen beider Seiten bewegt werden, und „anti-phasischen" Bewegungen, bei denen homologe Muskelgruppen alternierend aktiviert werden. In-phasische Bewegungen sind beispielsweise spiegelbildlich kreisende Hände. Anti-phasische Bewegungen sind beispielsweise parallel kreisende Hände. Anti-phasische Bewegungen sind wesentlich komplexere Bewegungen und schwerer auszuführen. Auch Gesunde neigen dazu, bei schnell ausgeführten anti-phasischen Bewegungen unwillkürlich in in-phasische Bewegungen überzuwechseln („Musterwechsel").

An der bimanuellen Koordination sind neben M1, PM und SMA auch die Basalganglien beteiligt (Kraft et al. 2007). In mehreren Studien konnte die Verschlechterung der bimanuellen Koordination beim IPS nachgewiesen werden. Insbesondere anti-phasische Bewegungen waren bei den Patienten erschwert, sie neigten vermehrt zum Musterwechsel (Ponsen et al. 2006). Studien, in denen durch extern getriggerte, beispielsweise visuelle oder auditorische Stimuli, ein willkürlicher Musterwechsel erfolgen sollte, zeigten jedoch, dass Parkinsonpatienten auch hier Schwierigkeiten haben, dies ebenso schnell wie Kontrollen oder überhaupt durchzuführen (Almeida et al. 2003).

Ponsen et al. konnten zeigen, dass bereits in einem frühen Krankheitsstadium die bimanuelle Koordination unbehandelter Patienten beeinträchtigt war (Ponsen et al. 2006). Die Wiederholungsfrequenz der Bewegung hatte dabei mehr Einfluss auf die Fehlerrate als die Bewegungsart (in-/anti-phasisch). Die nicht-dominante Hand hatte mehr Schwierigkeiten als die dominante. Ponsen und Kollegen wiesen daraufhin, dass die bisher durchgeführten Studien zur bimanuellen Koordination lediglich im medikamentösen ON von Patienten mit einer Krankheitsdauer von 3 - 12 Jahren durchgeführt worden seien. Dies lege bei nachgewiesener Verbesserung der SMA-Funktion unter dopaminerger Medikation die Vermutung nahe, dass hier lediglich die nicht dopa-responsiven Defizite der bimanuellen Koordination abgebildet würden. Desweiteren geben die Autoren zu bedenken, dass die genannte Beeinträchtigung zwar als Frühzeichen des IPS gelten kann, als alleiniger Test wegen der geringen Spezifität jedoch nicht geeignet ist.

In einer Arbeit von Wu et al. wird die Bedeutung des SMA und der Basalganglien für die bimanuelle Koordination deutlich: Während anti-phasischer Bewegungen hatten Patienten mit IPS im funktionellen Magnetresonanztomogramm (fMRT) weniger Aktivität in diesen zwei Bereichen als Gesunde. Erhöht war die Stoffwechselaktivität bei Patienten im M1, PM, im Kleinhirn und weiteren Arealen. Verringerte Konnektivität bestand zwischen Basalganglien und dorsolateralem PM mit dem SMA, dagegen war die Konnektivität von M1 mit dem SMA erhöht. Diese Veränderungen in Aktivierungsmuster und Konnektivität der Hirnregionen scheint für die Dysfunktion verantwortlich, oder diese partiell zu kompensieren (Wu et al. 2010).

1.5 Arbeitshypothesen und Fragestellung

Mit der transkraniellen Magnetstimulation wurden in Vorarbeiten bereits umfangreiche Kenntnisse über das veränderte Zusammenspiel der verschiedenen motorischen Areale beim IPS gewonnen wurden. In der vorliegenden Dissertation geht es vor allem darum, einige dieser Paradigmen an einem sehr homogenen Kollektiv von in einem frühen Stadium Erkrankten zu untersuchen. Ein weiteres Charakteristikum der untersuchten Stichprobe ist die einheitliche Medikation mit Dopaminagonisten. Das zeitweilige Pausieren dieser Medikation soll dabei helfen, zwischen Pathophysiologie und medikamentöser Kompensation zu unterscheiden.

Es sollen folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Intrakortikale und kortikokortikale Verbindungen sind bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung verändert.
2. Eine dopaminerge Therapie beeinflusst diese funktionellen Verbindungen.
3. Der Einfluss einer dopaminergen Therapie auf kortikaler Ebene lässt sich mit TMS darstellen.
4. Das von Bäumer et al. vorgeschlagene Paradigma zur Untersuchung von dPM und M1 ist geeignet, Veränderungen dieser Verbindung beim IPS aufzuzeigen.
5. Die Fähigkeit zur bimanuellen Koordination lässt sich mit einer Labyrinthaufgabe abschätzen und unterscheidet sich hinsichtlich Geschwindigkeit oder Fehlerrate zwischen Gesunden und Erkrankten.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, die Wirkweise der dopaminergen Therapie auf kortikaler Ebene besser zu verstehen. Eine kausale Therapie stellen diese Medikamente zwar nicht dar, aber sie ermöglichen eine deutliche Symptomlinderung. Gemeinsam mit dem Wissen über die zelluläre Pathophysiologie des IPS stellen die hieraus gewonnene Erkenntnisse die Basis für die Entwicklung neuer Behandlungsoptionen dar.

Kapitel 2

Probanden und Methoden

In der vorliegenden Studie wurden Parkinsonpatienten und gesunde Kontrollprobanden untersucht. 11 Patienten wurden zum Untersuchungszeitpunkt 1 unter ihrer bestehenden Medikation untersucht (medikamentöser ON-Zustand). 9 der 11 Patienten erklärten sich nach der Messung zu einer weiteren Untersuchung bereit (Untersuchungszeitpunkt 2), vor der sie mindestens 12 Stunden keinerlei dopaminerge Medikation einnahmen. Dies wurde als medikamentöser OFF-Zustand definiert. Abbildung 2 zeigt dieses Studiendesign. Die Untersuchungen begannen nach Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg.

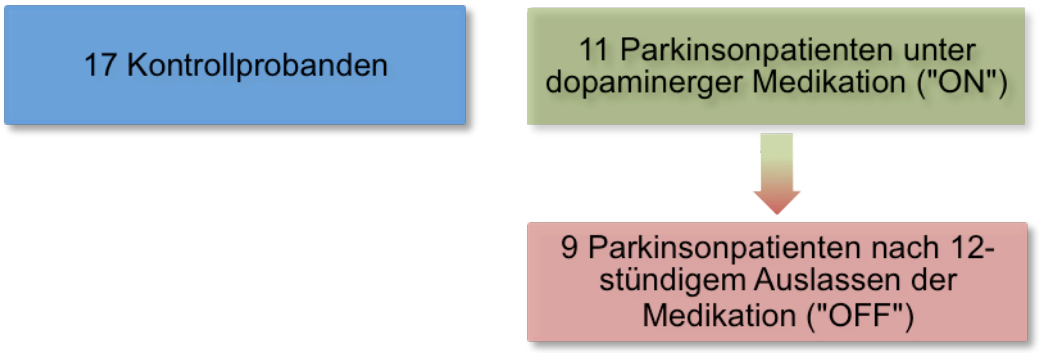

Abbildung 2: Studiendesign

2.1 Probanden

Die Patienten wurden aus der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf rekrutiert. Nach folgenden Kriterien wurden Patienten in die Studie aufgenommen: Voraussetzung war die Diagnose eines Idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS). Die Diagnose war klinisch anhand der UK Brain Bank-Kriterien (Hughes et al. 1992) von Dr. med. Simone Zittel oder Prof. Dr. med. Alexander Münchau gestellt worden. Bei keinem der Patienten bestanden klinische Hinweise auf ein atypisches Parkinsonsyndrom. Zudem war eine symptomatische Ursache des Parkinsonsyndromes vor Studienbeginn ausgeschlossen worden. Andere, zusätzlich bestehende neurologische Erkrankungen wurden anamnestisch ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde die täglichen Einnahme der Parkinsonmedikation zur Berechnung der L-Dopaäquivalenzdosis zum Untersuchungszeitpunkt 1 erfasst. Alle Parkinsonpatienten der Studie wurden mit einem Dopaminagonisten behandelt. Alle Patienten befanden sich im Hoehn und Yahr Stadium II oder III (Hoehn & Yahr 1967).

Für keinen Patienten oder Kontrollprobanden bestanden Kontraindikationen (wie z.B. Epilepsien oder stattgehabte Schlaganfälle) für die Anwendung von TMS. Die Studienteilnehmer wurden mündlich vom Untersuchungsleiter sowie mit Hilfe eines Merkblattes ausführlich über den Ablauf, Zweck und insbesondere Sicherheitsaspekte der Untersuchung aufgeklärt (siehe Anhang). Ein Fragebogen diente der strukturierten Erfassung von sicherheitsrelevanten Faktoren und bestehenden Kontraindikationen, die zum Ausschluss von der Studie geführt hätten (siehe Anhang). Jeder Teilnehmer bekam die Gelegenheit, Fragen zur Untersuchung zu stellen. Anschließend bestätigten alle Probanden schriftlich, aufgeklärt worden und mittels Fragebogen zu Sicherheitsaspekten befragt worden zu sein. Von jedem Teilnehmer wurde das schriftliche Einverständnis im Sinne des „informed consent“ eingeholt.

Zu Beginn der Untersuchung wurde bei Patienten und Kontrollgruppe der motorische Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, siehe Anhang) durchgeführt und ein Punktwert erhoben (Fahn et al. 1987 in Martínez-Martín et al. 1994). Die Händigkeit wurde mithilfe des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) überprüft.

Anschließend folgten drei Experimente mittels transkranieller Magnetstimulation und ein Experiment zur Untersuchung der bimanuellen Koordination mithilfe eines Kugellabyrinths. Im Folgenden werden der Versuchsaufbau und Eigenschaften dessen näher beschrieben. Tabelle 3 gibt einen Überblick über den Untersuchungsablauf.

Tabelle 3: Ablauf der Untersuchung eines Probanden

Reihenfolge	Untersuchungsschritt	
1.	Aufklärung	
2.	UPDRS III erheben Händigkeit bestimmen	
3.	TMS	• Experiment 1 (IHI) • Experiment 2 (PP) • Experiment 3 (dPM)
4.	Kugellabyrinth	• Experiment 4

2.2 Versuchsaufbau

Für die drei Experimente, die mittels TMS durchgeführt wurden, wurden eine oder zwei achtförmige Kupferspulen, die mit dem Magnetstimulator verbunden waren, auf den Kopf des Probanden platziert. Durch den Magnetreiz wurde der primär motorische Kortex (M1) angeregt und das hervorgerufene motorisch evozierte Potential (MEP) mit Oberflächenelektroden über dem Zielmuskel der Hand abgeleitet. Nachfolgend wird genauer auf diesen Versuchsaufbau, die verwendeten Geräte und die Durchführung der einzelnen Experimente eingegangen.

Die Messung wurde in einem eigens dafür eingerichteten, ruhigen Labor durchgeführt. Der Proband saß auf einem bequemen Sessel mit einer gepolsterten Ablage für die Arme. Um eine gleichbleibende Spulenposition zu gewährleisten, war der Kopf des Probanden durch eine gepolsterte Kinn- und Hinterkopfstütze fixiert. Der Rahmen dieser Stützen diente gleichzeitig als flexible Haltevorrichtung für die Spulen. Bei allen Experimenten (Paradigmen) wurde der Patient dazu angehalten, die Augen offen zu halten und nicht zu sprechen. Für alle Experimente wurde eine entspannte und ruhige Handhaltung des Probanden angestrebt.

Geräte

Für die Elektromyographie-Aufzeichnung (EMG) wurde eine oberflächliche Ableitung mittels Silber/Silbernitratplättchenelektroden durchgeführt. Auf dem Muskelbauch des FDI wurde beidseits je eine differente und im Abstand von 3 cm am Interphalangealgelenk des Daumens eine indifferente Elektrode platziert. Die Elektroden wurden mit Elektroden-Gel beschichtet und mit einem Pflasterstreifen auf der mit Desinfektionsalkohol entfetteten Haut fixiert. Kabel verbanden die Elektroden mit einem Verstärker. Als Erdung diente ein weiteres Elektrodenkabel, das die Verbindung zwischen einem angefeuchteten Klettband am Handgelenk des Patienten und dem Verstärker herstellte.

Für die Applikation der TMS-Reize standen zwei monophasische Magstim® 200 Mono Pulse Stimulatoren der Firma The MAGSTIM Company Limited, United Kingdom zur Verfügung. Mit Ausnahme des dPM-Paradigmas wurden eine oder zwei achtförmige Spulen von 70 mm Aussendurchmesser verwendet. Für das dPM-Paradigma wurde zusätzlich eine flache achtförmige Spule (55 mm Aussendurchmesser) benutzt. Die verwendete Stimulationsfrequenz von 0,25 Hz lag unter 1 Hz und wird damit als niederfrequent bezeichnet (Riehl 2008).

Das EMG-Signal wurde verstärkt und gefiltert (20 Hz und 2 kHz) (Amplifier Modell D360-HS1, Firma Digitimer Limited, United Kingdom). Die Abtastfrequenz betrug 5 KHz, jedes Experiment wurde über einen Zeitraum von 1000 ms aufgezeichnet.

Das EMG wurde mit einem Elektromyographen (Modell Viking IV, Firma Nicolet™, Carefusion) abgeleitet. Die Darstellung, Aufzeichnung, Speicherung und Auswertung erfolgte mithilfe des Programms „Signal® “ (Version 2.1, Firma Cambridge Electronic Design Limited, United Kingdom) auf einem PC. Auf einem Monitor wurde die Aufzeichnung des EMG dargestellt.

Ein digitales Oszillometer zeichnete die Muskelaktivität auf, sodass Proband und Versuchsleiter ein visuelles Feedback über die gewünschte Relaxation erhielten.

Auffinden des Handareals im primär-motorischen Kortex (M1-HAND Hotspot)

Zu Beginn der Messung wurde der Ort über dem M1 bestimmt, an dem ein TMS-Reiz die größte Antwort im kontralateralen FDI hervorruft (M1-HAND). Dazu wurde die Spule so auf den Kopf aufgesetzt, dass die Längsachse ihrer planaren Unterseite von vorne betrachtet mit der Pfeilnaht des Schädels einen Winkel von 45° bildete. Das Spulenzentrum wurde zunächst hochparietal ca. 5 cm seitlich der Pfeilnaht tangential zur Schädeldecke platziert. Die Spule wurde so über M1 positioniert, dass ein posterior-anteriorer Stromfluss im Gehirn induziert wurde. Mit einer wahrscheinlich überschwelligen Stimulationsintensität von 40 % der maximalen Stimulatorleistung wurde die Spule von diesem Punkt aus rasterartig in 1 cm Schritten auf der Kopfoberfläche verschoben, bis der Punkt, der das größte MEP im FDI hervorrief, gefunden wurde. Gegebenenfalls wurde die Stimulationsintensität erhöht, falls die initial gewählte Intensität an keiner Stelle ein MEP hervorzurufen vermochte. War ein Punkt gefunden, wurde hier die Spule probatorisch noch um ihre Griffachse gedreht, um die motorische Antwort ggf. zu optimieren. Die auf diese Weise bestimmte Spulenposition wurde mit einem hautfreundlichen Stift auf der Kopfhaut eindeutig markiert. Dieser Hotspot wurde für beide Hemisphären bestimmt und diente für alle Paradigmen als Stimulationsort, abgesehen vom konditionierenden Stimulus des dPM-Paradigmas.

Bestimmung der motorischen Schwellenintensitäten

Die motorische Ruheschwelle ist üblicherweise definiert als diejenige Stimulationsintensität, die in 5 von 10 Durchgängen ein MEP von 0,05 mV Amplitude hervorzurufen vermag (Awiszus & Feistner 2007). Für die aktive motorische Schwelle wurde die Stimulusintensität gewählt, die bei leichter motorischer Vorinnervation (20 % der Maximalkraft) des FDI durch Pinzettengriff eine MEP von etwa 150 - 200 µV hervorruft. Die Intensitätsangabe erfolgte immer als Prozentsatz der maximalen Stimulatorleistung.

2.3 TMS - Paradigmen

TMS-induziertes Ereignis

Alle hier mithilfe der TMS durchgeführten Experimente zielen darauf ab, unter unterschiedlichen Bedingungen motorische Potenziale kleiner Handmuskeln (FDI rechts und links) zu evozieren (Magnetisch evozierte Potenziale, MEP) und abzuleiten. Bei allen Paradigmen folgt dieser Testreiz (engl. Test Stimulus, TS) auf ein vorheriges, „konditionierendes“ Ereignis, das bei den hier durchgeführten Untersuchungen ein weiterer, konditionierender Magnetreiz war. Dies Ereignis wird in seinem zeitlichen Abstand zum eigentlichen Testreiz variiert (Interstimulusintervall, ISI). Im Folgenden werden die drei Experimente näher beschrieben. Abbildung 3 zeigt die Positionierung der Magnetspulen schematisch.

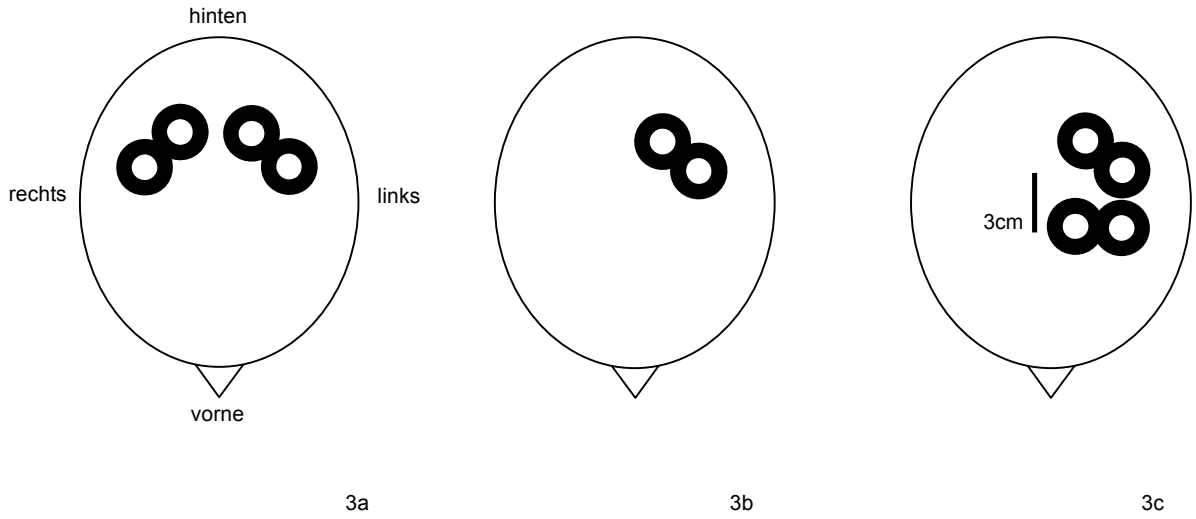

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Spulenpositionen bei Experiment 1-3

3a: Spulenposition Experiment 1 (IHI), 3b: Spulenposition bei Experiment 2 (PP), 3c: Spulenposition bei Experiment 3 (dPM).

Experiment 1: Das interhemisphärische Doppelpulsparadigma (Interhemisphärische Inhibition, IHI)

Dieses von Ferbert et al. (1992) entwickelte Paradigma untersucht die interhemisphärische Inhibition, die bei Gesunden zu beobachten ist, wenn im Abstand weniger Millisekunden vor einem Magnetreiz über M1 ein kontralateraler Magnetreiz erfolgt. Hierfür wurden zwei achtförmige Spulen verwendet, die über dem kortikalen Hotspot des jeweils kontralateralen FDI platziert wurden. Die Änderung der Amplitude durch einen in einem bestimmten Interstimulusintervall vorher applizierten Reiz spiegelt das Ausmaß der interhemisphärischen Inhibition wider. Im Programm Signal wurden 6 Bedingungen definiert, die pseudorandomisiert appliziert wurden. Dies waren im Einzelnen der Testreiz sowie der Testreiz mit einem vorausgehenden konditionierenden Reiz über dem kontralateralen M1 bei einem Interstimulusintervall von 6, 7, 8, 9 und 10 ms. Es erfolgten zwei Messblöcke. Im ersten Messblock wurde der TP über dem linken M1 appliziert, der CS über dem rechten M1. Im zweiten Messblock wurde ein CS über dem linken M1 appliziert, gefolgt von einem TP über dem rechten M1. In jedem Messblock wurden insgesamt 75 pseudorandomisierte Durchgänge gemessen (25-mal nur der Testreiz, jeweils 10-mal für jedes ISI). Die Intensität des CS und TP betrug 120 % der RMT.

Experiment 2: Das intrakortikale Doppelpulsparadigma (engl. Paired Pulse, PP)

Dieses von Kujirai et al. (1993) etablierte Paradigma untersucht, wie sich ein ipsilateral zum Testreiz dargebotener unterschwelliger konditionierender Magnetreiz auf die Exzitabilität des Motorkortex auswirkt. Der konditionierende Reiz hatte eine Stärke von 80 % der AMT, der Testreiz eine Stärke von 120 % der RMT. Mithilfe eines T-Stückes (BiStim Modul der Firma MagStim Limited, UK) wurde die Spule an zwei Stimulatoren angeschlossen. So konnten neben dem bloßen Testreiz Interstimulusintervalle von 3, 5, 6, 7, 8 und 15 ms durchgeführt werden. Diese Veränderung im Versuchsaufbau machte eine erneute Schwellenbestimmung und Anpassung der Testreizintensität nötig. Insgesamt wurden 120 pseudorandomisierte Testdurchgänge (30-mal der Testreiz, 15-mal jedes ISI) über der linken Hemisphäre durchgeführt.

Experiment 3: Das intrakortikale Doppelpulsparadigma zur Untersuchung der Interaktion des dorsalen Prämotorkortex (dPM) mit dem ipsilateralen primären Motorkortex (M1)

Diese von Civardi et al. (Civardi et al. 2001) erstmals beschriebene Untersuchungstechnik dient der Charakterisierung von Interaktionen zwischen primärem Motorkortex und dem ventral davon gelegenen dorsalen Prämotorkortex. Die Position des dPM wurde in der vorliegenden Untersuchung als 3 cm rostral des M1-Hotspot definiert (Bäumer, Schippling, et al. 2009b). Hier wurde eine flache achtförmige Spule verwendet, die so positioniert wurde, dass ein Stromfluss in anterior-posteriorer Richtung im Gehirn hervorgerufen wurde. Die Intensitäten der konditionierenden Stimuli betrugen 80 % der AMT und 90 % der RMT. Dies geschah jeweils 4 und 6 ms vor dem Testreiz. Der Testreiz wurde wie in den übrigen Experimenten über dem M1-Hotspot mit 120 % der RMT appliziert. Auch für dieses Experiment musste die RMT aus räumlich-physikalischen Gründen neu bestimmt werden und die Intensität des TP adaptiert werden, da die eng beieinander liegenden Spulen häufig eine gewisse Entfernung der Testreizspule von der Kopfhaut erforderten. Hier wurden zweimal 40 Durchgänge aufgezeichnet (20-mal der Testreiz, je 10-mal für jedes ISI).

Experiment 4: Die Kugellabyrinthaufgabe zur Untersuchung der bimanuellen Koordination

In diesem Experiment erhielt der Proband die Aufgabe, eine Edelstahlkugel möglichst schnell durch ein zweidimensionales Brio®-Labyrinth zu manövrieren. Die Platte, auf der sich das Labyrinth befand, konnte mithilfe zweier Drehknöpfe in zwei Achsen verkippt werden. So konnte die Kugel nach vorn und hinten sowie nach rechts und links bewegt werden. Die Platte wurde speziell für dieses Experiment gefertigt. Die Dauer eines Durchgangs wurde mit einer Stoppuhr in Sekunden (sec) ermittelt. Aus zwei Durchgängen wurden beide Maßzahlen gemittelt. Zur Dokumentation und Auswertung des Experimentes wurde eine Digitalkamera verwendet.

Abbildung 4: : Kugellabyrinth

2.4 Auswertung und Statistik

Die TMS-Paradigmen wurden mithilfe des Programmes Signal wie folgt ausgewertet: Nach Durchsicht der Datensätze wurde das Zeitintervall, in dem sich das MEP befindet, eingegrenzt. Die Ermittlung von Minimum und Maximum der MEP-Amplitude erfolgte für jeden Testdurchgang einzeln automatisiert durch ein Script im Programm Signal. Die auf diese Weise ermittelten „Spitze-Tal-Werte“ wurden nach Versuchsbedingung (ISI) sortiert in einer .csv-Datei ausgegeben und in einer Tabelle (Excel®, Firma Microsoft, USA) gespeichert. Anschließend wurden für jede Bedingung und jeden Probanden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung (SD) berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe einer multifaktoriellen Varianzanalyse (engl. Multivariate Analysis of Variance, ANOVA) bzw. Student’s T-Test. Bestand zwischen GRUPPE und ISI (s.u.) eine signifikante Interaktion, so wurde die Differenz zwischen den jeweilig untersuchten Gruppen für jedes einzelne ISI mithilfe von Student’s T-Test untersucht. Bei einem Signifikanzwert von $p \leq 0{,}05$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet.

Auswertung von Experiment 1 (IHI):

Die Mittelwerte der Durchgänge mit CS wurden in Relation zum isolierten TS mittels T-Test verglichen. Die ISI von 6 - 10 ms wurden zusammengefasst. Dabei erfolgte für den Vergleich von Patienten im ON versus Kontrollen sowie für Patienten im OFF versus Kontrollen ein ungepaarter T-Test, für die Patienten im ON und OFF wurde der gepaarte T-Test durchgeführt.

Auswertung von Experiment 2 (PP):

Die ANOVA wurde mit den Faktoren ISI (3, 5, 6, 7, 8, 15) und

GRUPPE (ON/ KONTROLLEN; OFF/ KONTROLLEN) durchgeführt. Zum Vergleich der Patienten im ON und OFF wurde eine ANOVA mit den Faktoren Medikation (MED) und ISI durchgeführt.

Auswertung von Experiment 3 (dPM):

Die Auswertung erfolgte mittels einer ANOVA mit den Faktoren ISI (4 ms, 6 ms), GRUPPE (ON/ KONTROLLEN, OFF/ KONTROLLEN) jeweils getrennt für das Experiment mit 80 % AMT CS-Intensität und 90 % RMT CS-Intensität. Zum Vergleich der Patienten im ON und OFF wurde eine ANOVA mit den Faktoren MED und ISI durchgeführt.

Auswertung von Experiment 4 (Kugellabyrinth):

Unterschiede zwischen der Dauer der Gruppen wurden mithilfe des T-Tests statistisch ausgewertet.

Kapitel 3
Ergebnisse

3.1 Patientengruppe

Tabelle 4 fasst die Kenndaten der Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter der 11 Patienten betrug 61 ± 10 Jahre (Lebensalter von 47 – 77 Jahre). In der Patientengruppe befanden sich 5 Frauen und 6 Männer. 10 der 11 Patienten waren nach dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) Rechtshänder, einer Linkshänder. Bei 8 Patienten war die rechte Körperhälfte schwerer von Krankheitssymptomen betroffen, bei 3 Patienten die linke. Damit bestand bei 8 der 11 Patienten eine Kongruenz von Händigkeit und stärker betroffener Seite.

Im Durchschnitt erhielten die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt 1 eine tägliche L-Dopa-Äquivalenzdosis von 408 ± 236 mg. Im medikamentösen OFF wiesen die Patienten einen UPDRS-Punktwert von 18 ± 8 auf, im ON betrug dieser 17 ± 7. Aufgrund der oben beschriebenen starken Kongruenz von Händigkeit und klinisch stärker betroffener Seite sind beidseitig durchgeführten Untersuchungen (Schwellen, IHI) auch bei den Patienten nach der anatomischen Hemisphäre und nicht nach Ausprägung der klinischen Symptomatik angegeben.

Tabelle 4: Kenndaten der Patientengruppe

Patient	Alter/ Jahr-en	Ge-schlecht	Händig-keit	stärker betroff-ene Seite	Messun-gen	L-Dopa-Äquivalenz-dosis	UPDRS OFF	UPDRS ON
1	62	m	links	links	ON u. OFF	595	17	19
2	53	w	rechts	rechts	ON u. OFF	215	10	9
3	57	w	rechts	rechts	ON u. OFF	650	18	19
4	60	m	rechts	rechts	ON u. OFF	510	13	23
5	47	m	rechts	links	ON u. OFF	457	25	18
6	54	w	rechts	links	ON u. OFF	795	10	8
7	60	m	rechts	rechts	ON u. OFF	88	14	16
8	76	m	rechts	rechts	ON u. OFF	70	24	29
9	77	m	rechts	rechts	ON u. OFF	210	32	23
10	72	w	rechts	rechts	ON	400	-	18
11	56	w	rechts	rechts	ON	500	-	6
Mittelwert	61,3					408	18,1	17,1
SD	9,8					236	7,5	7,0

3.2 Kontrollgruppe

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Kenndaten der Kontrollgruppe. Von den 17 Kontrollprobanden waren 7 weiblich und 10 männlich. Die Probanden waren im Durchschnitt 65 ± 7 Jahre alt (Lebensalter von 50 - 78 Jahren). 16 der 17 Probanden waren Rechtshänder. Im Durchschnitt wurde in dieser Gruppe ein UPDRS-Punktwert von 1 ± 1 erhoben. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Durchschnittsalters nicht signifikant ($p = 0.32$).

Tabelle 5: Kenndaten der Kontrollgruppe

Kontrollproband	Alter	Geschlecht	Händigkeit	UPDRS
1	66	m	rechts	1
2	64	w	rechts	1
3	72	m	rechts	1
4	72	m	rechts	4
5	70	m	rechts	1
6	63	m	rechts	0
7	65	w	links	0
8	54	m	rechts	0
9	40	m	rechts	0
10	69	m	rechts	0
11	78	w	rechts	3
12	63	w	rechts	1
13	68	w	rechts	4
14	64	w	rechts	0
15	62	w	rechts	0
16	67	m	rechts	0
17	51	m	rechts	0
Mittelwert	64,6	-	-	0,9
SD	7,4	-	-	1,4

3.3 Motorische Schwellen

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die RMT und AMT von Kontrollgruppe, Patienten im medikamentösen ON und im OFF. Die linkshemisphärische RMT der Kontrollgruppe lag im Mittel bei 43 ± 8 % der maximalen Stimulatorleistung. Die linkshemisphärische RMT der Patienten betrug im ON 39 ± 5 %, im OFF 39 ± 4 %. Rechtshemisphärisch betrug die RMT der Kontrollgruppe 44 ± 8 %, die RMT der Patienten im ON 40 ± 7 % und im OFF 42 ± 7 %. Die AMT wurde nur linkshemisphärisch bestimmt und betrug in der Kontrollgruppe 38 ± 8 %, bei den Patienten im ON 36 ± 3 % und im OFF 35 ± 4 %.

Tabelle 6: Motorische Schwellen.
RMT und AMT der Patienten im ON und OFF sowie der Kontrollgruppe in % der maximalen Stimulatorleistung. SD: Standardabweichung.

	Kontrollen	Patienten ON	Patienten OFF
RMT links - hemisphärisch ± SD	43 ± 8	39 ± 5	39 ± 4
RMT rechts - hemisphärisch ± SD	44 ± 8	40 ± 7	42 ± 7
AMT links - hemisphärisch ± SD	38 ± 8	36 ± 3	35 ± 4

Kontrollprobanden und Patienten im OFF unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer RMT (F (1, 24) = 0.884, p = 0.36). Darüber hinaus unterschied sich die RMT von linker und rechter Hemisphäre nicht (F (1, 24) = 2.139, p = 0.16) und es fand sich keine signifikante Interaktion von GRUPPE und SEITE (F (1,24) = 0.541, p = 0.47).

Kontrollprobanden und Patienten im ON unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant hinsichtlich ihrer RMT (F (1, 26) = 1.765 , p = 0.20). Es bestand kein Unterschied zwischen der RMT von linker und rechter Hemisphäre (F (1, 26) = 1.419, p = 0.24). Weiterhin fand sich keine signifikante Interaktion von GRUPPE und SEITE (F (1, 26) = 0.085, p = 0.77).

Die RMT der Patienten im ON und OFF unterschieden sich nicht (F (1, 8) = 0.142 , p = 0.72). Weiterhin fand sich kein Unterschied zwischen linker und rechter Hemisphäre (F (1, 16) = 1.384, p = 0.26) und es bestand keine Interaktion von GRUPPE und SEITE (F (1, 16) = 0.055, p = 0.82).

Die AMT des linken M1 unterschied sich weder zwischen Kontrollen und Patienten im ON ($p = 0.38$) noch zwischen Kontrollen und Patienten im OFF ($p = 0.38$). Darüber hinaus war bei den Patienten kein Effekt durch dopaminerge Medikation auf die AMT zu verzeichnen ($p = 0.71$).

3.4 Experiment 1: Die Interhemisphärische Inhibition ist unverändert

Das erste mittels TMS durchgeführte Experiment untersuchte die Auswirkungen eines zusätzlichen, dem TS vorausgehenden, über dem kontralateralen M1 applizierten CS auf die MEP-Amplitude. Die Tabelle 7 (TS links) und Tabelle 8 (TS rechts) zeigen für alle Gruppen die MEP-Amplituden nach TS-Applikation sowie die konditionierten MEP-Amplituden bei den ISI von 6, 7, 8, 9 oder 10 ms.

Linke Hemisphäre

Insgesamt zeigte sich in allen Gruppen und bei jedem ISI eine Inhibition der MEP-Amplitude durch einen vorausgehenden CS über dem kontralateralen M1. Die geringste Inhibition fand sich dabei in der Kontrollgruppe bei einem ISI von 6 ms (6 % Inhibition), die ausgeprägteste zeigten Patienten im OFF bei einem ISI von 8 ms (44 % Inhibition). Tabelle 7 gibt einen Überblick über die absoluten Mittelwerte der MEP sowie deren Standardabweichung.

Tabelle 7: Experiment 1. Absolute Mittelwerte des TS links sowie für einzelne ISI. SD: Standardabweichung des Mittelwerts. Alle Angaben in mV.

	Kontrollen	Patienten ON	Patienten OFF
$Mean_{TS} \pm SD_{TS}$	1,14 ± 0,84	0,91 ± 0,89	0,96 ± 0,55
$Mean_{6ms} \pm SD_{6ms}$	0,82 ± 0,55	0,61 ± 0,55	0,58 ± 0,32
$Mean_{7ms} \pm SD_{7ms}$	0,77 ± 0,67	0,54 ± 0,39	0,58 ± 0,37
$Mean_{8ms} \pm SD_{8ms}$	0,63 ± 0,51	0,50 ± 0,51	0,47 ± 0,24
$Mean_{9ms} \pm SD_{9ms}$	0,70 ± 0,59	0,49 ± 0,37	0,64 ± 0,37
$Mean_{10ms} \pm SD_{10ms}$	0,61 ± 0,43	0,53 ± 0,57	0,56 ± 0,29

Abbildung 5 gibt die Werte der MEP-Amplituden für jedes ISI in Relation zur isolierten TS-MEP-Amplitude wieder.

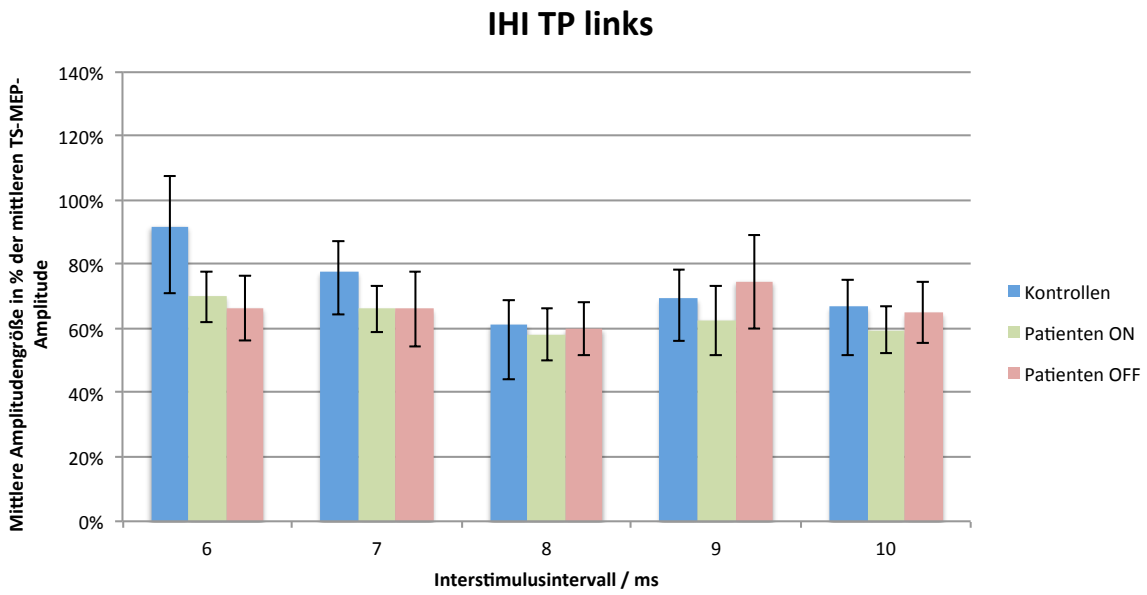

Abbildung 5: Experiment 1. Mittlere MEP-Amplituden für jedes ISI in Relation zum isolierten TS links.

In Abbildung 6 sind die für alle ISI zusammengefassten, mittleren MEP-Amplituden in Relation zum TS dargestellt. Wie hieraus ersichtlich, unterschied sich das Ausmaß der interhemisphärischen Inhibition bei den Patienten unabhängig von deren Medikation nicht signifikant von dem der Kontrollen (ON/KONTROLLEN: $p = 0.37$, OFF/KONTROLLEN: $p = 0.59$). Die dopaminerge Medikation führte bei den Patienten ebenfalls zu keiner signifikanten Veränderung der interhemisphärischen Inhibition (ON/OFF: $p = 0.73$).

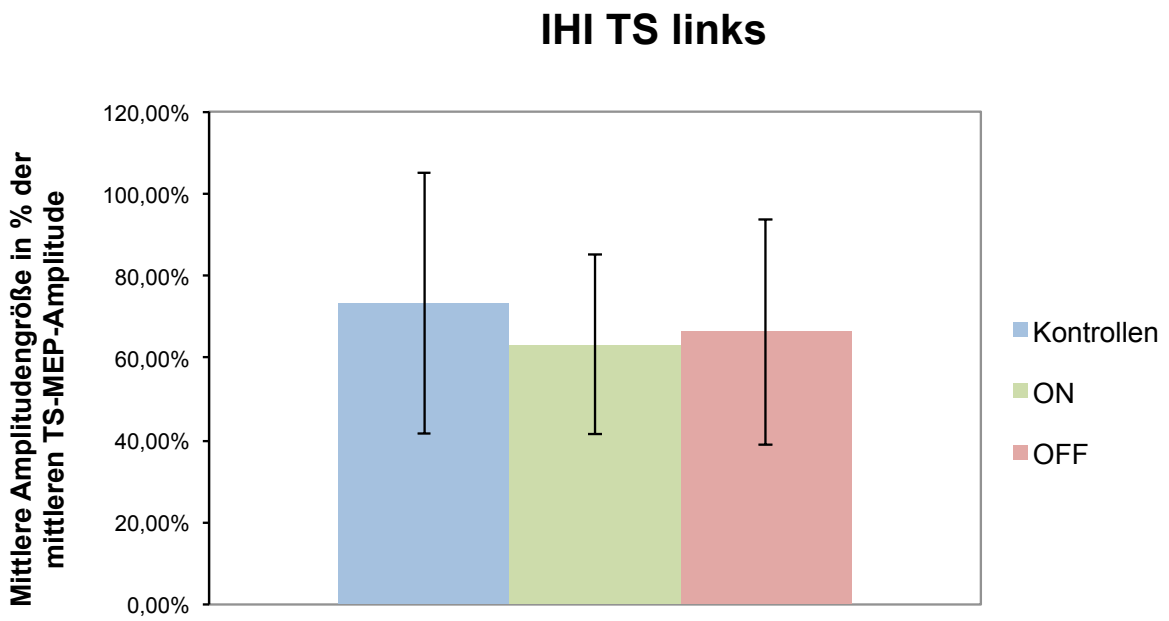

Abbildung 6: Experiment 1. Mittelwerte der MEP der zusammengefassten ISI in Relation zum TS links.

Rechte Hemisphäre

Auch bei einem rechtsseitigen TS zeigte sich für alle Gruppen und ISI eine Inhibition. Diese betrug minimal 3 % (Patienten im OFF, 6 ms ISI) bis maximal 47 % (Kontrollgruppe, 9 ms ISI). Tabelle 8 gibt einen Überblick über die absoluten Mittelwerte der MEP und deren Standardabweichung. Abbildung 7 zeigt die Werte aus Tabelle 8 in Relation zur MEP-Amplitude des TS.

Tabelle 8: Experiment 1. Absolute Mittelwerte des TS rechts sowie für einzelne ISI. SD: Standardabweichung des Mittelwertes. Alle Angaben in mV.

	Kontrollen	Patienten ON	Patienten OFF
Mean $_{TS}$ ± SD $_{TS}$	0,97 ± 0,90	0,84 ± 0,54	0,68 ± 0,48
Mean $_{6ms}$ ± SD $_{6ms}$	0,76 ± 0,76	0,82 ± 0,86	0,65 ± 0,43
Mean $_{7ms}$ ± SD $_{7ms}$	0,55 ± 0,66	0,63 ± 0,50	0,51 ± 0,41
Mean $_{8ms}$ ± SD $_{8ms}$	0,47 ± 0,50	0,52 ± 0,44	0,42 ± 0,39
Mean $_{9ms}$ ± SD $_{9ms}$	0,50 ± 0,59	0,46 ± 0,28	0,34 ± 0,20
Mean $_{10ms}$ ± SD $_{10ms}$	0,58 ± 0,73	0,48 ± 0,32	0,36 ± 0,22

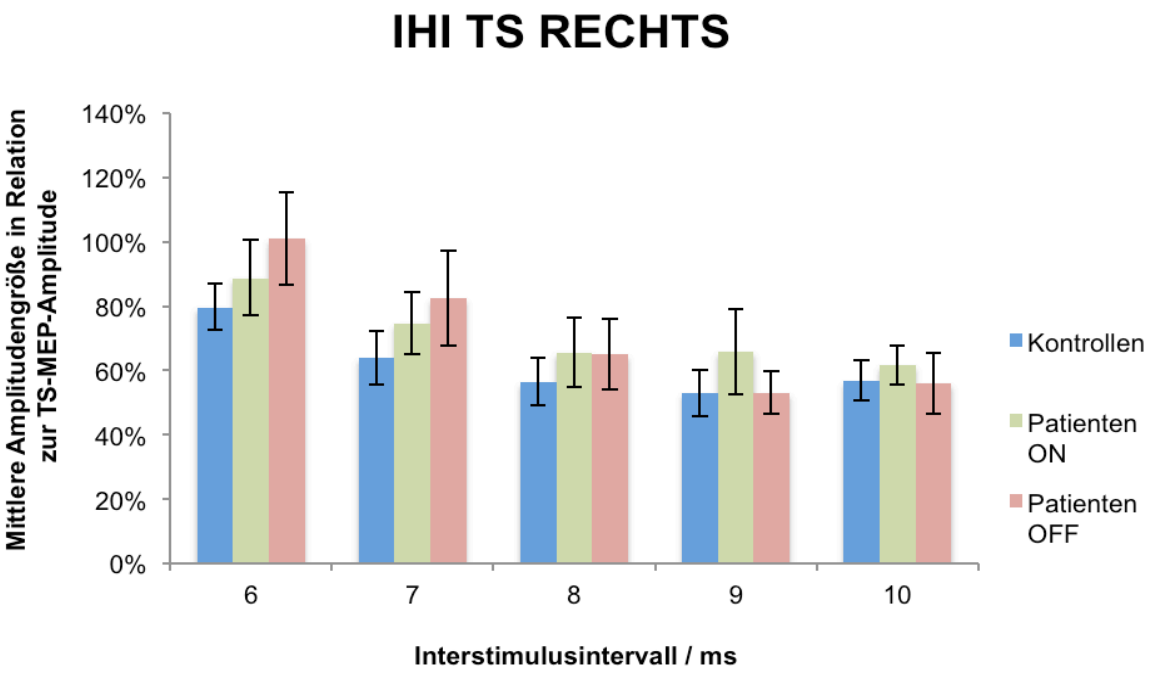

Abbildung 7: Experiment 1. Mittlere MEP-Amplituden für jedes ISI in Relation zum isolierten TS rechts.

Die interhemisphärische Inhibition der Patienten ohne dopaminerge Medikation unterschied sich nicht signifikant von der Inhibition der Kontrollgruppe (OFF/KONTROLLEN: p = 0.39). Auch unter dopaminerger Medikation unterschied sich das Ausmaß der interhemisphärischen Hemmung von Patienten und Kontrollen nicht (p = 0,37). Innerhalb der Patientengruppe führte die Einnahme der dopaminergen Medikation zu keiner signifikanten Veränderung der interhemisphärischen Inhibition (ON/OFF: p = 0.81). Abbildung 8 zeigt die prozentuale Inhibition für die zusammengefassten ISI.

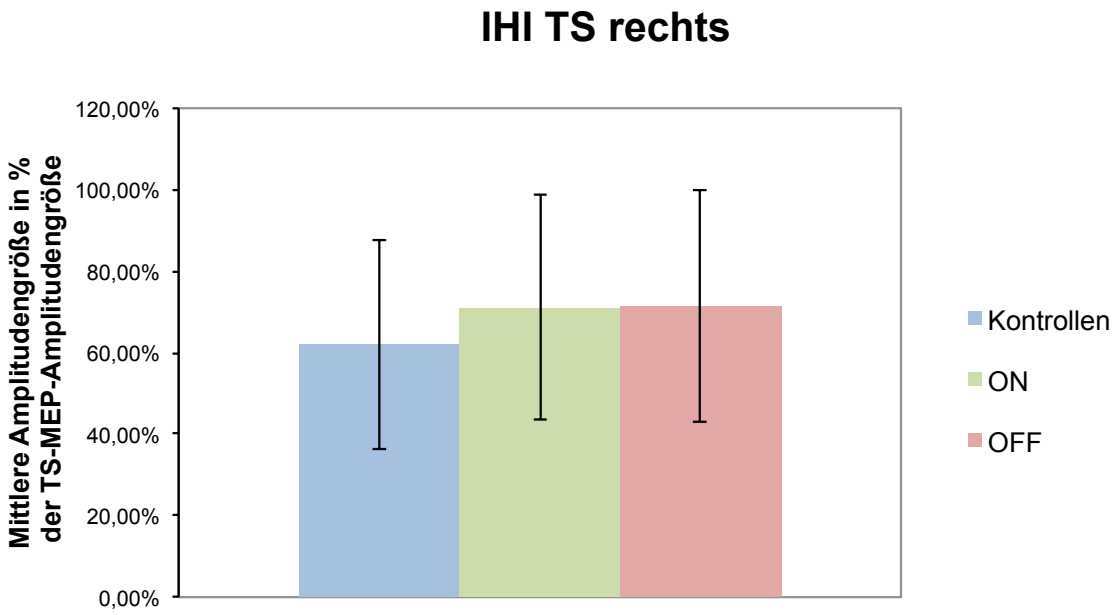

Abbildung 8: Experiment 1. Mittelwerte der MEP der zusammengefassten ISI in Relation zum TS rechts.

3.5 Experiment 2: Die intrakortikale Exzitabilität des M1 ist unverändert

Dieses Paired-Pulse-Experiment untersuchte die Auswirkungen eines CS auf die Erregbarkeit des linken M1, der 3, 5, 6, 7, 8, oder 15 ms vor dem TS an derselben Stelle dargeboten wurde. Tabelle 9 zeigt die Absolutwerte der mittleren MEP-Amplituden für alle ISI und den isolierten TS.

Tabelle 9: Experiment 2. Absolutwerte der mittleren MEP-Amplituden nach einem CS über dem ipsilateralen M1 bei verschiedenen ISI sowie der mittleren MEP-Amplitude des isolierten TS.
SD: Standardabweichung. Alle Angaben in mV.

	Kontrollen	Patienten ON	Patienten OFF
$Mean_{TS}$ ± SD_{TS}	0,85 ± 0,13	0,74 ± 0,18	0,74 ± 0,17
$Mean_{3ms}$ ± SD_{3ms}	0,32 ± 0,07	0,49 ± 0,18	0,52 ± 0,18
$Mean_{5ms}$ ± SD_{5ms}	0,63 ± 0,10	0,81 ± 0,28	0,67 ± 0,14
$Mean_{6ms}$ ± SD_{6ms}	0,82 ± 0,18	0,81 ± 0,22	0,81 ± 0,21
$Mean_{7ms}$ ± SD_{7ms}	0,76 ± 0,10	0,88 ± 0,27	0,70 ± 0,14
$Mean_{8ms}$ ± SD_{8ms}	1,26 ± 0,30	0,89 ± 0,28	0,88 ± 0,24
$Mean_{15ms}$ ± SD_{15ms}	1 ± 0,15	0,88 ± 0,28	0,89 ± 0,24

Das Ausmaß an intrakortikaler Inhibition bzw. Fazilitierung der Patienten unterschied sich unabhängig von deren Medikation nicht von dem der Kontrollgruppe (ON/KONTROLLEN: F (1, 23) = 0.583, p = 0.45; OFF/KONTROLLEN: F (1, 22) = 0.577, p = 0.46). Die Patienten im ON und OFF zeigten ebenfalls keine signifikant unterschiedliche intrakortikale Erregbarkeit (F (1, 7) = 0.246, p = 0.64).

Für alle drei Gruppierungen bestand ein signifikanter Unterschied der Erregbarkeit in Abhängigkeit vom ISI (ON/KONTROLLEN: F (5, 19) = 15.832, p < 0.01; OFF/KONTROLLEN: F (5, 18) = 9.783, p = < 0.01; ON/OFF: F (5, 3) = 11.849, p = 0.03). Bei einem ISI von 3 ms bewirkte der CS bei allen Gruppen eine deutliche Inhibition der MEP-Amplitude zwischen 48 % (Kontrollgruppe) und 34 % (Patienten im OFF). Für die längeren ISI zeigte die Kontrollgruppe dagegen eine Fazilitierung und damit Amplitudenzunahme von bis zu 80 %. Die unterschiedliche Erregbarkeit bei verschiedenen ISIs wird in Abbildung 9 deutlich.

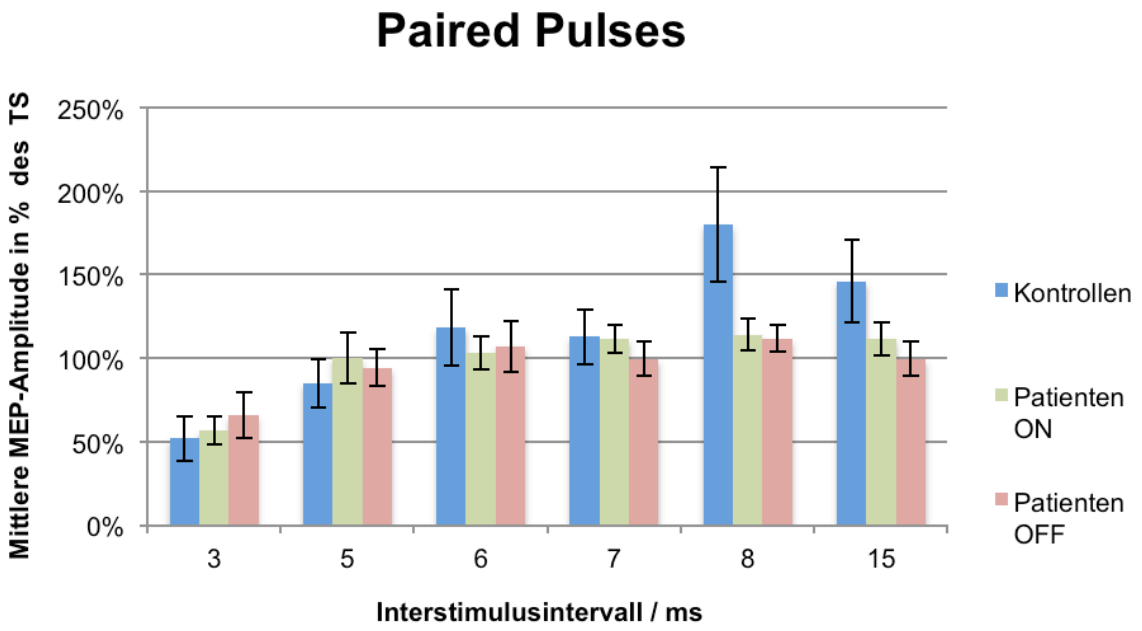

Abbildung 9: Experiment 2. Mittlere MEP-Amplituden in Relation zur mittleren TS-MEP-Amplitude bei verschiedenen ISI zwischen CS über dem ipsilateralen M1 und TS.

Eine signifikante Interaktion von ISI und GRUPPE bestand allerdings in keiner Gruppierung (ON/KONTROLLEN: F (5, 19) = 0.804, p = 0.56; OFF/KONTROLLEN: F (5, 18) = 1.257, p = 0.32; ON/OFF: F (5, 3) = 0.774, p = 0.63).

3.6 Experiment 3: Die Konnektivität von dPM und M1 ist bei Patienten verändert

Dieses Experiment untersuchte den Einfluss des linken dPM auf den ipsilateralen M1. Dazu wurde 4 ms oder 6 ms vor dem TS ein CS appliziert.

80 % AMT

Die Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Absolutwerte der isolierten mittleren TS-MEP-Amplituden sowie der CS-TS-Amplituden für jedes ISI.

Tabelle 10: Experiment 3. Absolute Mittelwerte der MEP nach isoliertem TS sowie mit CS von 80 % AMT über dPM bei 4 ms und 6 ms ISI.
SD: Standardabweichung. Alle Angaben in mV.

	Kontrollen	Patienten ON	Patienten OFF
Mean $_{TS}$ ± SD $_{TS}$	0,73 ± 0,16	0,42 ± 0,07	0,57 ± 0,09
Mean $_{4ms}$ ± SD $_{4ms}$	0,77 ± 0,13	0,33 ± 0,05	0,74 ± 0,13
Mean $_{6ms}$ ± SD $_{6ms}$	0,69 ± 0,11	0,46 ± 0,06	0,6 ± 0,12

Bei den Patienten im OFF war kein signifikanter Unterschied der PMd-M1 Interaktionen bei den CS Intensität von 80 % AMT im Vergleich zu Kontrollen zu verzeichnen (OFF/KONTROLLEN: F (1, 23) = 0.142, p = 0.71). Es ergab sich nur ein nicht signifikanter Trend zum Unterschied der ISI (OFF/KONTROLLEN: F (1,23) = 4.009, p = 0.06) sowie zur Interaktion von ISI und GRUPPE (OFF/KONTROLLEN: F (1, 23) = 3.288, p = 0.08).

Bei den Patienten im ON und KONTROLLEN bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden ISIs (ON/KONTROLLEN: F *(1, 24)* = 4.496, p < 0.05) sowie eine signifikante Interaktion von GRUPPE und ISI (ON/KONTROLLEN: F (1, 24) = 5.492, p = 0.03). Beim ISI von 4 ms führte dopaminerge Medikation in der Patientengruppe zu einer Inhibition der PMd-M1 Interaktionen mit einer Inhibition der TS-Amplitude um 20 %. Hingegen war in der Kontrollgruppe beim ISI 4 ms eine leichte Fazilitierung von 13 % zu beobachten. Der T-Test zeigte hier einen signifikanten Unterschied der Patienten im ON im Vergleich zu KONTROLLEN (p = 0.01).

Beim Vergleich der Patienten im ON und OFF ergab sich ebenfalls eine signifikante Interaktion von ISI und GRUPPE (F (1, 7) = 9.872, p = 0.02). Der T-Test bestätigte den signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Medikation bei einem ISI von 4 ms (p = 0.05). Ohne Medikamente bestand bei Patienten im OFF eine Fazilitierung von 35 %, mit dopaminerger Medikation bewirkte der CS 4 ms vor TS eine Inhibition der MEP-Amplitude von 20 %.

Abbildung 10 fasst die Ergebnisse für den CS von 80 % der AMT über dem dPM für 4 und 6 ms ISI zusammen.

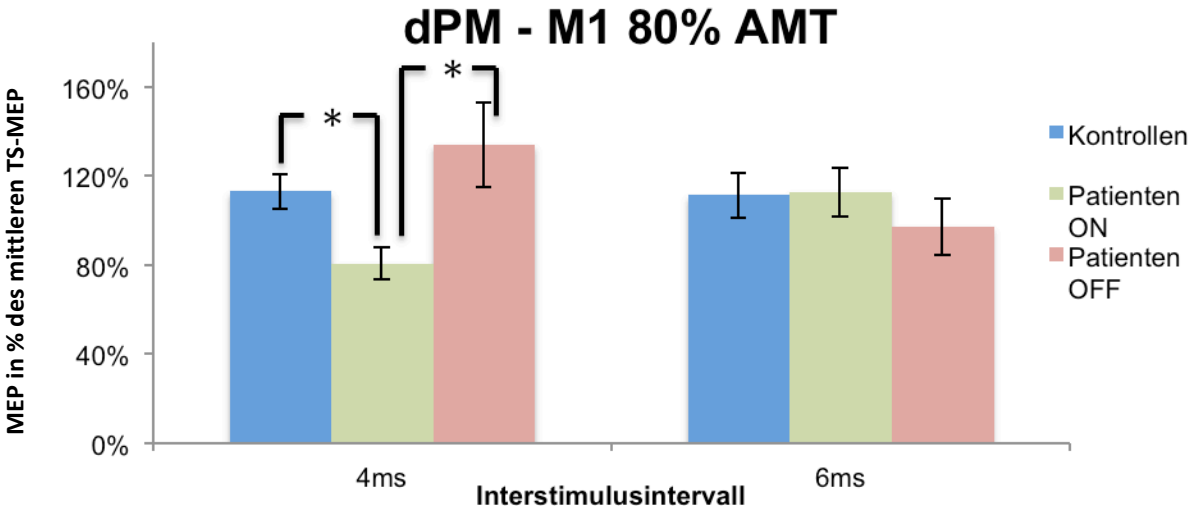

Abbildung 10: Experiment 3. Mittelwerte der MEP-Amplituden nach konditionierender dPM-Stimulation bei 4 und 6 ms ISI in Relation zum mittleren isolierten TS-MEP.
**: Signifikante Differenz mit p < 0.05.*

Desweiteren wurde untersucht, ob beim ISI 4 ms eine Korrelation zwischen der Veränderung des UPDRS-Wertes im ON und OFF und der Abnahme der MEP-Amplitude unter dopaminerger Medikation bestand. Dabei war keine signifikante Korrelation nachweisbar (Pearson's Korrelationskoeffizient der MEP-Größe = 0.83, Pearson's Korrelationskoeffizient des UPDRS = 1, p = 0.85). Ebenso fand sich keine Korrelation zwischen Veränderung der MEP-Amplitude beim ISI 4 ms und der L-Dopadosis (p = 0.7).

90 % RMT

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Absolutwerte von TS und verschiedenen ISI.

Tabelle 11: Experiment 3. Absolute Mittelwerte von TS-Amplitude und Auswirkungen eines CS von 90 % RMT über dPM bei 4 ms und 6 ms ISI.
SD: Standardabweichung. Alle Angaben in mV.

	Kontrollen	Patienten ON	Patienten OFF
Mean $_{TS}$ ± SD $_{TS}$	0,68 ± 0,10	0,58 ± 0,12	0,68 ± 0,14
Mean $_{4ms}$ ± SD $_{4ms}$	0,8 ± 0,19	0,53 ± 0,13	0,77 ± 0,16
Mean $_{6ms}$ ± SD $_{6ms}$	0,71 ± 0,12	0,6 ± 0,11	0,79 ± 0,22

Bei höherer Stimulationsintensität des CS mit 90 % der RMT ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede der PMd-M1-Interaktionen zwischen den Gruppen (ON/KONTROLLEN: F (1, 24) = 0.05, p = 0.83; OFF/KONTROLLEN: F (1, 23) = 0.001, p = 0.98; ON/OFF: F (1, 7) = 0.056, p = 0.82). Ebenso unterschieden sich die ISI nicht signifikant (ON/KONTROLLEN: F (1, 24) = 0.417, p = 0.52; OFF/KONTROLLEN: F (1, 23) = 0.025, p = 0.88; ON/OFF: F (1, 7) = 0.214, p = 0.66) und es bestanden keine Interaktionen von ISI und GRUPPE (ON/KONTROLLEN: F (1, 24) = 1.809, p = 0.19; OFF/KONTROLLEN: F (1, 23) = 0.001, p = 0.98, ON/OFF: F (1, 7) = 0.396, p = 0.55). Abbildung 11 fasst die Ergebnisse für den CS von 90 % der RMT über dem dPM für 4 und 6 ms ISI zusammen.

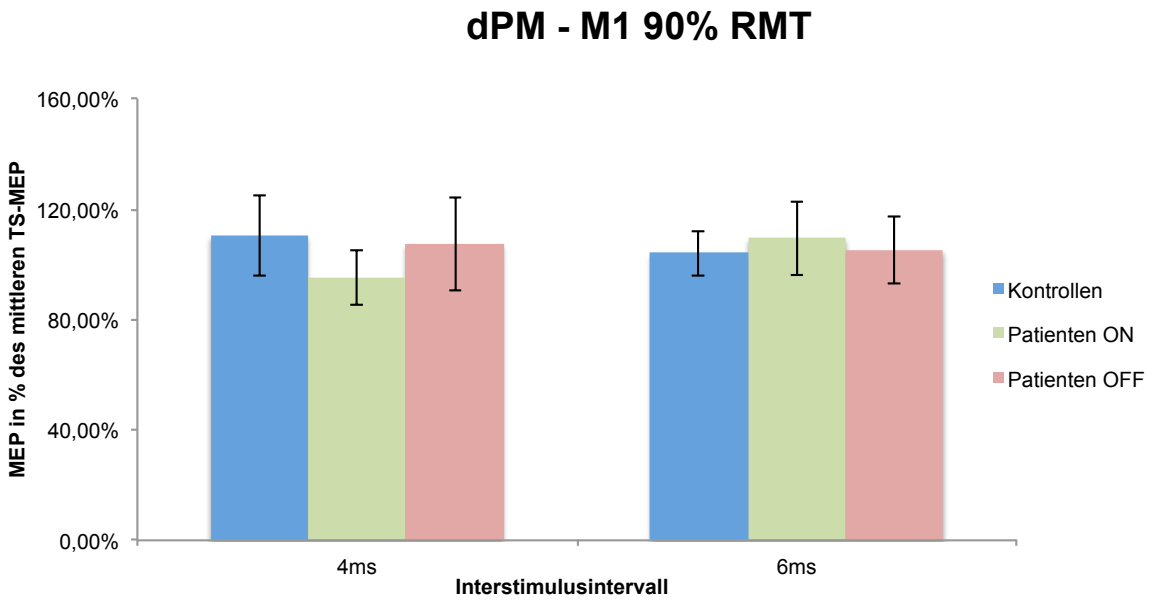

Abbildung 11: Experiment 3. Mittelwerte der MEP-Amplituden nach konditionierender dPM-Stimulation mit 90 % der RMT mit 4 ms und 6 ms ISI in Relation zum mittleren isolierten TS-MEP.

3.7 Experiment 4: Die Labyrinthaufgabe

Dieses Experiment untersuchte die bimanuelle Koordination und Feinmotorik mithilfe eines Kugellabyrinths. Ziel war es, die Ebene mittels zweier Drehknöpfe zu verkippen und die Kugel auf einem festgelegten Pfad möglichst schnell und präzise durch das Labyrinth zu manövrieren. Gemessen wurde die mittlere Dauer von zwei Durchgängen. Tabelle 12 und Abbildung 12 geben einen Überblick über die Dauer in den jeweiligen Gruppen.

Tabelle 12: Experiment 4. Mittlere Dauer für die Bearbeitung der Labyrinthaufgabe.
SD: Standardabweichung. Alle Angaben in Sekunden.

	Kontrollen	Patienten ON	Patienten OFF
Mittlere Dauer ± SD	110 ± 50	181 ± 117	148 ± 58
Minimum	46	56	72
Maximum	279	383	259

Abbildung 12 zeigt die mittlere benötigte Dauer aller Gruppen. Die Patienten im ON benötigten für die Aufgabe signifikant länger als die Kontrollprobanden ($p = 0.04$). Im OFF benötigten die Patienten ebenfalls länger als die Kontrollgruppe, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0.15$). Zwischen Patienten im ON und im OFF bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0.41$).

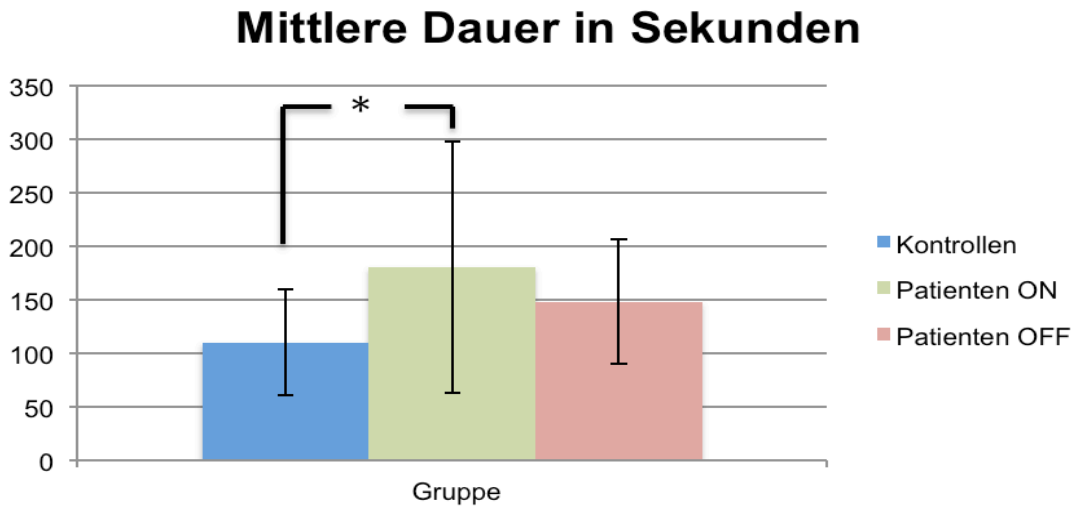

Abbildung 12: Experiment 4. Mittlere Dauer für die Bearbeitung der Labyrinthaufgabe.
**: Signifikante Differenz mit $p < 0.05$.*

Kapitel 4
Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Parkinsonpatienten mit etablierten TMS-Paradigmen hinsichtlich ihrer kortikalen Exzitabilität und Konnektivität untersucht. Das Besondere an der Arbeit ist dabei das einheitliche Kollektiv: Die Patienten befanden sich in einem homogenen, frühen Krankheitsstadium und waren alle mit Dopaminagonisten behandelt worden. Weiterhin kennzeichnet die Untersuchungen, dass sie mit und ohne Medikation erfolgten, da so zumindest teilweise der Effekt der dopaminergen Substitution auf die gemessenen Parameter von deren pathophysiologischen oder kompensatorischen Veränderungen abgegrenzt werden kann. Obwohl einige der Paradigmen bereits an Parkinsonpatienten untersucht wurden, ist die Aussagekraft mancher Studien durch weniger ausgewählte Untersuchungsbedingungen eingeschränkt. Darüberhinaus wurde ein Paradigma zur Charakterisierung der Konnektivität von dPM und M1 verwendet und auf seine Reliabilität und Nutzen in der Untersuchung der Veränderungen des motorischen Systems beim IPS überprüft.

Die wesentlichen Ergebnisse der Studie können wie folgt zusammengefasst werden:
Die interhemisphärische Inhibition wies bei den untersuchten Patienten unabhängig von deren Medikation keine Veränderungen im Vergleich zu Gesunden auf. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die intrakortikale Exzitabilität des linken M1 bei dem untersuchten Kollektiv nicht vermindert war. Dagegen war die linke M1-Exzitabilität bei Patienten ohne Medikation erhöht, wenn zuvor der linke dPM mit einer niedrigen Intensität von 80 % der AMT stimuliert wurde. Diese Dysregulation des dPM konnte durch dopaminerge Medikation überschießend normalisiert werden.

Die in dieser Studie verwendete Untersuchungseinheit mit zwei MagStim 200-Stimulatoren und die in Experiment 2 verwendete BiStim-Einheit entsprechen den in den meisten Studien verwendeten Geräten. Die TMS hat sich seit ihrer Entwicklung in den 1980er Jahren zu einer Konstante in der motorischen Systemforschung entwickelt. Ihre Grenzen liegen jedoch sicherlich weiterhin in der hohen interindividuellen Variabilität der Parameter und der bestehenden Unklarheit hinsichtlich der Selektivität der von ihr stimulierten Neuronenpopulationen.

Patientengruppe

Das mittlere Alter der Gruppe (61 +/- 10 Jahre) zum Untersuchungszeitpunkt entsprach dem statistischen Krankheitsbeginn bzw. einem frühen Krankheitsstadium (Samii et al. 2004). Die Geschlechterverteilung in der Patientengruppe (5 Frauen, 6 Männer) entsprach ungefähr der Verteilung in der Bevölkerung, wobei die Datenlage in diesem Punkt kontrovers ist (de Lau 2006) und wohl in erster Linie mit unterschiedlichen ethnischen Faktoren in Verbindung steht (Alves et al. 2008). In westlichen Ländern wird von Alves et al. 2008 ein Verhältnis von männlich : weiblich = 1,58 : 1 angegeben. Die auffallende Kongruenz von Händigkeit und stärker betroffener Seite in 73 % (8 von 11 Patienten) der hier untersuchten Fälle wurde von Barrett et al. 2011 (Barrett et al. 2011) bereits beschrieben.

Die tägliche Einnahme von 408 ± 236 mg L-Dopaäquivalenzdosis ist für eine durchschnittliche Krankheitsdauer von ca. 3 Jahren nach Expertenmeinung als normal zu betrachten.

Die Auswahl der Patienten könnte folgende Fehler beinhalten: Es ist anzunehmen, dass sich der Großteil der Patienten, die Symptome der Parkinson'schen Erkrankung bei sich bemerken, sich zunächst bei ihrem Hausarzt vorstellen und als nächstes einen niedergelassenen Neurologen aufsuchen. Die für die Studie rekrutierten Patienten erhielten ihre Erstdiagnose jedoch in der Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). Möglicherweise bestanden seitens vorher konsultierter Ärzte Gründe, die Patienten in der Universitätsambulanz vorzustellen, oder die Patienten haben diese selbstständig

aufgesucht. Dies wiederum könnte auf Schwierigkeiten bei der Diagnose, z.B. durch ungewöhnliche Symptome, hindeuten.

Die verwendeten klinischen Diagnosekriterien (UK Brain Bank Criteria (Hughes et al. 1992) gelten als recht sensitiv in der Diagnose des IPS (91 %) (Hughes et al. 2002), sofern sie in Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen angewandt werden. Die in dieser Arbeit untersuchten Fälle, bei denen ein IPS diagnostiziert wurde, hatten aber eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 16 Jahren, was die Validität der Kriterien bei einer Anwendung als Erstdiagnosekriterien zum Gegenstand weiterer Untersuchungen machen sollte (Alves et al. 2008).

Motorische Schwellen

In Einklang mit vorherigen Studien konnte in der vorliegenden Studie keine Beeinflussung der AMT oder RMT durch das Vorliegen eines IPS oder die Einnahme einer dopaminergen Medikation innerhalb der Patientengruppe festgestellt werden (Vacherot et al. 2010; Mir et al. 2005; Cantello et al. 1991; Buhmann et al. 2004; MacKinnon et al. 2005). Auch die Schwellenintensitäten von rechter und linker Hemisphäre eines Probanden unterschieden sich wie erwartet unter keiner Bedingung signifikant (Civardi et al. 2000).

Bei mehreren Autoren ist ein Trend zur verringerten Ruhemotorschwelle beim IPS zu finden, was kongruent mit dem pathophysiologischen Konzept der in Ruhe hyperexzitablen alpha-Motoneurone beim IPS erscheint (Mir et al. 2005; Cantello 2002; Cantello et al. 1991). Dies soll insbesondere mit dem Symptom Rigor zusammenhängen (Lefaucheur 2005; Mir et al. 2005). Ellaway und Kollegen konnten als einzige eine Korrelation von Bradykinesie und einer erhöhten AMT nachweisen, was wiederum die ebenfalls beobachtete Verringerung der willkürlichen kortikalen Exzitabilität beim IPS stützt (Ellaway et al. 1995). Leon-Sarmiento et al. (2012) vereinten die Beobachtung beider Phänomene, konnten aber lediglich einen Trend zur inversen Korrelation der Schwellenintensität und dem UPDRS finden.

Diese Zuordnung von Schwellenintensitäten und klinischen Manifestationen ist aber nicht zuletzt deswegen umstritten, weil die hohe interindividuelle Variabilität der Schwellenintensitäten und stets kleine Studienkohorten die Aussagekraft einer solchen Beobachtung vermindern (Cantello et al. 2002).

4.1 Diskussion der Ergebnisse aus Experiment 1

Die interhemisphärische Inhibition von Patienten im Frühstadium der Erkrankung ist unverändert

Ein rechtsseitig applizierter CS hemmte bei Gesunden die Erregbarkeit des linkshemisphärischen M1. Dies steht in Einklang mit vorausgehenden Studien (Ferbert et al. 1992; Chen et al. 2003). Die Patienten im OFF und ON unterschieden sich in der vorliegenden Studie nicht von Gesunden. Auch wenn andersherum die rechte Hemisphäre durch einen linkshemisphärischen Stimulus konditioniert wurde, zeigte sich hier in allen Gruppen eine gehemmte Aktivität des rechtshemisphärischen M1.

Auch diese Ergebnisse stimmen mit denen der Arbeit von Ridding et al. (1995) überein, unterscheiden sich aber von denjenigen von Li et al. (Li et al. 2007).

Die hier vorliegende Studie könnte damit zeigen, dass beidseits die interhemisphärische, funktionelle Konnektivität bei Parkinsonpatienten in einem frühen Krankheitsstadium erhalten ist. Außerdem legen die Ergebnisse nahe, dass dopaminerge Medikation das Ausmaß der Hemmung der interhemisphärischen Inhibition nicht verändert.

Die Veränderungen der IHI und ihre Bedeutung beim IPS werden jedoch kontrovers diskutiert, wie im Folgenden deutlich wird:

In früheren Arbeiten wird ein Zusammenhang von klinisch beobachteten MM mit einer Änderung der IHI hergestellt. Keiner der von uns untersuchten Patienten wies in der klinisch-neurologischen Untersuchung MM auf. MM manifestieren sich vornehmlich als ungewollte Muskelaktivität der schwächer betroffenen Seite durch Willkürbewegung der stärker betroffenen Seite (Li et al. 2007). Dieses Phänomen tritt insbesondere dann auf, wenn eine sehr ausgeprägte Lateralität vorliegt (Espay et al. 2005). Dies kann laut Li und Kollegen

darin begründet liegen, dass beispielsweise ein (bei nicht extrem ausgeprägter Lateralität vorhandener) Rigor der schwächer betroffenen Seite die MM verhindert.

Andererseits begünstigt eine Hypoaktivität des (rechten) dPM das Auftreten von MM (Cincotta et al. 2004).

Für das Auftreten von MM in Zusammenhang mit der IHI existieren bislang zwei pathophysiologische Modelle: In der Arbeit von Hübers et al. wiesen die Patienten, die Spiegelbewegungen zeigten, eine verminderte IHI auf. Hierbei handelte es sich allerdings nicht um Parkinsonpatienten (Huebers et al. 2008). Die Verminderung der IHI wird hier also als Pathophysiologie postuliert. Li et al. untersuchten Parkinsonpatienten im OFF bei längeren ISI von 20 - 50 ms. Auch sie fanden zwar bei Patienten mit Spiegelbewegungen eine geringere IHI als bei den Patienten ohne MM, allerdings war dies im Sinne einer verstärkten IHI bei denjenigen ohne MM beobachtet worden. Somit handelt es sich nach Ansicht der Autoren bei der verstärkten IHI um einen Kompensationsmechanismus. Patienten mit Spiegelbewegungen und Kontrollen unterschieden sich hier nicht. Die stärkste IHI konnte in dieser Arbeit bei den Patienten ohne MM nachgewiesen werden, wenn der CS über der weniger betroffenen Hemisphäre und der TS über den stärker betroffenen Hemisphäre appliziert wurde (entspricht in der vorliegenden Untersuchung CS rechts, TS links). Li und Kollegen vermuteten, dass die abnorme IHI bei Patienten ohne MM eine kompensatorische Hochregulation der inhibitorischen Aktivität darstellen könnte, die die MM verhindert (Li et al. 2007). Zu betonen sind hier aber die Unterschiede zwischen der vorliegenden Studie und der von Li et al. hinsichtlich des Krankheitsstadiums (MM: UPDRS von 18 ± 8,8, non-MM: 25,1 ± 8,3) und der ISI. Für kurze ISI (6 - 10 ms), wie sie in der vorliegenden Untersuchung verwendet wurde, bestand auch bei Li et al. kein signifikater Unterschied zwischen der IHI bei Patienten mit und ohne MM. Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten konnte eine IHI wie bei Gesunden beobachtet werden, obwohl keiner der Patienten in der klinisch-neurologischen Untersuchung Spiegelbewegungen zeigte. Obgleich sich MM auch schon in einem frühen Krankheitsstadium manifestieren können (Espay et al. 2005), ist nicht auszuschließen, dass das Ergebnis der hier diskutierten Studie einen Zustand des kortikal motorischen Systems abbildet, der dem Zustand bei Manifestation von MM vorausgeht. Andererseits ist es

möglich, dass ein Kollektiv untersucht wurde, das keine MM entwickelt und daher eine normale IHI aufweist. Eine dritte Möglichkeit wäre, dass Patienten und Kontrollprobanden sich nicht unterscheiden, weil die Patienten bereits die kompensatorische Hochregulation der eigentlich pathophysiologisch-verminderten IHI aufweisen, was sich netto in einer unveränderten IHI niederschlägt.

Avanzino und Kollegen demonstrierten mithilfe von Tripelpuls-Protokollen, dass gepaarte CS in kurzen ISI sowohl die iSP als auch die IHI verstärken können. Diese Methode kombiniert letztlich die Untersuchung der kortikalen Exzitabilität (PP bzw. ICF) und Konnektivität (iSP und IHI) und zeigt, dass auch transkallosale Verbindungen, ähnlich wie kortikospinale, fazilitierenden Einflüssen unterliegen (Avanzino et al. 2007). Analog zeigten Trompetto et al. zuvor, dass dies auch für inhibitorische Einflüsse gilt (Trompetto et al. 2004). Die mit TMS untersuchte IHI bildet vornehmlich diese transkallosalen Verbindungen ab (Meyer et al. 1995). Weitere Untersuchungen mithilfe dieser Protokolle könnten für das IPS notwendig sein, um den Zusammenhang von Exzitabilität und Konnektivität genauer zu charakterisieren.

4.2 Diskussion der Ergebnisse aus Experiment 2

Die intrakortikale Inhibition ist im Frühstadium des IPS normal.

Zwei mit unterschiedlichem zeitlichen Abstand an gleicher Stelle applizierte Magnetimpulse hatten je nach ISI unterschiedliche Auswirkungen auf die MEP-Amplitude: Für kurze ISI konnte in allen Gruppen eine Inhibition der MEP-Amplitude nachgewiesen werden. Zwei Impulse mit langem ISI führten dagegen zu einer Fazilitierung. Diese Ergebnisse stimmen für Gesunde mit denen anderer Autoren überein (Kujirai et al. 1993; Bareš et al. 2003; Ridding et al. 1995). Fehlen oder Vorhandensein dopaminerger Medikation machte in der vorliegenden Studie keinen Unterschied bezüglich der Doppelpulseffekte.

Einige vorausgehende Studien zeigten ebenfalls normale SICI bei Parkinsonpatienten (Berardelli et al. 1996; MacKinnon et al. 2005), andere wiesen eine Verminderung der intrakortikalen Inhibition beim IPS nach und stehen damit in Widerspruch zu diesen Ergebnissen:

Ridding et al. (1995) fanden eine verminderte ICI, die sich unter dopaminerger Medikation normalisierte. Verantwortlich dafür machten die Autoren die Aktivitätsabschwächung der thalamokortikalen Bahnen, die eine geringere Erregung der inhibitorischen, intrakortikalen Projektionen zur Folge habe. Inhibitorische, intrakortikale Verbindungen sollen vermutlich die Aktivität von kortikospinalen Neuronen unterdrücken, die der Zielhandlung nicht nützen (Ridding et al. 1995).

Strafella et al. untersuchten longitudinal die Auswirkung von Levodopa und Pergolid auf die intrakortikale Inhibition bei de-novo IPS-Patienten. Interessanterweise normalisierten zwar beide Medikamente zunächst die Inhibition, mit dem Nachlassen der Wirkung auf klinische Symptome unter Pergolid verschwand aber auch dieser Effekt wieder. Bei Pergolid geschah dies nach 6 Monaten, bei Levodopa war der ICI-normalisierende Effekt nach 12 Monaten noch vorhanden (Strafella et al. 2000).

Ziemann et al. untersuchten 2002 systematisch die Auswirkung von Einzeldosen von Dopamin-Agonisten und -Antagonisten auf die kortikale Erregbarkeit (Ziemann et al. 1997). Während D2-Dopaminagonisten (wie Pergolid und Bromocriptin) die Inhibition steigerten, war die Inhibition durch D2-Dopaminantagonisten wie Haloperidol vermindert. Hieraus schlussfolgerten die Autoren, dass diese Substanzen die Modulatoren der Exzitabilität seien. Ihre Wirkung könnten sie sowohl auf Basalganglienebene als auch an den zahlreichen Dopaminrezeptoren des Motorkortex ausüben (Cantello et al. 2002).

Die tschechische Arbeitsgruppe um Bareš untersuchte 2003 12 Parkinsonpatienten in einem frühen Krankheitsstadium (Mittleres Alter 60,4 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 2 ± 1,2 Jahre, mittlerer UPDRS III 23), die explizit keine dopaminerge Medikation einnahmen (Bareš et al. 2003). 10 von ihnen waren vom Tremor-dominanten- , 2 vom akinetisch-rigiden Typ. Die Patienten zeigten auch hier im frühen Krankheitsstadium signifikant weniger Inhibition bei ISI 3 und 5 ms. Außerdem war in dieser Studie auch die intrakortikale

Fazilitierung bei ISI zwischen 7 und 20 ms reduziert. Die Ergebnisse der Patienten waren für beide Seiten gleich. Diese Studie zeigte außerdem, dass, anders als in vorhergehenden Studien an dopaminerg-behandelten Patienten beobachtet (Ridding et al. 1995; Strafella et al. 2000), bei L-Dopa-nativen Patienten die intrakortikale Fazilitierung ebenfalls gestört ist. Dass dies (auch) ein Effekt der eingenommenen Medikamente wie NMDA-Rezeptor-Antagonisten, MAO-B-Hemmern und Anticholinergika ist, können die Autoren nicht ausschließen. In einer weiteren Studie konnten Bareš et al. 2007 bei denselben Patienten, die nun dopaminerg behandelt wurden, zeigen, dass das Ausmaß der Erregbarkeitsstörung (ICI und ICF) und die täglich eingenommene Dopamindosis von bis zu 683 ± 274mg korrelierten. Interessant war die Frage, warum ICI und ICF sich erst mit höherer Dopadosis normalisierten, obwohl der UPDRS III sich bereits nach der ersten Dopagabe (nicht signifikant) reduziert hatte (Bareš et al. 2007).

Cantello et al. untersuchten unbehandelte IPS-Patienten in Hinblick auf ihre kortikale Exzitabilität. Obwohl hier nur cSP und die ICI mit sehr langen ISI betrachtet wurde (LICI, ISI bis zu 200ms), zu der bisher weniger konsistente Ergebnisse existierten als zur ICI mit kurzen ISI, war diese Studie die erste, die ansatzweise zeigen konnte, dass die mit TMS beobachteten Phänomene auch ohne jegliche vorherige Einflussnahme durch dopaminerge Medikation auftreten (Cantello et al. 2007).

Die diskrepanten Ergebnisse der Studien können einerseits in der Variation der Durchführung, andererseits in der unterschiedlichen Patientenauswahl begründet liegen: Die vorliegende Studie spiegelt im Vergleich zu anderen ein früheres Krankheitsstadium wider: Ridding et al. untersuchte Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 10 ± 8,3 Jahren, die Patienten von MacKinnon et al. hatten im OFF einen deutlich höheren UPDRS von 29 ± 11. Berardelli et al., deren Ergebnisse den hiesigen entsprechen, untersuchten aber auch Patienten mit einem UPDRS von 23,8. Einige Ergebnisse betreffen in erster Linie die ICI bei langen ISI von 50 - 200 ms, die in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden (Li et al. 2007; Cantello et al. 2007). Außerdem spielt die Intensität von CS und TS eine große Rolle, wie die Arbeiten von Wagle-Shukla und MacKinnon demonstrieren (Wagle-Shukla et al. 2009; MacKinnon et al. 2005): Wagle-Shukla variierten die TS-Intensität zwischen 0,2 und 4 mV. TS zwischen 0,2 und 1 mV riefen dabei

Unterschiede in der MEP-Amplitude hervor, solche zwischen 1 und 4 mV nicht. Der CS betrug hier 80 % der RMT. MacKinnon et al. variierten 2005 die Intensität des CS und bewirkten damit unterschiedliche Effekte auf die ICI bei kurzen ISI von 2 - 4 ms: Bei der (in vielen Arbeiten verwendeten) Intensität des CS von 80 % der RMT fanden sie keinen Unterschied der ICI von Gesunden und Parkinsonpatienten. Nur bei stärkerer Konditionierung mit 90 - 100 % der RMT beobachteten sie einen Unterschied zwischen Patienten und Gesunden, wobei Patienten hier weniger Inhibition und bereits häufiger Fazilitierung zeigten. Bei Verwendung von niedrigeren CS-Intensitäten konnte dagegen kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden. Die Autoren folgerten, dass die Strukturen, die durch den niederschwelligeren Reiz aktiviert wurden, beim IPS intakt seien. Im Gegensatz dazu interpretierten sie die herabgesetzte Inhibition bei einem stärkeren CS als Fazilitierung, deren Schwelle pathologisch erniedrigt sei. Damit wurde das Konzept der verminderten Inhibition erstmals um das Konzept der verstärkten Exzitabilität erweitert.

Obwohl Bareš et al. ein sehr ähnliches Patientenkollektiv mit annähernd gleichem Versuchsaufbau untersuchten, unterschieden sich die Ergebnisse. Dies könnte darin begründet liegen, dass die von Bareš untersuchten Patienten initial explizit non-dopaminerg behandelt wurden, und erst im Verlauf Dopaminagonisten einnahmen, wohingegegen die Einnahme von Dopaminagonisten Bedingung für einen Studieneinschluss in die vorliegende Studie war.

Ein systematischer Fehler, der allen Untersuchungen an Patienten im OFF zugrunde liegt, ist die Definition des OFF-Zustandes: Die zumeist geforderte 12-stündige Einnahmepause gibt vermutlich nicht exakt den Dopa-nativen Zustand des neuronalen Systems wieder, den ein Patient vor Beginn jedweder Medikation hat. In der Untersuchung unterschied sich der UPDRS im OFF kaum von dem im ON (18 versus 17), was auf eine entsprechende Nachwirkung der Medikation hindeutet. Aus Gründen der Compliance wurde die Medikamenteneinnahmepause jedoch wie in anderen, vorausgehenden Studien auf 12 Stunden beschränkt.

Die durchgeführte Untersuchung der ICI betrachtet lediglich den linken, und damit meist stärker betroffenen M1. Kojovic et al. konnten 2012 zeigen, dass bei unbehandelten IPS-Patienten im frühen Krankheitsstadium eine deutliche Asymmetrie in der Ausprägung der ICI besteht (Kojovic et al. 2012). Die stärker betroffene Seite zeigte demnach auch eine stärker verminderte ICI als die weniger betroffene Seite. Offen bleibt auch hier die Frage, inwieweit die „normale“ ICI der weniger betroffenen Seite eine positive Adaptationsstrategie oder einen Teil der Pathophysiologie des IPS darstellt. In derselben Studie konnte außerdem nachgewiesen werden, dass die Plastizität der weniger betroffenen Seite höher ist als die der Gegenseite. Unklar ist jedoch, ob diese plastischen Veränderungen negative (früherer Symptombeginn) oder positive Folgen haben (späterer Symptombeginn).

Viele Studien bestätigen somit diesen Mangel an intrakortikaler Inhibition in Ruhe. In Zusammenhang mit der Beobachtung, dass der kortikospinale Output in Ruhe erhöht ist, könnte diese mangelhafte Fähigkeit zur Rauschunterdrückung zum klinischen Phänomen des Rigors führen (Lefaucheur 2005). Bei der Bewegungsvorbereitung hingegen könnten fazilitierende Projektionen versagen und damit zum Symptom Bradykinese/Akinese beitragen. Möglicherweise ist diese auch in Bildgebungsstudien bestätigte Überaktivität von M1 und Prämotorkortex ein Kompensationsversuch der Unteraktivität von SMA und PFC, die wiederum aus der Basalganglienpathologie entsteht (Lefaucheur 2005). Zu beachten ist, dass die Hypothese der mangelnden Fokussierung und die dazugehörigen Befunde der TMS keineswegs spezifisch für das IPS sind, sondern auch maßgeblich für die Pathophysiologie anderer Erkrankungen sind, insbesondere die Dystonie (Stinear & Byblow 2004).

Dopaminerge Medikation vermag insbesondere die intrakortikale Inhibition wieder herzustellen. Bildgebungsstudien unterstützen dabei die Ansicht, dass dies sowohl auf einer Reduktion der M1-Hyperaktivität als auch der Normalisierung der Hypoaktivität von SMA und dorsolateralem präfrontalen Kortex beruht (Lefaucheur 2005). Allerdings kann bei einigen TMS-Studien nicht ausgeschlossen werden, dass die verwendeten Rundspulen das SMA mitaktiviert haben (Bareš et al. 2003). Im direkten Vergleich (Achtspule vs. Rundspule) hat dies aber keinen Einfluss auf ICF/ICI (Abbruzzese et al. 1999).

4.3 Diskussion der Ergebnisse aus Experiment 3

Die Konnektivität von dPM und M1 ist bei Patienten verändert

Die Stimulation des dPM durch einen CS von 80 % der AMT konnte sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten eine Veränderung der MEP-Amplitude hervorrufen. Während die Stimulation des dPM mit einem ISI von 4 ms bei Patienten im OFF eine Fazilitierung von 35 % bewirkte, führte die Einnahme von Dopaminagonisten zu einer signifikanten Inhibition der MEP-Amplitude um 20 %. Gesunde zeigten eine leichte Fazilitierung, sie unterschieden sich signifikant von den Patienten im ON. Der Effekt der dopaminergen Medikation kann als überschießende Normalisierung betrachtet werden.

Eine Korrelation von Differenz von UPDRS im ON und OFF oder der L-Dopa-Dosis mit der Abnahme der MEP-Amplitude unter dopaminerger Medikation konnte nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise ist der klinische UPDRS weniger sensitiv für die Detektion von Veränderungen der Medikation als die experimentellen Parameter.

Für die deutlich höhere CS-Intensität von 90 % der RMT konnte zwischen den Gruppen und ISI keinerlei Unterschiede in der Wirkung auf die MEP-Amplitude festgestellt werden.

Mittels rTMS und dem Kujirai-Paradigma (s.o.) charakterisierten Buhmann et al. die dPM - M1 Verbindung bei 10 de novo Patienten (UPDRS im OFF: 16) vor und nach deren erstmaliger Einnahme von L-Dopa: Bei Gesunden führte die funktionelle Ausschaltung des dPM zur stärkeren M1-Exzitabilität. Dagegen bewirkte dieselbe Prozedur bei den unbehandelten Patienten eine Senkung der M1-Exzitabilität von einem übersteigerten auf ein normales Niveau. Nach einmaliger L-Dopa Gabe verhielt sich der Effekt wieder wie bei Gesunden (Buhmann et al. 2004).

Koch et al. entwickelten 2007 ein Tripelpuls-Paradigma, mit dem die intrinsischen Erregungskreisläufe des dPM bei Gesunden näher untersucht werden konnten: Zwei Pulse über dem linken dPM mit 1 oder 5 ms ISI und anschließendem Einzelpuls über dem rechten M1 ($CS1_{dPM}$-$CS2_{dPM}$-TS_{rechts}) vermochten die bei isolierter CS2-$M1_{rechts}$-Applikation beobachtete Inhibition des MEP zu unterdrücken. Analog bewirkte der zusätzliche CS1 mit 5 ms ISI zum CS2 über dPM mit nachfolgender Stimulation des linken M1

($CS1_{dPM}$-$CS2_{dPM}$-TS_{links}) eine Aufhebung der ohne CS1-Applikation beobachteten Fazilitierung ($CS2_{dPM}$-TS_{links}) (Koch et al. 2007).

Suppa et al. untersuchten die Konnektivität von dPM und M1 bei 28 Parkinsonpatienten im medikamentösen ON und OFF (Hoehn und Yahr Stadium II und III, mittlere Krankheitsdauer 8 ± 3,5 Jahre, UPDRS im ON 16 ± 2,5, im OFF 23 ± 4,2). Nur im ON führte das zeitweilige Unterdrücken der dPM-Aktivität mittels rTMS - wie bei Gesunden - zu einer Fazilitierung des MEP über M1. Zum einen demonstrierten die Autoren damit eine Normalisierung des hemmenden Einflusses von dPM auf M1 wie schon Mir et al. 2005, zum anderen die Wiederherstellung der kortikalen Plastizität in M1 durch dopaminerge Medikation (Suppa et al. 2010).

Die Beobachtung, dass eine dopaminerge Medikation die Überaktivität des dPM normalisieren kann, könnte Mir et al. (2005) zufolge einerseits bedeuten, dass die Überaktivität eine Kompensationsstrategie für das Dopamindefizit darstellt, andererseits ist es möglich, dass die Überaktivität Ausdruck einer Reaktion auf die langjährige Einnahme von L-Dopa ist. Viele Arbeiten deuten darauf hin, dass die Überaktivität von Arealen wie dPM eine Kompensation für die Unteraktivität des SMA darstellt (in Carbon et al. 2007; Wu et al. 2011b).

In der Arbeit von Wu et al. wurden 18 Parkinsonpatienten (Krankheitsdauer 4,2 ± 1,6 Jahre, UPDRS im OFF 22 ± 4) im medikamentösen OFF mittels fMRT untersucht (Wu et al. 2011a). In Ruhe waren vornehmlich diejenigen Areale, die der Bewegungsvorbereitung und -initiation dienen, in ihrer Konnektivität mit M1 verändert. Unter anderem interagierte das prä-SMA bei Patienten vermindert mit dem rechten PM und vermehrt mit dem rechten M1. Die Autoren fanden außerdem eine positive Korrelation des UPDRS mit der gesteigerten funktionellen Konnektivität des PM mit M1 (Wu et al. 2011b).

Damit ist dies die erste Arbeit, die allein auf Basis eines TMS-Doppelpulsparadigmas einen direkten Hinweis auf eine Störung der Konnektivität von dPM und M1 beim IPS liefert, die durch dopaminerge Therapie normalisiert wird. Alle vorherigen Studien, aus denen die bisherigen Kenntnisse zur Funktion und Dysfunktion des dPM beim IPS stammen, nutzten rTMS oder funktionelle Bildgebung. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es möglich ist, mit

Einzelpulsapplikation über dem linken dPM eine Modulation der Exzitabilität im ipsilateralen M1 zu erzielen. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass diese Modulation im Vergleich zum Gesunden leicht verändert ist und durch Einnahme dopaminerger Medikamente überschießend normalisiert wird. Das von Bäumer et al. vorgeschlagene Paradigma hat sich in Hinblick auf Stimulationsort und Intensität bewährt, weil die erhobenen Daten einerseits die Ergebnisse anderer Studien unterstreichen. Darüberhinaus zeigen die Ergebnisse, ähnlich der Arbeit von MacKinnon zur ICI, dass durch Veränderungen der Intensität des CS gegensätzliche Effekte erzielt werden können. Die Bedeutung liegt vermutlich in der Aktivierung unterschiedlicher Neuronenpopulationen. Anders als bei MacKinnon zeigt die vorliegende Studie, dass niederschwelligere Neurone zwischen dPM und M1 im Frühstadium des IPS in ihrer Aktivität verändert sind, wohingegen höherschwellige Systeme intakt zu sein scheinen. Zweierlei Modelle könnten daher in einer Folgearbeit untersucht werden: Tripelpulsprotokolle untersuchen die Exzitabilität eines Areals und gleichzeitig dessen Konnektivität mit einem anderen. Interessant wäre, den dPM mit einem Doppelpulsprotokoll zu konditionieren und anschließend die Auswirkungen auf M1 zu testen. So könnten die intrinsischen Veränderungen im dPM besser abgebildet werden. Andererseits ist die Auswirkung der dPM-Stimulation auf die intrinsische M1-Exzitabilität unklar, sodass beispielsweise ein Paradigma mit CS des dPM mit 80 % AMT, und anschließendem Paired-Pulse Protokoll (TS1-TS2) über M1 untersucht werden könnte, wobei der TS1 wie bei MacKinnon systematisch variiert werden könnte. Mit den von Bäumer et al. vorgeschlagenen Spulenpositionen wurden lediglich der linke dPM und M1 untersucht. Andere Studien weisen daraufhin, dass z.B. MM mit einer Hypoaktivität des rechten dPM einhergehen. Eine weitere Studie könnte sich daher damit beschäftigen, inwieweit sich das neue Protokoll auch zur Untersuchung der rechten dPM eignet, und wie sich in einem frühen Krankheitsstadium bei Patienten ohne MM die Konnektivität des rechten dPM mit dem linken M1 verhält.

4.4 Diskussion der Ergebnisse aus Experiment 4

Ergebnis dieser Labyrinthaufgabe war, dass Parkinsonpatienten unter dopaminerger Medikation signifikant mehr Zeit brauchten, die Kugel durch das Labyrinth zu manövrieren, als Kontrollprobanden. Dieses Resultat einer beeinträchtigten bimanuellen Koordination war aus anderen Studien zu erwarten (Ponsen et al. 2006; Almeida et al. 2002). Auffällig war jedoch, dass sich die Koordination nach Weglassen der dopaminergen Medikation verbesserte. Dies könnte zwei Ursachen haben: Die Testung im ON ging der im OFF voraus, das Ergebnis könnte einen Lerneffekt des motorischen Systems abbilden. Andererseits ist es möglich, dass die Dopaminsubstitution die bimanuelle Koordination erschwert. Wie in Experiment 2 gezeigt, ist im OFF die Inhibition der rechten durch die linke Hemisphäre herabgesetzt, was durch dopaminerge Medikation wieder verstärkt wird, wie es bei Gesunden der Fall ist. Möglicherweise setzt diese „Normalisierung“ aber auch eine Modulation der IHI, die letztlich notwendig ist, um mit korrespondierenden Muskelgruppen beider Seiten agieren zu können, außer Kraft und erschwert die in diesem Experiment erforderliche Aktivierung beider Hemisphären. Auch für die bimauelle Koordination wurde kürzlich gezeigt, dass kortikale Areale und Basalganglien für deren korrekte Durchführung von Nöten sind: Kraft et al. zeigten in einer Bildgebungsstudie an gesunden Probanden, dass neben dorsolateralem PM, SMA und Kleinhirn auch das Putamen aktiv war. Dies traf vornehmlich dann zu, wenn parallele Bewegungen (in-phasisch) ausgeübt wurden. Der von uns verwendete Versuchsaufbau unterscheidet sich allerdings erheblich von dem anderer Studien, in denen die Bewegungen genauer aufgeteilt wurden in parallele, spiegelbildliche oder auch eine versus mehrere Bewegungen einer Extremität. Beim IPS sind nicht alle dieser Bewegungsqualitäten gleichermaßen betroffen (Stelmach & Worringham 1988). Weiterhin ist insbesondere der Einfluss einer Darbietung visueller oder auditorischer Stimuli und damit die externe versus interne Bewegungsinitiation intensiver Forschungsgegenstand (Brown & Almeida 2011; Almeida et al. 2002).

Dieser Komplexität an möglichen Untersuchungsbedingungen wird der hiesige Versuchsaufbau nicht gerecht. Trotzdem zeigen die Ergebnisse, dass auch die Kombination von Untersuchungen der Konnektivität und Exzitabilität der motorischen Kortices mittels TMS und solche zur Bewältigung einer realitätsnahen Koordinationsaufgabe sinnvoll sein

können, um eine Verbindung der experimentell gewonnenen Daten zur tatsächlichen Beweglichkeit herstellen zu können. Bisher existieren nur zwei Studien, die Parkinsonpatienten hinsichtlich des Einflusses einer dopaminergen Medikation auf die bimanuelle Koordination untersucht haben: Brown et al. fanden einen positiven Einfluss der Medikation auf die Geschwindigkeit, mit der ein gewünschter Musterwechsel zwischen inphasischen und antiphasischen Bewegungen vorgenommen werden, allerdings verbesserte die Medikation die Koordination selber nicht (Brown & Almeida 2011). Die Autoren vermuten, dass Koordinationsdefizite beim IPS in erster Linie auf Störungen von anderen, nicht-dopaminergen Systemen beruhen. Palmer und Kollegen konnten dagegen im fMRT eine veränderte effektive Konnektivität bei Durchführung bimanueller Aufgaben zeigen, die sich durch L-Dopa teilweise normalisierte (Palmer et al. 2009).

Zusammenfassung

Dem Morbus Parkinson liegt eine Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra zugrunde. Zunehmend wird deutlich, dass diese Degeneration auch kortikale Areale miterfasst. Diese Dissertation beschäftigt sich mit kortikalen Veränderungen von Patienten mit Morbus Parkinson in Abhängigkeit von der Einnahme einer dopaminergen Medikation. Dazu wurden 11 Parkinsonpatienten und 17 gesunde Kontrollprobanden zwischen 2010 und 2011 mit transkranieller Magnetstimulation untersucht. Die Patientengruppe war gekennzeichnet durch ein homogenes, frühes Krankheitsstadium und eine Medikation in Form von Dopaminagonisten. Ziel der Untersuchung war, zu überprüfen, ob bereits etablierte TMS-Paradigmen und ihre aus Vorarbeiten bekannten, krankheitstypischen Veränderungen auch in einem Frühstadium der Parkinsonschen Erkrankung nachzuweisen sind und ob ein 12-stündiges Aussetzen der Medikation einen Einfluss auf die Messgrößen hat. Außerdem wurde ein von Bäumer et al. eingeführtes Paradigma erstmals bei Parkinsonpatienten auf Anwendbarkeit und Reliabiliät überprüft. Getestet wurden diese Hypothesen für die interhemisphärische Konnektivität des rechten und linken primären Motorkortex, für die Exzitabilität des linken primären Motorkortex und die Konnektivität des linken, dorsalen prämotorischen Kortex mit dem ipsilateralen primären Motorkortex. Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie können wie folgt zusammengefasst werden: Hinsichtlich der interhemisphärischen Konnektivität unterschieden sich die Patienten unabhängig von ihrer Medikation nicht von gesunden Probanden. Die linke M1-Exzitabilität bei Patienten ohne Medikation war erhöht, wenn zuvor der linke dPM mit einer niedrigen Stimulationsintensität von 80 % der aktiven Motorschwelle stimuliert wurde. Diese Dysregulation des dPM konnte durch dopaminerge Medikation überschießend normalisiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die intrakortikale Exzitabilität des linken M1 bei dem untersuchten Kollektiv nicht vermindert war. Weiterhin wurde ein Labyrinthspiel-Experiment zur Abschätzung der bimanuellen

Koordination durchgeführt, in dem sich keine wesentliche Verbesserung durch dopaminerge Medikation nachweisen ließ. Dieses Experiment stellt eine realitätsnahe Aufgabe dar und ist damit eine sinnvolle Ergänzung zu den Untersuchungen, die die Pathophysiologie der Erkrankung ergründen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass bestimmte Eigenschaften des motorischen Systems, die sich mit TMS erfassen lassen, bereits wenige Jahre nach Erstdiagnose der Erkrankung verändert sind. Eine direkte Zuordnung dieser Veränderungen zu klinischen Symptomen kann bisher nur sehr begrenzt vorgenommen werden. Die gewonnenen Erkenntnisse können dazu beitragen, die kortikale Pathophysiologie des IPS und den Einfluss von Levodopa besser zu verstehen.

Abkürzungsverzeichnis

AMT	Active Motor Threshold, aktive motorische Schwelle
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
COMT	Catechyl-O-Methyltransferase
CS	Conditioning Stimulus, konditionierender Stimulus
cSP	Cortical Silent Period, kortikale Innervationsstille
DA	Dopaminagonist
dPM	dorsaler prämotorischer Kortex
EMG	Elektromyogramm, Elektromyographie
FDI	First dorsal interosseus, Musculus dorsalis interosseus I
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ-Amino-Buttersäure
GPe	Globus pallidus, pars externa
GPi	Globus pallidus, pars interna
ICF	intrakortikale Fazilitierung
ICI	intrakortikale Inhibition
IHI	interhemisphärische Inhibition
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
ISI	Interstimulusintervall
iSP	Ipsilaterale Silent Period, ipsilaterale Innervationsstille
LB	Lewy Bodies, Lewy Körperchen
LICI	Long-Intervall Cortical Inhibition
M1	primär motorischer Kortex
MAO	Monoaminooxidase
MED	Medikation
MEP	magnetisch bzw. motorisch evoziertes Potenzial
MM	Mirror Movements
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

PD	Parkinson's Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PM	prämotorischer Kortex
PP	Paired Pulse
REM	Rapid-Eye-Movement
RMT	Motorische Ruheschwelle
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SICI	Short-Intervall Cortical Inhibition
SMA	supplementärmotorisches Areal
SN	Substantia nigra
TES	transkraniell elektrische Stimulation
THS	tiefe Hirnstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TS	Teststimulus
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
vPM	ventraler prämotorischer Kortex
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der motorischen Basalganglienschleife 16

Abbildung 2*: Studiendesign* 33

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Spulenpositionen bei Experiment 1-3 38

Abbildung 4: : Kugellabyrinth 41

Abbildung 5*: Experiment 1. Mittlere MEP-Amplituden für jedes ISI in Relation zum isolierten TS links.* 48

Abbildung 6*: Experiment 1. Mittelwerte der MEP der zusammengefassten ISI in Relation zum TS links.* 49

Abbildung 7: Experiment 1. Mittlere MEP-Amplituden für jedes ISI in Relation zum isolierten TS rechts. 50

Abbildung 8: Experiment 1. Mittelwerte der MEP der zusammengefassten ISI in Relation zum TS rechts. 51

Abbildung 9: Experiment 2. Mittlere MEP-Amplituden in Relation zur mittleren TS-MEP-Amplitude bei verschiedenen ISI zwischen CS über dem ipsilateralen M1 und TS. 53

Abbildung 10: Experiment 3. Mittelwerte der MEP-Amplituden nach konditionierender dPM-Stimulation bei 4 und 6 ms ISI in Relation zum mittleren isolierten TS-MEP. 55

Abbildung 11: Experiment 3. Mittelwerte der MEP-Amplituden nachkonditionierender dPM-Stimulation mit 90 % der RMT mit 4 ms und 6 ms ISI in Relation zum mittleren isolierten TS-MEP. 57

Abbildung 12: Experiment 4. Mittlere Dauer für die Bearbeitung der Labyrinthaufgabe. 58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahl motorischer und nicht-motorischer Symptome des IPS 2

Tabelle 2: Diagnosekriterien des idiopathischen Parkinsonsyndroms: „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria" (Litvan et al. 2003).....4

Tabelle 3: Ablauf der Untersuchung eines Probanden 35

Tabelle 4: Kenndaten der Patientengruppe 44

Tabelle 5: Kenndaten der Kontrollgruppe 45

Tabelle 6: Motorische Schwellen. 46

Tabelle 7: Experiment 1. Absolute Mittelwerte des TS links sowie für einzelne ISI. 47

Tabelle 8: Experiment 1. Absolute Mittelwerte des TS rechts sowie für einzelne ISI. 49

Tabelle 9: Experiment 2. Absolutwerte der mittleren MEP-Amplituden nach einem CS über dem ipsilateralen M1 bei verschiedenen ISI sowie der mittleren MEP-Amplitude des isolierten TS......52

Tabelle 10: Experiment 3. Absolute Mittelwerte der MEP nach isoliertem TS sowie mit CS von 80 % AMT über dPM bei 4 ms und 6 ms ISI. 54

Tabelle 11: Experiment 3. Absolute Mittelwerte von TS-Amplitude und Auswirkungen eines CS von 90 % RMT über dPM bei 4 ms und 6 ms ISI......56

Tabelle 12: Experiment 4. Mittlere Dauer für die Bearbeitung der Labyrinthaufgabe. 58

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. C. Gerloff

05.03.2008

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	**8.1.26**

Datum: _____

Unterschrift: _____

Patientenetikett

Die UPDRS dient der Einschätzung des Schweregrades beim M. Parkinson.
Der motorische Teil (Teil III) wird zudem zur standardisierten Überprüfung des Ansprechens der motorischen Symptome auf L-Dopa (L-Dopa-Test) genutzt.

Quelle: Fahn et al. 1987 Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn et al. Recent developments in Parkinson's Disease, vol. II. Macmillan Healthcare Information, Horham Park

UPDRS III. Motorische Untersuchung

18. Sprache

↑	0	Normal
↑	1	Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen
↑	2	Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert
↑	3	Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen
↑	4	Unverständlich

19. Gesichtsausdruck

↑	0	Normal
↑	1	Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales „Pokerface" sein
↑	2	Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdrucks
↑	3	Mäßig verminderte Mimik, Lippen zeitweise geöffnet
↑	4	Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen dauerhaft auseinander

20. Ruhetremor (G: Gesicht, RH: rechte Hand, LH: linke Hand, RF: rechter Fuß, LF linker Fuß)

G	RH	LH	RF	LF		
↑	↑	↑	↑	↑	0	Kein Tremor
↑	↑	↑	↑	↑	1	Leicht und selten vorhanden
↑	↑	↑	↑	↑	2	Geringe Amplitude mäßig persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend
↑	↑	↑	↑	↑	3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
↑	↑	↑	↑	↑	4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

21. Aktions- oder Haltetremor der Hände (R: rechts, L: links)

R	L		
↑	↑	0	Fehlt
↑	↑	1	Leicht; bei Bewegung vorhanden
↑	↑	2	Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden

↑	↑	3	Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung
↑	↑	4	Ausgeprägte Amplitude, beim Essen störend

22. Rigor (N: Nacken, ROE: rechte obere Extremität, LOE linke ob. Extr., RUE: rechte untere Extr., LUE linke untere Extr.)

N	ROE	LOE	RUE	LUE		
↑	↑	↑	↑	↑	0	Fehlt
↑	↑	↑	↑	↑	1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
↑	↑	↑	↑	↑	2	Leicht bis mäßig
↑	↑	↑	↑	↑	3	Ausgeprägt, voller Bewegungsumfang bleibt erreicht
↑	↑	↑	↑	↑	4	Stark, voller Bewegungsumfang wird nicht erreicht

23. Finger klopfen

R	L		
↑	↑	0	Normal
↑	↑	1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
↑	↑	2	Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
↑	↑	3	Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
↑	↑	4	Kann Aufgabe kaum ausführen

24. Handbewegungen (Faust öffnen und schließen)

R	L		
↑	↑	0	Normal
↑	↑	1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
↑	↑	2	Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
↑	↑	3	Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
↑	↑	4	Kann Aufgabe kaum ausführen

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pro-/Supination)

R	L		
↑	↑	0	Normal
↑	↑	1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
↑	↑	2	Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
↑	↑	3	Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
↑	↑	4	Kann Aufgabe kaum ausführen

26. Agilität der Beine (Pat. klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an)

R	L		
↑	↑	0	Normal
↑	↑	1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
↑	↑	2	Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
↑	↑	3	Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
↑	↑	4	Kann Aufgabe kaum ausführen

27. Aufstehen vom Stuhl mit verschränkten Armen

↑ 0 Normal
↑ 1 Langsam, kann mehr als einen Versuch benötigen
↑ 2 Stößt sich an den Armlehnen hoch
↑ 3 Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen
↑ 4 Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

28. Haltung

↑ 0 Normal aufrecht
↑ 1 Nicht ganz aufrecht, vornübergebeugte Haltung, könnte bei älteren Menschen normal sein
↑ 2 Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein
↑ 3 Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein
↑ 4 Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung

29. Gang

↑ 0 Normal
↑ 1 Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion
↑ 2 Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion
↑ 3 Starke Gehstörung, benötigt Hilfe
↑ 4 Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

30. Haltungsstabilität (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Pat., der mit geöffneten Augen und leicht auseinander stehenden Füßen gerade steht; Pat. ist darauf vorbereitet)

↑ 0 Normal
↑ 1 Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus
↑ 2 Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde
↑ 3 Sehr instabil, neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren
↑ 4 Kann nicht ohne Unterstützung stehen

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsarmut)

↑ 0 Keine
↑ 1 Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein; möglicherweise herabgesetzte Amplitude
↑ 2 Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind; alternativ auch herabgesetzt Amplitude
↑ 3 Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude
↑ 4 Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

Edinburgh Händigkeitsskala

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Bitte geben Sie an, ob Sie die folgenden Aktivitäten bevorzugt mit der linken oder rechten Hand ausführen, indem Sie ein + in das entsprechende Feld eintragen. Wenn Ihre Händigkeit so stark ausgeprägt ist, dass Sie nur in Ausnahmefällen versuchen würden, die andere Hand zu benutzen, dann tragen Sie bitte ++ in das entsprechende Feld ein. Falls Sie beide Hände gleich benutzen, tragen Sie bitte + in beiden Feldern ein. An manchen Aktivitäten sind beide Hände beteiligt, wobei in der Klammer genauer beschrieben wird, auf welche Hand sich die Präferenz bezieht. Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten und lassen Sie nur Fragen frei, wenn Sie keinerlei Erfahrung mit diesen Aktivitäten haben.

		Rechts	**Links**
1.	Schreiben		
2.	Zeichnen		
3.	Werfen		
4.	Mit einer Schere schneiden		
5.	Zahnbürste		
6.	Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)		
7.	Mit einem Löffel essen		
8.	Mit einem Besen fegen (obere Hand)		
9.	Ein Streichholz anzünden (Streichholz)		
10.	Eine Schachtel öffnen (Deckel)		
	Mit welchem Fuß kicken Sie einen Ball		
	Welches Auge benützen Sie, wenn Sie nur mit einem Auge schauen		

U N I V E R S I T Ä T H A M B U R G

UNIVERSITÄTS-
KRANKENHAUS
EPPENDORF

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg

Neurologische Klinik
Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Prof. Dr. med. A. Münchau

Tel.: +49-(0)40-42803-5624
Fax.: +49-(0)40-42803-5086
Email: Muenchau@uke.uni-hamburg.de

Merkblatt und Probandeninformation (TMS)

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

die Neurologische Universitätsklinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf will im Rahmen eines Forschungsvorhabens das Zusammenspiel verschiedener Gehirnregionen nach Magnetimpulsen am Kopf untersuchen. Hierbei soll geklärt werden, inwieweit transkranielle Magnetstimulation (TMS) die Erregbarkeit dieser Gehirnabschnitte beeinflusst.

Bei der TMS wird mittels einer Spule, die vom untersuchenden Arzt über den Kopf der Probanden gehalten wird, ein starkes, allerdings nur sehr kurz andauerndes Magnetfeld erzeugt. Dieses Magnetfeld bewirkt vorübergehend einen Stromfluss in dem unter der Spule liegenden Hirngebiet. Durch diesen Stromfluss kommt es zu einer messbaren Änderung der Erregbarkeit des stimulierten Gehirnareals, die wiederum Aufschluss über dessen Funktion gibt.

Während repetitiver TMS war es in der Vergangenheit in Einzelfällen zu einem epileptischen Anfall gekommen. Daraufhin setzte eine Kommission des amerikanischen *National Institute of Health* Grenzwerte fest, bei deren Einhaltung die rTMS nicht zur Auslösung von

epileptischen Anfällen führt. Diese Richtlinien werden in unserer Studie strikt eingehalten, obwohl diese Form der Stimulation in dieser Studie nicht zum Einsatz kommt.
Trotzdem möchten wir aus Sicherheitsgründen abklären, ob bestimmte Kriterien auf Sie zutreffen, auf die wir ggfs. Rücksicht nehmen müssen. Bitte nehmen Sie sich also kurz Zeit, den Ihnen ausgehändigten Fragebogen zur Sicherheit von TMS auszufüllen.

Die Studienteilnahme ist freiwillig und alle Versuche können von Ihnen jederzeit abgebrochen werden. Die Studie beinhaltet keine invasiven Untersuchungen. Als Nebenwirkung der TMS kann eine vorübergehende leichte Reizung an der Kopfhaut auftreten, die jedoch unbedenklich ist.

Eine gesonderte Probandenversicherung für diese Studie ist nicht erforderlich.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in kodierter Form weitergegeben. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

U N I V E R S I T Ä T H A M B U R G

UNIVERSITÄTS-
KRANKENHAUS
EPPENDORF

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg

Datum:

Name:

Neurologische Klinik
Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Prof. Dr. med. A. Münchau

Tel.: +49-(0)40-42803-5624
Fax.: +49-(0)40-42803-5086
Email: Muenchau@uke.uni-hamburg.de

Erklärung
der Versuchsperson nach dem Aufklärungsgespräch

Einverständniserklärung

Herr/Frau……

ist vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt:

Ich konnte in dem Gespräch alle mich interessierenden Fragen stellen und hatte Gelegenheit, das Merkblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar dieses Merkblattes ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß ferner, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und zur Auswertung nur ohne Namen (anonymisiert) zusammengeführt werden.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

Unterschrift des Versuchsleiters Unterschrift der Versuchsperson

U N I V E R S I T Ä T H A M B U R G

UNIVERSITÄTS-
KRANKENHAUS
EPPENDORF

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg

Neurologische Klinik
Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Prof. Dr. med. A. Münchau

Tel.: +49-(0)40-42803-5624
Fax.: +49-(0)40-42803-5086
Email: Muenchau@uke.de

Datum:

Name:

Probanden-Fragebogen
zur Sicherheit transkranieller Magnetstimulation

Bitte lesen Sie die folgenden Fragen sorgfältig durch und beantworten Sie diese wahrheitsgemäß (Zutreffendes ankreuzen):

- Sind Sie aktuell an Epilepsie erkrankt? ☐ja ☐nein
- Hatten Sie schon einmal einen epileptischen Anfall? ☐ja ☐nein
- Haben Sie in der Vergangenheit einen Schlaganfall erlitten? ☐ja ☐nein
- Haben Sie Metallteile im oder am Kopf (wie z.B. chirurgische Clips, Schrauben, Metallplatten oder -splitter)?

  ☐nein / ☐ja, Folgendes:_____
- Tragen Sie implantierte Geräte wie Herzschrittmacher, medizinische Pumpen, Drähte im Körper?
- ☐nein / ☐ja, Folgendes:_____
- Haben Sie in der Vergangenheit Hirnverletzungen erlitten, oder wurden bei Ihnen Operationen am Gehirn durchgeführt? ☐ja ☐nein
- Haben Sie je eine Hirninfektion erlitten? ☐ja ☐nein
- Für Frauen: Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind? ☐ja ☐nein
- Wurde bei Ihnen schon einmal TMS angewendet? ☐ja ☐nein

- Wenn ja, traten dabei irgendwelche Nebenwirkungen auf?

  ☐nein / ☐ja, Folgendes:_____

- Nehmen Sie dauerhaft Medikamente ein? ☐ja ☐nein
  - Wenn ja, welche? _____
- Ist ein Mitglied Ihrer Familie an Epilepsie erkrankt? ☐ja ☐nein
- Neigen Sie zu Kopfschmerz? ☐ja ☐nein

Unterschrift des Versuchsleiters Unterschrift der Versuchsperson

Literaturverzeichnis

Abbruzzese, G. et al., 1999. Comparison of intracortical inhibition and facilitation in distal and proximal arm muscles in humans. *The Journal of physiology*, 514 (Pt 3), pp.895–903.

Albin, R.L., Young, A.B. & Penney, J.B., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, 12(10), pp.366–375.

Alexander, G.E. & Crutcher, M.D., 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*, 13(7), pp.266–271.

Almeida, Q.J., Wishart, L.R. & Lee, T.D., 2002. Bimanual coordination deficits with Parkinson's disease: the influence of movement speed and external cueing. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 17(1), pp.30–37.

Almeida, Q.J., Wishart, L.R. & Lee, T.D., 2003. Disruptive influences of a cued voluntary shift on coordinated movement in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(4), pp.442–452.

Alves, G. et al., 2008. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 255 Suppl 5, pp.18–32.

Avanzino, L., Teo, J.T.H. & Rothwell, J.C., 2007. Intracortical circuits modulate transcallosal inhibition in humans. *The Journal of physiology*, 583(1), pp.99–114.

Awiszus, F. & Feistner, H., 2007. Kortikale Reizschwelle U. Ziemann & H. R. Siebner, eds. *Das TMS-Buch*, pp.149–158.

Baker, W.L. et al., 2009. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 15(4), pp.287–294.

Bareš, M. et al., 2003. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 10(4), pp.385–389.

Bareš, M., Kaňovský, P. & Rektor, I., 2007. Disturbed intracortical excitability in early Parkinson's disease is l-DOPA dose related: a prospective 12-month paired TMS study. *Parkinsonism & related disorders*, 13(8), pp.489–494.

Barker, A.T., Jalinous, R. & Freeston, I.L., 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), pp.1106–1107.

Barrett, M.J. et al., 2011. Handedness and motor symptom asymmetry in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(10), pp.1122–1124.

Bäumer, T., Hidding, U., et al., 2009a. Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(5), pp.672–676.

Bäumer, T., Rothwell, J.C. & Münchau, A., 2003. Functional connectivity of the human premotor and motor cortex explored with TMS. *Supplements to Clinical neurophysiology*, 56, pp.160–169.

Bäumer, T., Schippling, S., et al., 2009b. Inhibitory and facilitatory connectivity from ventral premotor to primary motor cortex in healthy humans at rest - A bifocal TMS study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(9), pp.1724–1731.

Berardelli, A. et al., 2008. Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. *Brain Stimulation*, 1(3), pp.183–191.

Berardelli, A. et al., 1996. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain : a journal of neurology*, 119 (Pt 1), pp.71–77.

Braak, H. & Del Tredici, K., 2010. Pathophysiologie des sporadischen Morbus Parkinson. *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie*, 78, pp.S2–S4.

Braak, H. et al., 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), pp.197–211.

Brown, M.J.N. & Almeida, Q.J., 2011. Evaluating dopaminergic system contributions to cued pattern switching during bimanual coordination. *European Journal of Neuroscience*, 34(4), pp.632–640.

Buhmann, C. et al., 2004. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 127(Pt 12), pp.2732–2746.

Calancie, B. et al., 1987. Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *Journal of neurophysiology*, 58(5), pp.1168–1185.

Cantello, R., 2002. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 19(4), pp.272–293.

Cantello, R. et al., 2007. Cortical inhibition in Parkinson's disease: new insights from early, untreated patients. *Neuroscience*, 150(1), pp.64–71.

Cantello, R. et al., 1991. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*, 41(9), pp.1449–1456.

Cantello, R., Tarletti, R. & Civardi, C., 2002. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain research. Brain research reviews*, 38(3), pp.309–327.

Carbon, M. et al., 2007. Correlates of movement initiation and velocity in Parkinson's disease: A longitudinal PET study. *NeuroImage*, 34(1), pp.361–370.

Chaudhuri, K.R. et al., 2011. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism & related disorders*, 17(10), pp.717–723.

Chen, R., 2004. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 154(1), pp.1–10.

Chen, R., Lozano, A.M. & Ashby, P., 1999. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Experimental Brain Research*, 128(4), pp.539–542.

Chen, R., Yung, D. & Li, J.-Y., 2003. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *Journal of neurophysiology*, 89(3), pp.1256–1264.

Cincotta, M. et al., 2004. Involvement of the human dorsal premotor cortex in unimanual motor control: an interference approach using transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience letters*, 367(2), pp.189–193.

Cincotta, M. et al., 2006. Mechanisms underlying mirror movements in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21(7), pp.1019–1025.

Civardi, C. et al., 2000. Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 111(4), pp.624–629.

Civardi, C. et al., 2001. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *NeuroImage*, 14(6), pp.1444–1453.

Daskalakis, Z.J. et al., 2002. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 543(Pt 1), pp.317–326.

Dauer, W. & Przedborski, S., 2003. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), pp.889–909.

de Lau, L.M., 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), pp.525–535.

Del Tredici, K. et al., 2002. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 61(5), pp.413–426.

DeLong, M.R., 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences*, 13(7), pp.281–285.

Deuschl, G., Oertel, H., Poewe, W., 2011. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Ebersbach, G. et al., 2010. Comparing exercise in Parkinson's disease - the Berlin LSVT®BIG study. *Movement Disorders*, 25(12), pp.1902–1908.

Eggert, K., Oertel, W. & Reichmann, H., 2008. Leitlinie Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. *Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag*, pp.82–112.

Ehringer, H. & Hornykiewicz, O., 1960. Verteilung Von Noradrenalin Und Dopamin (3-Hydroxytyramin) Im Gehirn Des Menschen Und Ihr Verhalten Bei Erkrankungen Des Extrapyramidalen Systems. *Klinische Wochenschrift*, 38(24), pp.1236–1239.

Ellaway, P.H.P. et al., 1995. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 97(3), pp.169–178.

Epstein, C.M., 2008a. Electromagnetism. In E. Wassermann, U. Ziemann, & C. M. Epstein, eds. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press, USA.

Epstein, C.M., 2008b. TMS stimulation coils. In U. Ziemann, E. Wassermann, & C. M. Epstein, eds. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press, USA.

Espay, A.J. et al., 2005. Mirror movements in parkinsonism: evaluation of a new clinical sign. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(10), pp.1355–1359.

Fearnley, J.M. & Lees, A.J., 1991. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain : a journal of neurology*, 114 (Pt 5), pp.2283–2301.

Ferbert, A. et al., 1992. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 453, pp.525–546.

Ferguson, L.W. et al., 2008. Clinical features at first visit and rapid disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 14(5), pp.431–435.

Forno, L., 1996. Neuropathology of Parkinson's disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 55(3), pp.259–272.

Friston, K.J. et al., 1993. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13(1), pp.5–14.

Garcia Ruiz, P.J., Catalán, M.J. & Fernández Carril, J.M., 2011. Initial motor symptoms of Parkinson disease. *The neurologist*, 17(6 Suppl 1), pp.S18–20.

Geddes, L.A., 1991. History of magnetic stimulation of the nervous system. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 8(1), pp.3–9.

Gerloff, C. et al., 1998. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *The Journal of physiology*, 510 (Pt 1)(1), pp.249–259.

Groppa, S. et al., 2012. The human dorsal premotor cortex facilitates the excitability of ipsilateral primary motor cortex via a short latency cortico-cortical route. *Human brain mapping*, 33(2), pp.419–430.

Guttman, M., 1997. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*, 49(4), pp.1060–1065.

Hanajima, R. et al., 2001. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *The Journal of physiology*, 531(Pt 3), pp.849–859.

Hanajima, R. et al., 1996. Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *Journal of the Neurological Sciences*, 140, pp.109–116.

Hauser, R.A., McDermott, M.P. & Messing, S., 2006. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Archives of neurology*, 63(12), pp.1756–1760.

Hess, C.W., 2007. Hirnstimulation - Historischer Überblick U. Ziemann & H. R. Siebner, eds. *Das TMS-Buch*, pp.3–16.

Hoehn, M.M. & Yahr, M.D., 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), pp.427–442.

Hornykiewicz, *O.,* Birkmayer, *W.,* 1961. Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei Parkinson-Akinese. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 73(45): 787-8.

Huebers, A., Orekhov, Y. & Ziemann, U., 2008. Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *European Journal of Neuroscience*, 28(2), pp.364–371.

Hughes, A.J. et al., 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(3), pp.181–184.

Hughes, A.J. et al., 2002. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain : a journal of neurology*, 125(Pt 4), pp.861–870.

Inzelberg, R., Schechtman, E. & Paleacu, D., 2002. Onset age of Parkinson disease. *American journal of medical genetics*, 111(4), pp.459–60– author reply 461.

Koch, G. et al., 2007. Interactions between pairs of transcranial magnetic stimuli over the human left dorsal premotor cortex differ from those seen in primary motor cortex. *The Journal of physiology*, 578(Pt 2), pp.551–562.

Kojovic, M. et al., 2012. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology*, 78(18), pp.1441–1448.

Kraft, E. et al., 2007. The role of the basal ganglia in bimanual coordination. *Brain Research*, 1151, pp.62–73.

Kujirai, T. et al., 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology*, 471, pp.501–519.

Kumar, N. et al., 2005. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 20(3), pp.342–344.

Kwon, P. & Verghese, J., 2005. Walking while talking: A dopamine-responsive task in early Parkinson's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), pp.735–737.

Lee, C. et al., 2000. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 47(4), pp.493–503.

Leenders, K.L. et al., 1986. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 49(8), pp.853–860.

Lefaucheur, J.-P., 2005. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(2), pp.244–253.

Leon-Sarmiento, F.E. et al., 2012. Mechanisms Underlying Inhibitory and Facilitatory Transcranial Magnetic Stimulation Abnormalities in a Large Sample of Patients with Parkinson's Disease. *Archives of Medical Research*.

Li, J.-Y. et al., 2007. Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22(6), pp.813–821.

Litvan, I. et al., 2003. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. In Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. pp. 467–486.

MacKinnon, C.D. et al., 2005. Pathways mediating abnormal intracortical inhibition in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 58(4), pp.516–524.

Martinez-Martin, P. et al., 2011. The Impact of Non-Motor Symptoms on Health-Related Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 26(3), pp.399–406.

Martínez-Martín, P. et al., 1994. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 9(1), pp.76–83.

Mathis, J., de Quervain, D. & Hess, C.W., 1998. Dependence of the transcranially induced silent period on the “instruction set” and the individual reaction time. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 109(5), pp.426–435.

Merton, P.A., 1951. The silent period in a muscle of the human hand. *The Journal of physiology*, 114(1-2), pp.183–198.

Merton, P.A. & Morton, H.B., 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), p.227.

Meyer, B.U. et al., 1995. Inhibitory and Excitatory Interhemispheric Transfers Between Motor Cortical Areas in Normal Humans and Patients with Abnormalities of the Corpus-Callosum. *Brain : a journal of neurology*, 118(2), pp.429–440.

Mir, P. et al., 2005. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology*, 64(11), pp.1906–1912.

Montine, T.J., FARRIS, D. & GRAHAM, D., 1995. Covalent Cross-Linking of Neurofilament Proteins by Oxidized Catechols as a Potential Mechanism of Lewy Body Formation. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 54(3), pp.311–319.

Morrish, P. et al., 1998. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [F-18] dopa PET. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 64(3), pp.314–319.

Murase, N. et al., 2004. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of neurology*, 55(3), pp.400–409.

Narayana, S. et al., 2010. Neural correlates of efficacy of voice therapy in Parkinson's disease identified by performance-correlation analysis. *Human brain mapping*, 31(2), pp.222–236.

Nussbaum, R. & Ellis, C., 2003. Genomic medicine: Alzheimer“s disease and Parkinson”s disease. *New England Journal of Medicine*, 348(14), pp.1356–1364.

Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), pp.97–113.

Orth, M. & Benecke, R., 2007. Kortikale Innervationsstille U. Ziemann & H. R. Siebner, eds. *Das TMS-Buch*, pp.159–165.

Orth, M.M. & Rothwell, J.C.J., 2004. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(5), pp.1076–1082.

Palmer, S.J. et al., 2009. Levodopa-sensitive, dynamic changes in effective connectivity during simultaneous movements in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 158(2), pp.693–704.

Parkinson Study Group, 2000. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 284(15), pp.1931–1938.

Parkinson, J., 1817. *An essay on the shaking palsy*, London: Whittingham and Rowland.

Penney, J.B. & Young, A.B., 1986. Striatal inhomogeneities and basal ganglia function. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 1(1), pp.3–15.

Polymeropoulos, M.H. et al., 1997. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276(5321), pp.2045–2047.

Ponsen, M.M. et al., 2006. Bimanual coordination dysfunction in early, untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 12(4), pp.246–252.

Priori, A. et al., 1994. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain : a journal of neurology*, 117 (Pt 2), pp.317–323.

Reichmann, H., 2010. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neuro-degenerative diseases*, 7(5), pp.284–290.

Reichmann, H., 2011. View point: etiology in Parkinson's disease. Dual hit or spreading intoxication. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1-2), pp.9–11.

Ridding, M.C., Inzelberg, R. & Rothwell, J.C., 1995. Changes in Excitability of Motor Cortical Circuitry in Patients with Parkinsons-Disease. *Annals of neurology*, 37(2), pp.181–188.

Riehl, M., 2008. TMS stimulator design. In U. Ziemann, E. Wassermann, & C. M. Epstein, eds. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press, USA.

Samii, A., Nutt, J.G. & Ransom, B.R., 2004. Parkinson's disease. *Lancet*, 363(9423), pp.1783–1793.

Sanger, T.D., Garg, R.R. & Chen, R., 2001. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 530(Pt 2), pp.307–317.

Shibasaki, H., 2012. Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(2), pp.229–243.

Sommer, M. & Paulus, W., 2008. TMS waveform and current direction. In U. Ziemann, E. Wassermann, & C. M. Epstein, eds. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press, USA.

Stelmach, G.E. & Worringham, C.J., 1988. The control of bimanual aiming movements in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 51(2), pp.223–231.

Stinear, C. & Byblow, W., 2004. Elevated threshold for intracortical inhibition in focal hand dystonia. *Movement Disorders*, 19(11), pp.1312–1317.

Stowe, R.L. et al., 2008. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2), p.CD006564.

Strafella, A.P. et al., 2000. Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 111(7), pp.1198–1202.

Suppa, A. et al., 2010. Dopamine influences primary motor cortex plasticity and dorsal premotor-to-motor connectivity in Parkinson's disease. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 20(9), pp.2224–2233.

Tarsy, D., Hurtig, H.I. & Dashe, J.F., 2012. Pharmacologic treatment of Parkinson disease D. S. Basow, ed.

Tergau, F. et al., 1999. Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 124(4), pp.447–454.

Trompetto, C. et al., 2004. Suppression of the transcallosal motor output: a transcranial magnetic stimulation study in healthy subjects. *Experimental Brain Research*, 158(2), pp.133–140.

Vacherot, F. et al., 2010. A motor cortex excitability and gait analysis on Parkinsonian patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(16), pp.2747–2755.

Wagle-Shukla, A. et al., 2009. Effects of short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation on short interval intracortical facilitation in human primary motor cortex. *The Journal of physiology*, 587(Pt 23), pp.5665–5678.

Wahl, M., Heide, G. & ziemann, U., 2007. Kortikale Erregbarkeit und kortikokortikale Konnektivität U. Ziemann & H. R. Siebner, eds. *Das TMS-Buch*, pp.323–332.

Wassermann, E., Epstein, C.M. & Ziemann, U., 2008. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*, Oxford University Press, USA.

Weyh, T. & Siebner, H.R., 2007. Hirnstimulation—Technische Grundlagen U. Ziemann & H. R. Siebner, eds. *Das TMS-Buch*, pp.17–26.

Wichmann, T. et al., 2011. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 26(6), pp.1032–1041.

Wolters, A. et al., 2004. Measurements of transcallosally mediated cortical inhibition for differentiating parkinsonian syndromes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 19(5), pp.518–528.

Wolters, A., Ziemann, U. & Benecke, R., 2008. The cortical silent period. In E. Wassermann, U. Ziemann, & C. M. Epstein, eds. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. oxford University Press, USA.

Wu, T. et al., 2010. Neural correlates of bimanual anti-phase and in-phase movements in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 8), pp.2394–2409.

Wu, T., Long, X., et al., 2011a. Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease. *Human brain mapping*, 32(9), pp.1443–1457.

Wu, T., Wang, L., et al., 2011b. Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 55(1), pp.204–215.

Yahalom, G. et al., 2012. Dyskinesias in patients with Parkinson's disease: Effect of the leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) G2019S mutation. *Parkinsonism & related disorders*.

Ziemann, U. et al., 1997. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electromyography and Motor Control-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 105(6), pp.430–437.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Alexander Münchau für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die wissenschaftliche Betreuung. Herrn PD Dr. med. Tobias Bäumer danke ich für die Beratung in technischen und fachlichen Fragen. Weiterhin möchte ich Frau Dr. med. Simone Zittel für die sehr gute Betreuung dieser Promotion danken.

Den Patienten, die an der vorliegenden Studie teilgenommen und sich trotz ihrer Einschränkungen im Alltag zur Teilnahme bereiterklärt haben, möchte ich ebenfalls danken.

Ich danke Dipl.-Ing. Beatrix Elsner und weiteren Freunden dafür, dass sie mir als Versuchspersonen ermöglicht haben, die transkranielle Magnetstimulation zu erlernen.

Meinem Bruder, Dipl.-Ing. Björn Heinbokel, danke ich für den interdisziplinären wissenschaftlichen Austausch. Darüberhinaus danke ich meiner Freundin, Dr. med. Anne Rosahl, und meine Eltern, Dr. med. Inga Toben-Heinbokel und Dr. med. Nils Heinbokel. Sie waren mir Lektoren, verlässliche Begleiter und Vorbilder.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....