

Meinen Eltern

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

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation des primärmotorischen
Handareals bei Morbus Parkinson:
kinematische und elektrophysiologische Untersuchung
überdauernder Effekte auf die Handmotorik

Claudia Mentschel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad
2. apl. Prof. Dr. Chr. Bischoff

Die Dissertation wurde am 6.2.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 8.5.2002 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1 Morbus Parkinson	Seite
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	5
1.1.2 Symptomatik.....	6
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	8
1.1.4 Therapie.....	11
1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	
1.2.1 Transkranielle Einzelreizstimulation.....	12
1.2.2 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS).....	13
1.2.3 Einsatz der rTMS als neurophysiologisches Forschungsinstrument.....	14
1.2.4 Neuromodulatorische Effekte der rTMS.....	15
1.2.5 Therapeutisches Potential der repetitiven TMS.....	15
1.3 Fragestellung	17

2. METHODE

2.1 Versuchsteilnehmer	18
2.1.1 Patienten.....	18
2.1.2 Probanden.....	20
2.2 Stimulationsmethode und Durchführung der rTMS	20
2.3 Versuchsreihe A: Ballistische Zeigebewegungen vor und nach 5 Hz-rTMS	
2.3.1 Versuchsaufbau	23
2.3.2 Statistische Auswertung.....	27
2.4 Versuchsreihe B: Elektrophysiologische Messungen zur kortikospinalen Exzitabilität vor und nach 5 Hz-rTMS	
2.4.1 Versuchsaufbau und Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale.....	27
2.4.2 Datenauswertung.....	29
2.4.3 Statistische Datenanalyse.....	31

3. ERGEBNISSE

3.1 Effekte der 5 Hz-rTMS auf ballistische Zeigebewegungen	32
3.2 Effekte der 5 Hz-rTMS auf die kortikospinale motorische Exzitabilität	39

4. DISKUSSION	Seite
4.1 Effekte der 5Hz-rTMS auf die Handmotorik	46
4.2 Effekte der 5Hz-rTMS auf die kortikospinale Exzitabilität	50
4.3 Pathophysiologische Erklärung der überdauernden Effekte der rTMS	52
5. ZUSAMMENFASSUNG	53
6. LITERATURVERZEICHNIS	55
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69
8. TABELLENVERZEICHNIS	70
9. ANHANG	
9.1 Stadieneinteilung des Morbus Parkinson nach Höhn und Jahr	71
9.2 Motorischer Teil der Unified Parkinson´s Disease Rating Scale (UPDRS) ...	71
9.3 Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung	78
9.4 Edinburgh- Händigkeitsindex	80
9.5 MEP-Protokoll	81
9.6 Tabelle 4: UPDRS-Ergebnisse vor und nach der Verum-Stimulation	82
9.7 Tabelle 5: UPDRS-Ergebnisse vor und nach der Placebostimulation	83
10. DANKSAGUNG	84

1. Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 Definition und Epidemiologie des Morbus Parkinson

1817 publizierte James Parkinson eine Monographie mit dem Titel „An Essay on the Shaking Palsy“ („ein Essay über die Schüttellähmung“), worin er die später nach ihm benannte Parkinson'sche Erkrankung detailliert beschrieb und von anderen Bewegungsstörungen abgrenzte. James Parkinson war selbst von dieser Erkrankung betroffen und formulierte an Hand von Beobachtungen an sich selbst und an sechs weiteren Patienten erstmals die motorischen Kardinalsymptome dieser Erkrankung: Bewegungsarmut, Steifigkeit und Zittern (Parkinson, 1817).

Der Morbus Parkinson ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, wobei dieser als „idiopathisches“ Parkinson-Syndrom von sekundären (symptomatischen) Parkinson-Syndromen abzugrenzen ist (Poewe et al., 1996), welche etwa 20% der Fälle ausmachen (Masuhr, 1997). Dem idiopathischen und dem symptomatischen Parkinson-Syndrom ist eine nigro-striatale Dysfunktion gemeinsam (Poewe et al., 1996). Während es sich beim Morbus Parkinson um eine degenerative Erkrankung der Basalganglien mit fortschreitender Degeneration melaninhaltiger dopaminerger Neurone vor allem in der Substantia nigra pars compacta handelt, liegen den sekundären Formen andere Pathomechanismen zugrunde. So kann eine Vielfalt von Ursachen wie die Einnahme von Medikamenten, insbesondere Neuroleptika, Intoxikationen mit Kohlenmonoxid oder Mangan, aber auch entzündliche Erkrankungen, Infarkte, Blutungen oder Raumforderungen im Bereich der Stammganglien zu einem sekundären Parkinson-Syndrom führen (Mummenthaler, 1997). Des Weiteren kann ein sekundäres Parkinson-Syndrom im Rahmen von Multisystematrophien des Nervensystems, wie der strionigralen Degeneration, der Steele-Richardson-Olsezewsky-Erkrankung oder dem Shy-Drager-Syndrom auftreten (Poewe et al., 1996). Bei diesen degenerativen Formen eines sekundären Parkinson-Syndroms spricht man auch von „Parkinson-Plus-Syndromen“, da regelmäßig noch weitere über das Parkinson-Syndrom hinausgehende Symptome, wie cerebelläre Dysfunktion, vertikale Blickparese oder prominente autonome Dysregulation bestehen.

Der Morbus Parkinson ist weltweit verbreitet, jedoch mit unterschiedlicher regionaler Prävalenz. In Nordamerika und Nordeuropa ist der Morbus Parkinson mit einer Prävalenz von 160/100.000 relativ häufig anzutreffen. Dahingegen finden sich in Südeuropa, Afrika und Asien niedrigere Prävalenzraten (Martilla, 1992).

Die Inzidenz der Erkrankung nimmt mit dem Lebensalter zu und betrifft beide Geschlechter gleich

häufig. So erkranken nur 10% der Patienten vor dem 40. Lebensjahr, 30% vor dem 50. Lebensjahr und 40% vor dem 60. Lebensjahr (Martilla, 1992). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 58-62 Jahre (Schneider, 1997).

1.1.2 Klinische Manifestation des Morbus Parkinson

Tremor, Rigor, Akinese und eine Störung der posturalen Reflexe stellen die vier wesentlichen motorischen Symptome der Parkinsonschen Erkrankung dar, wobei die Ausprägung der einzelnen Symptome interindividuell sehr variabel ist. Weiterhin prägen neuropsychologische als auch vegetative Störungen unterschiedlichen Ausmaßes das Bild der Erkrankung. Da es weder laborchemische, genetische noch neuroradiologische Kriterien für das Vorliegen der Erkrankung gibt, kann die Diagnose Morbus Parkinson nur klinisch gestellt werden und wird durch das Ansprechen auf eine probatorische L-Dopa-Substitutionstherapie gestützt. An Hand von post-mortem Untersuchungen im Rahmen der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank wurden die klinischen Diagnosekriterien für das Vorliegen eines Morbus Parkinson und die Abgrenzung von anderen Parkinson-Syndromen in den letzten Jahren wesentlich verfeinert (Wenning et. al., 2000; Hughes, 1997; Hughes et. al., 1992).

Die vier Kardinalsymptome des Morbus Parkinson werden im Folgenden näher ausgeführt:

Das für die Parkinsonsche Erkrankung charakteristische *Zittern* ist anfangs häufig einseitig betont und manifestiert sich vorwiegend als Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-7 Hz. Typisch ist auch der sogenannte „Pillendrehtremor“ der Finger (Poewe et al., 1996). Der Tremor nimmt bei aktiver Innervation oder bei Intensionsbewegungen häufig ab (Mummenthaler, 1997). Unabhängig vom Krankheitsstadium kann sich auch ein höherfrequenter Haltetremor einstellen (Poewe et al., 1996).

Der *Rigor* meint eine Erhöhung des Muskeltonus, der sich bei passiver Bewegung einer Extremität oder des Kopfes als wächserner und gleichmäßiger Widerstand äußert. Es kann auch zu einem stufenartigen Widerstand bei passiver Durchbewegung in Form eines sogenannten „Zahnradphänomens“ kommen. Häufig bewirkt eine willkürliche Spiegelbewegung der kontralateralen Extremität eine Verstärkung des Rigors, bzw. löst diesen erst aus (Poewe et al., 1996). Von den Patienten als Steifigkeit beschrieben betrifft der Rigor häufig zuerst den Schultergürtel einer Extremität, so daß die mögliche Fehldiagnose eines „Schulter-Arm-Syndroms“ zu einer verzögerten Diagnose führen kann. Entsprechendes gilt für die autochthone Rückenmuskulatur mit der möglichen Fehldiagnose eines chronischen „Lumbalen Wirbelsäulen-Syndroms“.

Die *Störung der Beweglichkeit* betrifft verschiedene Aspekte der Motorik. Ist die Bewegung

verlangsamt, so spricht man von *Bradykinese*. Als *Hypokinese* bezeichnet man die Verarmung der Spontanmotorik. Der Begriff *Akinese* beschreibt eine Hemmung der Bewegungsinitialisierung (Poewe et al., 1996). Typisch ist ein vermindertes Mitschwingen des betroffenen Armes. Die Geschicklichkeit der Fingerbewegungen nimmt zunehmend ab und rasch wechselnde Bewegungen der Hände wirken unharmonisch. Das Gangbild ist kleinschrittig, es kommt zu Startschwierigkeiten, Fallneigung und plötzlichen Bewegungsblockaden (Poewe et al., 1996). Gestik und Mimik sind deutlich reduziert, die Stimme des Patienten wird im Verlauf heiser und monoton (Poewe et al., 1996).

Das vierte motorische Kardinalsymptom ist die *Störung der posturalen Reflexe*. Bringt man den Patienten durch plötzliches Stoßen oder Ziehen aus dem Gleichgewicht, kann man eine Pro- bzw. Retropulsion auslösen, also eine pathologische Auslenkung nach vorne oder hinten. Für das Wiedererreichen des Gleichgewichts sind mehrere Stabilisierungsschritte nötig (Poewe et al., 1996). Im späteren Krankheitsverlauf zeigt sich dies bereits an einer spontanen Gang- und Standunsicherheit mit vermehrter Sturzneigung. Eine beim Gehen auftretende unwillkürliche Propulsion mit Beschleunigung der Schrittgeschwindigkeit bezeichnet man als *Festination*.

Nach den Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank wird die Diagnose Morbus Parkinson ferner durch das Vorliegen folgender Kriterien unterstützt (nach Poewe et al., 1996):

- ◆ ein einseitiger Beginn der Symptome und eine im Verlauf persistierende Seitenasymmetrie
- ◆ der langsam progrediente Charakter der Erkrankung
- ◆ das Ansprechen auf eine Substitutionstherapie mit L-Dopa
- ◆ eine durch L-Dopa- Medikation induzierte spontane Überbeweglichkeit
- ◆ ein positiver L-Dopa-Effekt länger als 5 Jahre
- ◆ ein Krankheitsverlauf von mehr als 10 Jahren

Zu den *nichtmotorischen Symptomen* der Parkinson Krankheit gehören eine Reihe neuropsychologischer und vegetativer Symptome, die wie die motorischen Symptome in ihrer Ausprägung sehr variabel sind. Häufig erleben die Patienten depressive Episoden. Etwa 20 % der Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Demenz. Häufig finden sich auch sensorische Symptome, unspezifische Schmerzen und Parästhesien. Vegetative Symptome im Sinne einer orthostatischen Hypotonie, Potenz- und Blasenentleerungsstörungen, Obstipation und nächtliches Schwitzen sind häufige Begleitsymptome des Morbus Parkinson. Eine ausgeprägte Seborrhoe ist die Ursache des sogenannten „Salbengesichtes“.

Der Verlauf der Erkrankung ist langsam progredient. Zur Beurteilung des Schweregrades wird in der

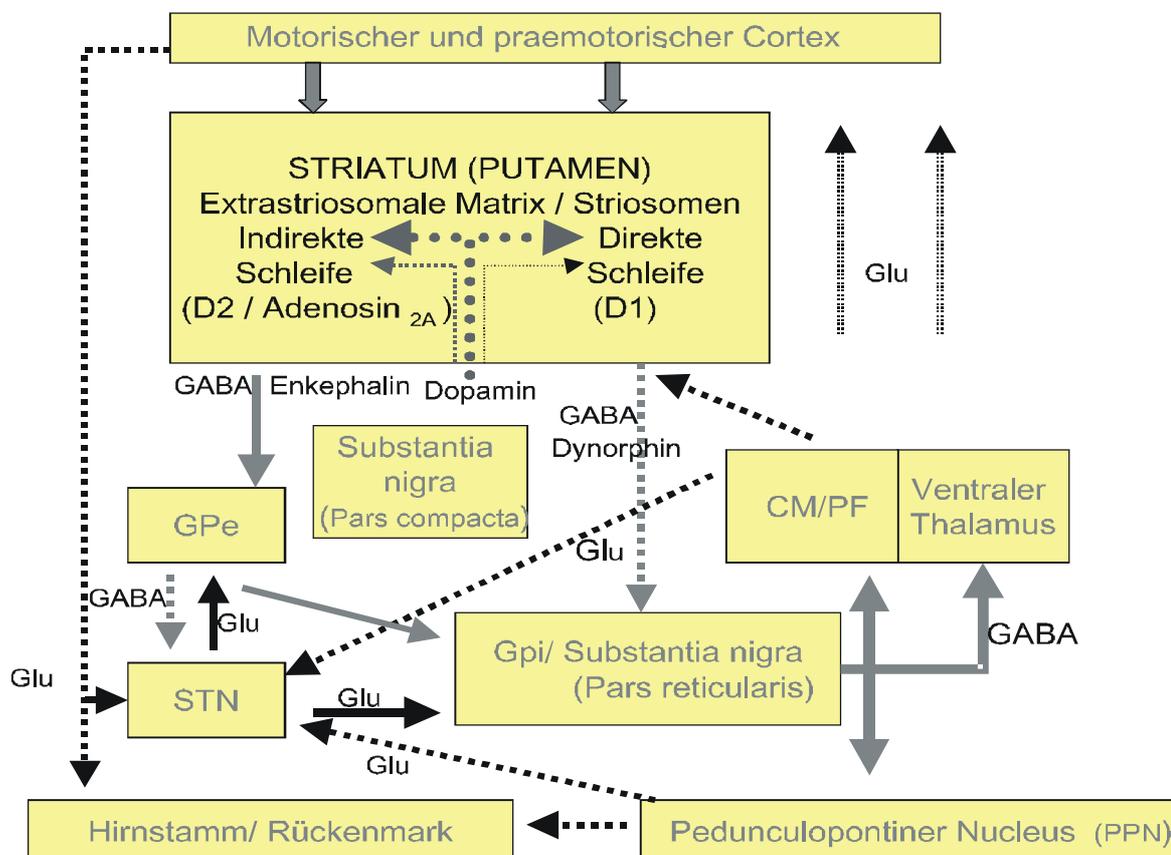
klinischen Routine meist die Klassifikation nach Hoehn und Jahr verwendet (Hoehn und Jahr, 1967; Masuhr, 1997; s. Anhang).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Neuropathologisch zeigt sich beim Morbus Parkinson eine fortschreitende Depigmentation und Degeneration melaninhaltiger dopaminerger Neurone vor allem in der Substantia nigra pars compacta (Gibb und Lees, 1991). Es müssen 60-70 % der Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra untergegangen sein, bevor es zur Ausbildung manifester klinischer Symptome kommt (Fearnley und Lees, 1990). In den Ganglienzellen finden sich spezifische eosinophile Zytoplasmainschlüsse, die sogenannten Lewy-Körperchen. Diese bestehen aus Neurofilamenten und dem Protein „Ubiquitin“ und sind auch in der Substantia innominata, dem Locus coeruleus, im dorsalen Vagus Kern sowie im limbischen System zu finden (Fearnley und Lees, 1990). Unklar ist noch immer, welche Faktoren zu dieser Degeneration dopaminerger Neurone führen. So werden unterschiedliche Schädigungsmechanismen wie eine Eisenstoffwechselstörung, eine Störung der mitochondrialen Atmungskette oder gewebstoxische Radikale angenommen (Übersicht in Poewe et al., 1996).

Ende der 80er Jahre entwickelten Albin et al., 1989 ein Modell für die Zusammenhänge zwischen der nigrostriatalen Degeneration und den motorischen Symptomen des Morbus Parkinson. Obwohl spätere Befunde gezeigt haben, daß dieses Modell die Verhältnisse nur vereinfacht widerspiegelt, wird es in modifizierter Form weiterhin als Modell zur Erklärung der pathophysiologischen Mechanismen verwendet (Obeso et al., 2000). Abbildung 1 zeigt den kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Regelkreis im Gesunden, Abbildung 2 die Verhältnisse beim Morbus Parkinson. Das Striatum, die Eingangsstation der Basalganglien, ist mit der Ausgangsstation Globus pallidus internus (GPi) und Substantia nigra pars reticularis (Sn/Pr) über eine direkte und eine indirekte Schleife verbunden. Die direkte Schleife hemmt über GABAerge Neurone die Aktivität von Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticularis. Wegen der nigrostriatalen Degeneration und dem resultierenden Dopaminmangel entfällt beim Morbus Parkinson dieser inhibierende Einfluß zunehmend, so daß die Aktivität der Ausgangsstationen GPi und Sn/Pr gesteigert wird. Die indirekte Schleife verbindet das Striatum ebenfalls mit den Ausgangsstationen GPi und Sn/Pr und zwar über den Globus pallidus externus (GPe) und den Nucleus subthalamicus (s. Abbildung 1). Im Gesunden hemmt die Dopaminwirkung am Striatum die GABAergen Neurone zum Globus pallidus externus, dessen Aktivitätssteigerung wiederum zu einer Hemmung der Ausgangsstationen führt. Auch diese Hemmung entfällt beim Morbus Parkinson aufgrund des endogenen Dopaminmangels. Damit führen beide Schleifen zu einer Aktivitätssteigerung der Ausgangsstrukturen der Basalganglien. Diese

Abbildung 2: Vereinfachtes pathophysiologisches Modell der Basalganglien-Dysfunktion beim Morbus Parkinson (modifiziert nach Obeso et al., 2000).



Graue Pfeile bezeichnen inhibitorische, schwarze Pfeile exzitatorische Projektionen. Die gestrichelten Pfeile kennzeichnen Projektionen, die im Rahmen des M. Parkinson unteraktiv sind, die breiten Pfeile Projektionen, die im Rahmen des M. Parkinson überaktiv sind. GPe = Globus pallidum externum; Gpi = Globus pallidum internum; STN = Nucleus subthalamicus; CM/Pf = Centromedianer / parafaszikulärer Komplex

Neben den dopaminergen Transmittersystemen werden auch cholinerge (Nucleus basalis Meynert), noradrenerge (Locus coeruleus) und serotonerge (Raphekerne) Neurone von der Neurodegeneration betroffen, die das Auftreten nicht-motorischer Begleitsymptome wie eine mögliche dementielle Entwicklung oder vegetative Symptome erklären (Deuschl et al., 1994; Poewe, 1993). Veränderungen der Amygdala werden ferner mit einer Störung der endokrinen Regulation beim Morbus Parkinson in Verbindung gebracht (Braak et al., 2000).

1.1.4 Therapie

Die pharmakologische Behandlung stellt den wichtigsten Therapiepfeiler beim Morbus Parkinson dar. Hauptprinzip ist eine medikamentöse Substitution des endogenen Dopaminmangels. Diese Substitution erfolgt in erster Linie durch die Gabe von L-Dopa in Kombination mit Decarboxylasehemmern (Hely et al., 2000). Eine weitere Therapieoption besteht in der Zugabe von Catechol-O-Methyltransferase-Hemmern, welche den Abbau endogen produzierten Dopamins hemmen (Leicht et al., 1999). Ferner werden auch Dopamin-Agonisten, Monoaminoxidase-B-Hemmer, Anticholinergika und Amantadin eingesetzt.

In den ersten fünf Jahren läßt sich der Morbus Parkinson in der Regel gut durch eine dopaminerge Therapie behandeln. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kommt es jedoch im Zuge einer dopaminergen Substitutionstherapie nach fünf bis sechs Jahren zum sogenannten L-Dopa-Langzeitsyndrom (Poewe et al., 1996) in Form von Wirkungsfluktuationen, Dyskinesien und psychiatrischen Komplikationen (Poewe et al., 1996).

Dieses Problem hat zu einer Renaissance nicht-medikamentöser Therapieformen geführt. Neben destruktiven Verfahren wie der Pallidotomie und der Thalamotomie kamen neuere Behandlungsstrategien wie die tiefe Hirnstimulation hinzu (Hallett et al., 1999). Im Vergleich zu den destruktiven Therapieformen Pallidotomie und Thalamotomie, bei denen eine für die Physiologie der Basalganglien wichtige Struktur destruiert wird, hat die Implantation von Stimulationselektroden in den gleichen Strukturen den Vorteil einer weitgehenden Reversibilität und einer individuellen Anpassung der Stimulationsvariablen an die individuellen Bedürfnisse des Patienten (Poeck, 1998).

Die Stimulation des ventralen Intermediärkerns des Thalamus (sog. VIM-Stimulation) wird bei therapierefraktärem Tremor eingesetzt. Bei Vorliegen von L-Dopa-Dyskinesien und motorischen Fluktuationen ist die Implantation der Stimulationselektroden in den Globus pallidus eine effektive therapeutische Option. Die Stimulation des Nucleus subthalamicus wird derzeit favorisiert, da alle Kardinalsymptome des Morbus Parkinson effektiv gebessert werden können (Limousin-Dowsey et al., 1999). Allerdings ist die Differentialindikation der Stimulationsverfahren derzeit noch umstritten (Hallett et al., 1999).

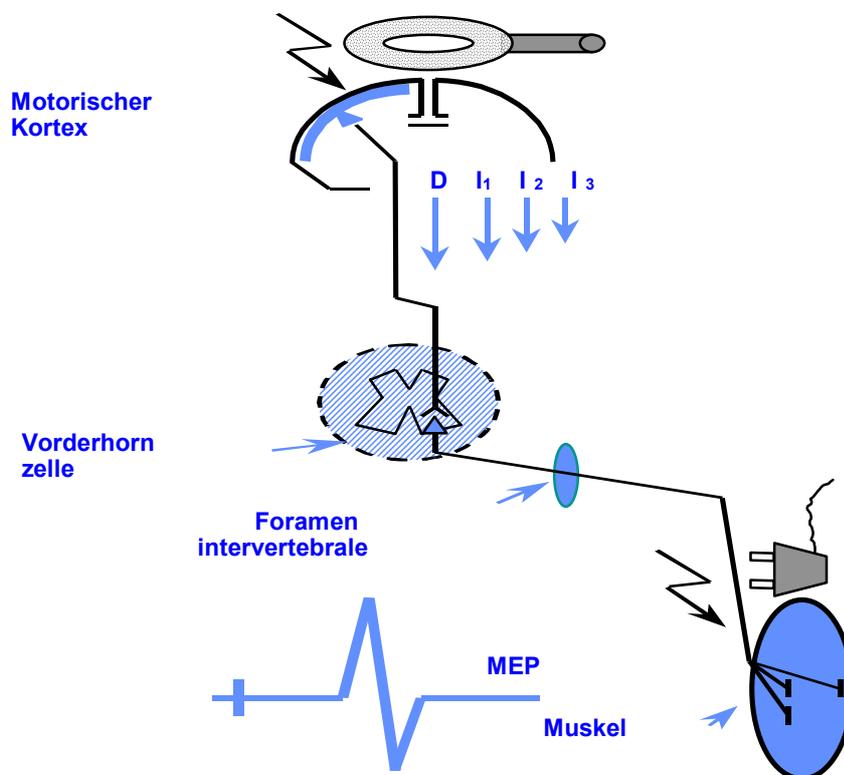
Die Transplantation von fetalem dopaminproduzierendem Gewebe in die Basalganglien von Patienten mit Morbus Parkinson ist derzeit noch von experimenteller Bedeutung (Poeck, 1998).

1.2 Transkranielle Magnetstimulation

1.2.1 Transkranielle Einzelreizmagnetstimulation

Mit der transkraniellen elektrischen Kortexstimulation gelang es P.A. Merton und H.B. Morton 1980 erstmals, die primärmotorische Gehirnrinde nichtinvasiv zu stimulieren und eine Kontraktion der Handmuskeln auszulösen (Merton und Morton, 1980). Da die elektrische Stimulation aber sehr schmerzhaft ist, konnte sie sich in der klinischen Routine nicht etablieren. 1985 führten Barker et al. die transkranielle Magnetstimulation (TMS) als weitere nichtinvasive Stimulationsmethode des menschlichen Kortex ein. In einer Kupferspule wird durch die Entladung eines Kondensators für 100 bis 200 μ s ein Stromstoß von mehreren tausend Ampere induziert (Barker et al., 1985). Dabei entsteht kurzzeitig ein lokales Magnetfeld hoher Feldstärke von maximal 2 Tesla, welches die Schädelkalotte ungeschwächt passiert (Barker, 1991). Das dabei entstehende magnetische Feld ist in Spulennähe am stärksten und hat eine Eindringtiefe von nur wenigen Zentimetern (Rothwell, 1997). Aufgrund der zur Tiefe hin exponentiell abnehmenden Feldstärke werden tiefer gelegene Strukturen wie Thalamus oder Basalganglien nicht erregt. Im stimulierten Kortex induziert das sich schnell verändernde Magnetfeld einen überwiegend horizontal zur Oberfläche ausgerichteten elektrischen Strom, dessen Stromrichtung entgegen der Stromrichtung in der Stimulationsspule verläuft. Bei Überschreiten der Reizschwelle führt dieser Gewebestrom zu einer neuronalen Erregung im stimulierten Hirnareal. Bei tangentialer Stromrichtung bewirkt eine leicht überschwellige TMS des primär motorischen Kortex eine vorwiegend indirekte „transsynaptische“ Erregung der schnell leitenden Pyramidenbahnzellen (Amassian, 1990; Day, 1987). Nach einem Magnetimpuls lassen sich mehrere aufeinanderfolgende deszendierende Erregungswellen entlang der Pyramidenbahn ableiten (Abbildung 3). Entsprechend der zeitlichen Abfolge geht dabei eine direkte Welle (D-Welle) den nachfolgenden indirekten Wellen (I-Wellen) um einige Millisekunden voraus. Bei niedrigen Reizintensitäten werden durch die transkranielle Magnetstimulation nur I-Wellen und erst bei höheren Intensitäten auch eine D-Welle ausgelöst. Über die spinalen Motoneurone und die peripheren motorischen Nerven wird die Erregung dann zum Zielmuskel weitergeleitet, wo es über die motorische Endplatte zu einer elektrischen Erregung der motorischen Einheiten eines Muskels kommt. Über dem betreffenden Muskel läßt sich dann mit Oberflächenelektroden ein Muskelsummenaktionspotential ableiten, das sogenannte **magnetisch evozierte motorische Summenpotential (MEP)** (Barker et al., 1985; Rossini et al., 1994).

Abbildung 3: Schematische Darstellung der transkraniellen Magnetstimulation des kortikospinalen motorischen Systems



Durch die Entladung einer runden Magnetspule, die über dem Vertex positioniert wird, kommt es zu einer deszendierenden Erregung des ersten und zweiten Motoneurons. Über dem Zielmuskel läßt sich ein magnetisch evoziertes Potential (MEP) ableiten.

Die kortikospinale Exzitabilität wird durch viele Faktoren beeinflusst, so daß die Amplituden der motorisch evozierten Potentiale trotz identischer Stimulationsvariablen bei wiederholt durchgeführter TMS erheblich variieren können (Van der Kamp et al., 1996; Kiers et al., 1993). Als Maße für die kortikospinale Exzitabilität gelten neben den MEP-Amplituden auch die Reizschwellen und die postexzitorische Innervationsstille (s. 2.4.1).

1.2.2 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation

Ende der achtziger Jahre wurde von der Firma Cadwell (USA) der erste Stimulator für die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) entwickelt (Wassermann, 1998). Die rTMS hat die Anwendungsmöglichkeiten dieser Stimulationsmethode erheblich erweitert (George et al., 1999). Nach einer Konsensuskonferenz, die 1996 am National Institute of Neurological

Diseases and Stroke (NINDS, Bethesda, Maryland, USA) stattfand, ist die repetitive transkranielle Magnetstimulation in Abgrenzung zur Einzelreizstimulation definiert als die Applikation einer Reizserie von mehr als zwei magnetischen Einzelstimuli über einem umschriebenen Kortexareal. Die Einzelreize sind dabei durch ein konstantes Intervall von einander getrennt. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation lässt sich durch die Reizfrequenz, die Reizintensität, die Stimulusform sowie die Anzahl und die Dauer der applizierten Reizserien charakterisieren (Wassermann, 1996). Bei einer Reizfrequenz von $> 5\text{Hz}$ spricht man von einer „schnellen“ oder auch „Hochfrequenz-“ rTMS, bei einer Reizfrequenz von 1Hz von einer „langsamen“ bzw. „Niedrigfrequenz-“ rTMS (Wassermann, 1996). Die Angabe der Reizintensität erfolgt entweder in Prozent der maximalen Stimulusintensität des Magnetstimulators oder in Prozent der individuellen motorischen Reizschwelle des primär motorischen Kortex. In der Regel kommen biphasische Stimuluskonfigurationen zum Einsatz.

1.2.3 Einsatz der rTMS als neurophysiologisches Forschungsinstrument

In dem mit der rTMS stimulierten Gehirnareal kommt es sowohl zur Erregung exzitatorischer als auch inhibitorischer Neurone. Man kann zum einen sogenannte „Positivphänomene“, wie eine Muskelkontraktion und zum anderen sogenannte „Negativphänomene“, wie die Störung kognitiver, perzeptueller oder motorischer Prozesse auslösen (Brandt et al., 1997; Walsh et al., 1999). In den letzten Jahren wurde die rTMS bei zahlreichen neurophysiologischen Untersuchungen eingesetzt. Durch die Interferenz der rTMS mit der Hirnfunktion im stimulierten Kortexareal lässt sich die spezifische Bedeutung des stimulierten Kortex für ein funktionelles zentrales Netzwerk untersuchen (George, 1999). Da sich bei der rTMS während der Reizserien die Einzelreize im stimulierten Gehirnareal räumlich und zeitlich aufsummieren, ist es mit der rTMS leichter, eine Funktionsstörung zu induzieren als mit der Einzelreizstimulation (Wassermann, 1996; Brandt et al., 1997; Walsh et al., 1999). Zu diesem Zweck appliziert man in der Regel eine hochfrequente rTMS-Serie von kurzer Dauer und untersucht deren Effekte auf die Durchführung einer motorischen Aufgabe (Walsh et al., 1999; George, 1999).

Die rTMS wird auch zunehmend mit verschiedenen bildgebenden Verfahren wie der Positronentomographie, der funktionellen Magnetresonanztomographie und dem EEG-Mapping kombiniert, um die regionale Exzitabilität, die interregionale Konnektivität und die kortikale Plastizität des menschlichen Gehirns bildgebend zu untersuchen (Siebner, 2000; Paus, 1999; Paus et al., 1997).

1.2.4 Neuromodulatorische Effekte der rTMS

Am National Institute of Health (Bethesda, Maryland, USA) wurde erstmals gezeigt, daß eine rTMS über dem primär motorischen Kortex nicht nur während der Stimulation sondern auch über den Zeitraum der Stimulation hinaus zu einer Modulation der kortikospinalen Exzitabilität führt (Chen et al., 1997; Pascual-Leone, 1995). So bewirkte eine rTMS über dem linken motorischen Handareal mit einer Frequenz von 1 Hz eine mehr als zehn Minuten anhaltende Reduktion der motorischen Antworten in der kontralateralen Hand (Chen et al., 1997). Dahingegen führte eine rTMS mit Frequenzen von 5 Hz und mehr zu einer mehrminütigen Zunahme der motorischen Antwort des kontralateralen Armes (Pascual-Leone, 1995). Mit Hilfe der ¹⁸FDG-Positronenemissionstomographie konnte zudem gezeigt werden, daß eine unterschwellige 5 Hz-rTMS zu einer anhaltenden Aktivierung nicht nur im stimulierten Motorkortex sondern auch in mit dem Motorkortex in Verbindung stehenden Hirnregionen führte (Siebner, 2000). Welche neurophysiologischen Mechanismen dieser überdauernden Modulation zugrunde liegen, ist noch ungeklärt.

1.2.5 Therapeutisches Potential der repetitiven TMS

Ein mögliches Einsatzgebiet der rTMS liegt in der Behandlung verschiedener psychiatrischer Störungen. So zeigten mehrere Untersuchungen eine Wirksamkeit der rTMS bei depressiven Erkrankungen. Hierbei wurde über dem linken dorsolateralen, präfrontalen Kortex stimuliert (George, 1995; Klein, 1999 a,b; Pascual-Leone, 1996). Nach George et al., 1999 reicht die derzeitige Datenlage aber nicht aus, um die rTMS routinemäßig in der antidepressiven Behandlung einzusetzen. Auch bei der posttraumatischen Belastungsreaktion oder der Zwangserkrankung wurde über anhaltende positive Effekte berichtet (Greenberg et al., 1998; Grisaru et al., 1998; McCann et al., 1998).

Vorläufige Untersuchungen legen nahe, daß die rTMS auch bei neurologischen Erkrankungen ein therapeutisches Potential haben könnte. Einige Studien weisen darauf hin, daß sich motorische Defizite bei Patienten mit Bewegungsstörungen durch eine rTMS des primären sensomotorischen Handareals passager bessern lassen. Bei Patienten mit Schreibkrampf, einer aufgabenspezifischen fokalen Dystonie des Armes, konnte eine 1-Hz rTMS des kontralateralen primären sensomotorischen Handareals die Schreibstörung kurzzeitig bessern (Siebner, 1999 a,d). Dieser Effekt zeigte sich noch deutlicher, wenn die rTMS während „Kritzelnbewegungen“

appliziert wurde (Siebner, 1999 b,d).

Was den Morbus Parkinson angeht, ist die Datenlage bislang uneinheitlich. Pascual-Leone et al. berichteten 1994 als erste über einen positiven Effekt einer TMS des primären sensomotorischen Handareals bei Patienten mit Morbus Parkinson. Bei zehn medizierten Patienten führte eine leicht unterschwellige Einzelreiz-TMS zu einer Verkürzung der Reaktionszeit sowie zu einer Normalisierung des EMG-Musters (Pascual-Leone et al., 1994 a). In einer weiteren Untersuchung an sechs medizierten Patienten zeigten sie eine Verbesserung von Reaktionsvermögen und Beweglichkeit während einer leicht unterschweligen rTMS (Pascual-Leone et al., 1994 b). Im unmedizierten Zustand war der Effekt bei denselben Patienten noch konsistenter (Pascual-Leone et al., 1994 b,c). Currà et al. (1996) fanden passend hierzu eine signifikante Abnahme der Reaktions- und Bewegungszeit durch die Applikation einer nichtfokalen überschweligen 10-Hz rTMS während einer Zeigebewegung. 1995 berichteten Pascual-Leone et al. über die rTMS überdauernde Effekte auf die Beweglichkeit bei unmedizierten Patienten mit Morbus Parkinson, die sich auch in der Untersuchung von von Raison et al. (2000) zeigten. Mally et al. untersuchten den Einfluß einer nichtfokalen, über zehn Tage regelmäßig applizierten 1-Hz rTMS über dem Vertex mit verschiedenen Reizintensitäten bei 49 medizierten Patienten mit Morbus Parkinson. In dieser Studie zeigte sich eine langanhaltende Besserung der Beweglichkeit in Abhängigkeit von der Intensität (Mally et al., 1999). Diese langandauernden positiven Effekte wurden allerdings bislang nicht repliziert. Sommer et al. (2000) untersuchten den Einfluß einer überschweligen 1-Hz rTMS auf den Tremor beim Morbus Parkinson. Während der Tremor nicht beeinflusst wurde, kam es zu einer Zunahme der „Tapping rate“ bei schnellen repetitiven Handbewegungen. Diesen positiven Berichten stehen allerdings Publikationen gegenüber, die keine Besserung der motorischen Symptome des Morbus Parkinson durch eine rTMS zeigten. So fanden Ghabra et al. während einer leicht unterschweligen rTMS des kontralateralen Handareals keine Besserung der Feinmotorik bei unmedizierten Patienten mit Morbus Parkinson (Ghabra et al., 1999). Auch Tergau et al. konnten keine signifikante Verbesserung der motorischen Symptome des Morbus Parkinson mit einer niedrig- und höherfrequenten rTMS bei medizierten Patienten finden (Tergau et al., 1999).

1.3 Fragestellung

Angesichts der widersprüchlichen Berichte in der Literatur über die Beeinflussung der klinischen Symptome beim Morbus Parkinson durch eine 5-Hz rTMS war es das Ziel dieser Studie, das therapeutische Potential der rTMS des primären sensomotorischen Kortex näher zu untersuchen. In der vorliegenden Studie wurden deshalb folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Hat eine unterschwellige 5-Hz rTMS einen die Stimulation überdauernden günstigen Effekt auf die Kinematik ballistischer Zeigebewegungen und auf die klinischen Symptome des Morbus Parkinson?
2. Lassen sich nach einer unterschwelligen 5-Hz rTMS des primären sensomotorischen Handareals Veränderungen in der Exzitabilität des kortikospinalen motorischen Systems nachweisen?
3. Erklären die nach einer unterschwelligen 5-Hz rTMS des primären sensomotorischen Handareals möglicherweise auftretenden Veränderungen in der Exzitabilität des kortikospinalen motorischen Systems die hierbei auftretenden motorischen Effekte?

2. Methodik

2.1 Versuchsteilnehmer

An den Untersuchungen nahmen 12 Patienten mit Morbus Parkinson und 10 gesunde Probanden teil. Ausschlußkriterien waren Kontraindikationen für die Durchführung einer TMS (Wassermann, 1996). Somit konnten Schwangere, Träger von Herzschrittmachern oder anderen elektronischen Implantaten, Träger von kochleären Prothesen sowie Personen mit ferromagnetischen Fremdkörpern im Kopfbereich nicht an der Untersuchung teilnehmen. Die Versuchsteilnehmer wurden vor Beginn der Experimente an Hand eines Aufklärungsbogens über Art und Hergang der Untersuchungen und über mögliche Nebenwirkungen der TMS aufgeklärt (s. Anhang). Nach erfolgter Aufklärung gaben alle Teilnehmer schriftlich ihr Einverständnis zur Untersuchung.

2.1.1 Patienten

Die Gruppe der Patienten mit Morbus Parkinson setzte sich aus neun Männern und drei Frauen im Alter von 41 bis 74 Jahren zusammen. Der Altersdurchschnitt lag bei 58 Jahren. Alle Patienten waren konsistente Rechtshänder mit einem Händigkeitindex von $> 85\%$ nach dem Edinburgh Händigkeitstest (Oldfield, 1971; s. Anhang). Nach den Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank (Hughes et al., 1992; Gibb und Lees, 1988; s. Anhang) lag bei allen Patienten ein idiopathisches Parkinson-Syndrom vom vorwiegend akinetisch-rigiden Typ vor. Um sicher zu gehen, dass alle teilnehmenden Patienten die motorische Aufgabe korrekt ausführen können, wurden nur Patienten mit einem leichtgradigen oder mittelschweren Morbus Parkinson entsprechend der Einteilung nach Höhn und Jahr in die Untersuchung eingeschlossen (Höhn und Jahr, 1967; s. Anhang). Bei fünf Patienten lag ein Stadium I nach Höhn und Jahr, bei sieben Patienten ein Stadium II bis IIb nach Höhn und Jahr vor. Die motorischen Symptome wurden durch eine standardisierte klinische Untersuchung unter Verwendung des motorischen Teils der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) erfasst (Fahn und Marsden, 1987; s. Anhang). In der Untersuchung mit der UPDRS zeigten alle Patienten eine Seitendifferenz in der Ausprägung der Symptome an der oberen Extremität, bei sieben Patienten war der rechte Arm, bei den übrigen fünf der linke Arm stärker betroffen. Bei sechs Patienten fand sich ein mäßiger Ruhetremor an der stärker betroffenen Extremität. Alle Patienten sprachen eindeutig auf eine L-Dopa-Medikation an und hatten weder OFF-Phase-Dyskinesien noch Peak-Dose-

Dyskinesien. Die durchschnittliche L-Dopa-Tagesdosis betrug 300 mg (Spannbreite von 75mg bis 1050 mg). Am Abend vor der Untersuchung setzten alle Patienten ihre dopaminerge Medikation ab (L-Dopa und Dopaminantagonisten). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Patientendaten.

Tabelle 1: Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Patienten-Initialen / Kennnummern	Alter (Jahre)	Erkrankungsbeginn	M/W	stärker betroffene Körperhälfte (RE/LI)	Händigkeit (RE/LI)	Stadium nach Höhn und Jahr	UPDRS Gesamtscore*	Medikamente	
								L-DOPA (mg/d)	sonstige
WR/ 1	62	1995	W	LI	RE	1	22	200	Amitriptylin
KA/ 2	60	1993	W	LI	RE	2,5	17	75	Mianserin
SM/ 3	60	1983	M	RE	RE	1	16	1050	Pergolid Selegilin Amitriptylin
LH/ 4	74	1995	W	LI	RE	2,5	32	300	Keine
LS/ 5	41	1995	M	RE	RE	1	11	75	Selegilin
WL/ 6	75	1996	M	LI	RE	2	23	150	Felodipin
LJ/ 7	53	1995	M	RE	RE	2	57	150	Keine
WF/ 8	52	1990	M	LI	RE	1	29	150	Selegilin Bromocriptin Amantadin
PF/ 9	47	1990	M	RE	RE	1	25	300	Keine
MJ/ 10	42	1992	M	RE	RE	2,5	24	300	Keine
RG/ 11	68	1995	M	RE	RE	2,5	32	500	Lisurid Selegilin
SM/ 12	63	1992	M	RE	RE	2,5	46	350	Pergolid Amitriptylin

* motorischer Gesamtscore (Teil III der UPDRS), M=Männlich, W=Weiblich, RE=Rechts, LI=Links

2.2.1 Probanden

An den elektrophysiologischen Untersuchungen nahmen zehn gesunde Probanden (drei Männer und sieben Frauen) teil. Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 39 und 79 Jahre alt, das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren. Die Altersverteilung entsprach der Patientengruppe. Alle Probanden waren Rechtshänder mit einem Händigkeitsex von >80% nach dem Edinburgh Händigkeitstest (Oldfield, 1971). Die Anamnese aller Probanden war hinsichtlich einer neurologischen Vorerkrankung unauffällig.

2.2 Stimulationemethode und Durchführung der rTMS

Für die repetitive transkranielle Magnetstimulation wurde ein „MAGPRO“-Serienstimulator und eine fokale Achterspule (Typ MC-B 70) der Firma Dantec-Medtronic (Skovlunde, Dänemark) verwendet (s. Abb. 4), welche einen Radius von 5 cm und eine Windungszahl von 2×10 hat. Die maximal erreichbare Flußdichte dieser Stimulationseinheit beträgt 1,1 Tesla. Das Magnetfeld ist unter dem Berührungspunkt der beiden Halbspulen am größten und fällt zur Seite hin schnell ab, was eine relativ selektive Reizung des primären sensomotorischen Kortex ermöglicht. In der Spule fließt der Strom der initialen Flanke des biphasischen Strompulses von anterior nach posterior auf den Spulengriff zu (s. Abb. 5). Liegt die Spule der Kalotte tangential an, so ist die Richtung der im angrenzenden Hirngewebe induzierten elektrischen Erregung der Flußrichtung des Spulenstroms entgegengesetzt (Barker, 1999; Rothwell, 1997).

Abbildung 4: Stimulationseinheit bestehend aus Stimulator und Magnetspule



Für die repetitive TMS und für die Ableitung der MEP wurde dieser „Magpro“-Stimulator und die daran angeschlossene fokale Achterspule verwendet.

Abbildung 5: Schematische Darstellung der achterförmigen Magnetspule und der Stärke des durch sie aufgebauten Magnetfeldes

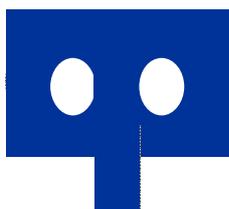
Relative Stärke des Magnetfelds
bezogen auf die Ebene
senkrecht zur Spule



Fokale "Achterspule"



Stromrichtung in der Spule



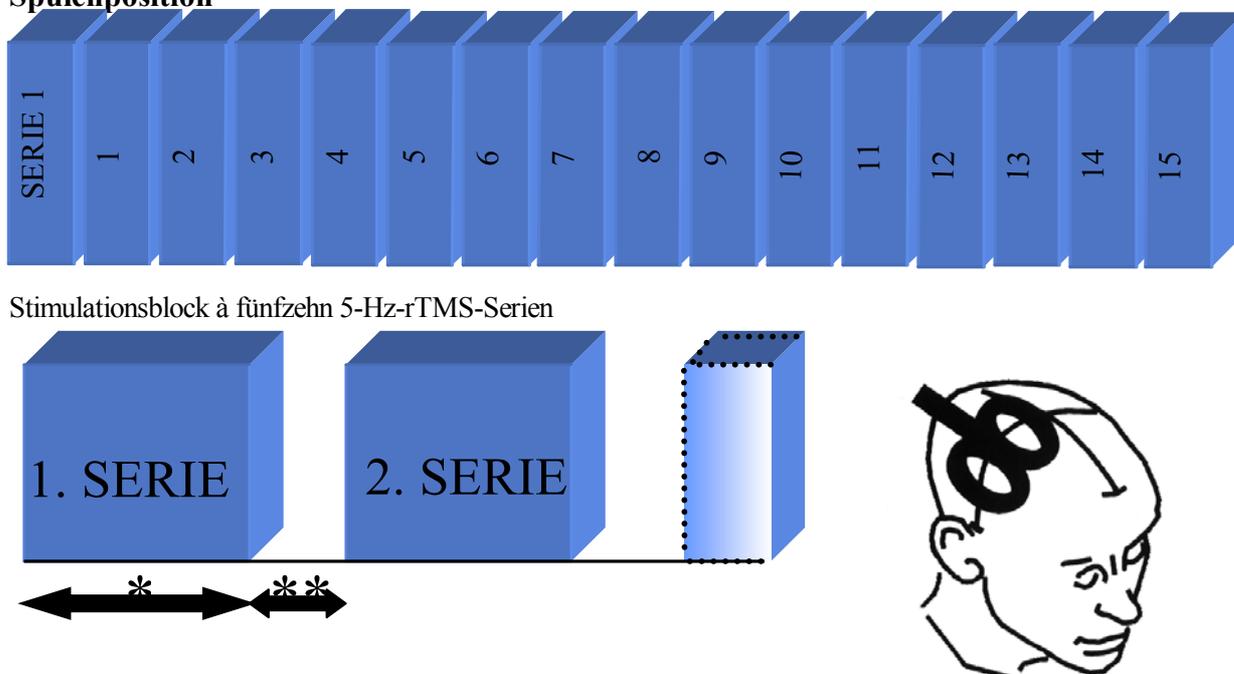
Das Magnetfeld ist unter dem Berührungspunkt der beiden Halbspulen am größten und fällt radiär rasch ab. Am Aussenrand der Spule entstehen deutlich schwächere Magnetfelder (Nebenmaxima). Die initiale Stromrichtung in der Spule läuft entsprechend der angezeigten Pfeile auf den Spulengriff zu. Liegt die Spule der Kalotte tangential auf, so läuft der im Hirngewebe induzierte Strom unter dem Spulenzentrum in entgegengesetzter Richtung (Barker, 1999; Rothwell, 1997).

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation wurde zum einen als Verumbedingung und zum anderen als Kontrollbedingung durchgeführt. Während der *Verumstimulation* wurde die Spule mit ihrem Zentrum circa 4-5 cm lateral des Vertex positioniert, so dass sie in etwa über dem *primären sensomotorischen Handareal* (SMI_{Hand}) tangential der Schädelkalotte auflag. Die optimale Plazierung wurde dann individuell ermittelt, indem der Stimulationsort gewählt wurde, über dem mit der geringsten Reizintensität gerade noch ein MEP über dem kontralateralen Musculus interosseus dorsalis I ausgelöst werden konnte. Als *Kontrollstimulation* wurde eine rTMS über dem *mittleren frontalen Kortex* verwendet. Hierfür wurde die Spule in einem Winkel von 45° über dem mittleren frontalen Kortex, 3 cm rostral von Punkt Fz nach dem internationalen 10-20-Elektrodensystem für die Elektroenzephalographie (Jasper, 1958) positioniert, so daß nur der Spulenrand die Kopfhaut berührte. In beiden Bedingungen wurde die optimale Spulenposition mit einem Fettstift auf der Kopfhaut markiert. Der Spulengriff zeigte nach okzipital. Um konstante Stimulationsbedingungen sicherzustellen, wurde die Spule am Spulengriff durch ein stufenlos einstellbares Meßstativ mit einem flexiblen Greifarm exakt über der markierten Stelle gehalten. Der Kopf des Versuchsteilnehmers wurde in einer elastischen Orthese mit einem Stirnband fixiert. Die

Orthese war in drei Ebenen verstellbar, so dass sie der Kopfhaltung der Versuchsteilnehmer gut angepaßt werden konnte. Die Kopfhalterung und der Spulengreifarm wurden beide am gleichen Fixationsgestell angebracht. Die Patienten saßen während der Stimulation in einer für sie angenehmen Haltung entspannt in einem Stuhl. Da die mechanische Deformation der Magnetspule während der Stimulation ein intensives akustisches Artefakt verursacht (Counter et al., 1991), wurde das Gehör durch die Verwendung von Ohrstöpseln während der rTMS geschützt (Wassermann, 1998).

Das exakte Stimulationsprotokoll wird in Abbildung 6 dargestellt. Es bestand sowohl bei der Verum- als auch bei der Kontrollbedingung aus je 15 Serien einer unterschwelligen 5-Hz rTMS. Die Dauer einer Serie betrug 30 Sekunden, das Intervall zwischen den einzelnen Reizserien 10 Sekunden. Somit wurden 2250 Einzelstimuli appliziert. Diese hatten eine biphasische Wellenform, die Pulsbreite lag bei 200 μ s und die Anstiegszeit bei 50 μ s. Die initiale Flanke des Strompulses in der Spule verlief von anterior nach posterior. Die Stimulationsintensität betrug 90% der motorischen Reizschwelle in Muskelruhe. Eine kontinuierliche Aufzeichnung der Oberflächenelektromyogramme an der Hand und am Unterarm während der Stimulation diente der Erfassung überschwelliger Reizantworten. Diese wird unter Punkt 2.4 näher beschrieben.

Abbildung 6: Schematische Darstellung des Stimulationsprotokolls und der Spulenposition



5-Hz-rTMS: insgesamt 15 Serien entsprechend 2250 Stimuli

* Dauer einer Serie: 30 Sekunden, ** Intervall zwischen den Serien: 10 Sekunden

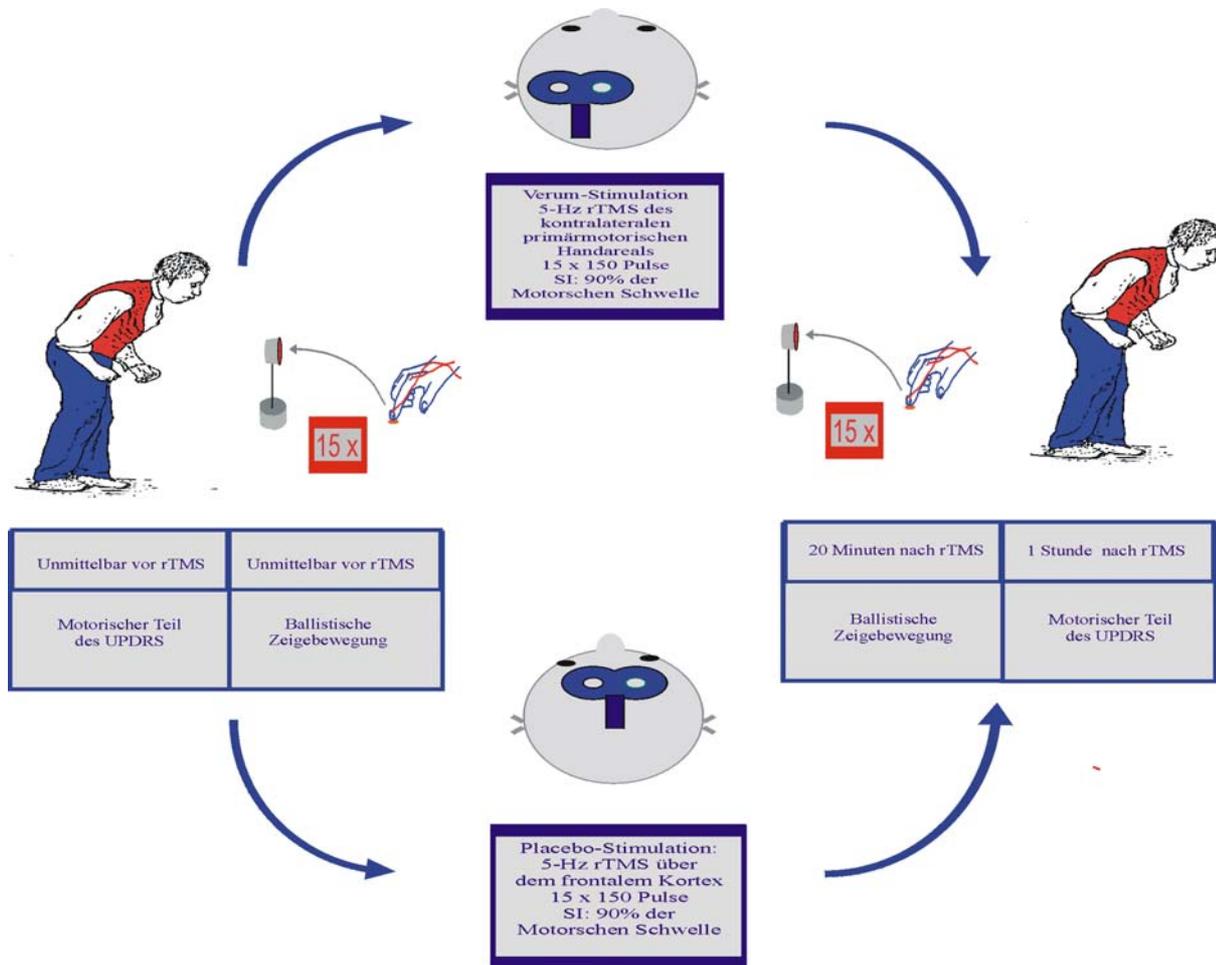
2.3 Versuchsreihe A: Motorische Symptomatik vor und nach 5-Hz rTMS des primären sensomotorischen Handareals.

2.3.1 Versuchsaufbau

In Versuchsreihe A wurde die motorische Symptomatik vor und nach einer 5-Hz rTMS des SM1_{Hand} an 12 Patienten mit Morbus Parkinson untersucht. Die genauen Angaben zu den Patienten finden sich unter 2.1.1. Alle zwölf Patienten erhielten hierbei eine Verumstimulation und zehn Patienten eine Kontrollstimulation, da zwei Patienten die weitere Teilnahme an der Studie nach erfolgter Verumstimulation ablehnten. Die Reihenfolge „Verumstimulation ↔ Kontrollstimulation“ wurde ausbalanciert, um Gruppierungseffekte zu vermeiden. Der zeitliche Abstand zwischen diesen betrug mindestens zwei Tage. Die rTMS wurde entsprechend der stärker betroffenen Extremität bei sieben Patienten über dem rechten, bei fünf Patienten über dem linken primären sensomotorischen Handareal bzw. frontalen Kortex appliziert.

Der Ablauf der Untersuchung ist in Abbildung 7 schematisch dargestellt. Zur Erfassung der motorischen Symptomatik wurde zum einen eine standardisierte klinische Untersuchung mit Hilfe des Teils Motorik der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Teil III) durchgeführt. Diese umfaßt die Prüfung von Tremor, Rigor und Bradykinese an den Extremitäten sowie eine Testung der posturalen Reflexe und gibt entsprechend dem Untersuchungsbefund „normal“ bis „stark beeinträchtigt“ für jeden Punkt eine Skala von „0“ bis „4“ vor. Die Bewertung mit der UPDRS erfolgte durch zwei Untersucher kurz vor Beginn sowie eine Stunde nach Beendigung der rTMS. Zur Dokumentation wurde die Untersuchung auf Video festgehalten. Die Datenauswertung erfolgte sowohl für die Gesamtpunktzahl als auch für die einzelnen Symptome für jede obere Extremität getrennt.

Abbildung 7: Schematische Zusammenfassung der Versuchsreihe A

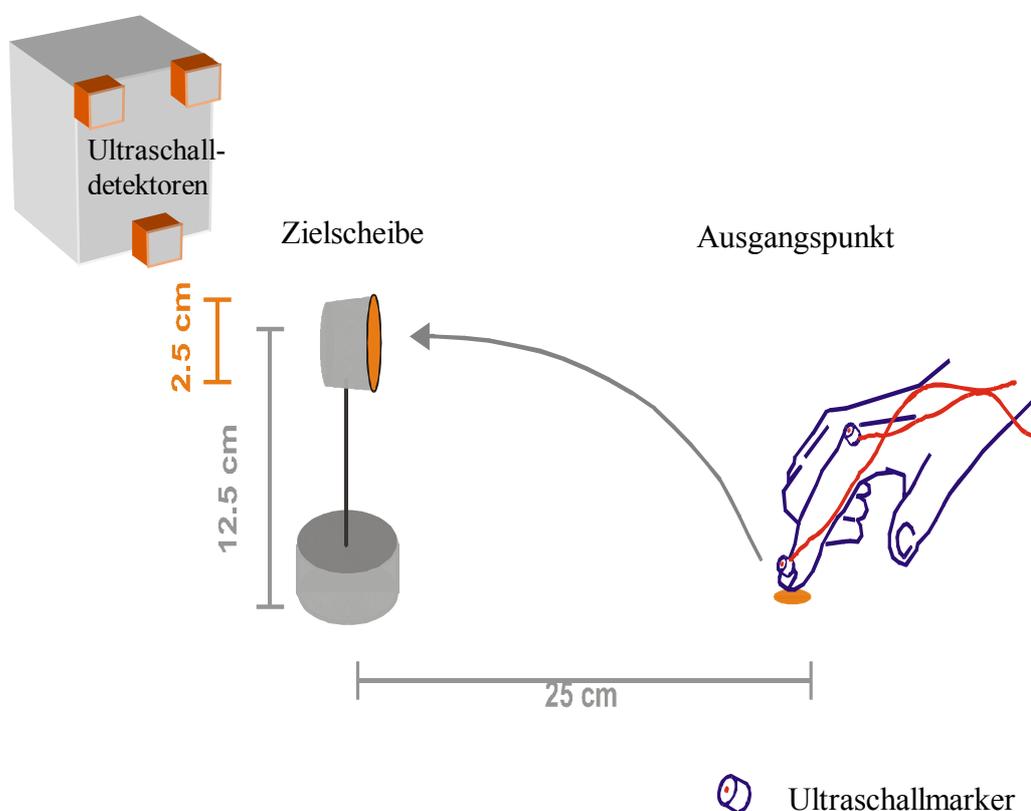


Der obere Teil der Abbildung zeigt die Verumstimulation, der untere Teil die Kontrollstimulation. In der Mitte sind die Untersuchung nach der „UPDRS“ und die Durchführung der Zeigebewegung in ihrem zeitlichen Abstand zur Serienstimulation schematisch dargestellt.

Zum anderen führten die Patienten vor Beginn sowie 20 Minuten nach Ende der rTMS fünfzehn ballistische Zeigebewegungen durch, die aufgezeichnet und ausgewertet wurden (Abb. 8). Die Patienten legten den Zeigefinger des von der Bradykinese stärker betroffenen Arms auf den Ausgangspunkt, der auf einer Glasplatte rot markiert war und ca. 40 cm vom Oberkörper entfernt in der Medioklavikularebene lag. Die runde, rotbemalte Zielscheibe mit einem Durchmesser von 2,5 cm war auf einem Holzstab befestigt. Der Mittelpunkt der Zielscheibe lag 12,5 cm über der Glasplatte, die Entfernung zum Ausgangspunkt betrug 25 cm. Jeder Zeigebewegung ging ein akustisches Warnsignal („Achtung“) gefolgt von einem akustischen Startsignal voraus. Das Intervall zwischen beiden Signalen variierte zwischen einer und drei Sekunden. Nach Ertönen des

Startsignals mußten die Patienten von der Ausgangsposition aus den Zielpunkt mit dem Zeigefinger antippen und anschließend sofort wieder die Ausgangsposition einnehmen. Das Intervall zwischen den einzelnen Zeigebewegungen lag zwischen drei und zehn Sekunden. Um Lerneffekte zu minimieren, ging der Aufzeichnung vor und nach rTMS eine Trainingsperiode voraus, in der die Patienten die Zeigebewegung zehnmal übten. Die Patienten wurden instruiert, die „Zielscheibe nicht umzuwerfen“, „die Bewegung so schnell wie möglich durchzuführen“ und „etwa das Zentrum der Zielscheibe anzutippen“. Ein Untersucher achtete auf die korrekte Durchführung der Bewegung, während ein zweiter Untersucher die Datenaquisition überwachte.

Abbildung 8: Durchführung und Messung der Zeigebewegung



Der Versuch war auf einer Glasplatte aufgebaut, die auf einem Tisch vor dem Patienten lag. Nach Ertönen des Startsignals tippten die Probanden das Zentrum der Zielscheibe an. Am Endglied und am Grundgelenk des Zeigefingers sowie am Processus styloideus radii der Hand wurde zur Aufzeichnung jeweils ein Ultraschallmarker angebracht. Die Ultraschallsignale wurden von drei Ultraschalldetektoren, die in einer Ebene angeordnet waren, registriert.

Die Zeigebewegungen wurden mittels eines dreidimensionalen Ultraschallsystems mit einer zeitlichen Auflösungsrate von 66 Hz und einer räumlichen Auflösung von 0,25 mm aufgezeichnet (CMS-50, Firma Zebris, Isny, Deutschland). Drei Ultraschallmarker der Firma Zebris (Durchmesser 10mm, Höhe 8mm, Frequenz ca. 35 kHz) wurden mit runden, doppelseitigen Klebepunkten streckseitig über dem Endgelenk und dem Grundgelenk des Zeigefingers sowie über dem Processus styloideus radii der Hand befestigt. Die Signale dieser Ultraschallsender wurden von drei Ultraschalldetektoren registriert, die über einem Stativ in einer Höhe von circa 130 cm und in einem Winkel von 45° zur Horizontalen positioniert waren. Der Abstand zwischen Ultraschallsender und -detektoren während der Zeigebewegung lag bei circa 80 cm. Die dreidimensionalen Positionsdaten der Marker wurden mit einer speziellen Software (3DA, Firma Zebris, Isny, Deutschland) unter Verwendung einer nicht-parametrischen Filterung der Rohdaten, einer sogenannten Kernschätzung, prozessiert (Marquardt und Mai, 1994). Für jede Zeigebewegung wurden der Start- und Endpunkt in der sagittalen Ebene festgelegt und die *Reaktionszeit* (RT) und die *Bewegungszeit* (MT) bestimmt. Die *Reaktionszeit* (in ms) entsprach dem Intervall zwischen dem akustischen Startsignal und dem Bewegungsbeginn, die *Bewegungszeit* (in ms) umfasste die Zeitspanne vom Start bis zum Ende der Zeigebewegung (Erreichen der Zielscheibe). Für jede Zeigebewegung wurde zudem die *sagittale Maximalgeschwindigkeit* (VELmax), die *sagittale Maximalbeschleunigung* (ACC max) und die *sagittale maximale Dezeleration* („Entschleunigung“) (DECmax) errechnet. Hierdurch ließen sich die durchgeführten Zeigebewegungen in zwei Phasen unterteilen. Die initiale, automatisierte, ballistische Transportphase dauerte vom Beginn der Bewegung bis zum Zeitpunkt der maximalen Dezeleration und ging dann in die visuell kontrollierte Annäherungsphase über (Platz et al., 1998). Die *relative Dauer der Transportphase* ($= \text{Transportphase} / \text{Bewegungszeit} * 100$) gab somit das Verhältnis zwischen dem automatisierten und dem kontrollierten Bewegungsanteil an der Zeigebewegung an. Um die Zielsicherheit der Bewegungen zu erfassen, wurde die *Endpunktgenauigkeit* bestimmt. Diese wurde definiert als die absolute räumliche Abweichung (in Millimeter) der Fingerkuppe vom Zentrum der Zielscheibe in allen drei Raumrichtungen. Da in diese Berechnung die Richtung des räumlichen Fehlers nicht mit einbezogen wurde, wurde zusätzlich die *Endpunktgenauigkeit* als absolute räumliche Abweichung vom Endpunkt unter Berücksichtigung der Richtung des räumlichen Fehlers berechnet. Dies diente der Beurteilung, ob die einzelnen Bewegungszüge eines Patienten während der Messungen konstant blieben und ob es nach der rTMS eine systematische räumliche Abweichung vom Endpunkt gab. Schließlich wurde die *Länge der einzelnen Bewegungszüge in der sagittalen Ebene* und die *Anzahl der Geschwindigkeitswechsel* pro Zielbewegung bestimmt. Letztere galt als Grad der Automatisierung einer Bewegung. Der Wert = 1

entspricht einer automatisierten, „glatten“ Zeigebewegung („feed forward control“), ein Wert > 1 belegte eine kontrollierte, ungleichförmige Bewegung („feed back control“).

2.3.2 Statistische Auswertung

Sowohl der Effekt der rTMS auf die motorische Symptomatik (Gesamtscore des motorischen Abschnittes des UPDRS) als auch auf die kinematischen Kennwerte wurde mittels einer Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA) mit den intraindividuellen Faktoren „Zeit“ (Faktor Zeit = prä \leftrightarrow post) und „Interaktion“ (Faktor Interaktion = Verum \leftrightarrow Kontrolle) statistisch getestet. Bei einem signifikanten F-Wert wurde post-hoc ein t-test für verbundene Stichproben durchgeführt. Alle Berechnungen erfolgten mit dem Programm „Statistical Package for the Social Sciences“, Version 9 (SPSS Inc., Illinois, Chicago, USA). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Alle Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

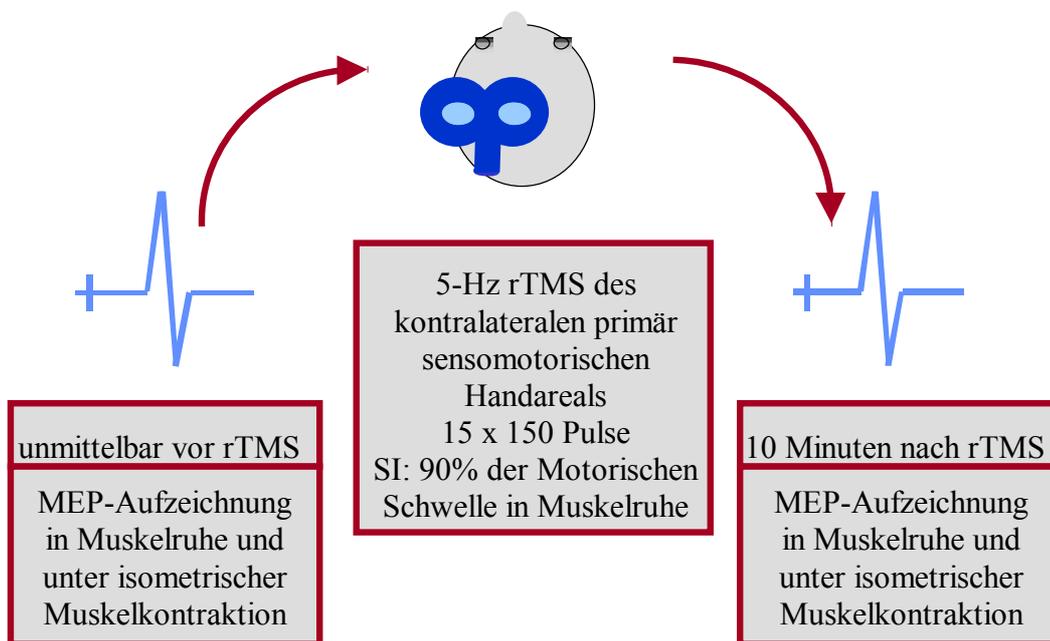
2.4 Versuchsreihe B: Elektrophysiologische Messungen zur Erregbarkeit des kortikospinalen Systems vor und nach einer 5-Hz rTMS

An zwölf Patienten und zehn altersentsprechenden, gesunden Probanden (s. 2.1) wurde der Effekt einer unterschwelligen 5-Hz rTMS auf die kortikospinale Erregbarkeit untersucht. Entsprechend der stärker betroffenen Extremität wurde die Serienstimulation bei sieben Patienten über dem linken, bei fünf über dem rechten primären sensomotorischen Handareal ($SM1_{Hand}$) appliziert. In der Gruppe der Probanden wurden sieben über dem linken und drei über dem rechten primären sensomotorischen Handareal stimuliert, wobei die Zuordnung „rechts \leftrightarrow links“ randomisiert erfolgte.

2.4.1 Versuchsaufbau und Datenaufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale

Die Effekte einer unterschwelligen 5-Hz rTMS auf die kortikospinale Erregbarkeit wurden mit Hilfe der motorisch evozierte Potentiale (MEP) erfaßt, die unmittelbar vor und zehn Minuten nach Durchführung der Serienstimulation abgeleitet wurden (Abb. 9). Das Stimulationsprotokoll der rTMS war identisch zu Experiment A (s. 2.2), so daß im Folgenden nur auf die Ableitung der MEP eingegangen wird.

Abbildung 9: Schematische Zusammenfassung der Versuchsreihe B



Vor und zehn Minuten nach einer rTMS wurden mit derselben Spule, die für die rTMS verwendet wurde, die MEP über dem kontralateralen Musculus interosseus I in Muskelruhe und unter Vorinnervation abgeleitet.

Für die Ableitung der MEP wurde dieselbe Spule verwendet wie für die rTMS. Die Versuchspersonen legten den Unterarm auf die gepolsterte Stuhllehne, um die Entspannung des Zielmuskels zu erleichtern. Die Ableitung der MEP erfolgte über dem kontralateralen Musculus interosseus dorsalis I mit Oberflächenelektroden der Firma Dantec (Durchmesser 5 mm), die auf der entfetteten und aufgerauhten Haut mittels Kontaktgel und elastischem Pflaster befestigt wurden. Die „direkte“ Elektrode lag dabei über dem Muskelbauch, die „indirekte“ Elektrode über dem Sehnenansatz. Zur Artefaktunterdrückung wurde eine angefeuchtete Metallplatte als Erdung am Unterarm befestigt.

Die MEP wurden in Muskelruhe und danach während tonischer Vorinnervation aufgezeichnet. Die optimale Positionierung der Spule erfolgte analog der Darstellung in Versuchsreihe A und wurde während des gesamten Experiments nicht verändert.

Zunächst wurde die motorische Schwelle des kontralateralen Musculus interosseus dorsalis I bestimmt. Diese ist nach der Internationalen Föderation für klinische Neurophysiologie als die niedrigste Reizintensität definiert, die in Muskelruhe bei 5 von 10 konsekutiven Reizen ein MEP mit einer Amplitude von circa 50 μ V hervorruft und wird in Prozent der maximalen

Stimulationsintensität des verwendeten Stimulators angegeben (Rossini et al., 1994). Hierbei wurde zunächst leicht überschwellig gereizt und die Intensität dann in 1%-Schritten reduziert. Anschließend wurden zur Erstellung einer Reizintensität-Reizantwort-Kurve jeweils fünf konsekutive MEP mit den Reizstärken 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150% und 160% der motorischen Schwellenintensität abgeleitet.

Dann wurden bei einer Intensität von 130% der motorischen Schwelle jeweils zwei Blöcke à fünf MEP unter kontinuierlicher isometrischer Muskelkontraktion abgeleitet. Hierzu wurden die Versuchsteilnehmer jeweils einige Sekunden vor der Aufzeichnung aufgefordert, einen Zylinder im Präzisionsgriff zwischen Daumen und Zeigefinger mit etwa 10% der maximal möglichen Kraft konstant zu greifen. Um eine konstante tonische Vorinnervation zu erleichtern, wurde die über das Oberflächenelektromyogramm abgegriffene myoelektrische Aktivität über einen Lautsprecher als Feedback präsentiert.

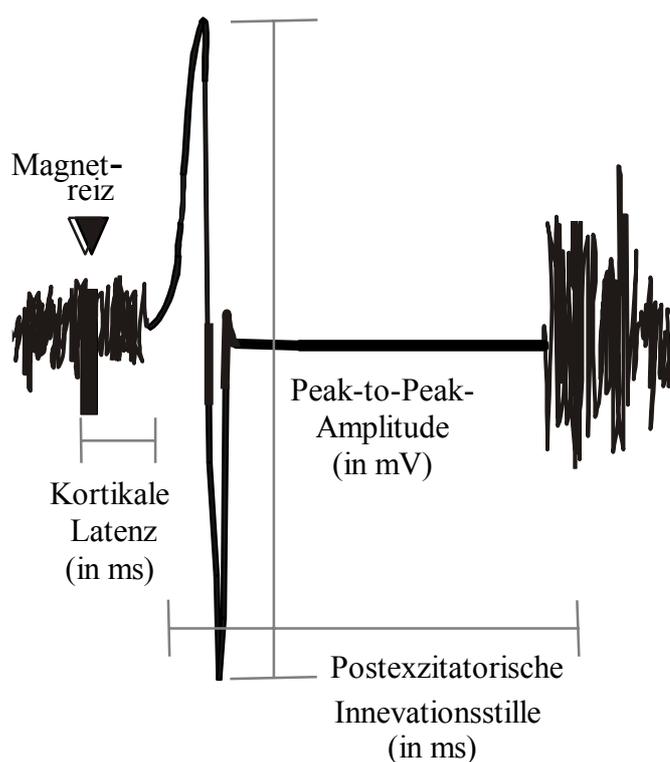
Der Abstand der applizierten Einzelstimuli betrug mindestens zehn Sekunden. Die abgeleiteten Signale wurden mit einem Bioverstärker (Tönnies Myograph II, Würzburg) verstärkt und es erfolgte eine „Band-Pass“-Filterung im Bereich von 20 Hz bis 2 kHz sowie eine Digitalisierung der Signale durch einen Analog-Digital-Wandler mit einer Aufzeichnungsrate von 5 kHz (CED 1401, Laboratory Interface, Cambridge Electronic Design, Großbritannien).

2.4.2 Datenauswertung

Die elektrophysiologischen Daten wurden mit dem Programm Signal-Averager (Cambridge Electronic Design, Großbritannien) ausgewertet. Folgende elektrophysiologischen Kennwerte wurden für die Datenanalyse herangezogen (Abb. 10): Die *kortikale motorische Schwelle* in Muskelruhe wurde bereits unter 2.4.1 definiert. Sie gilt als Maß für die Membranexzitabilität der kortikospinalen Motoneurone und der „input“-Neurone des motorischen Systems (Ziemann, 1996). Die *kortikale Latenz* wurde für die MEP in Muskelruhe bei den Reizintensitäten 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150% und 160% der Ruheschwelle sowie für die MEP unter Vorinnervation bei einer Reizintensität von 130% der Ruheschwelle bestimmt. Die kortikale Latenz ist definiert als das Zeitintervall (in ms) zwischen dem Zeitpunkt des Magnetstimulus und dem ersten deutlichen Potentialanstieg von der Nulllinie. Sie ist ein Maß für die Leitungszeit des ersten und zweiten Motoneurons. Die „Spitze-zu-Spitze-Amplitude“ (in mV) (englisch „*peak-to-peak-amplitude*“) stellt den maximalen Ausschlag eines MEP dar. Aus fünf konsekutiven MEP in Muskelruhe wurde der Mittelwert der Amplituden bei den Reizintensitäten von 100%, 110%,

120%, 130%, 140%, 150% und 160% der Ruheschwelle gebildet. Die kortikale „peak-to-peak-Amplitude“ wurde auch für die MEP unter tonischer Vorinnervation bei einer Reizintensität von 130% der Ruheschwelle ermittelt. Aus diesem Wert und dem Wert in Muskelruhe bei 130% wurde der *Quotient MW-Ampl.vi/ MW-Ampl.Ruhe.* gebildet. Das von einem tonisch vorinnervierten Muskel abgeleitete MEP wird von der *postexzitorischen Innervationsstille* (in ms) gefolgt, die einen kortikalen und einen spinalen Anteil hat (Fuhr et al., 1991; Roick et al., 1993). Während dieser ist jede willkürliche Muskelaktivität unterdrückt. Die Länge der postexzitorischen Innervationsstille wurde als die Dauer zwischen Beginn des Summenaktionspotentials und einer EMG- Grundaktivität von mindestens 50% definiert. Die postexzitorische Innervationsstille spiegelt die Exzitabilität intrakortikaler inhibitorischer Neurone wider.

Abbildung 10: Schematische Illustration der analysierten MEP-Parameter



Dieses „schematisierte“ MEP ist unter Vorinnervation abgeleitet und veranschaulicht die kortikale Latenz, die „Peak-to-Peak-Amplitude“ und die postexzitorische Innervationsstille.

2.4.3 Statistische Datenanalyse

Die Effekte der rTMS auf die elektrophysiologischen Kennwerte wurden mittels einer Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA) mit den intraindividuellen Faktoren „Zeit“ („prä ↔ post“) und „Reizintensität“ sowie „Interaktion“ („Patient ↔ Proband“) statistisch getestet. Bei einem signifikanten F-Wert wurde post-hoc ein t-test für verbundene Stichproben durchgeführt. Alle Berechnungen erfolgten mit dem Programm „Statistical Package for the Social Sciences“, Version 9 (SPSS Inc., Illinois, Chicago, USA). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Alle Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

3. Ergebnisse

Die transkranielle Magnetstimulation wurde von allen Versuchsteilnehmern in beiden Versuchsreihen gut toleriert. Faßbare Nebenwirkungen traten nicht auf. Auch zeigte sich keine durch die Magnetstimuli induzierte Muskelaktivität während der rTMS in der simultan durchgeführten EMG-Aufzeichnung über dem kontralateralen Musculus interosseus dorsalis.

3.1 Einfluß einer unerschwelligen 5-Hz rTMS auf die motorische Symptomatik und die Durchführung ballistischer Zielbewegungen

In Versuchsreihe A führte die Verumstimulation zu einer signifikanten Besserung der motorischen Parkinson-Symptome. So nahm die mittlere Gesamtpunktezahl des motorischen Abschnittes der UPDRS von $25,4 \pm 10,0$ vor rTMS auf $18,0 \pm 6,3$ eine Stunde nach rTMS ab ($p = 0,003$; s. Abb. 11). Eine leichte Besserung der motorischen Symptome trat auch nach der Kontrollstimulation auf ($27,6 \pm 9,8$ vor rTMS versus $24,7 \pm 7,4$ eine Stunde nach rTMS), jedoch war der Effekt nach der Verum-rTMS signifikant deutlicher ausgeprägt ($p = 0,03$). Die Gesamtpunktezahl des motorischen Teils der UPDRS lag vor Durchführung der rTMS unter der Kontrollbedingung etwas höher als unter der Verumbedingung (s. Abb. 11), der Unterschied war aber nicht signifikant.

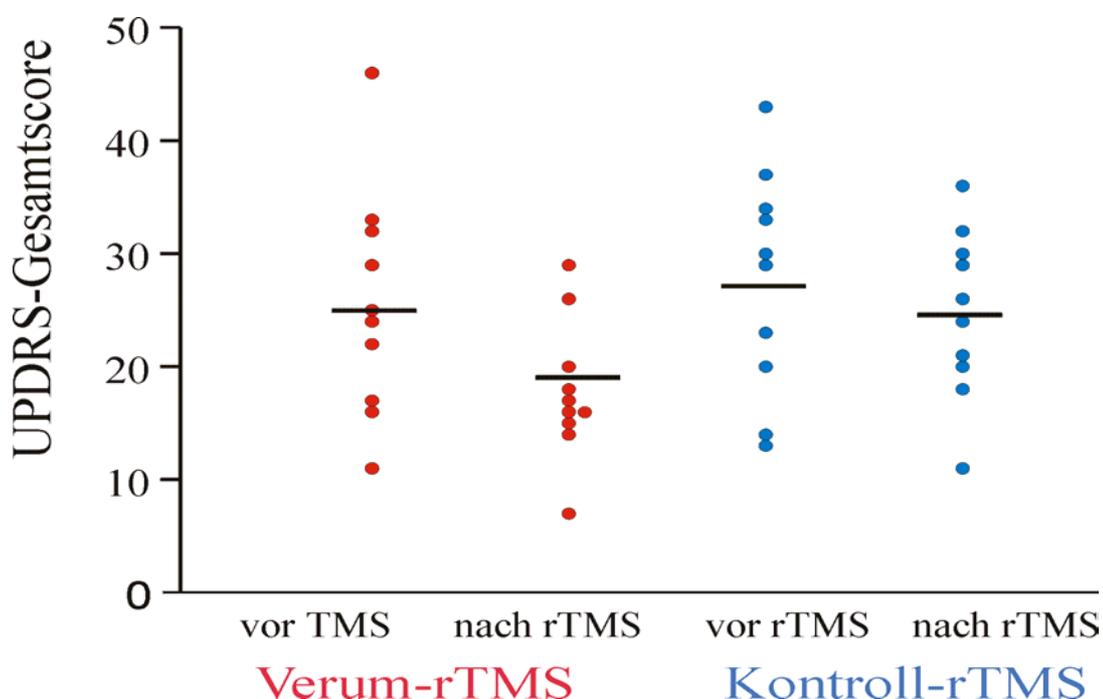
Tabelle 2 enthält die Mittelwerte des motorischen Gesamtscores des UPDRS und seiner Teilscores für die oberen Extremitäten. Zudem sind im Anhang die Werte der einzelnen Patienten für die Verumbedingung und für die Kontrollbedingung tabellarisch dargestellt. Es zeigt sich, daß die Abnahme des motorischen Scores der UPDRS vor allem auf einer Besserung der Symptome Bradykinese, Rigidity und Tremor der kontralateralen Hand ($10,4 \pm 3,6$ vor rTMS versus $7,3 \pm 3,0$ eine Stunde nach rTMS) beruhte. Auch an der ipsilateralen oberen Extremität, die von den motorischen Parkinson-Symptomen in geringerem Maße betroffen war, zeigte sich eine geringgradige Besserung der motorischen Symptome ($4,2 \pm 4,8$ vor rTMS versus $3,3 \pm 4,7$ eine Stunde nach rTMS).

Tabelle 2: UPDRS-Subscores für die oberen Extremitäten vor und nach Stimulation der SM1_{Hand}

UPDRS-Subscores	Kontralateraler Arm		Ipsilateraler Arm	
	Vor rTMS	Nach rTMS	Vor rTMS	Nach rTMS
Subscore Motorik / Obere Extremität	10,4 (±3,6)	7,3 (±3,0)	4,2 (±4,8)	3,3 (±4,7)
Bradykinese / Obere Extremität	6,3 (±2,4)	4,7 (±1,9)	2,8 (±3,5)	2,2 (±3,4)
Rigidität / Obere Extremität	2,2 (±0,9)	1,4 (±0,9)	1,0 (±1,0)	0,9 (±1,0)
Tremor / Obere Extremität	1,9 (±1,9)	1,2 (±1,3)	0,4 (±0,8)	0,2 (±0,6)

Motorischer Subscore der UPDRS (Item 20-25) sowie Subscores für die einzelnen Symptome Bradykinese (Item 23-25), Rigidität (Item 22) und Tremor (Item 20-21) für die kontra- und ipsilaterale obere Extremität

Abbildung 11: Scatter-Plot-Darstellung des motorischen Gesamtscores der UPDRS für die Verum- und Kontrollstimulation



Links ist der UPDRS-Gesamtscore vor und nach Verum-rTMS (rot), rechts der UPDRS-Gesamtscore vor und nach Kontroll-rTMS (blau) für die einzelnen Patienten aufgetragen. Der jeweilige Mittelwert ist durch einen schwarzen Balken gekennzeichnet.

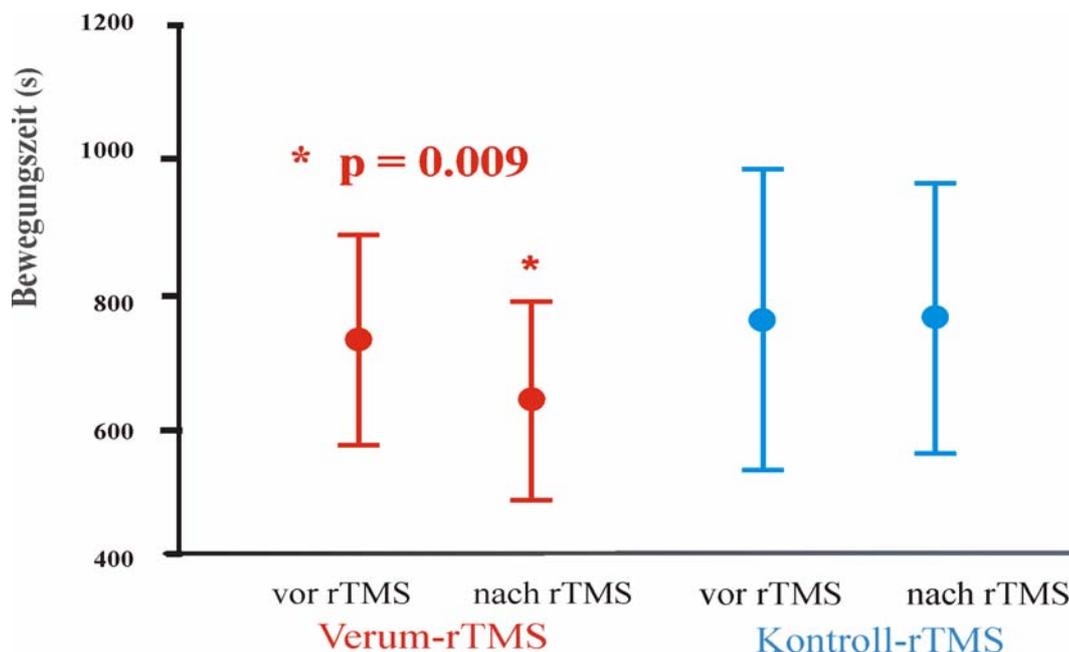
Vor und 20 Minuten nach der unterschweligen 5-Hz rTMS wurden 15 konsekutive Zeigebewegungen aufgezeichnet. Die Auswertung der Daten zeigte nur für die Verumbedingung, nicht jedoch für die Kontrollstimulation signifikante Verbesserungen. So bewirkte die Applikation von 2250 Reizen über dem kontralateralen primären sensomotorischen Handareal eine signifikante Abnahme der mittleren Bewegungszeit um circa 100 ms ($F = 4,61$; $p = 0,009$; s. Tab. 5 und Abb. 12). Unter der Kontrollstimulation über dem mittleren frontalen Kortex entsprachen die kinematischen Werte nach der 5-Hz rTMS in etwa den Ausgangsdaten (s. Tab.5). Der direkte Vergleich der Stimulationsbedingung "Verum \leftrightarrow Kontrolle" bestätigte den signifikanten Effekt der Verumbedingung ($F = 4,85$; $p = 0,03$). Die Abnahme der Bewegungszeit nach der Verumstimulation war zwar bei den meisten Patienten zu beobachten, der interindividuelle Vergleich zeigte jedoch eine große Variabilität in der Differenz zwischen der Bewegungszeit vor und nach der rTMS (s. Abb. 13).

Tabelle 3: Kinematische Werte der Zeigebewegung vor und nach einer 5-Hz rTMS

Kinematische Werte	Verumstimulation		Kontrollstimulation	
	Vor rTMS	Nach rTMS	Vor rTMS	Nach rTMS
Reaktionszeit (ms)	252 \pm 74	231 \pm 54	228 \pm 34	243 \pm 34
Bewegungszeit (ms)	733 \pm 159	638 \pm151	761 \pm 228	762 \pm 204
Mittlere Geschwindigkeit (mm/s)*	314 \pm 81	363 \pm89	300 \pm 63	304 \pm 71
Maximale Geschwindigkeit (mm/s) *	617 \pm 119	639 \pm 120	586 \pm 96	583 \pm 96
Maximale Beschleunigung (m/s ²) *	4,43 \pm 1,49	4,48 \pm 1,48	4,27 \pm 2,21	4,08 \pm 1,86
Maximale Verzögerung (m/s ²) *	3,50 \pm 1,25	3,83 \pm 1,75	3,53 \pm 1,66	3,46 \pm 1,65
Zahl der Geschwindigkeits- wechsel pro Bewegung *	2,89 \pm 1,07	2,12 \pm0,65	2,70 \pm 1,06	2,79 \pm 1,06
Relative Dauer der Transport-Phase (%)	62,1 \pm 10,7	69,9 \pm9,6	59,9 \pm 6,2	59,5 \pm 7,1
Sagittale Endpunktgenauigkeit (mm)	3,2 \pm 1,9	3,1 \pm 1,5	2,8 \pm 1,7	3,2 \pm 1,5
Vertikale Endpunktgenauigkeit (mm)	3,0 \pm 0,7	3,1 \pm 1,4	2,8 \pm 0,8	3,2 \pm 1,5
Horiz. Endpunktgenauigkeit (mm)	2,9 \pm 0,9	2,7 \pm 1,0	2,7 \pm 0,9	2,8 \pm 1,0

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die mit * gekennzeichneten Werte sind alle für die sagittale Ebene bestimmt worden. Die fett gedruckten Werte kennzeichnen eine statistisch signifikante Änderung.

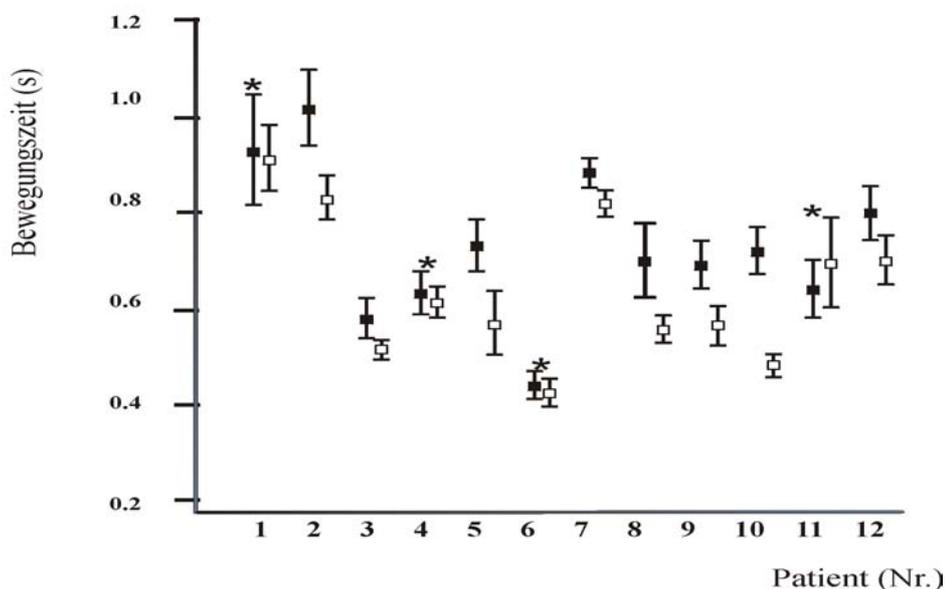
Abbildung 12: Darstellung der mittleren Bewegungszeit vor und nach der 5-Hz rTMS unter der Verum- und unter der Kontrollbedingung



Die mittlere Bewegungszeit \pm SD vor und nach der Verumstimulation ist rot und nach der Kontrollstimulation blau gekennzeichnet. Der Fehlerbalken gibt die einfache Standardabweichung wider.

Der Vergleich der Reaktionszeiten vor und 20 Minuten nach Verum-rTMS zeigte lediglich eine tendenzielle Abnahme ($F = 3,01$; $p = 0,09$), unter der Kontrollstimulation kam es zu keiner Veränderung (s. Tab. 5). Die Endpunktgenauigkeit wurde weder durch die Verumstimulation noch durch die Kontrollstimulation signifikant beeinflusst. Auch ergab sich in keiner der drei Raumrichtungen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zielgenauigkeit und der Stimulationsbedingung. In den einzelnen Untersuchungen zeigten manche Patienten zwar eine leichte systematische Abweichung vom Zentrum der Zielscheibe in eine Richtung. Die mittlere Abweichung vom Mittelpunkt der Zielscheibe war aber immer kleiner als vier Millimeter in jede der untersuchten Raumrichtungen. Im intraindividuellen Vergleich konnte jedoch weder unter der Verum- noch unter der Kontrollbedingung eine signifikante räumliche Abweichung vom Endpunkt oder eine Änderung der Länge der sagittalen Bewegungszüge beobachtet werden.

Abbildung 13: Darstellung der Bewegungszeiten vor und nach der Verum 5-Hz rTMS für die einzelnen Patienten

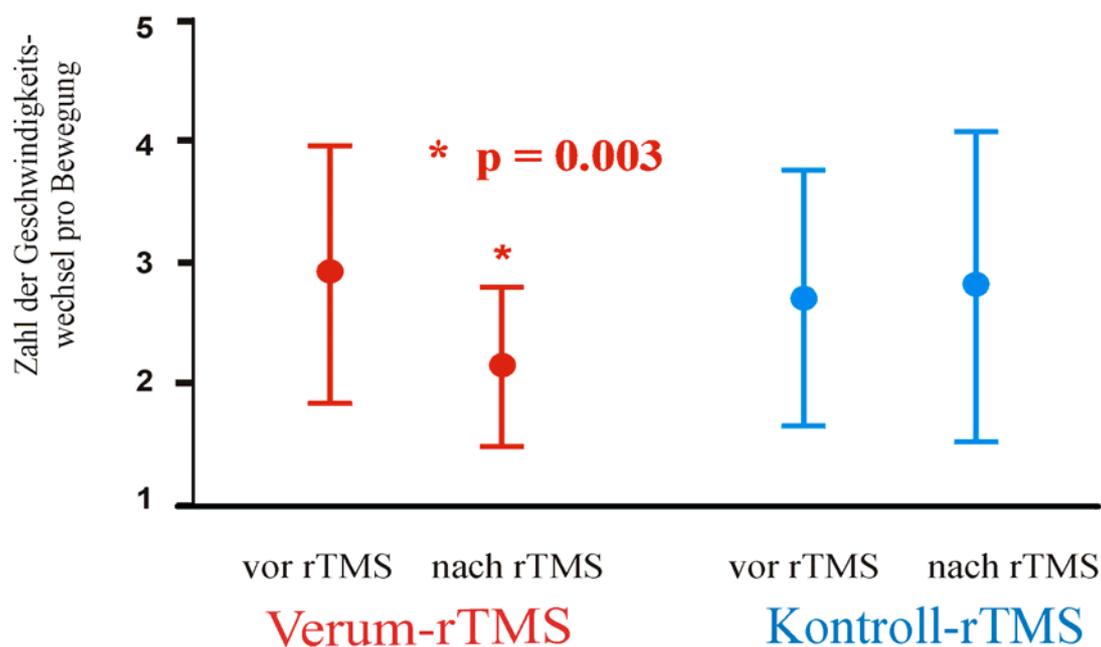


Für die einzelnen Patienten sind die Werte für die mittlere Bewegungszeit \pm SD vor und nach rTMS nebeneinander angegeben. Die dunklen Quadrate bezeichnen die Bewegungszeit vor Verum-rTMS, die hellen Quadrate die Bewegungszeit nach Verum-rTMS. Bei den mit „*“ markierten Patienten trat keine Besserung ein.

Nur unter der Verumstimulation nahm die Zahl der Geschwindigkeitswechsel signifikant ab ($F = 6,85$; $p = 0,01$; s. Abb.14), so daß die Zeigebewegungen nach rTMS ein deutlich „glatteres“ sagittales Geschwindigkeitsprofil zeigten als die Zeigebewegungen, die vor der rTMS aufgezeichnet wurden. Dies ist in Abbildung 15 anhand der Geschwindigkeitsprofile eines Patienten illustriert. Die Kontrollstimulation hatte dagegen keinen Effekt. Die relative Dauer der Transportphase zeigte für die Verumstimulation im Vergleich zur Kontrollstimulation einen signifikanten Unterschied. So nahm die relative Dauer der Transportphase 20 Minuten nach der Verum-rTMS signifikant zu ($F = 6,48$; $p = 0,02$). Während die mittlere sagittale Geschwindigkeit unter der Verumstimulation ebenfalls signifikant zunahm ($F = 8,83$; $p = 0,008$), wurde die sagittale Spitzengeschwindigkeit nicht beeinflusst. Zwischen der rTMS-assoziierten Veränderung der Bewegungszeit und der Veränderung der mittleren sagittalen Geschwindigkeit bestand eine signifikante lineare Korrelation ($r = 0,65$; $p = 0,02$; Abb.16). Die sagittale Maximalbeschleunigung und die sagittale Maximalverzögerung änderten sich weder in Abhängigkeit von der Stimulationsbedingung noch in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Aufzeichnung vor oder nach rTMS. Die kinematischen Effekte der Verum-rTMS waren unabhängig davon, ob es

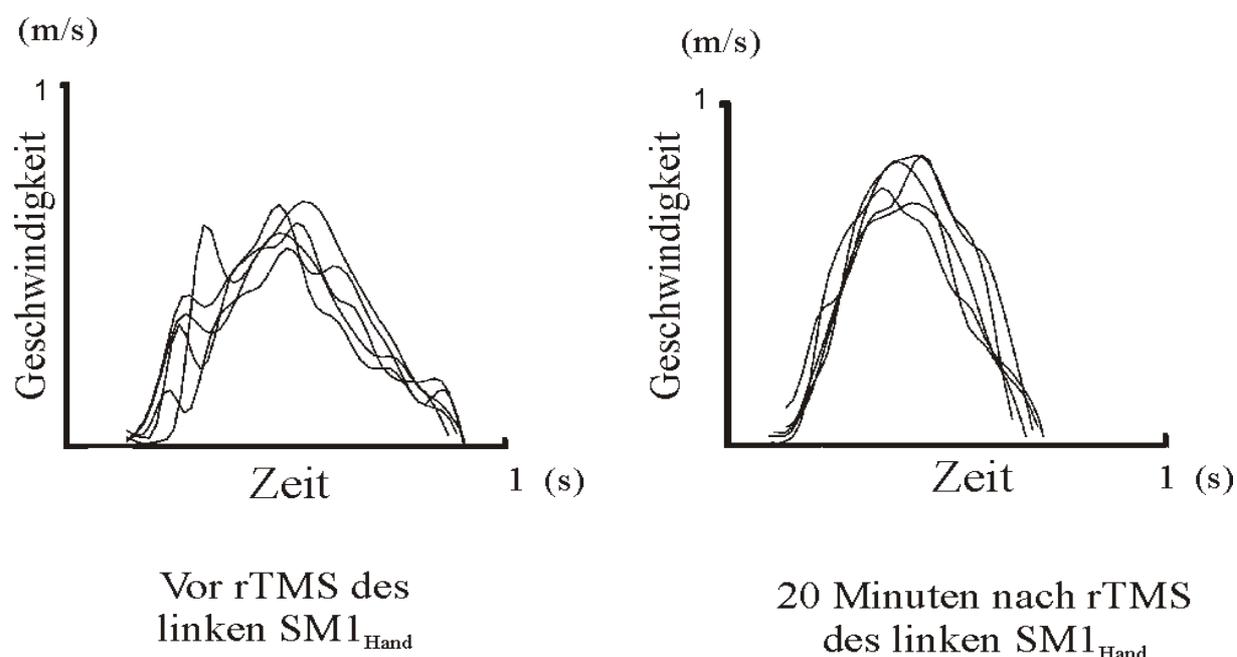
sich um Patienten mit oder ohne Tremor handelte. Zwischen der Veränderung der Bewegungszeit und der Veränderung im motorischen Gesamtscore der UPDRS gab es keine signifikante Korrelation.

Abbildung 14: Darstellung der Zahl der Geschwindigkeitswechsel für die Verum- und die Kontrollstimulation



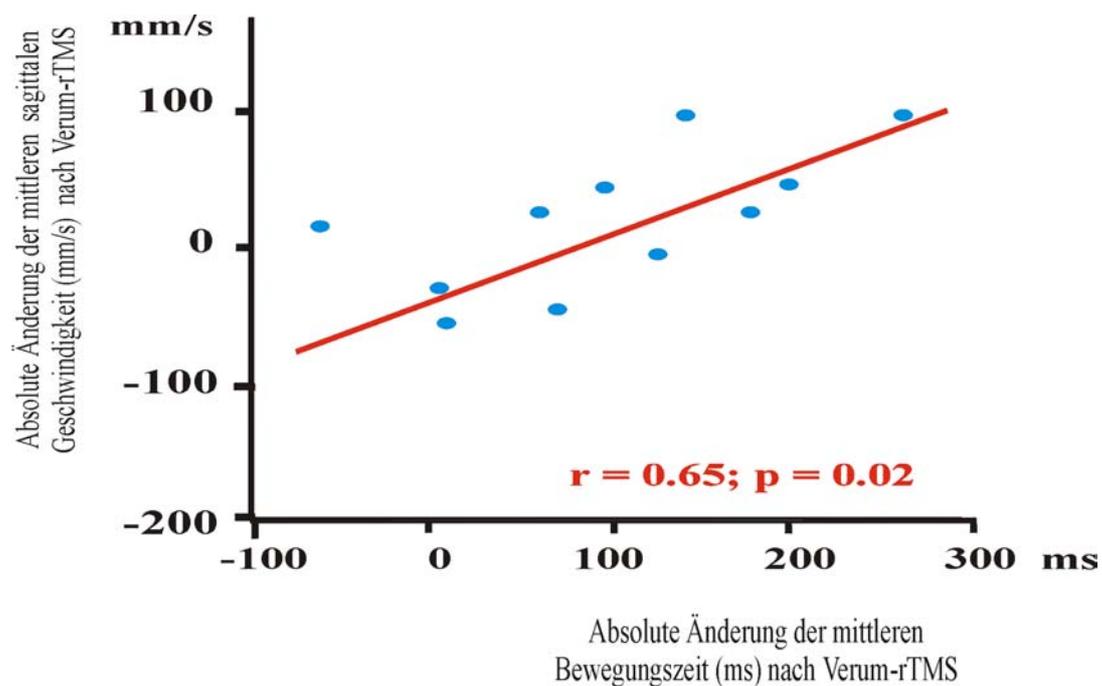
Die Zahl der Geschwindigkeitswechsel vor und nach rTMS sind für die Verum-Bedingung rot, für die Kontrollbedingung blau wiedergegeben

Abbildung 15: Geschwindigkeitsprofil vor und nach Verum-rTMS



Es sind jeweils fünf Geschwindigkeitsprofile eines Patienten vor und 20 Minuten nach rTMS übereinandergelegt.

Abbildung 16: Zusammenhang zwischen der individuellen Veränderung der Bewegungszeit und der mittleren sagittalen Beschleunigung



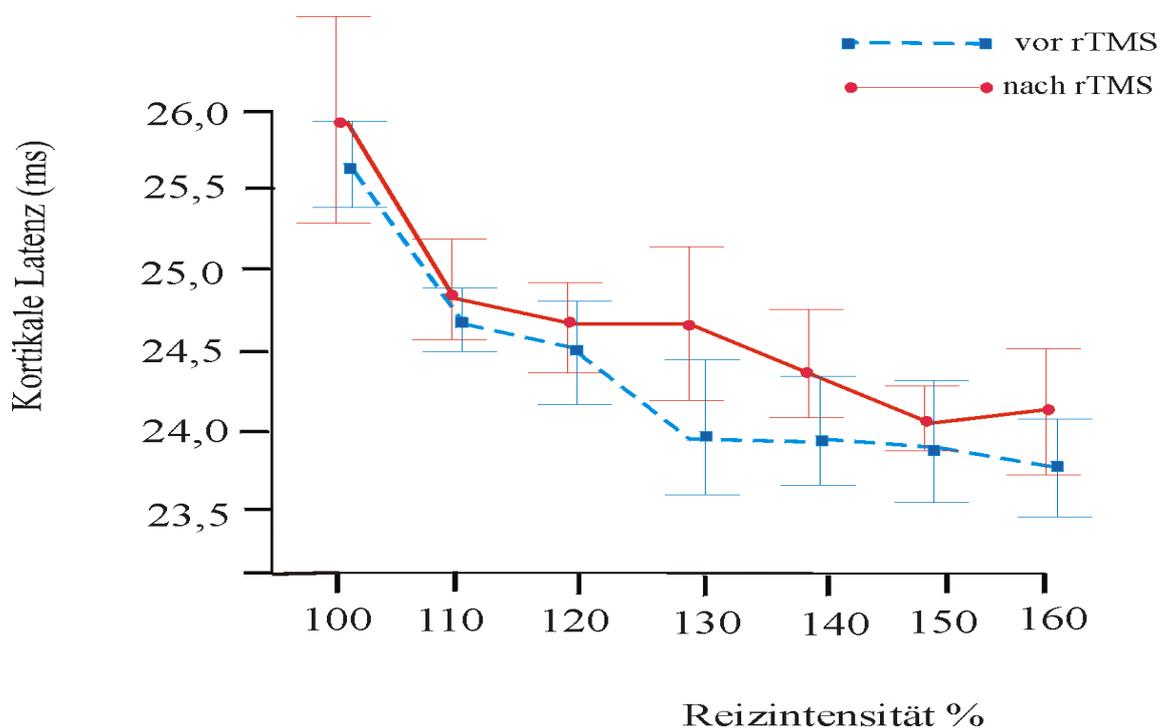
Die Steigung der roten Geraden im Diagramm entspricht dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,65$.

3.2 Effekte einer unterschwelligen 5-Hz rTMS auf die kortikospinale motorische Erregbarkeit

Weder vor noch nach 5-Hz rTMS zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der mittleren motorischen Schwelle zwischen den Patienten mit Morbus Parkinson und den gesunden Kontrollpersonen. Auch innerhalb beider Gruppen ergab der paarige t-Test keinen signifikanten Effekt der rTMS auf die motorische Schwelle. So betrug die Schwellenintensität, angegeben in Prozent der maximalen Reizstärke des Stimulators, in der Patientengruppe vor rTMS durchschnittlich 44 ± 10 % und nach rTMS 43 ± 9 %. In der Gruppe der gesunden Kontrollen lagen die Werte für die Schwellenintensität vor rTMS bei 45 ± 7 % und nach rTMS bei 45 ± 8 %. Im intraindividuellen Vergleich lag die relative Änderung der Schwellenintensität nach Durchführung der Serienstimulation immer unter 5% bezogen auf den Ausgangswert.

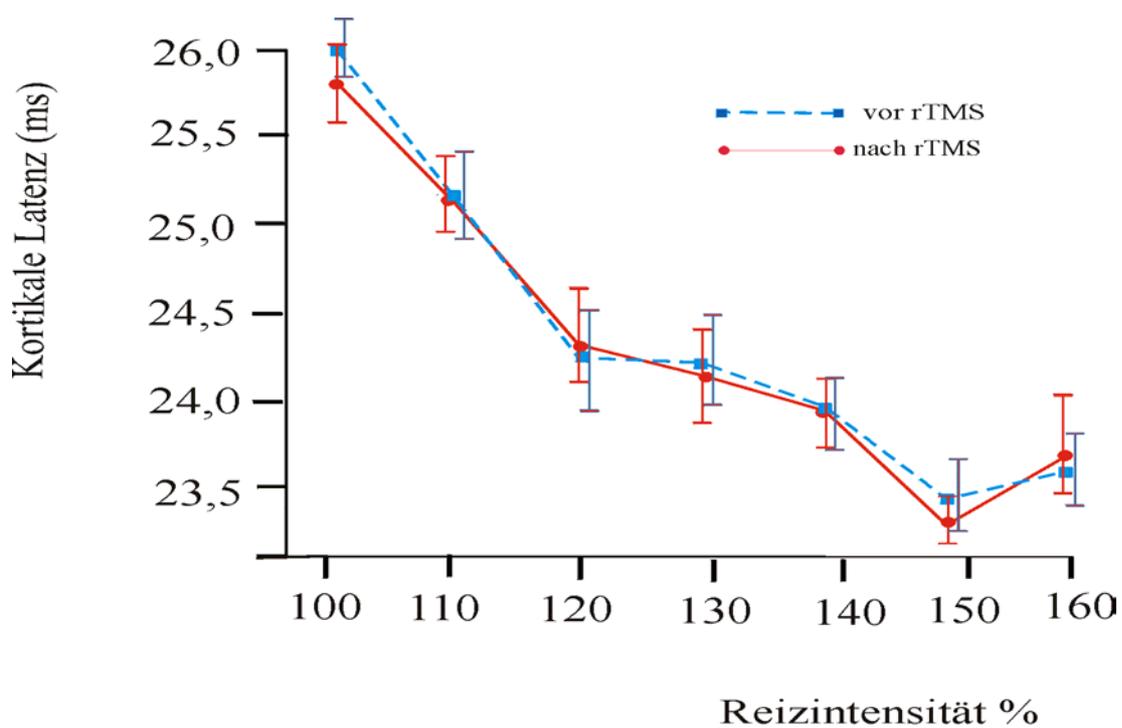
Die kortikale Latenz der motorisch evozierten Potentiale in Muskelruhe wurde in Beziehung zur jeweiligen Reizintensität gesetzt und somit eine Reizintensität-Reizantwort-Kurve „Latenz“ vor und nach rTMS für beide Gruppen erstellt. Es zeigte sich in beiden Gruppen mit zunehmender Reizintensität eine Verkürzung der kortikalen Latenz ($F = 7,88$; $p < 0,001$) (s. Abb.17 und Abb. 18). In keiner der beiden Gruppen trat ein signifikanter Effekt hinsichtlich der Bedingung vor 5-Hz rTMS versus nach 5-Hz rTMS auf ($F = 1,76$; $p = 0,21$). Auch im Vergleich der beiden Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Probanden und gesunden Kontrollen nachweisbar ($F = 0,61$; $p = 0,72$).

Abbildung 17: Reizintensität-Reizantwortkurve „Latenz“ der Patienten



Die Werte sind als Mittelwert \pm mittlerer Standardfehler angegeben.

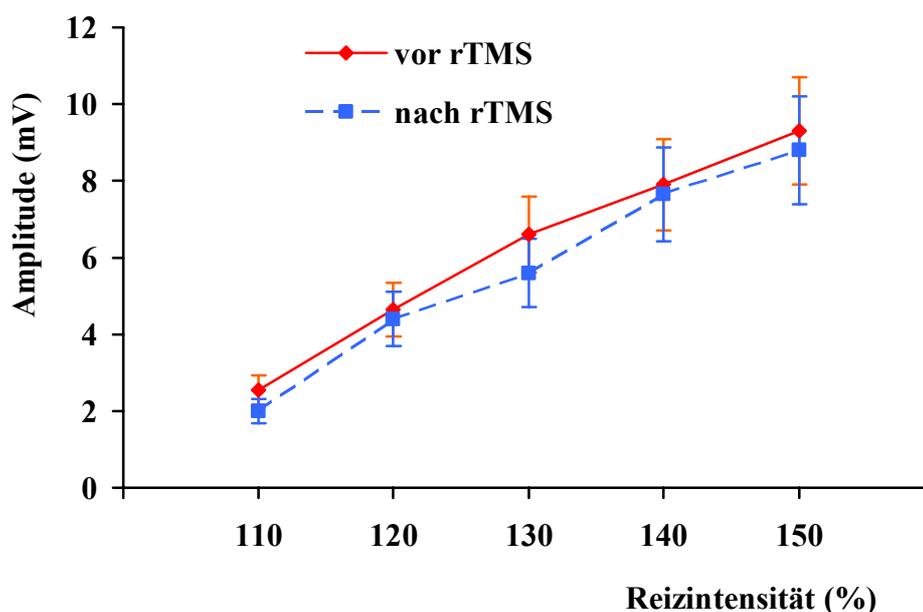
Abbildung 18: Reizintensität-Reizantwortkurve „Latenz“ der gesunden Kontrollen



Die Werte sind als Mittelwert \pm mittlerer Standardfehler angegeben.

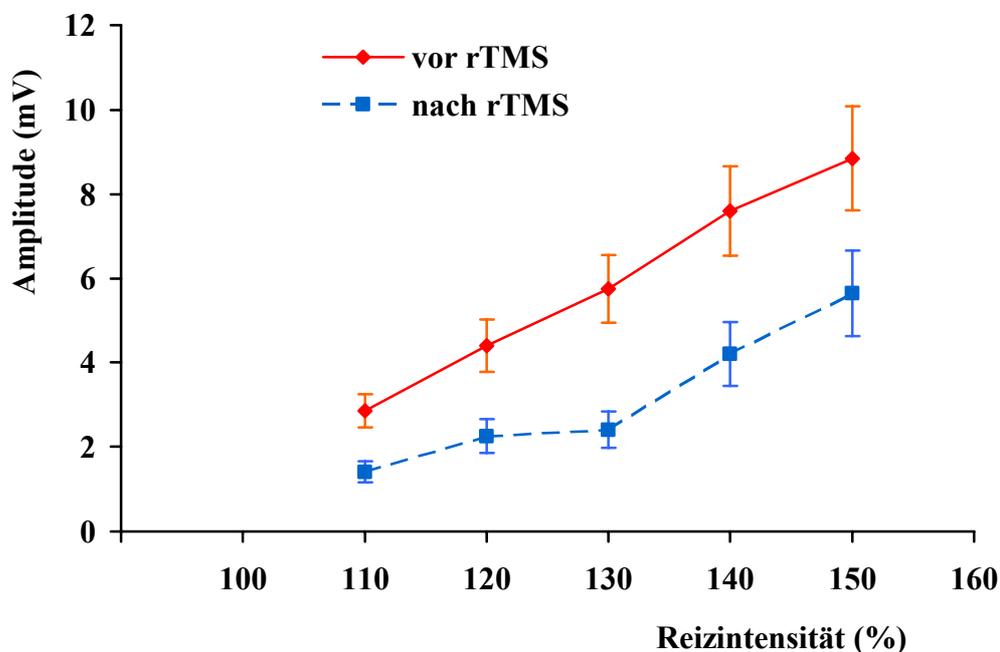
Zudem wurden für beide Gruppen eine Reizintensität-Reizantwortkurve „Amplitude“ erstellt. In den Abbildungen 19 und 20 sind diese für die Patienten und für die gesunden Kontrollen graphisch dargestellt. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit und der Bedingung vor rTMS versus nach rTMS nahmen die Amplituden mit steigender Intensität zu ($F = 7,12$; $p = 0,005$). Bei den Patienten zeigte sich kein Unterschied von der Bedingung vor 5-Hz rTMS versus nach 5-Hz rTMS, die Kurven in Abb. 19 überlappen sich weitgehend. Dagegen wurde bei den gesunden Kontrollen die Kurve der Amplituden nach der 5-Hz rTMS für alle Stimulationsintensitäten nach unten verschoben. Bei den gesunden Kontrollen war die Reizintensität-Reizantwortkurve nach der rTMS somit supprimiert (s. Abb. 20). So zeigte sich ein differentieller Effekt der 5-Hz rTMS abhängig von der Gruppenzugehörigkeit ($F = 5,12$; $p = 0,036$).

Abbildung 19: Reizintensität- Reizantwortkurve „Amplitude“ der Patienten



Die Reizintensität-Reizantwortkurven „Amplitude“ für die Patienten sind vor der 5-Hz rTMS in rot/ durchgezogene Linie und nach der 5-Hz rTMS in blau/ gestrichelte Linie dargestellt. Für die Reizintensität-Reizantwortkurven wurden nur die MEP-Amplituden von 110-150 % berücksichtigt, da diese den linearen Abschnitt der Kurve widerspiegeln.

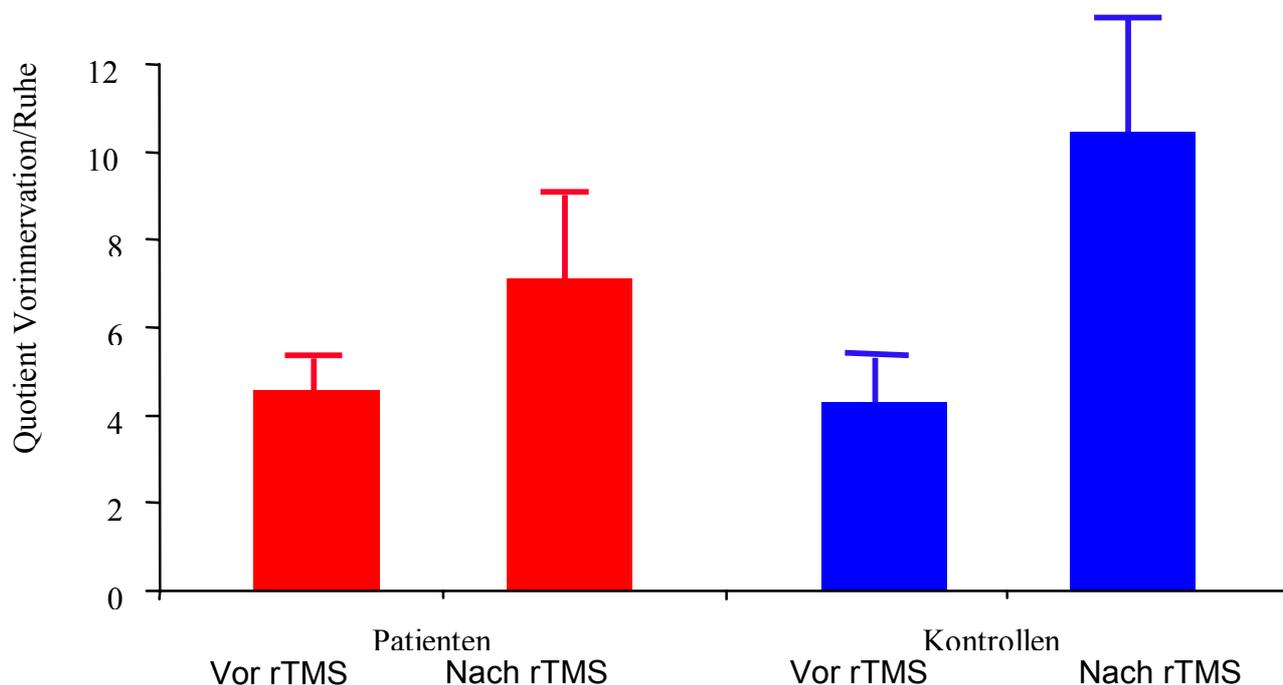
Abbildung 20: Reizintensität- Reizantwortkurve „Amplitude“ der gesunden Kontrollen



Die Reizintensitäts-Reizantwortkurven „Amplitude“ für die gesunden Kontrollen sind vor der 5-Hz rTMS in rot/ durchgezogene Linie und nach der 5-Hz rTMS in blau/ gestrichelte Linie dargestellt. Für die Reizintensität-Reizantwortkurven wurden nur die MEP-Amplituden von 110-150 % berücksichtigt, da diese den linearen Abschnitt der Kurve widerspiegeln.

Betrachtet man die Quotienten der Amplitude bei 130% unter Vorinnervation und der Amplitude bei 130% in Ruhe für die Patienten und die gesunden Kontrollen in Bezug auf die Stimulationsbedingung vor versus nach rTMS, so gibt es hier einen signifikanten Effekt ($F = 7,92$; $p = 0,012$; siehe Abbildung 21). Hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit traten keine signifikanten Effekte auf ($F = 1,37$; $p = 0,26$).

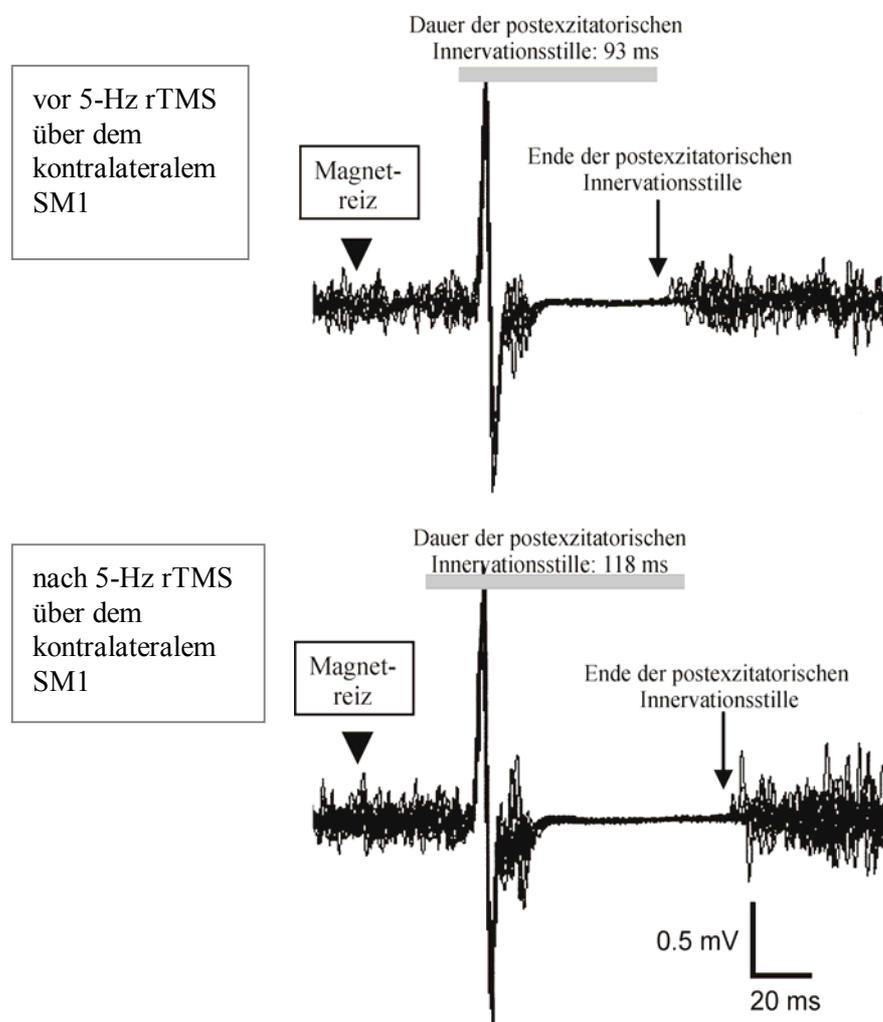
Abbildung 21: Quotient der Amplitude bei 130% unter Vorinnervation und der Amplitude bei 130% in Ruhe für Patienten und gesunde Kontrollen



Die Mittelwerte sind als Balken \pm mittlerer Standardfehler angegeben.

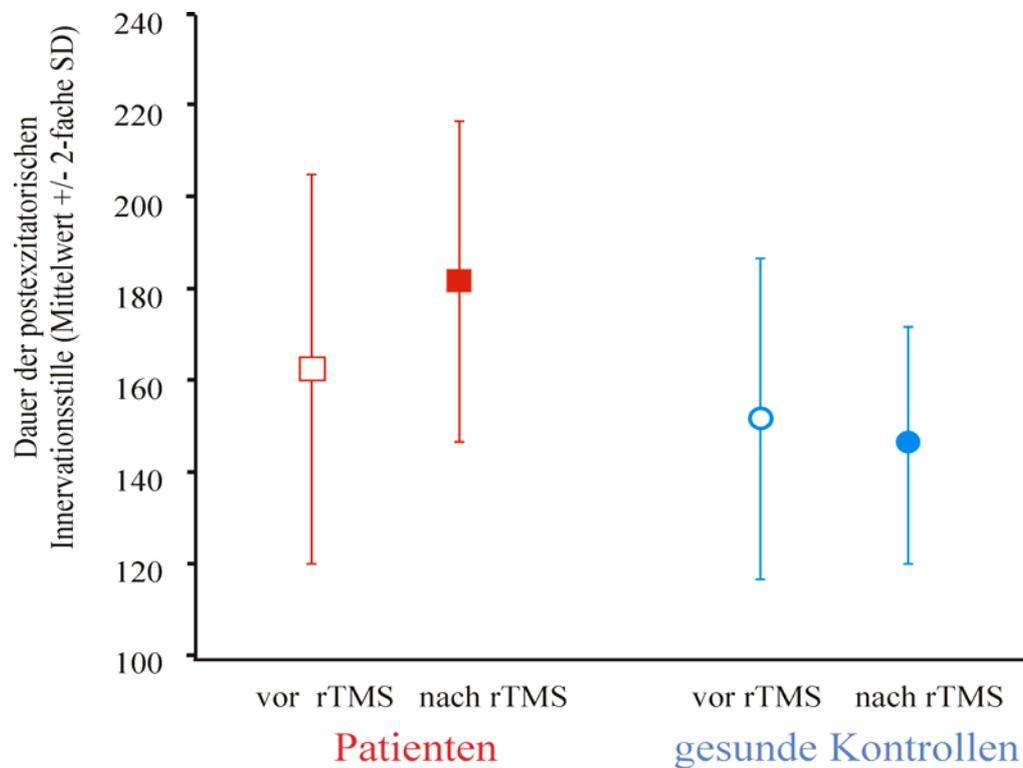
Vor rTMS war der Mittelwert der postexzitorischen Innervationsstille bei einer Reizintensität von 130% der motorischen Schwelle beider Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Es zeigte sich aber eine signifikante Interaktion zwischen rTMS und Gruppenzugehörigkeit ($F = 6,28$; $p = 0,023$). Diese Interaktion wurde verursacht durch den signifikanten Anstieg der Dauer der postexzitorischen Innervationsstille in der Gruppe der Patienten (162 ± 43 ms vor rTMS versus 183 ± 37 ms nach rTMS). Der post-hoc durchgeführte paarige t-Test für abhängige Stichproben ergab einen p-Wert von 0,015. Dagegen hatte eine 5-Hz rTMS keinen Einfluß auf die Dauer der postexzitorischen Innervationsstille in der Gruppe der gesunden Kontrollen (152 ± 36 ms vor rTMS versus 147 ± 25 ms nach rTMS). Abbildung 20 veranschaulicht diesen Befund anhand von Oberflächenelektromyogrammen eines Patienten, bei dem eine unterschwellige 5-Hz rTMS zu einer deutlichen Verlängerung der Dauer der postexzitorischen Innervationsstille führte. Abbildung 21 stellt die mittlere Dauer der postexzitorischen Innervationsstille vor und nach rTMS in beiden Gruppen dar.

Abbildung 22: Oberflächenelektromyogramme des kontralateralen Musculus interosseus dorsalis eines einzelnen Patienten



Superposition von fünf konsekutiv abgeleiteten motorischen Antworten nach überschwelliger Einzelreiz TMS. Die postexzitatorische Innervationsstille nimmt nach 5-Hz rTMS des kontralateralen SM1 deutlich zu ohne eine Veränderung der MEP-Amplituden. Der graue Balken stellt die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille graphisch dar. Der Zeitpunkt des Magnetreizes und das Ende der postexzitatorischen Innervationsstille sind durch Pfeile gekennzeichnet.

Abbildung 23: Darstellung der mittleren Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille vor und nach rTMS der Patienten und der gesunden Kontrollen



Die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille ist als Mittelwert \pm SD angegeben. Der Fehlerbalken entspricht der zweifachen Standardabweichung.

4. Diskussion

Hauptergebnis dieser Arbeit war, daß eine unterschwellige 5-Hz rTMS des kontralateralen sensomotorischen Handareals die Handfunktion beim Morbus Parkinson über den Zeitpunkt der Stimulation hinaus verbessern konnte. Hierbei zeigte sich zum einen ein günstiger Effekt auf die motorischen Symptome und ein schnellerer und flüssigerer Bewegungsablauf ballistischer Zeigebewegungen nach unterschwelliger 5-Hz rTMS. Begleitende elektrophysiologische Messungen zeigten weitere spezifische Effekte, so eine Verlängerung der postexzitatorischen Innervationsstille bei den Patienten, eine Reduktion der kortikospinalen Erregbarkeit in Muskelruhe bei den gesunden Kontrollen und schließlich einen von der Gruppenzugehörigkeit unabhängigen Effekt, nämlich eine Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit unter Vorinnervation. Im Folgenden werden diese Ergebnisse im Kontext der vorliegenden Literatur zur rTMS bei Patienten mit Morbus Parkinson diskutiert.

4.1 Effekte der 5-Hz rTMS auf die Handmotorik

Die unterschwellige 5-Hz rTMS des kontralateralen sensomotorischen Handareals führte zu einer verbesserten Handfunktion, die alle motorischen Symptome des Morbus Parkinson (Bradykinese, Rigor und Tremor) betraf. Die festgestellten positiven Effekte der rTMS lassen sich nicht durch unspezifische Effekte oder durch Übungseffekte erklären. Zwar zeigte sich auch unter Plazebo-Stimulation eine geringfügige Besserung der motorischen Symptome, diese war aber nicht signifikant. Es ist einschränkend zu sagen, dass bei den untersuchten Patienten die Bradykinese und der Rigor im Vordergrund standen, so dass ein günstiger Effekt auf den Tremor nur mit Vorsicht zu werten ist. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse aber das grundsätzliche therapeutische Potential der rTMS bei Morbus Parkinson.

Die Handfunktion besserte sich nicht nur im Allgemeinen, der positive Effekt ließ sich vielmehr auch mithilfe der Untersuchung eines spezifischen Bewegungsmusters belegen. So nahm die Bewegungszeit ballistischer Zeigebewegungen nach der Verum-Stimulation ab. Gleichzeitig wurde das Geschwindigkeitsprofil glatter und näherte sich dem Profil Gesunder an. Frühere Untersuchungen zeigten, dass Zeigebewegungen bei Gesunden automatisierte, sequentielle Bewegungen mit hoher Wiederholgenauigkeit sind, deren Kinematik durch glatte, eingipflige und glockenförmige Geschwindigkeitsprofile charakterisiert ist (Angel, 1974). Dagegen haben Patienten mit Morbus

Parkinson Schwierigkeiten, den Kraftaufwand während einer Bewegung zu regulieren (Kunesch et al., 1995; Siebner et al., 1999 c). Sie unterschätzen die erforderliche Bewegungsamplitude bzw. das Kraftmaß, so daß sie immer wieder nachkorrigieren müssen (Berardelli et al., 1996) und ihr Geschwindigkeitsprofil breiter und unregelmäßiger wird. Da bei den Patienten mit Morbus Parkinson das Geschwindigkeitsprofil nach der Verum-Stimulation glatter wurde, läßt sich dies als ein zunehmender Automatisierungsgrad der Bewegungen werten. Dies ist in Übereinstimmung mit einer vergleichbaren Studie, die zeigte, daß sich auch stereotype Greifbewegungen günstig beeinflussen lassen. So nahmen beim Kreisezeichnen 45 Minuten nach einer 5-Hz rTMS die Zeichengeschwindigkeit zu und die Geschwindigkeitsinversionen ab, was ebenfalls als Anstieg des Automatisierungsgrades gewertet wurde (Weindl, 2001).

Was Seiteneffekte angeht, zeigte sich, dass sich die mithilfe der UPDRS beurteilte motorische Symptomatik vorwiegend in der kontralateralen oberen Extremität besserte. Dieser topographisch relativ umschriebene Effekt der rTMS legt nahe, dass die rTMS ihre günstige Wirkung überwiegend in den motorischen Schleifen entfaltete, die direkt mit dem stimulierten Kortexareal in Verbindung standen. Allerdings kam es auch auf der ipsilateralen Seite zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Symptome. Hierbei könnte es sich um einen transkalllosal vermittelten Effekt der rTMS gehandelt haben. Für diese Annahme spricht das Ergebnis einer PET-Studie, die nach einer einseitigen unterschwelligen 5-Hz rTMS einen vermehrten regionalen Glukosestoffwechsel in den sensomotorischen Handarealen beidseits und in der kaudalen supplementär motorischen Area (SMA) fand (Siebner et al., 2000). Auch Wassermann et al. fanden in einer elektrophysiologischen Untersuchung an gesunden Probanden, dass die Effekte einer rTMS nicht auf die Seite der Stimulation beschränkt sind (Wassermann et al., 1998). So zeigte sich nach einer überschwelligen fokalen 1-Hz rTMS des motorischen Handareals eine Reduktion der kortikospinalen Exzitabilität im kontralateralen motorischen Handareal.

Um eine Einordnung dieser Ergebnisse in den weiteren Kontext der Literatur zu ermöglichen, werden in Tabelle 4 andere Studien zur rTMS bei Patienten mit Morbus Parkinson zusammengefasst. Diese listet nicht nur solche Studien auf, die wie die vorliegende Arbeit überdauernde Effekte untersuchten, sondern auch solche über unmittelbare Effekte der rTMS. Da bei letzteren die kortikospinale Exzitabilität durch Muskelaktivität beeinflusst wurde und somit die ausschliesslich durch die rTMS bedingten Effekte nicht ermittelt werden konnten, werden sie nicht in die weitere Diskussion aufgenommen.

Tabelle 4: Zusammenfassung und kurze Beschreibung der vorliegenden Studien

Studie (Jahr)	Anzahl	Phase “ON“/ “OFF“	Motorische Aufgabe	rTMS- Variablen					Ergebnis
				Spulen- position	Intensität (% MS)	Frequenz (Hz)	Anzahl der Stimuli	Spulen- form	
Studien zu unmittelbaren Effekten der rTMS auf die motorische Funktion									
Pascual-Leone et al. (1994)	6	“On“ und “Off“	Reaktionszeit, Pegboard- Test	SM1	90%	5	?	∞	verbesserte Beweglichkeit
Currà et al. (1996)	7	“OFF“	Zeigen	SM1	90%	10	20	O	verbesserte Beweglichkeit
Siebner et al. (1998)	10	“OFF“	Kreise- zeichnen	SM1	90%	5	60	∞	verschlechterte Beweglichkeit
Ghabra et al., (1999)	11	“OFF“	Pegboard- Test	SM1	80-85%	5	>350	∞	keine Änderung
Studien zu überdauernden Effekten der rTMS auf die motorische Funktion									
Pascual-Leone et al. (1995)	7	“OFF“	Gehen, Pegboard, Reaktionszeit	SM1	90%	10	1000	∞	verbesserte Beweglichkeit
Tergau et al. (1999)	7	“ON“	UPDRS-III Reaktionszeit	SM1	90%	1,5;10;20	1000	O	keine Änderung
Mally et al. (1999)	49	“ON“	UPDRS-III	SM1	15,25,35 %	1	300-600	O	langfristige Verbesserung
Sommer et al. (2000)	11	?	Finger- Tappen	SM1	120%	1	900	∞	Verbesserung
Von Raison et al. (2000)	5	“OFF“	UPDRS-III	SM1	90%	0,5; 10	600; 2000	∞	Verbesserung nach 10 Hz
Weindl (2001)	14	“OFF“	Kreise- Zeichnen	SM1	90%	5	2250	∞	Verbesserung
Boylan et al. (2001)	8	“OFF“	Reaktionszeit, Spiralen- zeichnen, UPDRS-III	MLPC/ (SMA ?)	60-110%	10	2000	∞	Ver- schlechterung
Vorliegende Arbeit I	12	“OFF“	UPDRS-III	SM1	90%	5	2250	∞	verbesserte Beweglichkeit
Vorliegende Arbeit II	12	“OFF“	Zeigen	SM1	90%	5	2250	∞	verbesserte Beweglichkeit

“ON“ bzw. “OFF“ gibt an, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung ihre Medikation abgesetzt hatten (“OFF“), bzw. nicht abgesetzt hatten (“ON“). UPDRS-III = motorischer Teil der UPDRS, SM1=sensomotorisches Handareal, LPC = lateraler präfrontaler Kortex), SMA = supplementär motorische Area. Die Reizintensität ist in Prozent der Motorischen Schwelle (MS) angegeben. “∞“ bedeutet, daß eine achterförmige, “O“, daß eine Rundspule verwendet wurde.

Wie in Tabelle 4 ersichtlich unterstützen vier weitere Publikationen den in dieser Untersuchung gezeigten Befund, dass die rTMS überdauernde positive Effekte auf die Motorik hat. So konnten Pascual-Leone et al., 1995 und von Raison et al., 2000 nach einer fokalen, unterschwelligen 5-Hz rTMS über dem sensomotorischen Handareal eine anhaltende Verbesserung der motorischen Symptome bei unmedizierten Patienten zeigen. Sommer et al., 2000 untersuchten die Auswirkung einer überschwelligen 1-Hz rTMS auf das "Finger-Tappen" und stellten bei elf Patienten mit einem tremordominanten Morbus Parkinson eine Verbesserung fest. Mally und Stone untersuchten in einer offenen Studie an zwölf medizierten Patienten länger anhaltende Effekte einer rTMS (1999a,b). Unter Verwendung verschiedener Stimulationsintensitäten applizierten sie über dem Vertex zehn Tage lang ein oder zwei Serien einer nichtfokalen 1-Hz rTMS pro Tag zu je 30 Stimuli und beobachteten eine intensitätsabhängige langanhaltende Verbesserung der motorischen Symptome, die noch eine Woche nach Ende der Stimulation anhielt. Lediglich Tergau et al. konnten keine überdauernde Verbesserung beim UPDRS-Score, beim Gehen oder bei einfachen Reaktionszeit-Aufgaben nach Applikation von 1000 Reizen einer unterschwelligen rTMS über dem primären sensomotorischen Handareal mit 1, 5, 10 und 20 Hz feststellen (Tergau et al., 1999). Allerdings verwendeten Tergau et al. eine nicht-fokale Rundspule und untersuchten Patienten, die ihre dopaminerge Medikation nicht abgesetzt hatten. Der „Ausgangszustand“ des stimulierten Kortex ist entscheidend für die Ausprägung rTMS-induzierter überdauernder Effekte (Ziemann et al., 1998) und ist jeweils ein anderer, wenn dopaminerge Medikamente belassen oder abgesetzt wurden. Boylan et al., 2001 fanden sogar eine Verschlechterung der motorischen Symptome bei acht unmedizierten Patienten mit Morbus Parkinson. In dieser Untersuchung wurde eine 10-Hz rTMS über dem frontozentralen Kortex mit dem Ziel, den prämotorischen Kortex und die supplementär motorische Area zu stimulieren, appliziert. Der negative Befund dieser Studie zeigt, dass der frontozentrale Kortex kein erfolgversprechender Stimulationsort ist. Die Verschlechterung der Symptome erklärt sich dabei eher durch eine Modulation der Gehirnaktivität des "überaktiven" lateralen präfrontalen Kortex als durch eine "unteraktive" supplementär-motorische Area, die aufgrund der zu geringen Eindringtiefe der rTMS wohl gar nicht erreicht wurde.

Zudem lassen die derzeit verfügbaren Ergebnisse vermuten, daß die Wirksamkeit der rTMS „dosisabhängig“ ist. So wurde in allen Studien, die anhaltende Effekte der rTMS fanden, entweder eine hohe Anzahl unterschwelliger Stimuli appliziert oder es wurde überschwellig gereizt.

4.2 Effekt der 5-Hz rTMS auf die kortikospinale Exzitabilität

Eine unterschwellige 5-Hz rTMS induzierte nicht nur überdauernde Effekte auf die Handmotorik, sondern führte auch zu Veränderungen in der kortikospinalen Exzitabilität. Dabei traten sowohl gruppenabhängige als auch gruppenunabhängige Effekte auf. In der Gruppe der Patienten kam es zu einer Verlängerung der postexzitatorischen Innervationsstille. Bei den gesunden Kontrollen hatte die unterschwellige 5-Hz rTMS einen supprimierenden Effekt auf die MEP-Amplitude, was sich in einer abgeflachten Input-Output-Kurve zeigte. Der Nachweis gruppenspezifischer neuromodulatorischer Effekte der rTMS ist von prinzipieller Relevanz für den Einsatz der rTMS in Patienten. Dies zeigt, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass Patienten und gesunde Probanden die gleiche „Empfindlichkeit“ gegenüber der rTMS haben. Vielmehr ist der funktionelle Zustand des motorischen Kortex bei Patienten in der Regel verändert, was den Kortex unterschiedlich responsiv bezüglich den konditionierenden Effekten der rTMS macht. Zusätzlich zu diesen gruppenspezifischen Befunden zeigten beide Gruppen eine Zunahme der Quotienten der MEP-Amplituden unter Vorinnervation im Vergleich zu Muskelrelaxation.

Die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille wird als ein Parameter für die Erregbarkeit kortikaler, inhibitorischer (wahrscheinlich GABA_B-Berger) Neurone angesehen (Siebner et al., 1998; Werhahn et al., 1999). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Berardelli et al. (1996) und Ridding et al. (1995) zeigte sich vor der rTMS kein signifikanter Unterschied in der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille zwischen den Patienten und den gesunden Probanden. Jedoch fanden andere Studien eine Reduktion der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille bei Patienten mit Morbus Parkinson (Cantello et al., 1992; Nakashima et al., 1995; Priori et al., 1994). Diese fehlende Übereinstimmung in den Ergebnissen unterschiedlicher Gruppen liegt wohl zum Teil an Unterschieden in der Stimulationsintensität (Ridding et al., 1995), da eine rTMS-induzierte Reduktion der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille bei höheren Stimulationsintensitäten beobachtet wurde (Valls-Solè et al., 1994). Ferner ist es aufgrund der großen interindividuellen Variabilität in der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille und der möglichen Überschneidung der individuellen Werte zwischen Patienten und gesunden Probanden bei relativ kleinen Fallzahlen schwierig, konsistente Unterschiede in der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille zu sichern. Die selektive Verlängerung der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille belegt, daß eine unterschwellige 5-Hz rTMS die Exzitabilität intrakortikaler inhibitorischer Regelkreise bei Patienten mit Morbus Parkinson kurzzeitig modulieren kann. Auch Berardelli et al. (1999) konnten während einer kurzen Serie aus 20 Reizen einer überschwelligen hochfrequenten rTMS eine unmittelbare

Zunahme der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Parkinson beobachten. Die vorliegende Studie zeigt, dass dieser Effekt durchaus für mehrere Minuten nach rTMS anhalten kann, wenn mehrere Serien von rTMS (2250 Einzelreize) appliziert werden. Auch dopaminerge Medikamente führen zu einer Zunahme der postexzitatorischen Innervationsstille bei Patienten mit Morbus Parkinson (Priori et al., 1994; Pierantozzi et al., 2000). Im Analogschluss erscheint es möglich, daß sowohl rTMS und Dopaminergika über eine Aktivierung intrakortikaler inhibitorischer Regelkreise einen günstigen Effekt auf die Bradykinese bei Patienten mit Morbus Parkinson ausüben.

Als zweiter gruppenspezifischer Effekt zeigten gesunde Kontrollpersonen eine relative Reduktion der MEP-Amplituden mit zunehmender Stimulationsintensität, was zu einer abgeflachten Stimulusintensität-Reizantwort-Kurve nach 5Hz rTMS führte. Dies ist zunächst überraschend, da die abgeflachte Stimulusintensität-Reizantwort-Kurve einen supprimierenden Effekt der unterschwellig 5-Hz rTMS auf die kortikospinale Erregbarkeit belegt. Dieser Befund steht im Gegensatz zu Untersuchungen an jungen gesunden Probanden, welche eine Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität nach hochfrequenter rTMS zeigten. Da unsere Probanden im Mittel 64 Jahre alt waren, verbirgt sich hinter dem inhibierenden Effekt der rTMS ein spezifischer Alterseffekt. Dies muss jedoch in einer separaten Untersuchung, die einen direkten Vergleich der modulatorischen Effekte der rTMS in jungen und alten Probanden vornimmt, geklärt werden. Eine alternative Erklärungsmöglichkeit liegt in der hohen Zahl an applizierten Stimuli, die in der vorliegenden Untersuchung appliziert wurden (2250). Es könnte durchaus sein, daß ein zunächst fazilitierender Effekt bei höherer Anzahl der Reize in eine Inhibition umgeschlägt. Das Fehlen eines gleichsinnigen inhibitorischen Effektes bei den Patienten mit Morbus Parkinson könnte dadurch begründet sein, daß bei Patienten mit Morbus Parkinson die kortikospinale Erregbarkeit ohnehin kompensatorisch erhöht war und diese somit weniger anfällig für einen supprimierenden Effekt der 5-Hz rTMS waren.

Schließlich zeigte sich sowohl bei den Patienten mit Morbus Parkinson als auch bei den gesunden Probanden eine Zunahme der Quotienten der MEP-Amplituden unter Vorinnervation zu Ruhe. Die Zunahme der Amplituden-Ratio zeigt eine relative Verstärkung der durch die Vorinnervation vermittelte Fazilitierung der kortikospinalen Erregbarkeit an. Diese könnte dadurch zustande kommen, daß die rTMS zu einer effizienteren willkürlichen Rekrutierung kortikospinaler Neurone führt und könnte die neurophysiologische Grundlage für die verbesserte Kinematik der Zeigebewegungen nach 5-Hz rTMS sein.

4.3 Pathophysiologische Erklärung der überdauernden Effekte der rTMS

Die den überdauernden Effekten der rTMS auf Handmotorik und kortikospinale Exzitabilität zugrundeliegenden Mechanismen sind weitgehend unklar. Das derzeitige Erklärungsmodell geht jedoch davon aus, dass es sich zumindest teilweise um kortikale Mechanismen handelt. Unter Berücksichtigung der Neuroanatomie und Pathophysiologie des Morbus Parkinson läßt sich die gestörte feinmotorische Kontrolle der Hand am ehesten durch eine Störung funktioneller motorischer Schleifen in den Basalganglien erklären, die konsekutiv zu einer Hemmung des Thalamus und einer reduzierten thalamokortikalen Aktivierung führen (s. Abb. 3; Contreras-Vidal et al., 1995; Obeso et al., 2000; Hirsch et al., 2000). Der striatale Dopaminmangel inhibiert dabei die neuronale Aktivität im motorischen Thalamus und folglich auch im Motorkortex und in mit diesen in Verbindung stehenden Assoziationsfeldern (Marsden et al., 1994). Möglicherweise führt eine unterschwellige 5-Hz rTMS zu einer klinischen Verbesserung, indem sie über eine Kompensation der neuronalen Minderaktivierung im Regelkreis zwischen Basalganglien, Thalamus und Kortex eine anhaltende Verstärkung der kortikospinalen Exzitabilität bewirkt. Mit einer PET-Untersuchung an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, daß eine 5-Hz rTMS über dem sensomotorischen Handareal zu einem anhaltenden Anstieg des regionalen Glukosestoffwechsels im primären sensomotorischen Handareal und in der SMA führte (Siebner et al., 2000). Der Anstieg des Glukosestoffwechsel zeigte sich hierbei in beiden sensomotorischen Handarealen. Die verwendeten Stimulationsvariablen dieser Studie waren mit der vorliegenden Studie vergleichbar, so daß eine anhaltende Aktivierung beider sensomotorischer Handareale über kortiko-kortikale Verbindungen oder kortiko-subkortiko-kortikale Schleifen den günstigen klinischen Effekt auf die motorischen Symptome bei Patienten mit Morbus Parkinson vermittelt haben könnte. Eine Liganden-PET Untersuchung mit dem Radioisotop „Raclopride“, welches an D2-Rezeptoren bindet, konnte in gesunden Probanden belegen, dass eine hochfrequente rTMS eine spezifische überdauernde Aktivierung der Regelkreise zwischen Basalganglien, Thalamus und Kortex bewirkt (Strafella et al., 2001). Eine anhaltende Aktivierung der unteraktiven Basalganglien-Regelkreise nach 5-Hz rTMS könnte so die Fähigkeit des motorischen Netzwerkes verbessern, Aufgaben-spezifische motorische Programme effizienter zu aktivieren (schnellere Aktivierung) und unerwünschte Mitbewegungen zu unterdrücken (bessere Fokussierung). Diese Annahme wird durch eine aktuelle elektrophysiologische Untersuchung des motorischen Bereitschaftspotentials an gesunden Probanden vor und nach hochfrequenter rTMS gestützt (Rossi et al., 2000).

5. Zusammenfassung

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation wird seit einigen Jahren erfolgreich zur Erforschung der Pathophysiologie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt. Prinzip dieser Methode ist es, daß in einer Stimulationsspule, die der Schädelkalotte tangential aufliegt, ein rasch wechselndes, magnetisches Feld auf- und abgebaut wird. Durch elektromagnetische Induktion kommt es im angrenzenden Hirnareal zu einer Erregung kortikaler Neurone.

In dieser Studie wurden die Effekte der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation auf die motorische Funktion und die kortikospinale Exzitabilität bei Patienten mit Morbus Parkinson in zwei Versuchsreihen untersucht.

In beiden Versuchsreihen bestand die Stimulation aus je 15 Serien einer unter-schweligen 5-Hz rTMS entsprechend 2250 Einzelstimuli. In Versuchsreihe A wurden bei zwölf Patienten mit Morbus Parkinson die motorische Symptomatik vor und nach einer unter-schweligen 5-Hz rTMS des primären sensomotorischen Handareals (Verumbedingung) und des mittleren frontalen Kortex (Kontrollbedingung) beurteilt. Die motorische Symptomatik wurde zum einen mit Hilfe einer standardisierten klinischen Untersuchung der motorischen Symptome des Morbus Parkinson erfaßt, zum anderen anhand von ballistischen Zeigebewegungen, bei deren Auswertung Reaktionszeit, Bewegungszeit und kinematische Parameter bestimmt wurden. In Versuchsreihe B wurden bei zwölf Patienten und bei zehn gesunden Kontrollen motorisch evozierte Potentiale vor und nach einer unter-schweligen 5-Hz rTMS über dem primären sensomotorischen Handareal abgeleitet. Die MEP-Aufzeichnung erfolgte in Muskelruhe bei den Reizintensitäten 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150% und 160%, gemessen in Prozent der maximalen Reizintensität des Magnetstimulators, und unter isometrischer Muskelkontraktion bei einer Reizintensität von 130%. Aus dem gemittelten MEP jeder Reizintensität wurden in Muskelruhe die motorische Schwelle, die kortikale Latenz und die MEP-Amplitude, unter isometrischer Muskelkontraktion zusätzlich die postexzitorische Innervationsstille bestimmt.

In Versuchsreihe A zeigte die Verumbedingung im Vergleich zur Kontrollstimulation einen signifikanten, die Stimulation überdauernden, günstigen Effekt auf die Handmotorik. Alle drei Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor besserten sich insbesondere an der kontralateralen oberen Extremität. Die kinematische Analyse zeigte eine signifikante Abnahme der Bewegungszeit und eine verbesserte Automatisierung ballistischer Zeigebewegungen nach der

Verumstimulation.

Elektrophysiologisch (Versuchsreihe B) induzierte die unterschwellige 5-Hz rTMS zum einen gruppenspezifische Effekte. So zeigten die Patienten eine selektive Verlängerung der postexzitatorischen Innervationsstille als Ausdruck einer erhöhten intrakortikalen inhibitorischen Aktivität. Nur die gesunden Probanden zeigten eine relative Abflachung der Input-Output Kurve, im Sinne einer reduzierten „Verstärkerfunktion“ im kortikospinalen System nach Verumstimulation. Zum anderen fand sich nach 5-Hz rTMS des motorischen Handareals auch eine gruppenunabhängige Modulation der kortikospinalen Erregbarkeit in Form einer Zunahme der MEP-Amplitudenquotienten unter Vorinnervation zu Muskelruhe. Dieser Befund belegt, dass die rTMS es den Versuchsteilnehmern ermöglichte, durch tonische Vorinnervation des Zielmuskels die kortikospinale Erregbarkeit zu steigern.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen das Potential der rTMS, die Pathophysiologie des Morbus Parkinson in vivo zu erforschen und kurzzeitig zu modulieren. Die Untersuchungen belegen einen kurzzeitigen günstigen Effekt einer unterschweligen 5-Hz rTMS des primärmotorischen Handareals auf die Handfunktion bei Patienten mit Morbus Parkinson. Ob dieser konditionierte Effekt der rTMS eine Therapieoption bei Morbus Parkinson darstellt, muss derzeit noch offen bleiben.

6. Literaturverzeichnis

Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B.

The functional anatomy of basal ganglia disorders.

Trends Neurosci. 12 (1989) 366-375.

Amassian, V.E., Quirk, G.J., Stewart, M.

A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 77 (1990) 390-401

Angel, R.W.

Electromyography during voluntary movement: the two-burst pattern.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 36 (1974) 493-498

Barker, A.T., Jalinous R., Freeston I.L.

Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.

Lancet 8437 (1985) 1106-1107

Barker, A.T.

An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation.

J. Clin. Neurophysiol.8 (1991) 26-37

Barker, A.T.

The history and basic principles of magnetic nerve stimulation.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 51 Suppl. (1999) 3-21

Berardelli, A., Hallett, M., Rothwell, J.C., Agostino, R., Manfredi, M., Thompson, P.D., Marsden, C.D.

Single-joint rapid arm movements in normal subjects and patients with motor disorders.

Brain 119 (1996) 661-674

Berardelli, A.

Transcranial magnetic stimulation in movement disorders.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 51 Suppl. (1999) 276-280

Boylan, L.S., Pullman, S.L., Lisanby, S.H., Spicknall, K.E., Sackheim, H.A.
Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in
Parkinson's disease.

Clin. Neurophysiol. 112 (2001) 259-264

Braak, H., Rüb, U., Braak, E.
Neuroanatomie des Morbus Parkinson.
Nervenarzt 71 (2000) 459-469

Brandt, S.A., Ploner, C.J., Meyer, B.U.
Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte.
Nervenarzt 68 (1997) 778-784

Cadwell, J.
Principles of magnetoelectric stimulation.
Magnetic stimulation in clinical neurophysiology.
Chockroverty, S.(Hrsg.), Butterworth, Boston, 1990, 13-32

Cantello, R., Gianelli, M., Civardi, C., Mutani, R.
Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential.
Neurology 42 (1992) 1951-1959

Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E.M., Hallett, M., Cohen, L.G.
Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation.
Neurology 48 (1997) 1398-1403

Contreras-Vidal, J.L., Teulings, H.L., Stelmach, G.E.
Micrographia in Parkinson's disease.
Neuroreport 15 (1995) 2089-2092

Counter, S.A., Borg, E., Lofqvist L.
Acoustic trauma in extracranial magnetic brain stimulation.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 78 (1991): 173-184

Currá, A., Romeo, S., Iantorno, V., Vacca, L., Berardelli, A., Manfredi, M.

Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on sequential rapid arm movements in Parkinson's disease.

Eur. J. Neurol. 3: Suppl. 5: (1996) 191

Day, B.L., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Dick, J.P., Cowan, J.M., Berardelli, A., Marsden, C.D.

Motorcortex stimulation in intact man: 2. Multiple descending volleys.

Brain 110 (1987) 1191-1209

DeLong, M.R.

Primate models of movement disorders of basal ganglia origin.

Trends Neurosci. 13 (1990) 281-285

Deuschl, G., Oertel, W., Poewe, W.

Früh- und Differentialdiagnose des Parkinson-Syndroms.

Dtsch. Ärztebl. 91 (1994) 1115-1124

Fahn, S., Elton, R.L., and Members of the UPDRS Development Committee

Unified Parkinson's disease rating scale.

In Recent developments in Parkinson's disease II., Fahn, S., Marsden, C.D., Goldstein, M. (Hrsg.), Macmillan, New York, 1987: 153-163

Fearnley, J.M., Lees, A.J.

Striatonigral degeneration: a clinicopathological study.

Brain 113 (1990) 1823-1842

Fuhr, P., Agostino, R., Hallett, M.

Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 81 (1991) 257-262

George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Callahan, A., Ketter, T.A., Basser, P., Hallett, M., Post, R.M.

Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression.
Neuroreport 14 (1995) 1853-1856

George, M.S., Avery, D., Nahas, Z., Molloy, M., Oliver, N.C., Risch, S.C., Arana, G.W.
rTMS studies of mood and emotion.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 51 Suppl. (1999) 304-314

George, M.S., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A.

Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry.

Arch. Gen. Psychiatry 56 (1999) 300-311

Ghabra, M.B., Hallett, M., Wassermann, E.M.

Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. Neurology 52 (1999) 768-770

Gibb, W.R., Lees, A.J.

The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 51 (1988) 745-52

Gibb, W.R., Lees, A.J., Gibb, W.R., Lees, A.J.

Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulation of the substantia nigra and differential cell death in Parkinson's disease.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 54 (1991) 388-396

Greenberg, B.D., Ziemann, U., Harmon, A., Murphy, D.L., Wassermann, E.M.

Decreased neuronal inhibition in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation.

Lancet 352 (1998) 881-882

Grisaru, N., Chudakov, B., Yaroslavsky, Y., Belmaker, R.H.

TMS in mania: a controlled study.

Am. J. Psychiatry 155 (1998) 1608-1610

Hallett, M., Litvan, I.

Evaluation of surgery for Parkinson's disease.

Neurology 53 (1999) 1910-1921

Hely, M.A., Fung, V.S., Morris, J.G.

Treatment of Parkinson's disease.

J. Clin. Neurosci. 7 (2000) 484-494

Hirsch, E.C., Perier, C., Orioux, G., Francois, C., Feger, J., Yelnik, Y., Vila, M., Levy, R.,

Tolosa, E.S., Marin, C., Herrero, M.T., Obeso, J.A., Agid, Y.

Metabolic effects of nigrostriatal denervation in basal ganglia.

Trends Neurosci. 23 (Suppl) S8-S19

Hoehn, M.M., Yahr, M.D.

Parkinsonism: onset, progression, and mortality.

Neurology 17 (1967) 427-442

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J.

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 55 (1992) 181-184

Hughes, A.J.

Clinicopathological aspects of Parkinson's disease.

Eur. Neurol. 38 Suppl.2 (1997) 13-20

Jasper, H.H.

The ten twenty electrode system of the International Federation.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 10 (1958) 371-375

Kiers, L., Ctos, D., Chiappa, K.H., Fang, J.

Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 89 (1993) 415-423

Klein, E., Kreinin, I., Christyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., Ben-Shachar, D., Feinsod, M.

Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study.

Arch. Gen. Psychiatry 56 (1999a) 315-320

Klein, E., Kolsky, Y., Puyarovsky, M., Koren, D., Christyakov, A., Feinsod, M.

Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot-study.

Biol. Psychiatry 46 (1999b) 1451-1454

Kunesch, E., Schnitzler, A., Tyercha, C., Knecht, S., Stelmach, G.

Altered force release control in Parkinson's disease.

Behav. Brain Res. 67 (1995) 43-49

Leicht, M.J., Mitchell, S.D.

Catechol-O-methyltransferase inhibitors: new options for Parkinson's disease.

S. D. J. Med. 52 (1999) 295-297

Limousin-Dowsey, P., Pollak, P., VanBlercom, N., Krack, P., Benazzouz, A., Benabid, A.

Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease.

J. Neurol. 246 2 Suppl. (1999) 42-45

Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A.

Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability.

Exp. Brain. Res. 133 (2000) 425-430

Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A.

Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation.

Clin. Neurophysiol. 111 (2000) 800-805

Mally, J., Stone, T.W.

Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation.

J. Neurol. Sci. 162 (1999) 179-184

Mally, J., Stone, T.W.

Therapeutic and "dose-dependent" effect of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease.

J. Neurosci. Res. 57 (1999a) 935-940

Martilla, R.J.

Epidemiology.

In: "Handbook of Parkinson's disease.", Koller, W.C. (Hrsg.) Marcel Dekker Incl., New York - Basel - Hongkong, 1992, 2. Auflage, 35-37

Marsden, C.D., Obeso, J.A.

The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. Brain 117 (1994) 877-897

Masuhr, K.F., Neumann M.

Parkinson-Krankheit.

In „Neurologie.“ Bob, A., Bob, K.(Hrsg.) Hippokrates- Verlag Stuttgart 1992, 2. Auflage, 188-195

McCann, D.U., Kimbrell, D.A., Morgan, C.M., Anderson, T., Geraci, M., Benson, B.E., Wassermann, E.M., Willis, M.W., Post, R.M.

Repetitive transcranial stimulation for posttraumatic stress disorder.

Arch. Gen. Psychiatry 55 (1998) 276-279

Merton, P.A., Morton, H.B.

Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject.

Nature 285 (1980) 227

Mumenthaler, M., Mattle, H.

Neurologie.

Thieme-Verlag Stuttgart 1996, 10.Auflage

Nakashima, K., Wang, Y., Shimoda, M., Sakuma, K., Takahashi, K.

Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease.

J. Neurol. Sci. 130 (1995) 209-214

Obeso, J.A., Rodríguez-Oroz, M.C., Rodríguez, M., Lanciego, J.L., Artieda, J., Gonzalo, N., Olanow, C.W.

Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease.

Trends Neurosci. 23 Suppl. (2000) 8-19

Oldfield, R.C.

The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.

Neuropsychologia 9 (1971) 97-113

Parkinson, J.

An essay on the shaking palsy.

Neely and Jones, London, Sherwood 1817

Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., Hallett, M.

Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of single reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation.

Neurology 44 (1994a) 884-891

Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., Grafman, J., Hallett, M.

Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation.

Neurology 44 (1994b) 892-898

Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E.M., Hallett, M.

Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex.

Brain 117 (1994c) 847-858

Pascual-Leone, A., Catala, D.

Lasting beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation on slowness in Parkinson's disease.

Neurology 45 Suppl. (1995) A315

Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., Catala, F.D.

Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression.

Lancet 348 (1996) 233-237

Pascual-Leone, A., Tormos, J.,M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., Catala, M.D.

Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation.

J. Clin. Neurophysiol. 15 (1998) 333-343

Paus, T., Jech, R., Thompson, C., Comeau, R., Peters, T., Evans, A.

Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of human cerebral cortex.

J. Neurosci. 17 (1997) 3178-84

Paus, T.

Imaging the brain before, during and after transcranial magnetic stimulation.

Neuropsychologica 37 (1999) 219-24

Platz, T., Brown, R.G., Marsden, C.D.

Training improves the speed of aimed movements in Parkinson's disease.

Brain 121 (1998) 505-14

Pierantozzi, M., Palmieri, M. G., Marciani, M.G., Bernardi, G., Giacomini, P., Stanzione, P.
Effect of apomorphine on cortical inhibition in Parkinson's disease patients: a transcranial magnetic stimulation study.

Exp Brain Res. 2001 Nov; 141 (1): 52-62

Poeck, K., Hacke, W.

Neurologie.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 2001, 11. Auflage

Poewe, W., Ceballos-Baumann, A.O., Conrad, B.

Parkinson-Krankheit.

In: „Bewegungsstörungen in der Neurologie.“ Conrad, B., Ceballos-Baumann, A.O. (Hrsg.)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996

Poewe, W.H.

Die Neuropsychologie der Parkinson-Krankheit.

In: „Trends in Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson.“, Stern, G.M., Madeja, U.D.,
Poewe, W.H. (Hrsg.), de Gruyter, Berlin 1993, 43-49

Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, N., Accornero, N., Manfredi, M.

Motor cortical inhibition and the dopaminergic system.

Brain 117 (1994) 317-323.

Ridding, M.C., Inzelberg, R., Rothwell, J.C.

Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease.

Ann. Neurol. 37 (1995) 181-188

Roick, H., von Giesen, H.J., Benecke, R.

On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic stimulation in awake human subjects.

Exp. Brain Res. 94 (1993) 489-498

Rossi, S., Pasqualetti, P., Rossini, P.M., Feige, B., Olivelli, M., Glocker, F.X., Battistini, N., Lucking, C.H., Kristeva-Feige, R.

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on movement related cortical activity in humans.

Cereb. Cortex. 8 (2000) 802-808

Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lucking C.H.

Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 91 (1994) 79-92

Rothwell, J.C.

Pathophysiology of the motor cortex in patients with Parkinson's disease.

Adv. Neurol. 80 (1999) 27-29

Rothwell, J.C.:

Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex.

J. Neurosci. Methods 74 (1997) 113-122

Schneider, E.

Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson .

Walter de Gruyter, Berlin- New York 1997, 2. Auflage

Siebner, H.R., Dressnandt, J., Auer, C. and Conrad, B.

Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of transcranially evoked postexcitatory silent period in a patient with generalized dystonia.

Muscle Nerve, 21 (1998) 1209-1215

Siebner, H.R., Toromos, J.M., Ceballos-Baumann, A.O., Auer, C., Catala, M.D., Conrad, B., Pascual-Leone, A.

Low-frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patient's with writer's cramp.

Neurology 52 (1999a) 529-537

Siebner, H.R., Auer, C., Conrad, B.

Abnormal increase in the corticomotor output to the affected hand during repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with writer's cramp. *Neurosci. Lett.* 262 (1999b) 133-136

Siebner, H.R., Ceballos-Baumann, A.O., Standhardt, H., Auer, C., Conrad, B., Alesch, F.

Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease.

Mov. Disord. 14 (1999c) 964-971

Siebner, H.R., Auer, C., Ceballos-Baumann, A.O., Conrad, B.

Has repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area a therapeutic application in writer's cramp?

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 51 Suppl. (1999d) 265-275

Siebner, H.R., Peller, M., Willoch, F., Minoshima, S., Boecker, H., Auer, C., Drzezga, A., Conrad, B., Bartenstein, P.

Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex. A glucose metabolic study. *Neurology* 54 (2000) 956-963

Sommer, M., Tergau, F., Paulus, W.

TMS in hypokinetic movement disorders.

In: "Transcranial magnetic stimulation in Neuropsychiatry", George, M.S., Belmaker, R.H. (Hrsg.), American Psychiatric Press, Washington DC, 2000, 163-172

Strafella, A.P., Paus, T., Barrett, J., Dagher, A.

Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus.

J. Neurosci. 21 (2001) 157

Tergau, F., Toromos, J.M., Paulus, W., Pascual-Leone, A., Ziemann, U.

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cortico-spinal and cortico-cortical excitability.

Neurology 48 Suppl. (1997) A 107

Tergau, F., Wassermann, E.M., Paulus, W., Ziemann, U.

Lack of clinical improvement in patients with Parkinson's disease after low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 51 Suppl. (1999) 281-288

Valls- Solé, J., Pascual- Leone, A., Brasil- Neto, J.P., Cammarota, A., McShane, L., Hallett, M.

Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease.

Neurology 44 (1994) 735-741

Van der Kamp, W., Zwindermann, A.H., Ferrari, M.D., van Dijk, J.G.

Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation.

J. Clin. Neurophysiol. 13 (1996) 164-171

Von Raison, F.

The clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson's disease depend on stimulation frequency.

Neurology 54 Suppl. (2000) A 281

Walsh, V., Rushworth, M.

A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology.

Neuropsychologia 37 (1999) 125-35

Wassermann, E.M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K., Hallett, M.

Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 101 (1996) 412-417

Wassermann, E.M.

Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June-7, 1996.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 108 (1998) 1-16

Weindl, D.

Untersuchungen zur Modulation von Zeichenbewegungen durch eine repetitive transkranielle Magnetstimulation des motorischen Handareals bei Morbus Parkinson.

Doktorarbeit, Technische Universität München, eingereicht im November 2001

Wenning, G.K., Ben-Shlomo, Y., Hughes, A., Daniel, S.E., Lees, A., Quinn, N.P.

What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease?

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 68 (2000) 434-440

Werhahn K.J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., Classen, R.

Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans.

J. Physiol. 517 (1999) 591-597

Wichmann, T., DeLong, M.

Functional and pathophysiological models of the basal ganglia.

Curr. Opin. Neurobiol. 6 (1996) 751-758

Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W.

Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study.

Ann. Neurol. 40 (1996) 367-378

7. **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Vereinfachtes Modell der kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Regelkreise, modifiziert nach Obeso et al., 2000; Seite 9
- Abbildung 2: Vereinfachtes pathophysiologisches Modell der Basalganglien- Dysfunktion beim Morbus Parkinson, modifiziert nach Obeso et al., 2000; Seite 10
- Abbildung 3: Schematische Darstellung der transkraniellen Magnetstimulation des kortikospinalen motorischen Systems; Seite 13
- Abbildung 4: Stimulationseinheit bestehend aus Stimulator und Magnetspule; Seite 20
- Abbildung 5: Darstellung der achterförmigen Magnetspule und der Stärke des durch sie aufgebauten Magnetfeldes; Seite 21
- Abbildung 6: Schematische Darstellung des Stimulationsprotokolls und der Spulenposition; Seite 22
- Abbildung 7: Schematische Zusammenfassung der Versuchsreihe A; Seite 24
- Abbildung 8: Durchführung und Messung der Zeigebewegung; Seite 25
- Abbildung 9: Schematische Zusammenfassung der Versuchsreihe B; Seite 28
- Abbildung 10: Schematische Illustration der analysierten MEP-Parameter; Seite 30
- Abbildung 11: Darstellung des motorischen Gesamtscores der UPDRS für die Verum- und Placebostimulation; Seite 33
- Abbildung 12: Darstellung der mittleren Bewegungszeit vor und nach der 5-Hz rTMS unter Verum- und Placebo-Bedingung; Seite 35
- Abbildung 13: Darstellung der Bewegungszeiten vor und nach der Verum 5-Hz rTMS für die einzelnen Patienten; Seite 36
- Abbildung 14: Darstellung der Zahl der Geschwindigkeitswechsel für die Verum- und die Placebo- Stimulation; Seite 37
- Abbildung 15: Geschwindigkeitsprofil vor und nach Verum-rTMS; Seite 38
- Abbildung 16: Zusammenhang zwischen der individuellen Veränderung der Bewegungszeit und der mittleren sagittalen Beschleunigung; Seite 38
- Abbildung 17: Reizintensität-Reizantwortkurve LATENZ für die Patienten; Seite 40
- Abbildung 18: Reizintensität-Reizantwortkurve LATENZ für die gesunden Kontrollen; Seite 40
- Abbildung 19: Reizintensität-Reizantwortkurve AMPLITUDE für die Patienten; Seite 41

Abbildung 20: Reizintensität-Reizantwortkurve AMPLITUDE für die gesunden Kontrollen; Seite 42

Abbildung 21: Darstellung der Quotienten Vorinnervation bei 130% und Ruhe bei 130% vor und nach der 5-Hz rTMS für die Patienten und die gesunden Kontrollen; Seite 43

Abbildung 22: Oberflächenelektromyogramme des kontralateralen Musculus interosseus dorsalis eines einzelnen Patienten; Seite 44

Abbildung 23: Darstellung der mittleren Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille vor und nach der 5-Hz rTMS für die Patienten und die gesunden Kontrollen; Seite 45

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten; Seite 19

Tabelle 2: UPDRS-Subscores für die Oberen Extremitäten; Seite 33

Tabelle 3: Kinematische Werte der Zeigebewegung vor und nach einer 5-Hz rTMS; Seite 34

Tabelle 4: Zusammenfassung und kurze Beschreibung der vorliegenden Studien; Seite 48

Tabelle 5: Darstellung der UPDRS-Ergebnisse, Gesamt-Scores und Subscores für alle Patienten vor und nach der Verum-Stimulation; Seite 82

Tabelle 6: Darstellung der UPDRS-Ergebnisse, Gesamt-Scores und Subscores für alle Patienten vor und nach der Plazebo-Stimulation; Seite 83

9. Anhang

9.1 Modifizierte Stadienbestimmung nach Höhn und Jahr

(aus Hoehn MM (1992) The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. Neurologie clinics 10: 331-334)

- Stadium 0 = Keine Anzeichen der Erkrankung
- Stadium 1 = Einseitige Erkrankung
- Stadium 1.5 = Einseitige und axiale Beteiligung
- Stadium 2 = Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
- 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 oder stehen
- Stadium 5 = Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

9.2 Motorischer Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

(aus: Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, CD Marsden, DB Calne, M Goldstein (eds) Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol II. Macmillan Healthcare Information, Florham Park (NJ), pp 153-163. 293-304)

III. MOTORISCHE UNTERSUCHUNG

18. Sprache:

- 0 - Normal.
- 1 - Leicht 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 normales Pokergesicht sein.
- 2 - Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
- 3 - Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- 4 - Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander

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

G RH LH RF LF

- 0 – Keine.
- 1 – Leicht und selten vorhanden.
- 2 – Geringe Amplitude 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 Haltungstremor der Hände (R = rechts, L = links)

R L

- 0 - Fehlt
- 1 - Leicht; bei Bewegung vorhanden.
- 2 - Mäßige Amplitude; bei Bewegung vorhanden.
- 3 - Mäßige Amplitude; bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
- 4 - Ausgeprägte Amplitude, beim Essen störend.

22. Rigidität: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden). (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

N ROE LOE RUE LUE

- | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | 0 – Fehlt. |
| <input type="checkbox"/> | 1 – Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch
spiegelbildliche oder andere Bewegungen |
| <input type="checkbox"/> | 2 – Leicht bis mäßig |
| <input type="checkbox"/> | 3 – Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang
bleibt erreicht |
| <input type="checkbox"/> | 4 – Stark; Schwierigkeiten beim Ausführen aller
Bewegungen |

23. Fingerklopfen: (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger).
(R = rechts, L = links)

R L

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 0 – Normal. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1 – Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der
Amplitude. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 – Mäßig eingeschränkt. Eindeutige oder frühzeitige
Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3 – Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder
Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4 – Kann die Aufgabe kaum ausführen. |

24. Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert). (R = rechts, L = links)

R L

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 0 – Normal. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1 – Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 – Mäßig eingeschränkt. Eindeutige oder frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3 – Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4 – Kann die Aufgabe kaum ausführen. |

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronations-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig).

R L

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 0 – Normal. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1 – Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 – Mäßig eingeschränkt. Eindeutige oder frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3 – Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4 – Kann die Aufgabe kaum ausführen. |

26. Agilität der Beine: (Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.) (R = rechts, L = links)

R L

- 0 – Normal.
- 1 – Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2 – Mäßig eingeschränkt. Eindeutige oder frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- 3 – Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- 4 – Kann die Aufgabe kaum ausführen.

27. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen.)

- 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, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem 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 Seiteneigung 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. Haltungsvermögen: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen gerade steht. Der Patient ist darauf vorbereitet.)

- 0 – Normal.
- 1 – Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- 2 – Fehlen einer Haltungsvermögen; 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. Bradykinese und Hypokinese des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, Verminderten Mitbewegen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine 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 herabgesetzte Amplitude.
- 3 – Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzen der Amplitude.
- 4 – Ausgeprägte Verlangsamung; Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

9.3 Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

**Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

Möhlstrasse 28
81675 München

Direktor: Prof. Dr. B. Conrad

Tel.: (089)/4140-4661
Fax.: (089)/4140-4867

AUFKLÄRUNGSBOGEN

Name:

TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION

Geburtsdatum:

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

bei Ihnen soll eine Untersuchung des motorischen Nervensystems durchgeführt werden. Durch wiederkehrende magnetische Impulse, die mit einer Magnetspule erzeugt werden, wird schmerzlos die Hirnrinde stimuliert. Diese Stimulation führt zu einer Bewegung der Arme oder Beine. Mit der Magnetstimulation lassen sich Störungen des motorischen Systems frühzeitig erfassen und unterscheiden.

Das Verfahren der Magnetstimulation wird seit Jahren in der klinischen Routine verwendet. Gesundheitsschädliche Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Sehr selten kann durch die Magnetstimulation ein zerebraler Anfall ausgelöst werden. Dies betrifft vor allem Patienten mit bekanntem zerebralen Anfallsleiden. Bei Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen implantierten Geräten kann die Magnetstimulation eine Funktionsstörung auslösen. Deshalb können diese Patienten nicht mit der Magnetstimulation untersucht werden.

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten:

Ist bei Ihnen ein Anfallsleiden bekannt?	JA	NEIN
Haben Sie einen Herzschrittmacher?	JA	NEIN
Haben Sie Herzrhythmusstörungen?	JA	NEIN
Haben Sie Metallteile im Körper?	JA	NEIN
Tragen Sie ein Hörgerät?	JA	NEIN
Wurden Sie am Gehirn operiert?	JA	NEIN

Wichtig!!! Legen Sie vor der Untersuchung alle metallischen Gegenstände, die Sie am Körper tragen z.B. Hörgerät, Uhr, Ohrringe, Brille sowie Magnetbandkarten z.B. Telefonkarten oder Kreditkarten ab.

Hiermit bestätige ich, dass ich die oben aufgeführten Fragen vollständig beantwortet habe und dass ich keinen Herzschrittmacher trage. Ich bin heute von Dr. med. _____ über die Durchführung der Magnetstimulation zur Untersuchung des motorischen Nervensystems aufgeklärt worden und habe keine weiteren Fragen zu dieser Untersuchung.

Mit der Untersuchung bin ich einverstanden.

München, den _____

Unterschrift des Arztes

Unterschrift des Patienten

9.4 Edinburgh- Händigkeitstest

Name:

Untersuchungsdatum:

Geschlecht:

Geburtsdatum:

Halten Sie sich für.....

 rechtshändig linkshändig beidhändig

Bitte kreuzen Sie in der Tabelle an, welche Hand Sie für die unten genannte Tätigkeit normalerweise benutzen.

	Immer mit der linken Hand	Gewöhnlich mit der linken Hand	Gleich häufig mit rechts oder links	Gewöhnlich mit der rechten Hand	Immer mit der rechten Hand
1. Mit welcher Hand schreiben Sie einen Brief?					
2. Mit welcher Hand malen Sie?					
3. Mit welcher Hand werfen Sie einen Ball?					
4. Mit welcher Hand halten Sie eine Schere beim Schneiden?					
5. Mit welcher Hand halten Sie die Zahnbürste beim Zähneputzen?					
6. Mit welcher Hand halten Sie ein Streichholz beim Anzünden?					
7. Mit welcher Hand halten Sie ein Brotmesser?					
8. Mit welcher Hand halten Sie beim Kehren das obere Ende des Besenstiels?					
9. Mit welcher Hand halten Sie einen Löffel beim Essen?					
10. Mit welcher Hand schrauben Sie den Deckel einer Dose auf?					

9.6 Tabelle 5: UPDRS-Ergebnisse, Gesamtscores und Subscores für alle Patienten vor und nach der Verum-Stimulation

PAT	SEITE	UPDRS Gesamt Prä	UPDRS Gesamt Post	TR re prä	TR Re Post	TR li prä	TR li post	RIG re prä	RIG re post	RIG li prä	RIG Li Post	BK re prä	BK re post	BK li prä	BK li post
WR/1	LI	22	18	0	0	2	1	0	0	2	1	2	0	7	5
KA/2	LI	17	14	2	1	0	0	3	2	0	0	8	5	0	0
SM/3	RE	16	15	2	0	0	0	2	1	1	2	2	2	0	0
LH/4	LI	32	26	0	0	5	4	0	0	1	0	1	1	9	7
LS/5	RE	11	7	0	0	0	0	0	0	2	1	6	3	0	0
WL/6	LI	23	24	0	0	0	1	2	1	3	2	3	3	6	5
LJ/7	RE	57	50	0	0	2	2	2	2	3	3	6	6	11	11
WF/8	LI	29	17	2	0	3	1	1	1	2	2	2	0	5	3
PF/9	RE	25	17	1	2	0	0	3	1	0	0	9	5	1	1
MJ/10	RE	24	17	6	3	0	0	3	2	0	0	8	7	0	0
RG/11	RE	32	19	0	0	0	0	2	1	1	1	7	4	6	5
SF/12	RE	46	30	2	1	1	1	3	3	2	2	9	7	7	5

”PAT”: Initialen und Code-Nummer der Patienten; ”Seite”: von Parkinson-Symptomen stärker betroffene Extremität; ”TR”: Tremor; ”RIG”: Rigidität; ”BK”: Akinese, Bradykinese; ”RE”: rechts; ”LI”: links; ”prä”: vor Durchführung der unterschweligen 5-Hz rTMS über dem primäres sensomotorischen Handareal; ”post”: eine Stunde nach Applikation der 5-Hz rTMS über dem primäres sensomotorischen Handareal

9.7 Tabelle 6: UPDRS-Ergebnisse, Gesamtscores und Subscores für alle Patienten vor und nach der Plazebo-Stimulation

PAT	SEITE	UPDRS Gesamt prä	UPDRS Gesamt Post	TR re prä	TR re post	TR li prä	TR li post	RIG re prä	RIG re post	RIG li prä	RIG li post	BK re prä	BK re post	BK Li Prä	BK li post
WR/1	LI	22	20	0	0	2	2	0	0	1	1	2	2	7	6
KA/2	LI	37	30	5	4	3	1	2	2	1	0	8	7	4	3
SM/3	RE	29	29	1	1	0	0	1	2	0	0	7	5	4	4
LH/4	LI	34	32	2	2	6	6	2	2	2	2	3	2	5	5
LS/5	RE	14	11	1	1	0	0	2	2	1	1	6	6	0	0
WL/6	LI														
LJ/7	RE														
WF/8	LI	14	18	0	0	2	2	0	1	2	2	0	0	4	3
PF/9	RE	20	21	0	1	0	0	2	2	1	1	7	7	2	2
MJ/10	RE	33	24	5	4	0	1	3	3	0	1	8	6	4	1
RG/11	RE	30	26	1	1	0	0	3	2	3	2	2	0	1	0
SF/12	RE	43	36	3	1	1	1	2	2	2	2	8	6	7	5

”PAT”: Initialen und Code-Nummer der Patienten; ”Seite”: von Parkinson-Symptomen stärker betroffene Extremität; ”TR”: Tremor; ”RIG”: Rigidität; ”BK”: Akinese, Bradykinese; ”RE”: rechts; ”LI”: links; ”prä”: vor Durchführung der unterschweligen 5-Hz rTMS über dem mittleren frontalen Kortex; ”post”: eine Stunde nach Applikation der 5-Hz rTMS über dem mittleren frontalen Kortex

10. Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Conrad für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Siebner für die Betreuung dieser Doktorarbeit. Zudem möchte ich mich bei Frau Dr. Rossmeier bedanken, die viele der Versuche mit mir durchgeführt hat.

Bei allen Patienten und Probanden möchte ich mich dafür bedanken, dass sie soviel Geduld und Zeit für die Durchführung der Versuche aufgewendet haben.

Stefan möchte ich für seine Unterstützung und seine vielen guten Anregungen während des Korrekturlesens danken.

Meinen Eltern Joachim und Christine Mentschel möchte ich als Dank diese Arbeit widmen. Für mich von unschätzbarem Wert war der Weitblick, mit dem meine Eltern die Ziele und Fähigkeiten ihrer Kinder gefördert und unterstützt haben und ihnen auf ihren Weg mit Rat und Tat zur Seite standen.