

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

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

Daniela Christine Weindl

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 30.04.2001 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.07.2001 angenommen.

**Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet**

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG.....	3
1.1 Transkranielle Magnetstimulation.....	3
1.1.1 Transkranielle Magnetstimulation mit Einzelreizen.....	3
1.1.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS).....	5
1.1.3 Forschung und klinischer Einsatz der rTMS.....	6
1.1.4 Risiken der rTMS.....	8
1.2 Morbus Parkinson.....	10
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	10
1.2.2 Motorische Symptomatik.....	10
1.2.3 Pathophysiologie des motorischen Defizits.....	11
1.2.4 Therapie.....	14
1.3 Schreib- und stereotype Zeichenbewegungen.....	15
1.3.1 Versuch einer Definition.....	15
1.3.2 Schreibstörung beim Morbus Parkinson.....	17
1.4 Zielsetzung.....	18
2 PROBANDEN, MATERIAL UND METHODIK.....	19
2.1 Akute Effekte einer 5 Hz-rTMS des linksseitigen primärmotorischen Handareals auf stereotype Zeichenbewegungen (Experiment 1).....	19
2.1.1 Versuchsteilnehmer.....	19
2.1.2 Versuchsablauf und -design.....	20
2.1.3 Versuchsaufbau.....	22
2.1.4 Stimulationsmethode.....	22
2.1.5 Schriftaufzeichnung und Schreibanalyse.....	24
2.1.6 Schriftkennwerte.....	25
2.1.7 Statistische Verfahren.....	26
2.2 Überdauernde Effekte der rTMS (Experiment 2).....	27
2.2.1 Versuchsteilnehmer.....	27
2.2.2 Versuchsablauf: Stimulationsüberdauernder Effekt einer gleichzeitigen rTMS auf die Feinmotorik der Hand.....	28
2.2.3 Versuchsaufbau.....	30
2.2.4 Stimulationsmethode.....	30

2.2.5	Schriftaufzeichnung und Schreibanalyse.....	30
2.2.6	Schriftkennwerte.....	30
2.2.7	Statistische Verfahren.....	31
3	ERGEBNISSE.....	33
3.1	Experiment 1: Akute Effekte der rTMS auf das Zeichnen übereinanderliegender Kreise.....	33
3.1.1	Zeichenbewegung der Patienten und gesunden Probanden ohne simultane rTMS.....	33
3.1.2	Zeichenbewegung bei Patienten mit M. Parkinson unter simultaner rTMS.....	34
3.1.3	Zeichenbewegung bei gesunden Probanden unter simultaner rTMS.....	37
3.1.4	Zeichenbewegung der Patienten und gesunden Probanden unmittelbar vor und nach der simultan durchgeführten rTMS.....	40
3.2	Experiment 2: Überdauernde Effekte der rTMS auf das Zeichnen übereinanderliegender Kreise.....	41
3.2.1	Zeichenbewegung der Patienten und gesunden Probanden vor rTMS.....	41
3.2.2	Überdauernde Effekte auf die Zeichenbewegung bei gesunden Pobanden.....	41
3.2.3	Überdauernde Effekte auf die Zeichenbewegung bei Patienten mit M. Parkinson.....	43
4	DISKUSSION.....	48
4.1	Kinematik der Zeichenbewegung von Patienten mit M. Parkinson.....	48
4.2	Akute Effekte der rTMS während des Kreisezeichnens.....	50
4.3	Überdauernde Effekte auf das Kreisezeichnen nach prolongierter rTMS.....	53
4.4	Mögliche Mechanismen einer andauernden Beeinflussung der Bradykinese bei Patienten mit M. Parkinson durch eine rTMS des primärmotorischen Handareals.....	55
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	60
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	68
8	TABELLENVERZEICHNIS.....	70
9	DANKVERMERK.....	71

1 EINLEITUNG

1.1 Transkranielle Magnetstimulation

1.1.1 Transkranielle Magnetstimulation mit Einzelreizen

Am 11. Januar 1980 wurde von P.A. Merton und H.B. Morton am National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, in London erstmals die transkranielle elektrische Cortexstimulation (TES) mit Hilfe eines Hochvoltstimulators erfolgreich demonstriert. Die transkranielle elektrische Stimulation des primär-motorischen corticalen Handareals führte über eine Erregung der corticospinalen deszendierenden motorischen Bahnen zu einer Kontraktion der kontralateralen Handmuskulatur (Merton et Morton 1980). Diese Methode erwies sich jedoch für die Routineanwendung wegen der gleichzeitigen Erregung von peripheren Schmerzrezeptoren und heftiger Muskelkontraktionen des M. temporalis als nicht geeignet.

Bereits fünf Jahre später wurde jedoch die transkranielle Magnetstimulation (TMS) als alternative, nicht invasive Methode zur Stimulation des menschlichen Cortex von Barker et al. (1985) vorgestellt, die im Gegensatz zur TES eine nahezu schmerzfreie Cortexstimulation erlaubt. Die TMS beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Durch Entladung eines Hochspannungskondensators (Spannung ca. 3000 V) wird in einer Kupferspule für mehrere 100 μ s ein Stromstoß von bis zu 8000 Ampère induziert. Dadurch wird kurzzeitig ein lokales Magnetfeld mit einer maximalen Feldstärke von 1 bis 2.2 Tesla aufgebaut, welches die intakte Schädelkalotte ohne Schwächung durch knöcherne Strukturen und ohne nennenswerte Erregung peripherer Schmerzrezeptoren durchdringt (Barker 1991). Verantwortlich für die Reizwirkung ist der durch das phasische Magnetfeld im Gewebe hervorgerufene Strom, welcher gemäß Maxwellscher Gleichung durch die schnelle zeitliche Änderung des Magnetfelds zustande kommt. Liegt die Magnetspule der Kalotte tangential auf, induziert der Magnetimpuls einen Strom im Bereich corticaler Strukturen, der vorwiegend horizontal zur Schädeloberfläche ausgerichtet ist. Dieser Gewebestrom führt bei überschwelliger Reizung über dem primären motorischen Kortex im Bereich des Gyrus praecentralis zu einer vorwiegend transsynaptischen Erregung der schnell leitenden, großkalibrigen Axone der Pyramidenbahnfasern (Rothwell 1997, Barker 1999, Meyer 1992a) (siehe Abbildung 1). Die Erregung gelangt über die spinalen Motoneurone pyramidaler Fasern über die peripheren motorischen Axone zur motorischen Endplatte. Über die elektromechanische Kopplung wird im Zielmuskel eine Muskelkontraktion induziert. Am Zielmuskel kann mittels Oberflä-

In der klinischen Diagnostik hat sich die TMS insbesondere wegen der schmerzfreien Applikation als standardisiertes Untersuchungsverfahren der absteigenden zentral-motorischen Bahnen etabliert, beispielsweise zur Bestimmung zentraler und peripherer motorischer Leitungszeiten (Bischoff et al. 1992; Rossini et al. 1994). Die TMS gilt als risikoarmes Untersuchungsverfahren (Rossini 1994). Die Flußdichten des bei der Kernspintomographie auftretenden statischen Magnetfeldes sind von etwa identischer Größe wie die zeitlich veränderlichen Magnetfelder der transkraniellen Magnetstimulation. Die biologische Wirkung der TMS beruht auf der Änderung der Magnetfeldstärke pro Zeiteinheit (Barker 1999). Wegen potentieller mechanischer Effekte in leitfähigen Materialien dürfen sich stark leitfähige Materialien mit größerer Querschnittsfläche weder innerhalb noch außerhalb des Körpers des Probanden in Nähe der Magnetspule befinden (Rossini 1994). Als unbedenklich gelten Zahnbrücken oder -füllungen, Metallrandbrillen, nicht ferromagnetische Aneurysmaclips (Cadwell 1990). Patienten mit Epilepsie, Anfallsbereitschaft, oder Herzschrittmacher sollten von der Untersuchung ausgeschlossen werden wegen der Gefahr der Anfallsauslösung, kardialer Arrhythmien und der Beeinträchtigung der elektronischen Steuerung von Herzschrittmachern (Claus et al. 1991). Des weiteren sollen Magnetspeichermedien wie Kredit- und Telefonkarten wegen der Gefahr der Beschädigung nicht in die Nähe der Stimulationspule kommen. Aus dem gleichen Grund dürfen Hörgeräte während der Untersuchung nicht getragen werden. Insbesondere bei Applikation von TMS-Reizserien wird ein Gehörschutz für Patienten und Untersucher wegen der erheblichen Schallbelastung durch das bei der Entladung der Magnetspule entstehende akustische Artefakt empfohlen (Counter et al. 1991). Eine unangenehme, aber harmlose Begleiterscheinung der TMS speziell bei repetitiver Applikation längerer Reizserien sind leichte Kopfschmerzen.

1.1.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Bereits wenige Jahre nach Einführung der TMS wurde in den späten achtziger Jahren von der Firma Cadwell (USA) der erste Magnetstimulator für die repetitive TMS entwickelt. Einen repetitiven Magnetstimulator der ersten Generation zeigt Abbildung 2. Heute befinden sich mehr als 100 Geräte von mindestens vier Herstellern weltweit im Einsatz.

In Abgrenzung zu der Einzelreiz-TMS wurde auf einer Konsensuskonferenz (NINDS, Bethesda, Maryland, USA) im Jahr 1996 festgelegt, daß nur dann von einer repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) gesprochen werden kann, wenn über einem umschriebenen Cortexareal mehr als zwei Magnetstimuli mit einem konstanten Interstimulusintervall appliziert werden.



Abbildung 2: Transkranieller Magnetstimulator zur Applikation rhythmischer Reizserien der ersten Generation mit Rundspule (Firma Cadwell, USA)

Der Begriff der „schnellen rTMS“ bzw. einer „Hochfrequenz-rTMS“ wurde für eine rTMS mit Frequenzen über 1Hz vergeben. Eine rTMS mit einer Frequenz von 1Hz oder weniger wurde als „langsame rTMS“ bzw. „Niedrigfrequenz-rTMS“ definiert (Wassermann 1998).

1.1.3 Forschung und klinischer Einsatz der rTMS

Die rTMS führt zu einem komplexen Erregungsmuster exzitatorischer und inhibitorischer Neurone innerhalb des stimulierten Cortex, welches bislang nur ansatzweise verstanden ist. Hierbei kann die rTMS eines umschriebenen Cortexareals „Positivphänomene“ wie die Auslösung einer Bewegung oder aber „Negativphänomene“ wie die Störung kognitiver, perzeptueller oder motorischer Funktionen induzieren (Walsh et al. 1999).

Aufgrund einer zeitlich-räumlichen Summation der Einzelreize innerhalb einer Reizserie ist die rTMS im Vergleich zu einzelnen Magnetpulsen besser geeignet mit der Hirnfunktion im stimulierten Cortexareal passager zu interferieren (Wassermann 1998). Diese Eigenschaft der rTMS wird genutzt, um die spezifische Bedeutung des stimulierten Cortexareals für ein funktionelles zerebrales Netzwerk zu erfassen (Walsh et al. 1999). Hierbei wird in der Regel eine kurzdauernde

rTMS Serie über dem zu untersuchenden Cortexareal appliziert und die Effekte der rTMS auf die Durchführung einer Aufgabe untersucht.

Die rTMS hat einen neuromodulatorischen Einfluß auf die corticospinale Exzitabilität, der über die Dauer der rTMS hinausgeht. Die hochfrequente rTMS mit Stimulationsfrequenzen von 5 bis 20 Hz führt zu einer Zunahme der Exzitabilität corticospinaler efferenter Neurone, die mindestens für einige Minuten nach Beendigung der rTMS anhält (Pascual-Leone et al. 1994), und eine niedrigfrequente rTMS mit 1 Hz zu einer Abnahme der corticospinalen Erregbarkeit (Wassermann et al. 1996; Chen et al. 1997). Aus diesen Befunden wird gefolgert, daß eine niedrigfrequente rTMS eine überdauernde Inhibition der synaptischen Übertragung im corticospinalen motorischen System bewirken kann, während eine hochfrequente rTMS eine anhaltende Exzitation corticospinaler Synapsen hervorruft (Wassermann et al. 1996)

Aufgrund der engen Kopplung von funktioneller cerebraler Aktivität und lokalem cerebralem Glucoseverbrauch bzw. Blutfluß, ist die bildgebende Darstellung der durch die rTMS hervorgerufenen Veränderungen des lokalen Glucoseverbrauchs oder des regionalen Blutflusses mit Hilfe bildgebender Verfahren wie der Positronentomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie eine vielversprechende Methode, um die intracerebralen neuromodulatorischen Effekte der rTMS zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, daß eine unterschwellige 5Hz rTMS des linken primärmotorischen Handareals einen die Stimulation überdauernden Anstieg des Glucosestoffwechsels bilateral im primärmotorischen Handareal sowie in der supplementärmotorischen Area induziert (Siebner et al. 2000).

In den letzten Jahren wird die repetitive TMS im psychiatrischen Fachgebiet zunehmend als therapeutisches Instrument, insbesondere in der Behandlung der therapieresistenten Depression, evaluiert, nachdem mehrere Arbeitsgruppen bei Patienten mit endogenen Depressionen eine klinische Besserung nach einer hochfrequenten rTMS des linken präfrontalen Cortex beobachteten (Pascual-Leone et al. 1996; George et al. 1995 et 1999).

Unter der Vorstellung, mit einer hochfrequenten rTMS den primärmotorischen Cortex anhaltend zu aktivieren und damit die Aktivierung des motorischen Cortex während willkürlicher Bewegungen zu erleichtern, haben mehrere Arbeitsgruppen bei Patienten mit M. Parkinson eine 5 Hz rTMS des motorischen Cortex durchgeführt:

Pascual-Leone et al. beobachteten zum einen während einer unterschweligen seriellen 5 Hz rTMS des motorischen Cortex eine Verkürzung von Reaktions- und Bewegungszeit einfacher ballistischer Bewegungen ohne Veränderungen in der Fehlerrate (Pascual-Leone et al. 1994a), zum anderen zeigten sie mittels Steckbrett-Test und einfachen Reaktionszeitübungen eine die Stimulationszeit überdauernde Verbesserung des Bewegungsablaufs (Pascual-Leone et al. 1995).

Ebenso führte eine unterschwellige 5 Hz rTMS des primärmotorischen kontralateralen Handareals zu einer Beschleunigung ballistischer Zeigebewegungen 20 Minuten nach rTMS (Siebner et al. 1999).

1.1.4 Risiken der rTMS

Die Risiken der rTMS wurden kürzlich von Wassermann et al. (1998) und George et al. (1999) ausführlich dargestellt. Hierbei sind prinzipiell akute unerwünschte Wirkungen der rTMS von unerwünschten Langzeiteffekten abzugrenzen. Das wichtigste akute Risiko besteht darin, durch die rTMS einen epileptischen Anfall auszulösen. Bis Juni 1996 wurden sieben epileptische Anfälle im Zusammenhang mit der rTMS beschrieben (Wassermann 1998). Bei fünf dieser sieben Personen war eine überschwellige rTMS (d.h. mit einer Stimulationsintensität, die über der sog. motorischen Schwelle lag) mit Stimulationsfrequenzen größer 5Hz erfolgt. Basierend auf den gesammelten Erfahrungen wurden Sicherheitsgrenzen für einzelne Reizserien in Bezug auf eine maximal zulässige Stimulationsfrequenz, -intensität und Stimulusanzahl festgelegt (Wassermann 1998). Seit Beachtung dieser Sicherheitsrichtlinien sind keine epileptischen Anfälle im Rahmen einer rTMS mehr berichtet worden. Allerdings ist zu betonen, daß die Sicherheitsrichtlinien keine absolute Sicherheit in Hinblick auf das Anfallsrisiko bieten können, da Faktoren wie Schlafentzug, Medikation oder die Grunderkrankung das individuelle Risiko, einen epileptischen Anfall zu entwickeln, wesentlich mitbestimmen. Als weitere akute Nebenwirkung kann die rTMS einen passageren Kopfschmerz vom Muskelverspannungstyp induzieren. Da die mechanische Deformation der Magnetspule während der Stimulation ein intensives akustisches Artefakt verursacht (Counter et al. 1991), ist das Gehör durch das Tragen von Ohrstöpseln während der rTMS zu schützen (Brandt et al. 1997; Wassermann 1998).

Die bisherige Anwendungsbeobachtung der rTMS erbrachte bislang keine Anhaltspunkte dafür, daß die rTMS in ihrer derzeitigen Anwendungsform schädliche Langzeiteffekte auf das stimulierte Gehirngewebe hat (George et al. 1999; Wassermann 1998). Insbesondere besteht kein Hinweis auf einen langfristig epileptogenen Effekt der rTMS im Sinne eines „Kindling“ (Wassermann 1998). Weitere tierexperimentelle Untersuchungen zu den biologischen Langzeitwirkungen der rTMS sind für die künftige Anwendung der rTMS jedoch von größter Bedeutung, um eine bessere Nutzen-Risiko-Abschätzung bezüglich des Einsatzes der rTMS zu ermöglichen.

Für die rTMS gelten prinzipiell die gleichen Kontraindikationen wie für die Einzelreiz-TMS (Wassermann 1998). Schwangere, Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen elektronischen Implantaten, sowie Patienten mit intrakraniellen Metallpartikeln und Träger von kochleären

Prothesen sind von der rTMS auszuschließen. Gleiches gilt für gesunde Probanden mit positiver Anamnese bezüglich epileptischer Anfälle. Bei Patienten mit epileptischen Anfällen in der Vorgeschichte ist der potentielle Nutzen einer rTMS gegen das Risiko, einen epileptischen Anfall zu induzieren, sorgfältig abzuwägen.

1.2 Morbus Parkinson

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Erkrankung ist nach dem Erstbeschreiber James Parkinson benannt, einem Londoner Arzt, Apotheker, Geologen und Politiker, der selbst von der Krankheit betroffen war und im Jahr 1817 eine ausführliche Beschreibung der Krankheit unter dem Titel „An Essay on the Shaking Palsy“ veröffentlichte (Parkinson 1817).

Der Morbus Parkinson eine degenerative Stammganglienerkrankung, die durch einen fortschreitenden Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra (Pars compacta) und durch intrazelluläre Proteinaggregate, die sog. Lewy-Körper, gekennzeichnet ist (Jellinger 1987; Gibb et al. 1991; Braak et al. 2000). Die Erkrankung manifestiert sich, sobald mehr als 40-60% der dopaminergen Neurone untergegangen sind. Der Erkrankungsbeginn ist meist nach dem 60. Lebensjahr; die Prävalenz in Mitteleuropa wird auf 200 pro 100.000 geschätzt (Tanner 1994).

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht geklärt. Der idiopathische Morbus Parkinson (synonym idiopathisches Parkinson-Syndrom) ist abzugrenzen von sogenannten symptomatischen Formen und liegt in 80 bis 90 % aller Parkinson-Syndrome vor. Ein symptomatisches Parkinson-Syndrom kann beispielsweise durch neurotoxische Substanzen wie MPTP (Verunreinigung von Drogen), Intoxikationen mit CO und Mangan, schwere hypoxische und traumatische Hirnschädigungen hervorgerufen werden.

1.2.2 Motorische Symptomatik

Der Morbus Parkinson ist klinisch durch die Kardinalsymptome Tremor, Rigor, Akinese gekennzeichnet, wobei es sich bei dem Tremor meist um einen einseitig beginnenden, vorwiegend in Ruhe auftretenden Antagonistentremor handelt. Die Beweglichkeitsstörung umfasst verschiedene Aspekte der Motorik: die Verlangsamung der Bewegung (Bradykinese), die Verminderung der Spontanbewegung (Hypokinese) und die Hemmung des Bewegungsstarts (Akinese). Diese Begriffe werden häufig synonym gebraucht. Klinisch zeichnet sich die Beweglichkeitsstörung aus durch vermindertes Mitschwingen der Arme bei Bewegung, reduzierte Fingergeschicklichkeit. Von erheblicher klinischer Relevanz sind die mit dem Morbus Parkinson verbundenen Gangstörungen mit Startschwierigkeiten, Fallneigung und plötzlichen Bewegungsblockaden; zudem fallen Haltungsstörungen und Hypomimie auf. Weitere motorische Symptome sind eine Sprechstörung mit Dysarthrophonie und Mikrophonie und eine Störung des Schreibens (s. 1.3.2).

1.2.3 Pathophysiologie des motorischen Defizits

Der selektive Untergang melaninhaltiger Zellen der Substantia nigra hat eine verminderte Synthese des Neurotransmitters Dopamin zur Folge. Dies führt zu einem Dopaminmangel im Striatum und zu einer Funktionsstörung der Regelkreise in den Basalganglien.

Ein von Albin et al. im Jahr 1989 vorgeschlagenes Modell der Basalganglienfunktion unterscheidet eine über D1-Rezeptoren aktivierbare direkte und eine über D2-Rezeptoren aktivierbare indirekte Schleife (Abbildung 3). Zahlreiche neuere Befunde haben gezeigt, daß dieses einfache Modell der komplexen Funktion der Basalganglien und der Pathophysiologie des Morbus Parkinson nur unzureichend gerecht wird (Übersicht in Wichmann und DeLong 1996 und Obeso 2000), dennoch hat dieses Modell nach wie vor eine gewisse Berechtigung, um die Dysfunktion der Basalganglien im Rahmen von Basalganglienerkrankungen in vereinfachter Form zusammenzufassen (Abbildung 4): Der striatäre Dopaminmangel führt sowohl über direkte wie indirekte Projektionen zu einer Enthemmung und damit zu einer Aktivitätssteigerung der inhibitorischen GABA-ergen Neurone des inneren Pallidumglieders und der Pars reticularis der Substantia nigra (Obeso et al. 2000). Diese Strukturen stellen die wesentlichen Ausgänge der extrapyramidal-motorischen Basalganglien dar und projizieren im Wesentlichen zum Thalamus (Abbildung 3). Die Efferenzen der Basalganglienschleifen beeinflussen somit über glutamaterge thalamocorticale, zum präfrontalen, prämotorischen, supplementär-motorischen und motorischen Cortex ziehende Bahnen indirekt das corticobulbäre und corticospinale System (Abbildung 3). Die fehlende dopaminerge Stimulation im Striatum führt demnach über einer Inhibition thalamocorticaler Projektionen zu einer Minderaktivierung motorischer Rindenareale (Abbildung 4) und somit zu einer Verminderung der über die Basalganglien vermittelten positiven Verstärkung motorischer Programme (Conrad et Ceballos-Baumann 1996). Die verstärkte Hemmung der thalamocorticalen Projektionen beim Morbus Parkinson bewirkt eine mit der transkraniellen Magnetstimulation nachweisbare Veränderung des Gleichgewichtes in der Erregbarkeit exzitatorischer und inhibitorischer intracorticaler Regelkreise (Ridding et al. 1995, Übersicht in Rothwell 1999).

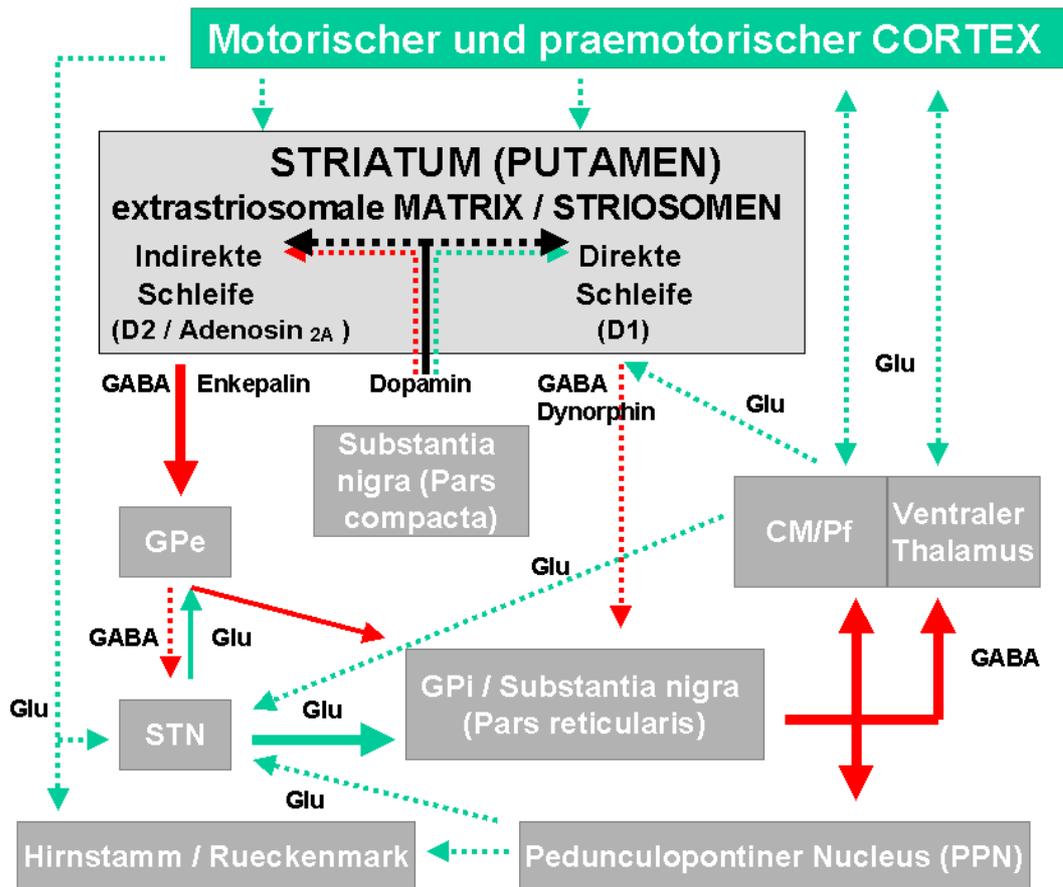


Abbildung 4: Vereinfachtes pathophysiologisches Modell der Basalganglien-Dysfunktion im Rahmen des Morbus Parkinson: Rote Pfeile bezeichnen hemmende, GABAerge Projektionen, grüne Pfeile bezeichnen exzitatorische, glutamaterge Projektionen, schwarze Pfeile bezeichnen dopaminerge Projektionen. Die gestrichelten Pfeile kennzeichnen Projektionen, die im Rahmen des Morbus Parkinson unteraktiv sind, die breiten Pfeile kennzeichnen Projektionen, die im Rahmen des Morbus Parkinson überaktiv sind.

GPe = Globus pallidum externum; Gpi = Globus pallidum internum; STN = Nucleus subthalamicus; CM/Pf = Centromedianer / parafascikulärer Komplex

1.2.4 Therapie

Die wichtigste Säule der Parkinson-Therapie besteht in einer Langzeittherapie mit L-Dopa in Kombination mit Decarboxylasehemmern und Dopaminagonisten (Hely et al. 2000; Rascol 1999). Ein neuerer medikamentöser Therapieansatz besteht in der Kombination von L-Dopa mit COMT-Hemmern (Leicht et al. 1999; Rivest et al. 1999). Additiv ist eine Therapie mit MAO-B-Hemmern, Amantadin und Anticholinergika möglich. (Lücking 1995). Therapeutische Probleme entwickeln sich bei langjähriger medikamentöser Therapie in Form von Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien (Hely et al. 2000).

Neurochirurgische Behandlungsstrategien sind indiziert bei medikamentenrefraktärem, ausgeprägtem Tremor sowie nicht beherrschbaren Fluktuationen mit deutlichen Dyskinesien im Rahmen einer L-Dopa-Langzeittherapie (Hallett et al. 1999).

Zu erwähnen ist hier die chronische Hochfrequenzstimulation mittels implantierten, über Telemetrie steuerbaren Stimulationselektroden des Nucleus ventralis intermedius in der zentralen Thalamuskernregion zur Behandlung des Parkinsontremors (Caparros et al. 1993), sowie die chronische Hochfrequenzstimulation des Globus pallidum internum und Nucleus subthalamicus (STN) (Hely et al. 2000). Der STN-Stimulation kommt aktuell aufgrund der günstigen Beeinflussung aller motorischen Kardinalsymptome des M. Parkinson die größte Bedeutung zu (Limousin-Dowsey et al. 1999). Die Pallidumstimulation beeinflusst insbesondere die Dyskinesie.

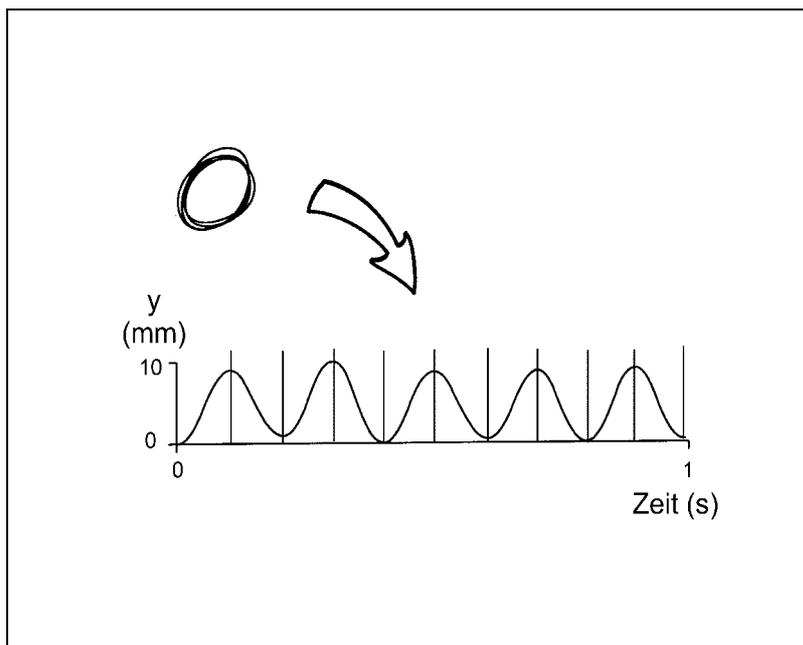
Ein ablatives chirurgisches Verfahren ist die posteroventrale Pallidotomie, bei der mittels Radiofrequenzsonden die den Thalamus hemmenden pallidothalamischen Afferenzen zerstört werden, sowie die Thalamotomie zur Behandlung des Tremors (Laitinen et al. 1992).

1.3 Schreib- und stereotype Zeichenbewegungen

1.3.1 Versuch einer Definition

Schreib- und stereotype Zeichenbewegungen wie das Zeichnen übereinanderliegender Kreise sind hochgradig überlernte, komplexe und sequentielle Bewegungen. Sie lassen sich charakterisieren als kontinuierliche Auf- und Abbewegungen und gleichzeitige Vor- und Zurückbewegungen des Stifts (Mai et Marquardt 1995a).

Um in diesen überlagerten Bewegungskomponenten eine generell zu analysierende Untereinheit zu definieren, muß die Analyse der Zeichenbewegung vereinfacht werden. Dazu unterteilt man die Zeichen- oder Schreibbewegungen entsprechend der Hauptbewegungsrichtung in Auf- und Abstriche (sog. „strokes“) (Plamondon 1995; Hollerbach 1981), siehe Abbildung 5.



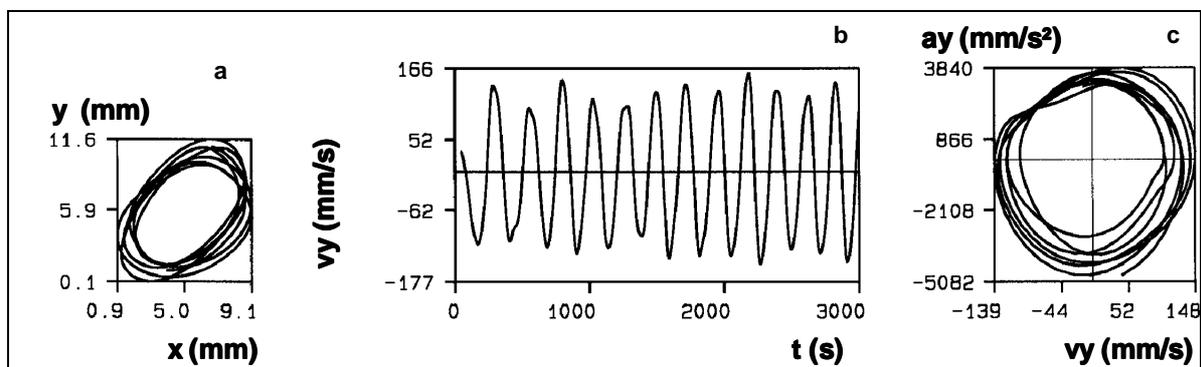
Die Kreisbewegung läßt sich ballistisch in eine Abfolge von Auf- und Abstrichphasen unterteilen.

Abbildung 5: Die Kreisbewegung als Abfolge von Auf- und Abstrichphasen

Das Modell von Hollerbach geht ferner von drei voneinander unabhängig funktionierenden Oszillatoren aus; zwei Oszillatoren erzeugen die Schrift durch Auf- und Abbewegung sowie gleichzeitige Vor- und Zurückbewegungen des Stiftes, der dritte Oszillator ist Regulator für den Schreibdruck (Hollerbach 1981).

Die Kreisbewegung gehorcht den Prinzipien einer ballistischen Bewegung. Diese Bewegung weist ein glattes, symmetrisches Geschwindigkeitsprofil auf mit genau einem Maximum in der Mitte der Bewegung (eingipfliges Geschwindigkeitsprofil). Das zugehörige Beschleunigungsprofil besitzt genau ein Maximum vor und ein Minimum nach dem Geschwindigkeitsmaximum (Flash et Hogan 1985).

Abbildung 6: Zeichenbewegung eines routinierten Schreibers am Beispiel des Zeichnens übereinanderliegender Kreise



- (a) Zeichenspur
- (b) Vertikales Geschwindigkeitsprofil
- (c) Phasendiagramm

Abbildung 6 zeigt die Zeichenbewegung eines routinierten Schreibers am Beispiel des Zeichnens übereinanderliegender Kreise (a). Das zugehörige vertikale Geschwindigkeitsprofil v_y (b) zeigt einen glatten, eingipfligen und fast symmetrischen Verlauf. Im Phasendiagramm (c) lässt sich graphisch eine relativ hohe Wiederholgenauigkeit veranschaulichen. Diese kinematischen Charakteristika werden von Mai und Marquardt zur Definition von automatisierten Bewegungen herangezogen: die automatisierte Schrift ist gekennzeichnet durch eingipfelige Geschwindigkeitsprofile, glatte Geschwindigkeits- und Beschleunigungsprofile (eine Beschleunigungs-, eine Bremsphase) und hohe Wiederholgenauigkeit (Mai et al. 1995a).

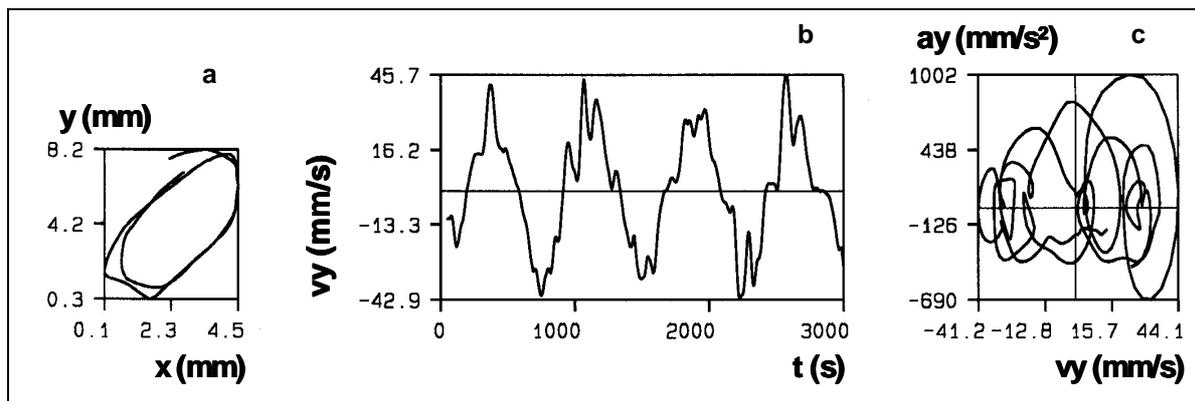
Automatisierte Schreibebewegungen sind „vorprogrammierte Bewegungen“, d.h. die Bewegungsprogramme stehen vor Bewegungsbeginn fest und die Ausführung der Bewegung bedarf nicht mehr der willkürlichen Kontrolle, z.B. durch sensorisches „Feedback“ (Mai et Marquardt 1995a).

1.3.2 Schreibstörung beim Morbus Parkinson

Die Schreibstörung bei Morbus Parkinson ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der Buchstaben­größe (Mikrographie) und einen verlangsamten Ablauf der Schreibbewegungen als Ausdruck der Bradykinese (Teulings et al. 1991; Contreras-Vidal et al. 1995; Eichhorn et al. 1996). Diese Bewegungs­störung ist generalisiert und gilt nicht nur für die Schreibbewegung sondern auch für die repetitive Zeichenbewegung.

Patienten mit M. Parkinson haben erhebliche Schwierigkeiten bei der Ausführung vorgegebener Bewegungen, diese können sie nur durch visuelle Kontrolle bewältigen (Marsden et al. 1994). Das kinematische Profil der Schreib- und stereotypen Zeichenbewegungen entspricht daher kontrollierten Bewegungen (Eichhorn et al. 1996; Mai et al. 1995a), siehe Abbildung 7.

Abbildung 7: Zeichenbewegung eines Patienten mit M. Parkinson am Beispiel des Zeichnens übereinanderliegender Kreise



- (a) Zeichenspur
- (b) vertikales Geschwindigkeitsprofil
- (d) Phasendiagramm

Das Geschwindigkeitsprofil (b) vertikaler Zeichenbewegungen zeigt einen verlangsamten Bewegungsablauf sowie häufige Wechsel der Geschwindigkeitsrichtung. Die einzelne Zeichenbewegung ist somit aufgesplittert in konsequente Beschleunigungs- und Bremsphasen. Das Phasendiagramm (c) zeigt einen Verlust an temporärer Synchronisation konsequenter Zeichenbewegungen.

1.4 Zielsetzung

In Anbetracht potentieller modulierender Effekte der rTMS (siehe 1.1.3) auf die Parkinson-Symptomatik beleuchtet die vorliegende Arbeit den Einfluß der repetitiven TMS auf stereotype Zeichenbewegungen bei Patienten mit M. Parkinson im Vergleich zu einem Normalkollektiv. Die Schreib- oder Zeichenbewegung als hochkomplexe manuelle Bewegung ist geeignet, die Störung der Feinmotorik beim Morbus Parkinson zu erfassen. Dieser Bewegungstyp ist alltagsrelevant. Die kinematischen Schreib- oder Zeichenbewegungen wurden in zahlreichen Studien zu extrapyramidal-motorischen Erkrankungen untersucht (Oliveira et al. 1997; Smith et al. 1995; Teufelings et al. 1991; Eichhorn et al. 1996). Insbesondere das Zeichnen repetitiver, übereinanderliegender Kreise gilt als objektive Methode zur Quantifizierung von therapeutischen Effekten bei Patienten mit M. Parkinson (Eichhorn et al. 1996).

Es wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt. In der ersten Studie wurde der direkte Effekt der repetitiven TMS auf Schriftparameter wie Geschwindigkeit, Automatisierungsgrad geprüft, während in der zweiten Versuchsreihe die Frage nach einem die Stimulation überdauernden Einfluß auf die Akinese und eventuelle therapeutische Konsequenzen im Vordergrund stand.

2 PROBANDEN, MATERIAL UND METHODIK

2.1 Akute Effekte einer 5 Hz-rTMS des linksseitigen primärmotorischen Handareals auf stereotype Zeichenbewegungen (Experiment 1)

2.1.1 Versuchsteilnehmer

Alle Teilnehmer waren nach dem „Edinburgh Händigkeitstest“ konsistente Rechtshänder mit einem Händigkeitsindex > 85 % (Oldfield 1972). Die Probanden wurden vor Beginn der Untersuchungen aufgeklärt über Art der Untersuchungen, mögliche Nebenwirkungen und die Ausschlußkriterien (Herzschrittmacher, Herzrhythmusstörungen, Metallimplantate, Hörgeräte, Operationen am Gehirn und bekannte Anfallsleiden) sorgfältig überprüft. Die Teilnehmer gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Untersuchung.

2.1.1.1 Patienten

In die Patientengruppe wurden 6 Männer und 2 Frauen im Alter von 41 bis 85 Jahren (Altersdurchschnitt: 62 Jahre) mit M. Parkinson eingeschlossen. Die Erkrankung wurde klinisch nach den Kriterien der United Kingdom Brain Bank (Hughes et al. 1992) diagnostiziert. Vorwiegend betroffen war bei allen Patienten der rechte Arm und es bestand ein akinetisch-rigides Parkinsonsyndrom, ohne signifikanten Tremor. Alle Patienten zeigten ein eindeutiges Ansprechen auf L-Dopa-Medikation. Das Hoehn- und Jahr-Stadium (Hoehn et Jahr 1967) in der Off-Phase war im Durchschnitt 2,4 (von 1 bis 4), und der motorische Behinderungsgrad ausgedrückt als Gesamtscore des Abschnitts III des UPDRS III-Scores (Fahn et al. 1987) betrug im Durchschnitt 29 (von 7 bis 55). Keiner der Patienten hatte Off-Phase- oder Peak-Dose-Dyskinesien. Die durchschnittliche Tagesdosis von L-Dopa betrug 508 mg (von 93,75 mg bis 1325 mg). Die Patienten wurden in einem Zustand ohne dopaminerge Medikation in der sogenannten „Off-Phase“ untersucht, deshalb wurde die dopaminerge Medikation (4 Patienten nahmen Dopaminagonisten ein) mindestens zwölf Stunden vor Untersuchungsbeginn abgesetzt. Eine Übersicht über die Patientendaten zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der teilnehmenden Patienten Experiment 1

PATIENTEN- NUMMER	ALTER (J)	M/F	HOEHN U. JAHR- STADIUM	UPDRS- SCORE GESAMT*	RUHE- TREMOR RE **	RIGIDITÄT RE ***	BRADY- KINESE RE ****	MEDIKAMENTE:		ERKRAN- KUNGS- BEGINN
								L-Dopa (mg/d)	sonstige	
01	64	m	2	41	1	3	9	187,5	Parkotil	1993
02	84	f	4	55	2	1	10	662,5	keine	1996
03	59	m	3	42	0	2	6	500	keine	1993
03	66	f	3	24	0	1	3	962,5	Parkotil	1986
04	59	f	3	32	0	1	6	500	Parkotil, Selegam, Tremarit	1995
05	59	m	1	21	2	2	8	93,75	keine	1993
06	56	m	1	7	0	1	1	250	Movergan Dociton	1995
07	59	f	3	41	0	2	9	1325	Parkotil	1983
08	40	m	1	10	0	2	3	93,75	Movergan	1995

*: motorischer Gesamtscore (Abschnitt III UPDRS), **: Subscore 20/21, ***: Subscore 22, **** : Subscore 23/24/25 des Abschnitt III UPDRS

2.1.1.2 Gesunde Probanden

Es wurde zusätzlich ein Kollektiv aus gesunden Probanden, das sich aus 4 Männern und 5 Frauen im Alter von 55 bis 76 Jahren (Altersdurchschnitt: 64 Jahre) zusammensetzte, verglichen. Diese Teilnehmer hatten keine neurologischen Vorerkrankungen in der Anamnese. Die neurologische Untersuchung war unauffällig.

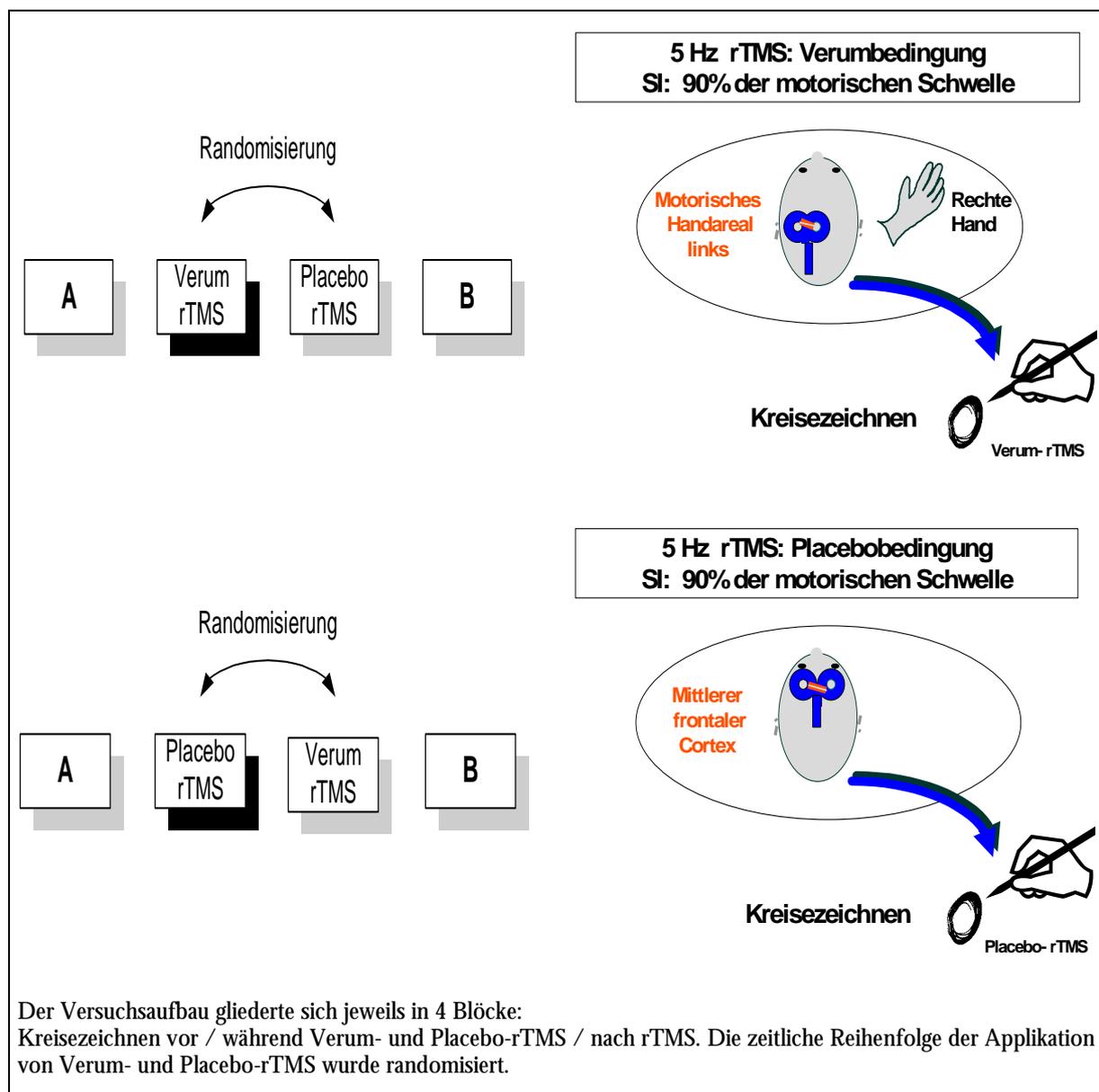
2.1.2 Versuchsablauf und -design

Das Experiment gliederte sich in vier Untersuchungsblöcke (Abbildung 8): unmittelbar vor und nach Stimulation sowie während einer Verum- und einer Placebostimulation, wobei die Reihenfolge von Verum- und Placebostimulationseinheiten zwischen den Teilnehmern randomisiert wurde. Während jedem Block waren die Probanden aufgefordert, für die Dauer von drei Sekunden mit einem kugelschreiberartigen Spezialstift auf einem Digitalisiertablett übereinanderliegende Kreise im Uhrzeigersinn zu zeichnen. Die Bewegungen sollten zügig und flüssig sowie ohne übermäßigen Kraftaufwand ausgeführt werden. Die Zeichenspur des Stiftes auf dem Tablett wurde kontinuierlich aufgezeichnet. Vor Beginn der Datenaufzeichnung führten die Probanden

einen Probedurchlauf aus, um sich an die Zeichenaufgabe und die Untersuchungsbedingungen zu gewöhnen.

Abbildung 8: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs (Experiment 1)

BLOCK	
A	2x je 3s Kreisezeichnen vor rTMS
Verum- rTMS	2x je 3s Kreisezeichnen unter Verum-rTMS (randomisiert)
Placebo- rTMS	2x je 3s Kreisezeichnen unter Placebo-rTMS (randomisiert)
B	2x je 3s Kreisezeichnen nach rTMS



2.1.3 Versuchsaufbau

Die Probanden saßen in der für sie angenehmsten Schreibhaltung in einem Stuhl und führten die Zeichenbewegung durch. Die Aufzeichnung der Zeichenspur wird in 2.1.5 ausführlich beschrieben. An Hand und Unterarm wurden über M. interosseus dorsalis I, M. extensor carpi radialis brevis, M. flexor carpi radialis der Schreibhand zur Aufzeichnung des Oberflächen-Elektromyogramms Silberchlorid-Oberflächenelektroden der Fa. Dantec (Durchmesser 5 mm) mittels Kontaktgel und elastischer Pflaster angebracht. Die Elektroden wurden jeweils über den Muskelbäuchen (sog. differente oder „aktive“ Elektrode) sowie den zugehörigen Sehnenansätzen (sog. indifferente oder „inaktive“ Elektrode) fixiert und während des gesamten Versuches belassen. Die Muskelantworten wurden durch eine EMG-Einheit verstärkt (Tönnies Myograph II). Zur Bandpaßfilterung wurde ein Bereich von 100 Hz bis 1 kHz ausgewählt. Die Signale wurden in einer Frequenz von 4000 kHz durch einen Analog-Digital-Wandler (CED 1401 Laboratory Interface, Cambridge Electronic Design, UK) digitalisiert und auf PC abgespeichert. Die Datensicherung erfolgte auf elektronischen Medien (Diskette, ZIP). In der Folge wurden die Daten der EMG-Aufzeichnung mittels eines Spezialprogrammes (Signal-Averager, Cambridge Electronic Design, UK) ausgewertet. Die EMG-Aufzeichnung erfolgte, um eine im Verlauf der Stimulation auftretende überschwellige Reizung zu erfassen. Zur Artefaktunterdrückung wurde ein Band als Erdung am distalen Unterarm der Schreibhand befestigt.

Um die individuelle Reizstärke für die rTMS festzulegen, wurde zunächst bei jedem Probanden die motorische Reizschwelle in Muskelruhe für den rechten M. interosseus dorsalis bestimmt. Die Reizschwelle wurde definiert nach den Richtlinien der Internationalen Föderation für klinische Neurophysiologie als die niedrigste Reizstärke, die in mindestens fünf von zehn Muskelantworten magnetisch evozierte Potentiale mit einer Amplitude von mindestens 50 μ V auslöst (Rossini 1994). Die motorische Reizschwelle wurde definitionsgemäß angegeben in Prozent der maximalen Reizstärke des Magnetstimulators. Die Reizstärke der rTMS während der Zeichenbewegung wurde auf 90 % der motorischen Reizschwelle in Ruhe festgelegt, um die Untersuchung mit den von A. Pascual-Leone et al. 1994 vorgelegten Daten vergleichen zu können.

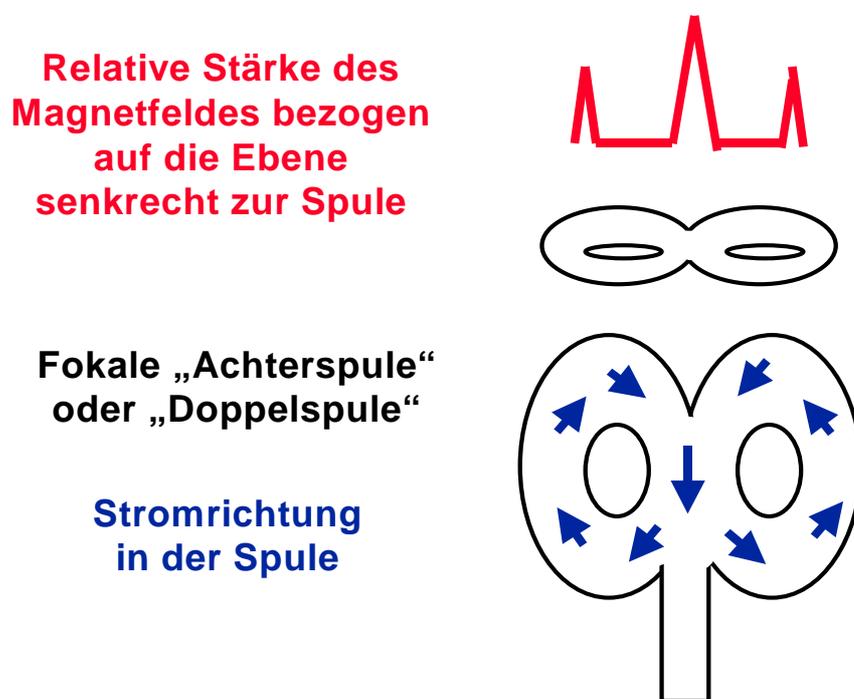
2.1.4 Stimulationsmethode

Für die corticale Magnetstimulation wurde eine fokale Achterspule (MC-B 70) und ein „MAGPRO“ Serienstimulator der Firma Dantec-Medtronic (Skovlunde, Dänemark) verwendet, welcher in der Magnetspule einen biphasischen Reizimpuls mit einer Impulsdauer von 280 μ s erzeugte. Die Spule bestand aus 2*10 Windungen eines Kupferdrahtes und der Spulenradius be-

trug 5 cm. Mit dieser Stimulationseinheit kann ein Magnetfeld mit einer maximalen Flußdichte von 1,1 Tesla induziert werden.

Das Magnetfeld ist unter dem Berührungspunkt der beiden Halbspulen am größten und fällt zur Seite hin schnell ab, was eine selektive Reizung des motorischen Cortex erlaubt. Der Spulenstrom der initialen Flanke des biphasischen Strompulses floß in Richtung des Spulengriffes. Die Stromrichtung und das induzierte Magnetfeld der Achterspule sind in Abbildung 9 schematisch dargestellt.

Abbildung 9: „Achterförmige“ bzw. „Schmetterlingsspule“



Das Magnetfeld ist unter dem Berührungspunkt der beiden Halbspulen am größten und fällt in alle Richtungen rasch ab. Am Außenrand der Spule entstehen deutlich schwächere Magnetfelder (Nebenmaxima). Die Stromrichtung der initialen Flanke des biphasischen Strompulses verläuft in der Spule auf den Spulengriff zu (siehe Pfeile). Der induzierte Strom unter dem Spulenzentrum im Hirngewebe läuft in entgegengesetzte Richtung, wenn die Spule tangential dem Schädel aufliegt (Barker 1999; Rothwell 1997)

Die Spule wurde zur Stimulation des primärmotorischen Handareals (Block B) mit dem Zentrum ca. 4 – 5 cm links lateral des Vertex positioniert. Die exakte Platzierung wurde individuell festgelegt definiert und als Stimulationsort definiert, an dem mit der geringsten Reizintensität gerade noch ein motorisch evoziertes Potential (MEP) im kontralateralen M. interosseus dorsalis I ausgelöst werden konnte. Diese Spulenposition wurde mit einem wasserlöslichen Stift an der Kopfhaut markiert. Der Kopf des Probanden wurde während der Untersuchung in einer elastischen Orthese mit einem Stirnband fixiert. Die Orthese war über ein Stangensystem an der Lehne des Stuhls so angebracht, daß sie in drei Ebenen verstellbar war und damit der Kopfhaltung des Probanden gut angepasst werden konnte. Die Stimulationsspule wurde durch ein separates Meßstativ mit 3-Gelenkarm gehalten, das stufenlos einstellbar war. So konnte die Aichterspule exakt über der markierten Stelle fixiert werden, um während der Untersuchung konstante Stimulationsbedingungen sicherzustellen. Der Spulengriff zeigte nach okzipital, der Spulenstrom der initialen Flanke des biphasischen Strompulses floß von rostral nach okzipital, die Richtung des Gewebestroms war dazu entgegengesetzt (okzipito-rostral).

Bei der Placebostimulation erfolgte die Platzierung der Spule über dem mittleren frontalen Cortex, 3cm rostral von Fz nach dem internationalen 10-20-System für EEG-Elektrodenplatzierung (Jasper 1958). Das Spulenzentrum lag jeweils tangential der Kopfhaut auf. Den Sicherheitsrichtlinien gemäß trugen Proband und Untersucher Ohrstöpsel zum Lärmschutz während der repetitiven Entladung der Magnetspule. Mit Beginn der Zeichenbewegungen erfolgte die Stimulation über jeweils eine Zeitspanne von 5 Sekunden. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) wurde jeweils mit einer Frequenz von 5 Hz appliziert, die Reizintensität betrug 90 % der individuellen motorischen Schwelle in Ruhe (s.o.).

2.1.5 Schriftaufzeichnung und Schreibanalyse

Zur Aufzeichnung der Schriftspur wurde ein drucksensitives Digitalisiertablett (DU-1212 Wacom Europe GmbH, Neuss) mit einer Aufzeichnungsfläche von 30cm x 30cm verwendet. Dabei wurde der Ort der Schreibspitze eines kugelschreiberähnlichen Stifts mit einer zeitlichen Auflösung von 166 Datenpunkten pro Sekunde registriert, über eine serielle Leitung an einen Personalcomputer übermittelt und zusammen mit der zugehörigen Zeit abgespeichert. Die räumliche Auflösung betrug 0,05 mm (Mai, Marquardt 1995). Unter Verwendung von speziellen nicht-parametrischen Filtern (sog. Kernschätzern) wurde der räumliche Fehler bei der Aufzeichnung relativ gering gehalten (0,025 mm) (Mai, Marquardt 1994 und 1995). Mittels des von Mai und Marquardt entwickelten Analyseprogramms für Schreibbewegungen CS Version 4.3 (MedCom, München) ließ sich die Schriftspur in konsekutive Auf- und Abstrichphasen („strokes“) untertei-

len, die den Ausgangspunkt für die nachfolgende Analyse bildeten. Die Schriftspur konnte gemeinsam mit der zugehörigen Geschwindigkeits- und Beschleunigungskurve auf dem Bildschirm dargestellt werden.



Abbildung 10:
Registrierung der Schreib- bzw. Schriftspur mit einem drucksensitiven Grafiktablett auf PC.

2.1.6 Schriftkennwerte

Bei den Untersuchungen wurden verschiedene Schriftkennwerte bestimmt, anhand derer das kinematische Profil der Kreisbewegungen charakterisiert wurde. Registriert wurden allgemeine Kennwerte des Schreibens wie der auf das Schreibtablett ausgeübte Druck (gemessen in N) und die mittlere Schreibgeschwindigkeit (gemessen in mm/s).

Daneben wurden eine Reihe von Kennwerten ermittelt, die sich jeweils auf die einzelnen Auf- und Abstrichphasen beziehen: Die mittlere Länge der Auf- und Abstriche (gemessen in mm) ist ein Maß für die Schriftgröße. Die mittlere Dauer der Auf- und Abstriche (in ms) und die maximale Geschwindigkeit pro Auf- und Abstrich (in mm/s) korrelieren mit der allgemeinen Schreibgeschwindigkeit. Die Geschwindigkeitsinversionen pro Auf- und Abstrichphase kennzeichnen den Automatisierungsgrad der Schrift. Routinierte Schrift zeigt ein eingipfliges Geschwindigkeitsprofil, d.h. die Zahl der Inversionen ist idealerweise 1.

Als Maß für die Variabilität der kinematischen Kennwerte in den einzelnen Meßwiederholungen wurden die Variationskoeffizienten von Länge und Dauer der Auf- und Abstrichphasen sowie der maximalen Geschwindigkeit pro Auf- und Abstrich bestimmt.

2.1.7 Statistische Verfahren

Für jeden kinematischen Wert wurden die Mittelwerte der Einzelmessungen für die statistische Auswertung verwendet, die mit dem Statistikprogramm „Statistical Package for the Social Sciences“, Version 8 (SPSS inc., Illinois, Chicago) durchgeführt wurde. Die Schriftkennwerte während der Verumstimulation wurden mit den Werten während der Placebostimulation mit einem Student t-Test für verbundene Stichproben verglichen. Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert von kleiner 0,05 (entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5%) festgelegt.

2.2 Überdauernde Effekte der rTMS (Experiment 2)

2.2.1 Versuchsteilnehmer

Patienten und gesunde Probanden waren konsistente Rechtshänder nach dem Edinburgh Händigkeitstest (Oldfield 1972). Vor Untersuchungsbeginn wurden sie über den Versuchsablauf und etwaige Nebenwirkungen informiert. Kontraindikationen für die rTMS (Herzschrittmacher, Herzrhythmusstörungen, Metallimplantate, Hörgeräte, Operationen am Gehirn und bekannte Anfallsleiden) wurden ausgeschlossen. Die Probanden gaben schriftlich ihre Einwilligung in die Untersuchung.

2.2.1.1 Patienten

Die Patientengruppe bestand aus 11 Männern und 3 Frauen im Alter von 39 bis 74 Jahren (Altersdurchschnitt: 57 Jahre). Analog zum oben beschriebenen Patientenkollektiv (2.1.1.1) lag in allen Fällen ein M. Parkinson entsprechend den Diagnosekriterien der United Kingdom Brain Bank (Hughes et al. 1992) vor. Vorwiegend betroffen war bei allen Patienten der rechte Arm. Es bestand ein akinetisch-rigider Prägnanztyp des M. Parkinson ohne signifikanten Tremor. Alle Patienten zeigten ein eindeutiges Ansprechen auf L-Dopa-Medikation. Das Hoehn- und Jahr-Stadium in der Off-Phase war im Durchschnitt 1,9 (von 1 bis 3) und der UPDRS III-Score betrug im Durchschnitt 28 (von 11 bis 57). In der „Off-Phase“ (d.h. ohne dopaminerge Medikation) waren keine Dyskinesien zu beobachten. Die durchschnittliche Tagesdosis von L-Dopa betrug 410 mg (von 0 bis 1062,5 mg). Wie bei Untersuchung 2.1. setzten die Patienten die Antiparkinson-Medikation zwölf Stunden vor Untersuchungsbeginn ab. Eine Übersicht der Patientendaten ist Tabelle 2 zu entnehmen.

2.2.1.2 Vergleichskollektiv

Das Vergleichskollektiv aus gesunden Probanden setzte sich aus 4 Männern und 3 Frauen im Alter von 37 bis 77 Jahren (Altersdurchschnitt: 53 Jahre) zusammen. Anamnestisch waren bei den gesunden Probanden keine neurologischen Vorerkrankungen bekannt, in der Routineuntersuchung lag kein neurologisches Defizit vor.

Tabelle 2: Übersicht der teilnehmenden Patienten Experiment 2

PATIENTEN- NUMMER	ALTER (J)	M/F	HOEHN U. JAHR- STADIUM	UPDRS- SCORE GESAMT*	RUHE- TREMOR RE**	RIGIDITÄT RE***	AKINESE RE****	MEDIKAMENTE:		ERKRAN- KUNGS- BEGINN
								L-Dopa (mg/d)	sonstige	
01	59	m	2,5	17	2	3	8	93,75	Toluin	1993
02	59	f	1	16	2	2	2	1062,5	Parkotil, Nacom, Selepark, Saroten	1983
03	40	m	1	11	0	0	6	93,75	Movergan	1995
04	52	m	2	57	0	2	6	187,5	keine	1994
05	46	m	1	25	1	3	9	375	keine	1990
06	40	m	2,5	24	2	3	8	375	keine	1992
07	67	m	2,5	32	0	2	7	625	Dopergin, Selepark	1995
08	62	m	3	46	2	3	9	450	Saroten, Parkotil	1992
09	58	m	1,5	25	0	1	2	625	Cabaseril, Movergan, PK Merz	1988
10	39	m	2	29	1	3	5	625	Parkotil	1994
11	71	f	2,5	25	0	0	2	n	n	1994
12	72	m	n	39	1	2	9	n	n	1994
13	55	m	1,5	29	3	0	5	n	n	1998
14	74	f	2	21	0	0	2	0	keine	1998

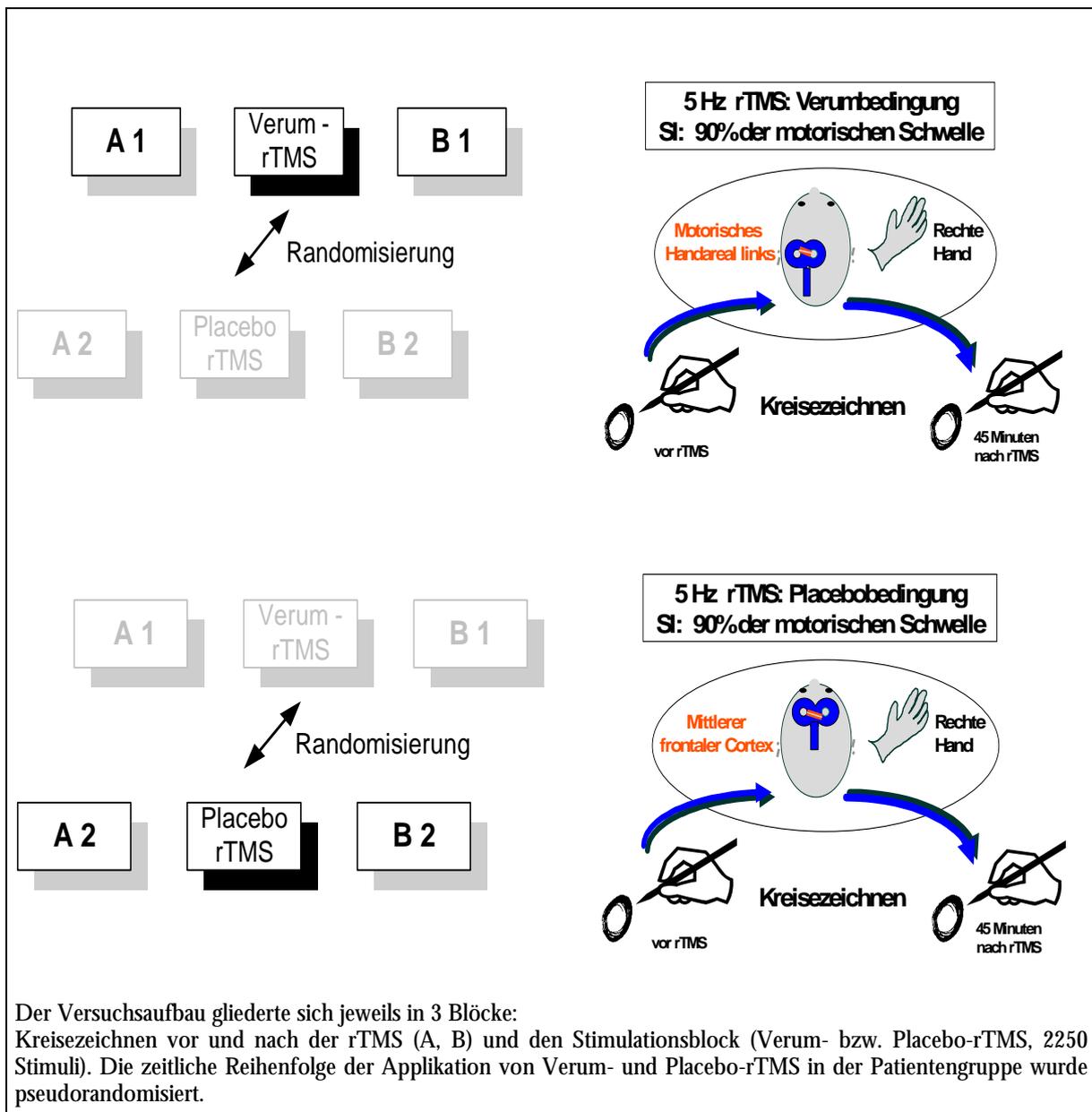
*: motorischer Gesamtscore (Abschnitt III UPDRS); **: Subscore 20/21, ***: Subscore 22, **** : Subscore 23/24/25 des Abschnitt III UPDRS; n: keine genauen Dosisangaben

2.2.2 Versuchsablauf: Stimmulationsüberdauernder Effekt einer gleichzeitigen rTMS auf die Feinmotorik der Hand

Das Experiment gliederte sich in je zwei Untersuchungsblöcke und einen Stimulationsblock (Abbildung 11). Die Aufgabe der Probanden bestand darin, während jedem Untersuchungsblock für eine Zeitspanne von drei Sekunden in flüssiger Bewegung mit einem Spezialstift auf dem zugehörigen Grafiktablett übereinanderliegende Kreise zu zeichnen, analog zu Experiment 1. Die Schreibspur wurde für jeden Block zweimal aufgezeichnet, nämlich unmittelbar vor rTMS und 45 Minuten nach rTMS. Bei der Patientengruppe wurden pro Proband zwei Sitzungen durchgeführt, je eine Sitzung mit Verumstimulation und Placebostimulation. Die Sitzungen fanden an verschiedenen Tagen statt, die Reihenfolge Verum- und Placebostimulation wurde pseudorandomisiert, um Gruppierungseffekte zu vermeiden.

Abbildung 11: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs (Experiment 2)

BLOCK	
A	2x je 3s Kreisezeichnen vor rTMS
Verum- rTMS	5 Hz rTMS über dem motorischen Handareal
Placebo- rTMS	5 Hz rTMS über dem mittleren frontalen Cortex
B	2x je 3s Kreisezeichnen nach rTMS



In der Gruppe der gesunden Probanden wurde nur eine Bedingung (die Verumstimulation) untersucht. Vor Datenaufzeichnung hatten die Probanden in einem Probedurchlauf die Möglichkeit, sich an die Übungssituation zu gewöhnen.

2.2.3 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau war analog zur ersten Versuchsreihe, wie unter 2.1.3. beschrieben.

2.2.4 Stimulationsmethode

Die Stimulation erfolgte mit demselben Spulentyp, derselben Spulenpositionierung und Intensität wie in der ersten Versuchsreihe, unter 2.1.4. angeführt.

Die Stimulation bestand aus einem Block von 15 Reizserien von jeweils 30 Sekunden Dauer mit jeweils 10 Sekunden Abstand zwischen den einzelnen Serien, insgesamt 2250 Stimuli (Abbildung 12).

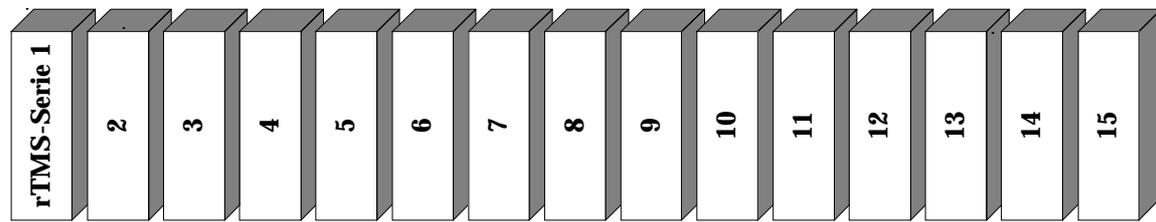
2.2.5 Schriftaufzeichnung und Schreibanalyse

Die Schriftaufzeichnung und –analyse erfolgte analog zu 2.1.4

2.2.6 Schriftkennwerte

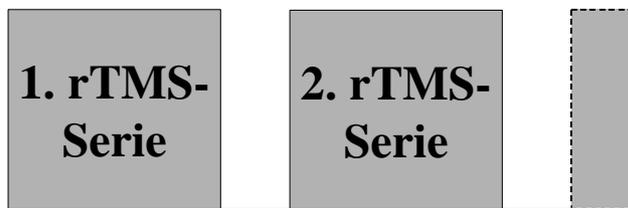
Es wurden dieselben kinematischen Kennwerte bestimmt wie unter 2.1.6 beschrieben. Ergänzt wurden die Kennwerte der Schrift durch die Frequenz der Auf- und Abstriche (gemessen in Hz) sowie den relativen zeitlichen Abstand des Geschwindigkeitsgipfels während einer Auf- oder Abstrichphase bezogen auf die Gesamtdauer des Auf- oder Abstrichs (gemessen in %) als weitere Maße zur Charakterisierung des Geschwindigkeitsprofils.

Abbildung 12: Schematische Darstellung der rTMS des linken motorischen Handareals



Stimulationsblock bestehend aus 15 einzelnen 5 Hz-rTMS-Serien

Dauer der Serie: 30 sec
Intervall zwischen den Serien: 10 sec



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

**Stimulationsintensität: 90 % der motorischen
Schwelle in Ruhe**



**Das Spulenzentrum liegt über dem
linken primärmotorischen Handareal.**

2.2.7 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde entsprechend den Angaben in Abschnitt 2.1.7 mit dem Programm „Statistical Package for the Social Sciences“, Version 8 (SPSS Inc., Illinois, Chicago) durchgeführt. Die Mittelwerte der Schriftparameter wurden in der Patientengruppe auf einen signifikanten Unterschied zwischen Verum- und Placebostimulation geprüft. Im Vergleichskollektiv der gesunden Probanden war ausschließlich der Effekt der Verum-rTMS von Interesse. Unter der Annahme, daß die Meßdaten normalverteilt waren, wurde zur Prüfung des statistischen Zusammenhangs eine ANOVA für wiederholte Messungen gewählt. Bei signifikantem F-Wert ($p < 0,05$) wurde post-hoc der t-Test für verbundene Stichproben angewendet. Es wurde jeweils

die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) in % angegeben. Als Signifikanzniveau wurde ein 5%-Niveau festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Experiment 1: Akute Effekte der rTMS auf das Zeichnen übereinanderliegender Kreise

Im ersten Teil der Studie wurde der unmittelbare Einfluß einer simultanen 5 Hz-rTMS des linken primärmotorischen Handareals auf die Ausführung stereotyper Zeichenbewegung am Beispiel des Kreisezeichnens bei Patienten mit M. Parkinson und einem Vergleichskollektiv aus gesunden Probanden untersucht.

3.1.1 Zeichenbewegung der Patienten und gesunden Probanden ohne simultane rTMS

Die kinematische Analyse der Zeichenbewegungen ergab für die Patienten eine deutliche Verlangsamung der Schreibbewegungen gegenüber den gesunden Probanden. Die durchschnittliche vertikale Schreibgeschwindigkeit betrug mit $31,3 \pm 24,7$ mm/s in etwa ein Drittel der Schreibgeschwindigkeit des Normalkollektivs ($88,2 \pm 32,8$ mm/s) ($p < 0,01$).

Der vertikale Schreibdruck lag bei den Patienten mit durchschnittlich 1,8 N deutlich unter dem von den gesunden Probanden ausgeübten gemittelten Druck von 2,7 N ($p < 0,01$).

Die Zahl der Geschwindigkeitsinversionen pro Auf- und Abstrich (**number of inversions in velocity = NIV**) spiegelt den Automatisierungsgrad der Zeichenbewegung wieder. Eine NIV von „1“ kennzeichnet eine perfekt „automatisierte“ Bewegung, eine Zunahme der NIV belegt einen „kontrollierten“ Schreibmodus, d.h. eine vermehrte sensomotorische Kontrolle der Schreibbewegungen (Mai et Marquardt 1995a).

Der Automatisierungsgrad der Schrift war bei den Patienten deutlich herabgesetzt mit einer hohen Anzahl an Geschwindigkeitsinversionen pro Auf- und Abstrich, im Durchschnitt 8,4. Die Kontrollgruppe zeigte einen wesentlich höheren Automatisierungsgrad mit einer deutlich geringeren Zahl an Geschwindigkeitsinversionen pro Auf- und Abstrich von 1,8 ($p < 0,01$).

Außerdem war der durchschnittliche Kreisdurchmesser der von den Patienten mit M. Parkinson gezeichneten Kreise signifikant kleiner als die Kreise der gesunden Probanden (Patient $6,8 \pm 3,5$ mm versus Proband $10,2 \pm 4,0$ mm; $p < 0,01$).

3.1.2 Zeichenbewegung bei Patienten mit M. Parkinson unter simultaner rTMS

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse im Überblick.

Tabelle 3: Kinematische Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson

Kinematische Kennwerte bezogen auf Auf- und Abstrichphase	Parkinson-Patienten (n = 9)	
	Placebostimulation MW ± SW	Verumstimulation MW ± SW
Mittlere Stroke-Länge (mm)	6,8 ± 3,5	6,6 ± 4,2
Mittlere Stroke-Dauer (ms)	425 ± 299	429 ± 226
Max Geschwindigkeit (mm/s)	46 ± 33	48 ± 42
VK der Stroke-Länge	0,07 ± 0,03	0,15 ± 0,10 *
VK der Stroke-Dauer	0,13 ± 0,06	0,20 ± 0,10 *
VK der max. Geschwindigkeit	0,14 ± 0,06	0,24 ± 0,08 *
Geschwindigkeitsinversionen	8,4 ± 7,7	8,2 ± 5,0
Mittlere Schreibgeschwindigkeit (mm/s)	31,3 ± 24,7	27,8 ± 24,6 *
Mittlerer Schreibdruck (N)	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,6

* p<0,05 (t-Test für verbundene Stichproben)

VK = Variationskoeffizient; MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; „Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

Die Zeichenbewegungen der Patienten wurde durch die 5 Hz-rTMS beeinträchtigt. Günstige Effekte waren nicht nachweisbar.

Die 5 Hz-rTMS mit einer Stimulationsintensität von 90 % der motorischen Schwelle in Ruhe erwies sich bei allen Patienten als eine überschwellige rTMS während des Schreibens mit wiederholten TMS-induzierten Muskelzuckungen in der rechten Hand.

Die Variationskoeffizienten von Geschwindigkeitsmaximum pro Auf- und Abstrichphase, durchschnittlicher Strokellänge und –dauer nahmen im Vergleich von Verum- zu Placebostimulation unter Verumstimulation signifikant auf nahezu das Zweifache des Ausgangswertes zu (Tabelle 3). Dies ist als Ausdruck einer Störung des gleichförmigen Bewegungsablaufes durch die rTMS zu werten mit einer Beeinträchtigung der Wiederholungsgenauigkeit konsekutiver Schreibbewegungen.

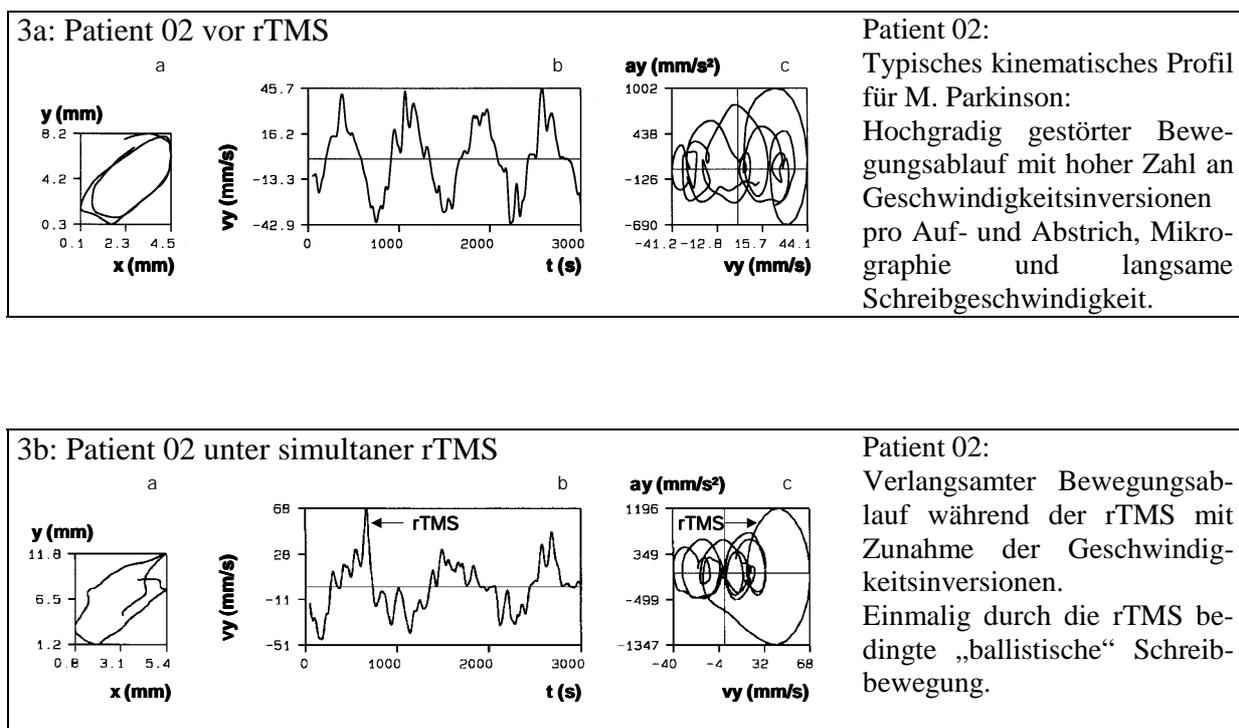
Wenngleich die Schreibbewegung der Patientengruppe schon insgesamt langsamer als die der Vergleichsgruppe war, führte die simultane rTMS zu einer weiteren Verlangsamung der Zeichenbewegungen: die durchschnittliche Geschwindigkeit sank von 31,3 ± 24,7 mm/s unter Placebo-

stimulation auf $27,8 \pm 24,6$ mm/s unter Verumstimulation ($p < 0,05$). Die Dauer der einzelnen Auf- und Abstriche, d.h. die Zeit, die benötigt wurde, um einen Halbkreis zu zeichnen, blieb allerdings durch die Stimulation unbeeinflusst.

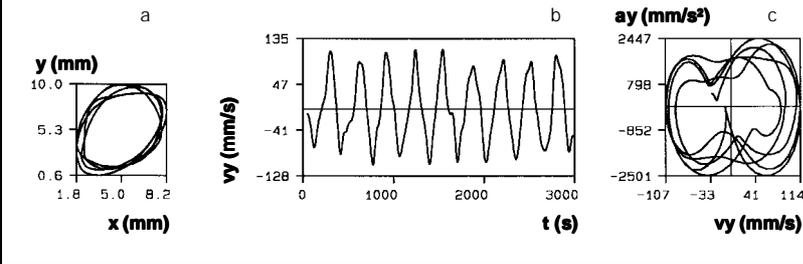
Auf die vorbestehende Störung des Automatisierungsgrades der Schreibbewegungen (belegt durch eine hohe Anzahl an NIV) hatte die Stimulation keine signifikanten Auswirkungen.

Ferner konnte unter Stimulation keine Veränderung bezüglich der Durchschnittswerte von Kreisdurchmesser, Geschwindigkeitsmaximum pro Auf- und Abstrich sowie Schreibdruck beobachtet werden (Tabelle 3).

Abbildung 13: Kinematische Profile des Kreise Zeichnens vor rTMS und unter simultaner 5Hz-rTMS von drei Patienten mit M. Parkinson

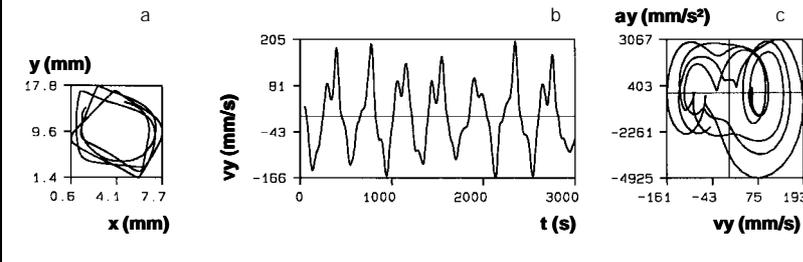


3c: Patient 04 vor rTMS



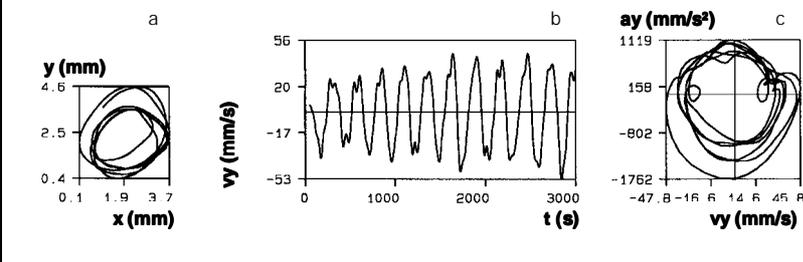
Patient 04:
Wenig gestörtes Bewegungsprofil mit gut automatisierten Bewegungen.

3d: Patient 04 unter simultaner rTMS



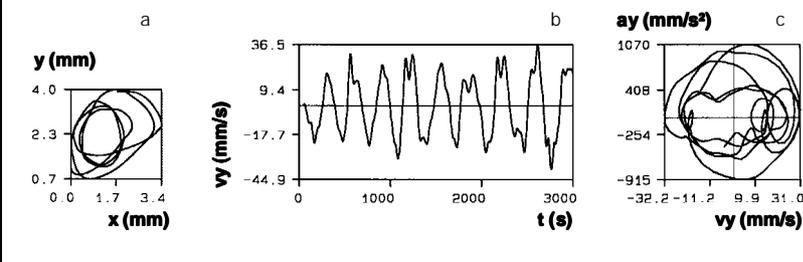
Patient 04:
Störung durch Stimulation, in der EMG-Ableitung vereinzelt MEP's. Störung des Schreibablaufes durch einzelne rTMS-induzierte Muskelzuckungen mit „eckigen“ Zeichenbewegungen.

3e: Patient 07 vor rTMS



Patient 07:
Wenig gestörtes Schreibprofil, relativ guter Automatisierungsgrad, jedoch deutliche Mikrographie und verlangsamte Schreibgeschwindigkeit.

3f: Patient 07 unter simultaner rTMS



Patient 07:
Unter Stimulation Abnahme von Schreibgeschwindigkeit, Frequenz der Auf- und Abstriche und Wiederholgenauigkeit.

- (a) Zeichenspur
 - (b) Vertikales Geschwindigkeitsprofil
 - (c) Phasendiagramm
- vy= Schreibgeschwindigkeit; ay= Beschleunigung; t= Zeit

3.1.3 Zeichenbewegung bei gesunden Probanden unter simultaner rTMS

Auch der Bewegungsablauf des Vergleichskollektivs wurde durch die Stimulation gestört. Der Effekt war hier deutlicher ausgeprägt, da die Ausgangsperformance wesentlich besser war im Vergleich zu den Patienten.

Die Zeichenbewegung wurde unter rTMS deutlich langsamer, was sich an einer signifikanten Abnahme der durchschnittlichen Schreibgeschwindigkeit (Placebostimulation $88,2 \pm 32,8$ mm/s versus Verumstimulation $74,5 \pm 31,8$ mm/s, $p < 0,05$) sowie einer signifikanten Zunahme der durchschnittlichen Dauer der Auf- und Abstrichphase ablesen läßt (Placebostimulation 170 ± 42 ms versus Verumstimulation 212 ± 88 ms, $p < 0,05$).

Der hohe Automatisierungsgrad der Schreibbewegung der gesunden Probanden wurde durch die Stimulation beeinträchtigt, die Zahl der Geschwindigkeitsinversionen pro Auf- und Abstrich stieg von $1,8 \pm 1,9$ auf $2,9 \pm 1,9$ ($p < 0,05$). Die Zunahme der NIV spiegelt hier auch Geschwindigkeitswechsel wider, die durch rTMS-induzierte Muskelzuckungen hervorgerufen wurden.

In Übereinstimmung mit Ergebnissen der Patientengruppe verdoppelten sich nahezu die Variationskoeffizienten von Geschwindigkeitsmaximum pro Auf- und Abstrich, durchschnittlicher Länge und Dauer der Auf- und Abstrichphase unter Verumstimulation (siehe Tabelle 4, $p < 0,05$), als Zeichen einer deutlichen Abnahme gleichförmiger Bewegungsdurchführung. Wie bei der Parkinson-Gruppe hatte die rTMS keinen signifikanten Einfluß auf den durchschnittlichen Kreisdurchmesser, das Geschwindigkeitsmaximum pro Auf- und Abstrich und den Schreibdruck.

Tabelle 4: Kinematische Kennwerte des Normalkollektivs

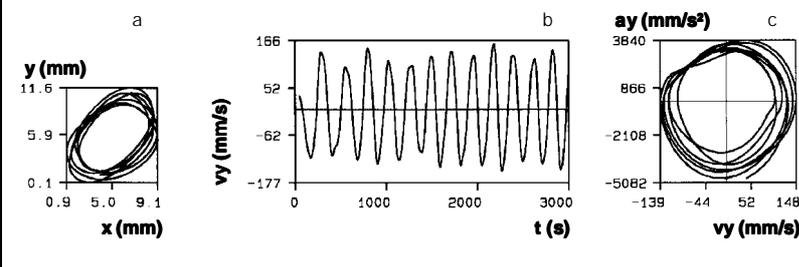
Kinematische Kennwerte bezogen auf Auf- und Abstrichphase	Normalkollektiv (n = 9)	
	Placebostimulation MW \pm SW	Verumstimulation MW \pm SW
Mittlere Stroke-Länge (mm)	10,2 \pm 4,0	10,3 \pm 4,5
Mittlere Stroke-Dauer (ms)	170 \pm 42	212 \pm 88 *
Max Geschwindigkeit (mm/s)	102 \pm 39	96 \pm 39
VK der Stroke-Länge	0,07 \pm 0,02	0,13 \pm 0,08 *
VK der Stroke-Dauer	0,08 \pm 0,03	0,15 \pm 0,08 *
VK der max. Geschwindigkeit	0,11 \pm 0,03	0,21 \pm 0,08 *
Geschwindigkeitsinversionen	1,8 \pm 1,9	2,9 \pm 1,9 *
Mittlere Schreibgeschwindigkeit (mm/s)	88,2 \pm 32,8	74,5 \pm 31,8 *
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,7 \pm 0,8	2,8 \pm 0,7

* $p < 0,05$ (t-Test für verbundene Stichproben)

VK = Variationskoeffizient; MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; „Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

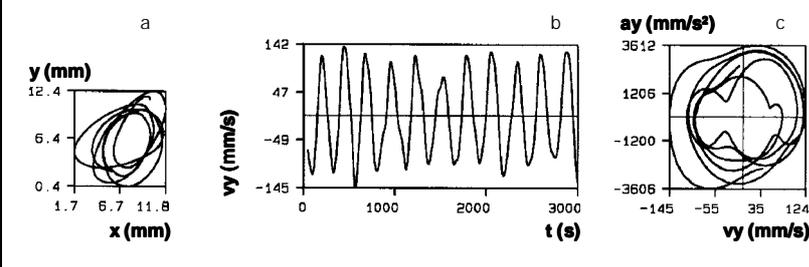
Abbildung 14: Kinematisches Profil des Kreisezeichnens vor rTMS und unter simultaner 5Hz-rTMS bei zwei gesunden Probanden

4a: Proband 01 vor rTMS



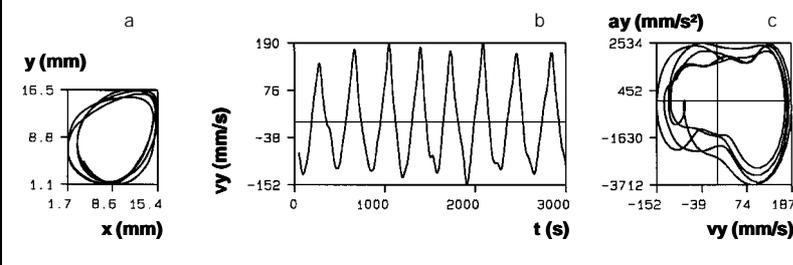
Proband 01:
Vollständig automatisierte Bewegung mit eingipfligem Geschwindigkeitsprofil und hoher Wiederholgenauigkeit im Phasendiagramm.

4b: Proband 01 unter simultaner rTMS



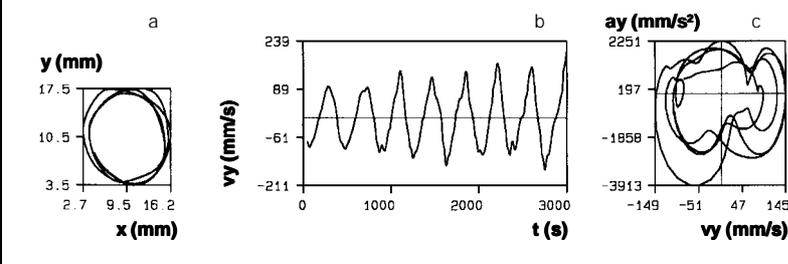
Proband 01:
Unter Stimulation Abnahme der Wiederholgenauigkeit und Zunahme der Geschwindigkeitsinversionen / Auf- und Abstrich.

4c: Proband 02 vor rTMS



Proband 02:
durchschnittliche Performance, guter Automatisierungsgrad.

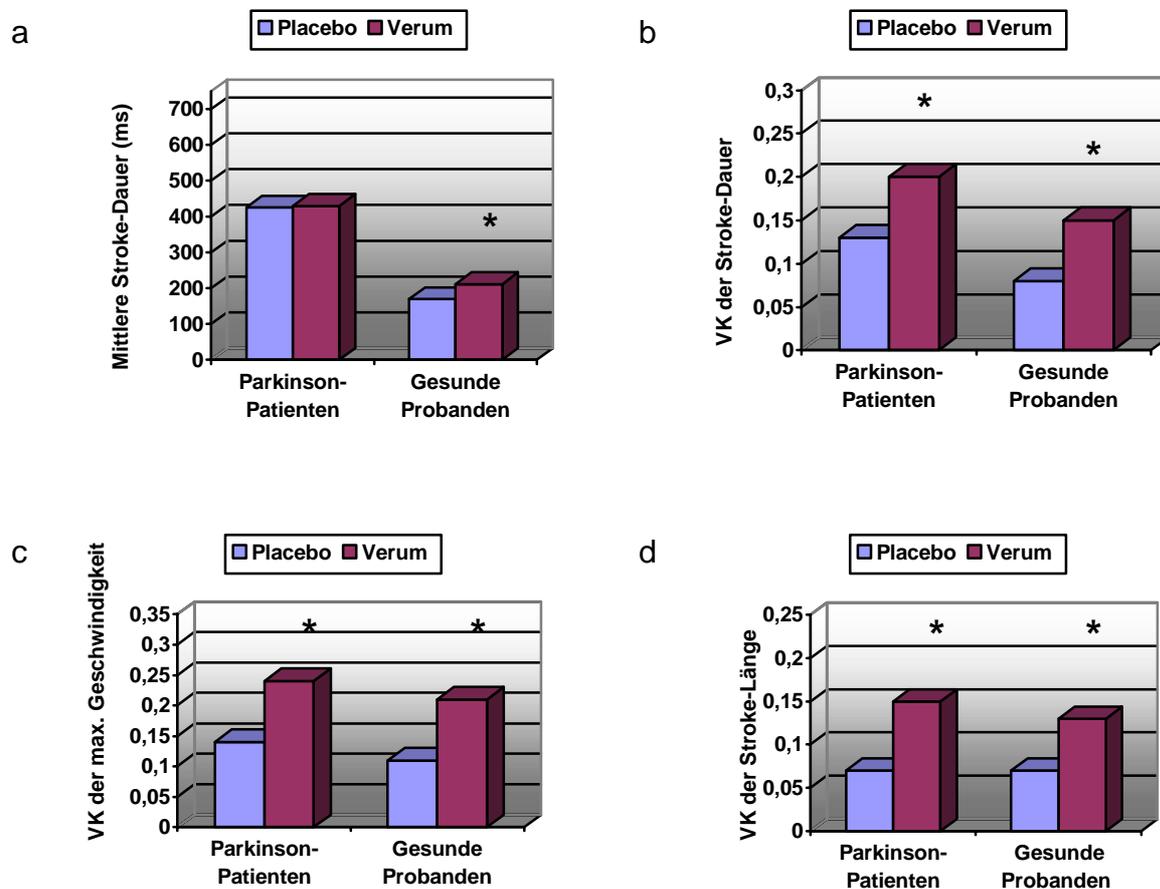
4d: Proband 02 unter simultaner rTMS



Proband 02:
Unter Stimulation Abnahme des Automatisierungsgrades, Zunahme an Geschwindigkeitsinversionen, Abnahme von Frequenz der Auf- und Abstrichphasen und Wiederholgenauigkeit.

- (a) Zeichenspur
 - (b) Vertikales Geschwindigkeitsprofil
 - (c) Phasendiagramm
- vy= Schreibgeschwindigkeit; ay= Beschleunigung; t= Zeit

Abbildung 15: Graphische Darstellung der kinematischen Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson und der gesunden Probanden unter Placebo- und Verumstimulation



Placebo = Placebostimulation; Verum = Verumstimulation; VK = Variationskoeffizient;

„Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

* : Signifikanzniveau $p < 0,05$

Die kinematischen Parameter beziehen sich auf die Auf- und Abstrichphasen der Schreibbewegung.

(a): unter Verumstimulation signifikante Zunahme der mittleren Dauer der Auf- und Abstrichphase in der Gruppe der gesunden Probanden.

(b), (c), (d): unter Verumstimulation signifikante Zunahme der Variationskoeffizienten von Dauer und Länge der Auf- und Abstriche sowie max. Geschwindigkeit in der Gruppe der Patienten sowie der gesunden Probanden als Zeichen der Abnahme gleichförmiger Bewegungsmuster.

3.1.4 Zeichenbewegung der Patienten und gesunden Probanden unmittelbar vor und nach der simultan durchgeführten rTMS

Es wurden einzelne Schriftparameter unmittelbar vor und nach Stimulation (entsprechend Block A und B im Versuchsaufbau) bei Patientengruppe und Normalkollektiv verglichen (Tabelle 5).

Die Schreibgeschwindigkeit nahm in der Patientengruppe tendenziell zu von 32 ± 25 mm/s auf 37 ± 37 mm/s. In der Gruppe der gesunden Probanden zeigte sich hingegen andeutungsweise eine Verlangsamung der Geschwindigkeit von 95 ± 37 mm/s auf 83 ± 28 mm/s. Diese Unterschiede der Schriftgeschwindigkeit waren jedoch weder bei den Patienten noch bei den gesunden Probanden signifikant.

Der Automatisierungsgrad, charakterisiert durch die Geschwindigkeitsinversionen, blieb in beiden Gruppen unbeeinflusst.

Zudem war in beiden Gruppen keine signifikante Änderung der mittleren Schriftgröße, der mittleren Dauer der Auf- und Abstriche, dem vertikalen Schreibdruck sowie der mittleren Schreibgeschwindigkeit abzulesen. Eine Übersicht der Daten findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Kinematische Kennwerte unmittelbar vor und nach Stimulation

Kinematische Kennwerte bezogen auf Auf- und Abstrichphase	Parkinson-Patienten (n = 9)	
	Vorher MW \pm SW	Nachher MW \pm SW
Mittlere Stroke-Länge (mm)	6,79 \pm 3,08	7,21 \pm 4,22
Mittlere Stroke-Dauer (ms)	401 \pm 253	411 \pm 280
Geschwindigkeitsinversionen	7,85 \pm 5,91	8,23 \pm 7,09
Mittlere Schreibgeschwindigkeit (mm/s)	32 \pm 25	37 \pm 37
Mittlerer Schreibdruck (N)	1,70 \pm 0,49	1,87 \pm 0,57

Kinematische Kennwerte bezogen auf Auf- und Abstrichphase	Normalkollektiv (n = 9)	
	Vorher MW \pm SW	Nachher MW \pm SW
Mittlere Stroke-Länge (mm)	10,17 \pm 3,22	9,40 \pm 2,84
Mittlere Stroke-Dauer (ms)	152 \pm 30	160 \pm 27
Geschwindigkeitsinversionen	1,46 \pm 0,52	1,62 \pm 0,62
Mittlere Schreibgeschwindigkeit (mm/s)	95 \pm 37	83 \pm 28
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,74 \pm 0,59	2,77 \pm 0,71

MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; „Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

3.2 Experiment 2: Überdauernde Effekte der rTMS auf das Zeichnen übereinanderliegender Kreise

Im zweiten Teil der Studie wurden ausschließlich die überdauernden Effekte einer 5 Hz rTMS auf das Zeichnen von Kreisen untersucht. Verglichen wurden die Schriftparameter unmittelbar vor und 45 Minuten nach Verum- sowie Placebostimulation.

3.2.1 Zeichenbewegung der Patienten und gesunden Probanden vor rTMS

Wie in Experiment 1 unter 3.1.1. bestätigte sich auch in diesen Versuchen die Schreibstörung der Patienten mit M. Parkinson.

Die mittlere Schreibgeschwindigkeit der Patienten war mit $19,7 \pm 12,3$ bzw. $23,9 \pm 15$ mm/s als Ausgangswert vor Placebo- bzw. Verum-Stimulation deutlich gegenüber der Schreibgeschwindigkeit der gesunden Probanden mit $62,1 \pm 19,8$ mm/s verlangsamt. Ebenso lag die mittlere Frequenz der gezeichneten Auf- und Abstriche bei den Patienten mit $1,5 \pm 1,0$ bzw. $1,6 \pm 0,9$ Hz deutlich unter derjenigen des Normalkollektivs mit $3,4 \pm 0,6$ Hz.

Entsprechend war der Automatisierungsgrad der Schrift der Patienten deutlich herabgesetzt mit einer Anzahl an Geschwindigkeitsinversionen pro Auf- und Abstrich von $10,1 \pm 5,2$ bzw. $9 \pm 5,8$ gegenüber $1,8 \pm 0,8$ im Normalkollektiv.

Der vertikale Schreibdruck war auch in diesem Experiment in der Patientengruppe mit $1,9 \pm 0,6$ bzw. $2,0 \pm 0,7$ N tendenziell vermindert gegenüber der Vergleichsgruppe mit $2,5 \pm 1,0$ N.

3.2.2 Überdauernde Effekte auf die Zeichenbewegung bei gesunden Probanden

Im Gegensatz zur simultanen rTMS (Experiment 1) hatten 2250 Reize einer 5 Hz-rTMS des linken primärmotorischen Handareals auf die Zeichenbewegungen keinen beeinträchtigenden Effekt (Tabelle 6).

Die mittlere Länge der Auf- und Abstriche blieb mit $6,0 \pm 1,2$ mm vor rTMS und $6,4 \pm 1,5$ mm nach rTMS konstant, ebenso wie die maximale Geschwindigkeit pro Auf- und Abstrichphase mit 68 ± 18 mm/s vor bzw. 69 ± 22 mm/s nach Stimulation. Auch die Variationskoeffizienten von Länge und maximaler Geschwindigkeit änderten sich nicht.

Die Dauer der Auf- und Abstrichphasen nahm von 155 ± 32 ms vor rTMS auf 146 ± 25 ms nach rTMS tendenziell ab. Dazu passend stieg die mittlere Schreibgeschwindigkeit von $62,1 \pm 19,8$

mm/s auf $69,2 \pm 26,5$ mm/s leicht an, ein Unterschied, der jedoch noch nicht als signifikant gewertet werden konnte.

Der Variationskoeffizient der Dauer der Auf- und Abstrichphasen zeigte eine signifikante Abnahme ($0,10 \pm 0,05$ vor rTMS versus $0,07 \pm 0,03$ nach rTMS; t-Test: $p=0,03$), was einen gleichförmigeren Bewegungsablauf nach Verumstimulation belegte.

Am vertikalen Schreibdruck wurde kein signifikanter überdauernder Effekt abgelesen. Die Stimulation hatte keinen Einfluß auf die Frequenz ($3,4 \pm 0,6$ Hz vor rTMS versus $3,8 \pm 0,5$ Hz nach rTMS) und die Geschwindigkeitsinversionen der Auf- und Abstriche ($1,8 \pm 0,8$ vor rTMS versus $1,9 \pm 0,7$ nach rTMS). Der zeitliche Abstand der Geschwindigkeitsgipfel während der Auf- und Abstrichphasen bezogen auf die Gesamtdauer des Auf- oder Abstrichs veränderte sich nicht ($52 \pm 9,9$ % vor rTMS; $55 \pm 6,9$ % nach rTMS).

Tabelle 6: Kinematische Kennwerte des Normalkollektivs vor und 45 min nach Verumstimulation

Kinematische Kennwerte bezogen auf Auf- und Abstrichphase	Normalkollektiv (n = 7)	
	Verumstimulation	
	Vorher MW \pm SW	Nachher MW \pm SW
Mittlere Stroke-Länge (mm)	6,0 \pm 1,2	6,4 \pm 1,5
Mittlere Stroke-Dauer (ms)	155 \pm 32	146 \pm 25
Max Geschwindigkeit (mm/s)	68 \pm 18	69 \pm 22
VK der Stroke-Länge	0,17 \pm 0,02	0,17 \pm 0,03
VK der Stroke-Dauer	0,10 \pm 0,05	0,07 \pm 0,03*
VK der max. Geschwindigkeit	0,13 \pm 0,05	0,12 \pm 0,04
Geschwindigkeitsinversionen	1,8 \pm 0,8	1,9 \pm 0,7
Mittlere Schreibgeschwindigkeit (mm/s)	62,1 \pm 19,8	69,2 \pm 26,5
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,5 \pm 1,0	2,5 \pm 0,9
Abstand der Geschwindigkeitsgipfel vom Strokeanfang (%)	52 \pm 9,9	55 \pm 6,9

* $p < 0,05$ (post-hoc t-Test für verbundene Stichproben)

VK = Variationskoeffizient; MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; „Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

3.2.3 Überdauernde Effekte auf die Zeichenbewegung bei Patienten mit M. Parkinson

Die kinematischen Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson zeigten eine die Stimulation überdauernde Beeinflussung durch die Verumstimulation mit einer Frequenz von 5 Hz. 45 Minuten nach Stimulation ließ sich ein positiver Effekt der rTMS auf das Schreibprofil der Patienten nachweisen (Tabelle 7, Abbildung 16).

Tabelle 7: Kinematische Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson vor und 45 min nach Verumstimulation

Kinematische Kennwerte bezogen auf Auf- und Abstrichphase	Parkinson-Patienten (n = 10)	
	Verumstimulation	
	Vorher MW ± SW	Nachher MW ± SW
Mittlere Stroke-Länge (mm)	6,6 ± 4,8	6,3 ± 3,5
Mittlere Stroke-Dauer (ms)	411 ± 221	365 ± 213
Max Geschwindigkeit (mm/s)	33,8 ± 16,8	39,6 ± 22,2
CV der Stroke-Länge	0,09 ± 0,12	0,10 ± 0,12
CV der Stroke-Dauer	0,14 ± 0,05	0,13 ± 0,06
CV der max. Geschwindigkeit	0,17 ± 0,07	0,16 ± 0,09
Geschwindigkeitsinversionen	9,0 ± 5,8	7,2 ± 5,5*
Mittlere Schreibgeschwindigkeit (mm/s)	23,9 ± 15	30,3 ± 20,7*
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,0 ± 0,7	2,0 ± 0,7
Mittlere Stroke-Frequenz (Hz)	1,6 ± 0,9	1,8 ± 0,9*
Abstand der Geschwindigkeitsgipfel vom Strokeanfang (%)	49,2 ± 8,3	50,6 ± 8,1

* p<0,05 (post-hoc t-Test für verbundene Stichproben)

VK = Variationskoeffizient; MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; „Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

Bei der mittleren Schreibgeschwindigkeit konnte ein signifikanter Anstieg um 27 % von 23,9 ± 15 mm/s vor rTMS auf 30,3 ± 20,7 mm/s 45 min nach rTMS beobachtet werden (ANOVA: p=0,012, F-Wert=5,496; post-hoc t-Test: p=0,04). In Konkordanz zu einem schnelleren Bewegungsablauf erhöhte sich die Frequenz der Auf- und Abstrichphasen signifikant von 1,6 ± 0,9 Hz

vor rTMS auf $1,8 \pm 0,9$ Hz nach rTMS (ANOVA: $p=0,02$, F-Wert= 3,948; post-hoc t-Test: $p=0,02$).

Die Geschwindigkeitsinversionen der Auf- und Abstrichphasen nahmen um 20 % ab von $9,0 \pm 5,8$ auf $7,2 \pm 5,5$ nach Stimulation (ANOVA: $p=0,009$, F-Wert=4,801; post-hoc t-Test: $p=0,03$).

Die mittlere Dauer der Auf- und Abstriche sank unter Verum-Bedingung von 411 ± 221 ms vor rTMS auf 365 ± 213 ms nach rTMS. Diese Abnahme zeigte nach der ANOVA-Varianzanalyse einen signifikanten Unterschied ($p=0,018$, F-Wert=4,259), nach dem post-hoc t-Test für verbundene Stichproben ergibt sich jedoch nur ein statistischer Trend bezüglich einer Abnahme der mittleren Dauer nach Stimulation ($p=0,08$). Der Variationskoeffizient der Dauer der Auf- und Abstriche blieb unverändert.

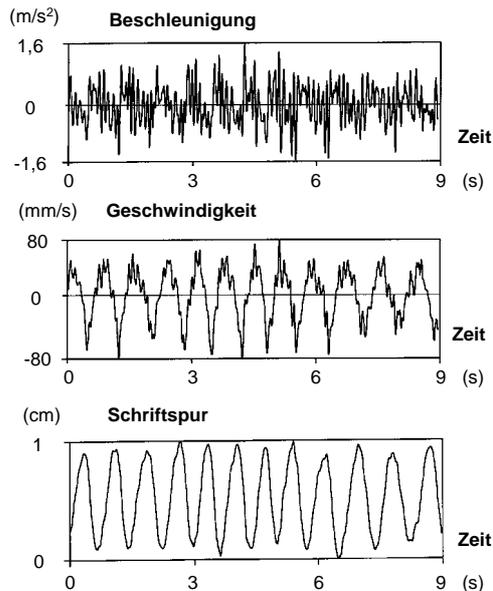
Die rTMS hatte keinen Einfluß auf die durchschnittliche Länge und die maximale Geschwindigkeit der Auf- und Abstrichphasen sowie die dazugehörigen Variationskoeffizienten.

Der vertikale Schreibdruck blieb konstant $2,0 \pm 0,7$ N vor und nach Stimulation.

Auch auf den relativen zeitlichen Abstand der Geschwindigkeitsgipfel während einer Auf- und Abstrichphase bezogen auf die Gesamtdauer des Auf- und Abstrichs (gemessen in %) hatte die Stimulation keine Auswirkungen ($49,2 \pm 8,3$ % vor rTMS versus $50,6 \pm 8,1$ % nach rTMS).

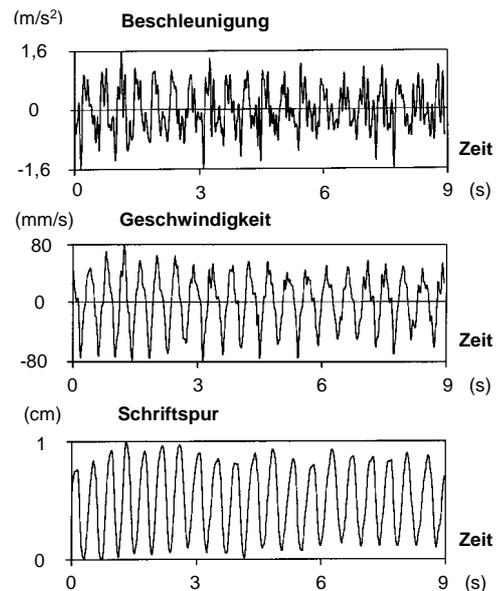
Abbildung 16: Kinematische Profile des Kreisezeichnens vor und 45 min nach 5 Hz-rTMS (Verum-Bedingung) bei einem Patienten mit M. Parkinson

Kinematische Analyse der Schreibbewegungen vor rTMS



Patient 03 vor 5 Hz-rTMS:
Typisches kinematisches Profil für M. Parkinson mit langsamer Schreibgeschwindigkeit und niedriger Frequenz der Auf- und Abstriche sowie hoher Zahl an Geschwindigkeitsinversionen pro Strich.

Kinematische Analyse der Schreibbewegungen nach 5Hz- rTMS



Patient 03 nach 5 Hz-rTMS des linken primärmotorischen Handareals (Verum-Bedingung):
45 Minuten nach Stimulation schnellerer und flüssigerer Bewegungsablauf mit Zunahme von Frequenz der Auf- und Abstrichphasen sowie Anstieg der mittleren Schreibgeschwindigkeit, geglättetes Geschwindigkeitsprofil mit Abnahme der Geschwindigkeitsinversionen pro Auf- und Abstrichphase.

45 Minuten nach der Placebostimulation zeigte sich eine geringgradige Abnahme der Variabilität der maximalen Geschwindigkeiten von $0,23 \pm 0,06$ vor rTMS auf $0,20 \pm 0,06$ nach rTMS (ANOVA: $p=0,001$, F-Wert=7,507, post-hoc t-Test: $p=0,05$) (Tabelle 8).

Die übrigen kinematischen Kennwerte wurden durch die Placebostimulation nicht beeinflusst.

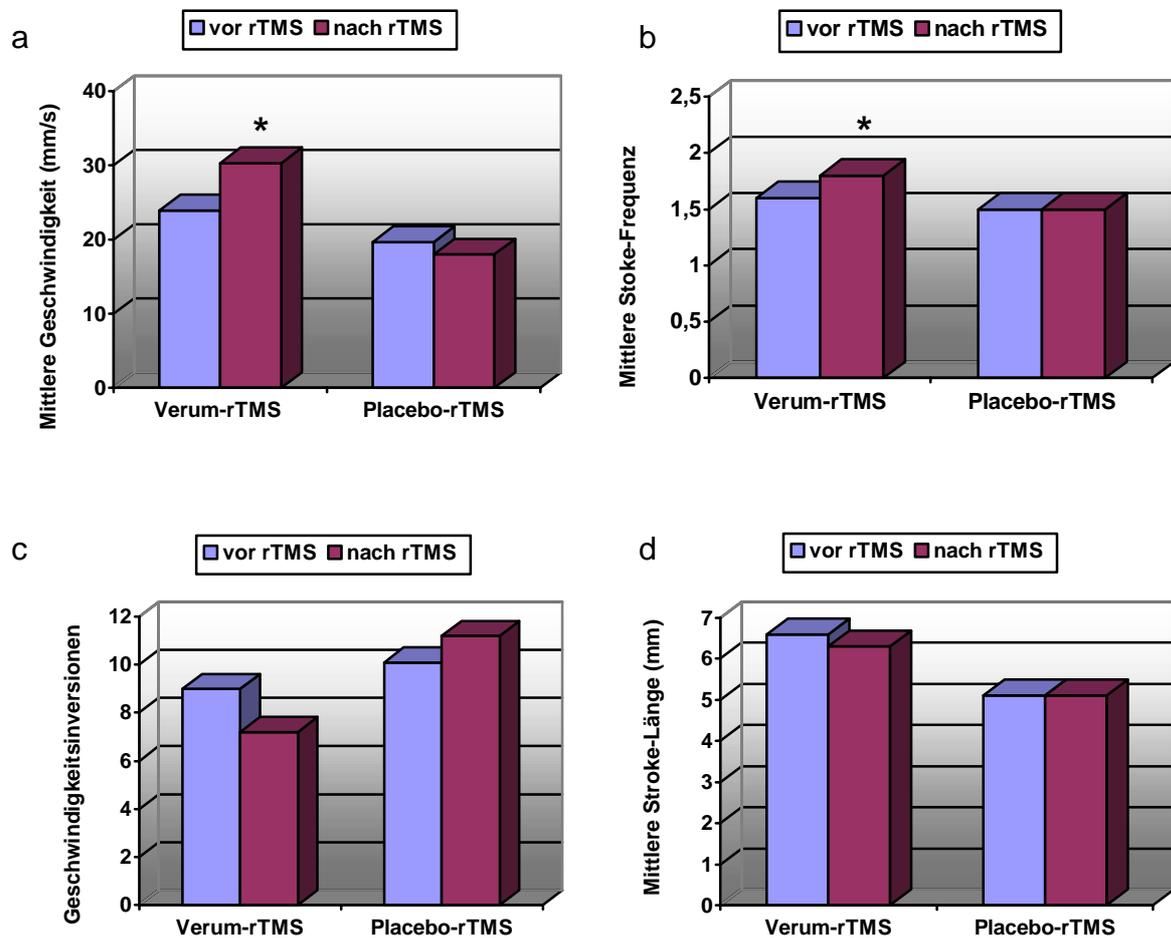
Tabelle 8: Kinematische Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson vor und 45 min nach Placebostimulation

Kinematische Kennwerte bezogen auf Auf- und Abstrichphase	Parkinson-Patienten (n = 10)	
	Placebostimulation	
	Vorher MW ± SW	Nachher MW ± SW
Mittlere Stroke-Länge (mm)	5,1 ± 2,3	5,1 ± 2,2
Mittlere Stroke-Dauer (ms)	499 ± 218	534 ± 231
Max Geschwindigkeit (mm/s)	33,4 ± 12,4	32,0 ± 10,3
VK der Stroke-Länge	0,18 ± 0,08	0,18 ± 0,10
VK der Stroke-Dauer	0,13 ± 0,1	0,12 ± 0,08
VK der max. Geschwindigkeit	0,23 ± 0,06	0,20 ± 0,06*
Geschwindigkeitsinversionen	10,1 ± 5,2	11,2 ± 5,3
Mittlere Schreibgeschwindigkeit (mm/s)	19,7 ± 12,3	18,0 ± 8,0
Mittlerer Schreibdruck (N)	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,6
Mittlere Stroke-Frequenz (Hz)	1,5 ± 1,0	1,5 ± 1,1
Abstand der Geschwindigkeitsgipfel vom Strokeanfang (%)	47,9 ± 7,3	51,5 ± 10,7

* p<0,05 (Student t-Test für verbundene Stichproben)

VK = Variationskoeffizient; MW = Mittelwert; SW = Standardabweichung; „Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

Abbildung 17: Graphische Darstellung der kinematischen Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson vor und 45 min nach Verum- und Placebostimulation



Verum rTMS= Verumstimulation; Placebo-rTMS= Placebostimulation; „Stroke“ = Auf- und Abstrichphase

* : Signifikanzniveau $p < 0,05$

Die kinematischen Parameter beziehen sich auf die Auf- und Abstrichphasen der Schreibbewegung.

(a), (b): nach Verumstimulation zeigt sich eine signifikante Zunahme der mittleren Schreibgeschwindigkeit und Frequenz der Auf- und Abstriche als Ausdruck eines schnelleren Bewegungsablaufes.

(c): nach Verumstimulation signifikante Abnahme der Geschwindigkeitsinversionen pro Auf- und Abstrichphase als Beleg für eine Zunahme des Automatisierungsgrades der Zeichenbewegungen.

(d): die mittlere Länge der Auf- und Abstrichphasen bleibt von der Stimulation unbeeinflusst.

4 DISKUSSION

4.1 Kinematik der Zeichenbewegung von Patienten mit M. Parkinson

Die Bewegungsanalyse der in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit M. Parkinson replizierte die in der Einleitung (Kapitel 1.3.2) beschriebenen kinematischen Auffälligkeiten repetitiver Zeichenbewegungen bei M. Parkinson (Eichhorn et al. 1996; Teulings et al. 1991; Contreras-Vidal et al. 1995):

Im Vergleich mit den gesunden Probanden zeigten die Patienten nach Absetzen der dopaminergen Medikation eine reduzierte Zeichengeschwindigkeit einhergehend mit einem deutlich herabgesetzten Automatisierungsgrad gemessen an einer hohen Zahl an Geschwindigkeitsinversionen pro Auf- und Abstrich (s.u.). Ferner war in der Patientengruppe der Durchmesser der zu zeichnenden Kreise signifikant im Sinne einer Mikrographie verringert und die Wiederholgenauigkeit konsekutiver Auf- und Abbewegungen herabgesetzt.

Das Bewegungsprofil von repetitiven Zeichenbewegungen und Schreibbewegungen ist sich sehr ähnlich, wenn auch nicht identisch. Beide Bewegungstypen sind vollautomatisierte sequentielle Bewegungen mit hoher Wiederholgenauigkeit. Allerdings sind die Geschwindigkeiten während des Kreisezeichnens höher als während des Schreibens wegen des stereotypen Bewegungsablaufs: Deshalb ist das Kreisezeichnen eine sehr sensitive Methode zur Erfassung einer geringgradigen Bradykinese.

Die beobachteten Störungen der Bewegungsabfolge während des Zeichnens lassen sich auf dem Boden gängiger Modelle zur Pathogenese des M. Parkinson wie folgt erklären:

Die Bradykinese ist im Schriftbild bei Ausführung von Bewegungssequenzen wie beispielsweise dem Schreiben von Sätzen oder längerdauernden Zeichenbewegungen deutlicher erkennbar als bei einer Einzelbewegung (Benecke et al. 1987). Dies wird darauf zurückgeführt, daß Patienten mit M. Parkinson Schwierigkeiten haben, innerhalb eines motorischen Gesamtkonzeptes von einem motorischen Programm zum anderen zu wechseln (Benecke et al. 1987; Weiss et al. 1997). Zusätzlich ist die Latenz zur Bewegungsinitiierung einzelner Bewegungen in einer Bewegungssequenz länger als im Normalkollektiv (Benecke et al. 1987; Weiss et al. 1997; Berardelli et al. 1986). Dennoch sind die Patienten in der Lage, die erste Bewegung gemäß den Genauigkeitsanforderungen der nachfolgenden Bewegung zu modifizieren, was darauf schließen läßt, daß die Planung einer motorischen Programmabfolge prinzipiell intakt ist (Weiss et al. 1997). Patienten mit M.

Parkinson haben Schwierigkeiten in der Feinregulierung des Kraftaufwandes während der Bewegungsausführung (Kunesch et al. 1995; Siebner et al. 1999a). Bei der Ausführung einzelner ballistischer Bewegungen unterschätzen die Patienten in der Regel die erforderliche Bewegungsamplitude bzw. das Kraftmaß und müssen folglich immer wieder nachkorrigieren (Berardelli et al. 1996). Ein fortschreitendes Defizit dieser Kraftregulierung während der Ausführung einer Bewegungsabfolge erklärt die stufenweise Abnahme der Schriftgröße respektive des Kreisdurchmessers sowie die Herabsetzung von Automatisierungsgrad und Wiederholgenauigkeit während der Ausübung sequentieller Schreib- bzw. Zeichenbewegungen. Unter Berücksichtigung der Neuroanatomie des M. Parkinson ist die Dysfunktion in der feinmotorischen Kontrolle der Hand am ehesten durch eine Störung funktioneller motorischer Schleifen in den Basalganglien mit konsekutiver Hemmung des Thalamus und einen reduzierten thalamocorticalen „Output“ zu erklären (siehe Abbildung 3, Kapitel 1.2.2) (Contreras-Vidal et al. 1995) .

4.2 Akute Effekte der rTMS während des Kreisezeichnens

Mit Hilfe der computer-unterstützten Bewegungsanalyse konnte kein positiver Effekt auf die Ausführung von flüssigen Schreibeübungen während einer kontinuierlichen 5 Hz-rTMS des kontralateralen primärmotorischen Handareals nachgewiesen werden.

Es kam im Gegenteil sowohl in der Gruppe der Patienten mit M. Parkinson wie auch der gesunden Probanden zu einer Verschlechterung der Schreibleistung. Insbesondere fand sich in der Patienten-Gruppe eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Zeichengeschwindigkeit sowie eine Zunahme der Variationskoeffizienten von Geschwindigkeitsmaximum pro Auf- und Abstrich, durchschnittlicher Länge und Dauer der Auf- und Abstrichphasen. Im Vergleichskollektiv nahm die mittlere Zeichengeschwindigkeit ebenfalls ab, gleichzeitig verlängerte sich die mittlere Strokedauer. Auch hier war eine Zunahme der Variationskoeffizienten von Geschwindigkeitsmaximum pro Auf- und Abstrich, durchschnittlicher Strokelänge und –dauer zu beobachten. Diese Ergebnisse sind Ausdruck einer Verlangsamung der Bewegungsausführung und einer Abnahme der Wiederholgenauigkeit unter simultaner 5 Hz-rTMS des kontralateralen primärmotorischen Handareals.

Vergleichbare Studien wurden am National Institute of Health in Bethesda (Maryland, USA) von Pascual-Leone et al. (1994a) und Ghabra et al. (1999) durchgeführt. In diesen Studien wurden sequentielle Handbewegungen anhand eines Steckbrett-Tests bei einer Gruppe von Patienten mit M. Parkinson sowie gesunden Probanden unter simultaner 5Hz rTMS des kontralateralen motorischen Handareals untersucht.

Pascual-Leone (1994a) konnte in einer Untersuchungsreihe an sechs Patienten mit M. Parkinson einen positiven Effekt auf die Bewegungszeit nachweisen, diese Untersuchungsergebnisse konnten in der Versuchsreihe von Ghabra et al. (1999) nicht reproduziert werden.

Dieser auffällige Widerspruch ist am ehesten durch Unterschiede in der tatsächlich verwendeten Stimulationsintensität zu erklären, die den beiden Versuchsreihen zugrunde lag. In dem Experiment von Pascual-Leone (1994a) lag die Intensität der rTMS lediglich 10 % unter der motorischen Ruheschwelle: d.h. es ist anzunehmen, daß die Stimulationsintensität in bezug auf die aktive Schwelle während Bewegungsausführung aufgrund der niedrigeren aktiven motorischen Schwelle zumindest gelegentlich „überschwellig“ war.

Unter Verwendung der gleichen Stimulationsintensität (90 % der motorischen Ruheschwelle) ließen sich auch in den parallelen EMG-Aufzeichnungen unserer eigenen Experimente vereinzelte MEP als Ausdruck einer Muskelkontraktion durch eine „überschwellige“ Magnetstimulation nachweisen. Deshalb ist anzunehmen, daß durch Induktion von Muskelkontraktionen das kine-

matische Profil ballistischer Bewegungen beispielsweise im Sinne einer vermeintlich „therapeutischen“ Verkürzung der Bewegungszeit beeinflusst wurde. Ghabra et al. (1999) hingegen reduzierten die Stimulationsintensität solange, bis keine offensichtlichen Muskelkontraktionen induziert wurden, entsprechend einer Stimulationsintensität von 75 bis 85% der motorischen Ruheschwelle. Unter rTMS mit dieser reduzierten Stimulationsintensität ließ sich nun aber kein signifikanter Effekt mehr nachweisen. Der Vergleich dieser Studien legt nahe, daß Pascual-Leone mit einer teilweise „überschwelligen“ Reizung des motorischen Cortex keinen wirklich therapeutischen Effekt erzielt hat, sondern die kinematischen Effekte auf die rTMS-induzierten Muskelzuckungen zurückzuführen sind.

Wie läßt sich nun aber die Diskrepanz bezüglich des Effektes der rTMS auf die Performance der motorischen Aufgaben in den Untersuchungen von Pascual-Leone (1994a) und der vorliegenden Studie erklären, zumal die Stimulationsintensität in beiden Studien mit 90 % der motorischen Ruheschwelle identisch war?

Dies ist am ehesten auf die differenten Bewegungsmuster zurückzuführen, die Gegenstand der jeweiligen Versuchsreihen waren. Im Gegensatz zur Zeichenbewegung liegt der einzelnen Fingerbewegung beim Steckbrett-Test ein relativ einfach strukturierter ballistischer Programmablauf zugrunde. Die durch die Stimulation induzierte transsynaptische Erregung des motorischen Cortex und die durch die TMS induzierte Muskelzuckung während der Ausführung der Hand-Fingerbewegungen wirkt sich in diesem Fall positiv aus auf die beim Patienten gehemmte Willkürmotorik, womit sich eine schnellere Bewegungsausführung erklären läßt.

Verglichen mit einer ballistischen Fingerbewegung ist das kontinuierliche Zeichnen übereinanderliegender Kreise ein komplexes motorisches Bewegungsmuster und als solches für Störungen besonders anfällig. Das motorische Kontrollsystem hat dabei mehrere Aufgaben gleichzeitig zu bewältigen (siehe 1.2.1.). Dies erfordert eine kontinuierliche Koordination von Handgelenk und Fingern, um schnelle und flüssige Zeichenbewegungen auszuführen und Genauigkeit zu gewährleisten. Eine unvermittelt einsetzende und kurz andauernde stimulationsinduzierte transsynaptische Erregung des motorischen Cortex interferiert mit dieser kontinuierlich stufenweise fortschreitenden Modulation der Muskelaktivität: es resultierte daher ein negativer Effekt auf die Ausführung der Bewegung durch die 5 Hz-rTMS und die evozierten Muskelzuckungen.

Obwohl die simultane 5 Hz-rTMS die Zeichenbewegung bei allen Versuchsteilnehmern negativ beeinflusste, war die Bewegungsausführung der Patienten mit M. Parkinson weniger gestört als diejenige der gesunden Probanden. Im Gegensatz zum Vergleichskollektiv blieb in der Patientengruppe die durchschnittliche Dauer der Auf- und Abstichphasen ebenso wie der Automatisationsgrad der Schrift unbeeinflusst. Es liegt nahe, daß die gesunden Probanden, die automatisierte

Zeichenbewegungen ausführen, gegenüber einer störenden Beeinflussung durch die rTMS empfänglicher sind als die Patienten, die im Schreiben bereits beeinträchtigt sind, deutlich langsamere, kontrollierte Zeichenbewegungen ausführen und von einem niedrigerem Performanceniveau starten. Eine zusätzliche Verschlechterung fällt damit nicht mehr so sehr ins Gewicht („Boden“-Effekt).

Der Vergleich der kinematischen Kennwerte unmittelbar vor und nach der Stimulation konnte, in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Ghabra et al. (1999), keine überdauernde Beeinflussung der Zeichenbewegungen durch eine kurzdauernde Reizserie nachweisen.

4.3 Überdauernde Effekte auf das Kreisezeichnen nach prolongierter rTMS

Die kinematische Analyse der Zeichenbewegung vor und nach rTMS zeigte einen günstigen Effekt der 5 Hz-rTMS des kontralateralen primärmotorischen Handareals auf die Bradykinese bei Patienten mit M. Parkinson.

Wir beobachteten 45 Minuten nach Applikation von 2250 Stimuli einer 5 Hz-rTMS (Intensität 90% der motorischen Reizschwelle) eine signifikante Zunahme der Zeichengeschwindigkeit sowie der Frequenz der einzelnen Auf- und Abstrichphasen in der Patientengruppe als Ausdruck eines schnelleren Bewegungsablaufes. Damit einhergehend kam es zu einer signifikanten Abnahme der Geschwindigkeitsinversionen im kinematischen Profil, d.h. zu einer Zunahme des Automatisierungsgrades der Bewegungen. Die „Mikrographie“, ausgedrückt durch den mittleren Kreisdurchmesser, wurde durch die Stimulation nicht beeinflusst.

Im Gegensatz zur Stimulation über dem primärmotorischen Handareal hatte die Placebostimulation über dem medialen präfrontalen Cortex keinen signifikanten Einfluß auf die Kinematik. Die positiven Effekte der rTMS können also nicht durch einen unspezifischen, stimulationsbedingten Effekt oder Übungseffekt erklärt werden.

Das Vergleichskollektiv bestehend aus altersentsprechenden gesunden Probanden zeigte nach Verumstimulation einen tendenziell schnelleren und gleichförmigeren Bewegungsablauf. Aus den Ergebnissen im Vergleichskollektiv läßt sich ein diskreter günstiger Effekt der rTMS auch auf die physiologische, altersbedingte Bradykinese vermuten. Die Befunde von Patientengruppe und Normalkollektiv weisen somit in die gleiche Richtung. Die Patienten mit M. Parkinson profitierten jedoch mehr als die gesunden Probanden im Sinne einer signifikanten Verbesserung der Performance der Schreibbewegung.

Dieser Befund stimmt mit einer 1999 veröffentlichten Studie überein, in der durch Applikation einer „unterschwellig“ 5 Hz-rTMS über dem kontralateralen primärmotorischen Handareal bei Patienten mit M. Parkinson eine deutliche Modulation des Bewegungsprofils von schnellen ballistischen Zeigebewegungen über die Zeit der Stimulation hinaus erreicht werden konnte (Siebner et al. 1999). Die Stimulationsvariablen für die rTMS (Intensität und Reizzahl) sind vergleichbar zu den Stimulationsvariablen dieser Studie.

Die hier präsentierten Daten erweitern die Voruntersuchungen zur Auswirkung der rTMS auf ballistische Zeigebewegungen, da gezeigt werden konnte, daß nicht nur einfache Bewegungen sondern auch komplexe, stereotype Greifbewegungen wie das Kreisezeichnen durch die rTMS günstig beeinflusst werden können. Diese Studie belegt somit einen diskreten günstigen Effekt der Stimulation auf die kinematischen Schriftkennwerte. Es ist jedoch hervorzuheben, daß der

Bewegungsablauf während des Schreibens keineswegs durch die 5 Hz-rTMS normalisiert wurde, sondern nachwievor deutlich gestört war.

Wie bereits in der Einleitung diskutiert, ist die Datenlage bezüglich der Effekte der rTMS in der Literatur durchaus kontrovers.

Tergau et al. sahen keinen signifikanten stimulationsüberdauernden Effekt auf motorische Funktionen nach hoch- oder niedrigfrequenter rTMS (Tergau et al. 1999).

Ein direkter Vergleich der Daten von Tergau et al. (1999) mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist jedoch angesichts differenter Stimulationsvariablen und Studiendesign nicht ohne weiteres möglich. Tergau et al. führten die Untersuchungen unter fortgesetzter L-Dopa-Medikation durch (Patienten im „On-Stadium“), d.h. die Patienten waren aufgrund der L-Dopa-Medikation vorbehandelt und hatten damit ein besseres Ausgangsniveau im Vergleich zu den Patienten dieser Arbeit, die im „Off-Stadium“ untersucht wurden. Das Patientenkollektiv war heterogen, da es nicht nur aus Patienten mit akinetisch-rigidem Manifestationstyp bestand. Zudem wurde nur eine kleine Gruppe von Patienten untersucht. Ferner verwendeten Tergau et al. einen differenten Spulentyp (Rundspule), der über dem Vertex positioniert war und führten somit eine nicht-fokale Stimulation durch. Die Reizserien der Studie von Tergau et al. waren mit 1000 Stimuli mehr als 50 % kleiner als die Reizserien der vorliegenden Studie (2250 Stimuli). Ein Zeitfenster der Untersuchungen vor / nach rTMS wurde nicht angegeben.

Im Gegensatz zu den Daten von Tergau et al. postulierte Mally et al. 1999 einen positiven Langzeiteffekt einer Stimulationsserie von nur 30 Einzelreizen appliziert ein- bis zweimal täglich über einen Zeitraum von einem Monat auf die motorischen und kognitiven Symptome des M. Parkinson und objektiviert anhand des UPDRS-Scores und eines Gedächtnistestes (Mally et al. 1999a). Nach Angaben der Autorin seien die modulatorischen Effekte dosisabhängig und eine signifikante Verbesserung der Hypokinese auch zwei Monate nach Beendigung der Stimulation nachvollziehbar. Studienkonzept und Stimulationsvariablen sind zur vorliegenden Arbeit jedoch völlig different und lassen einen direkten Vergleich der Ergebnisse wiederum nicht zu.

Die vorliegenden Daten belegen, daß eine prolongierte unterschwellige 5 Hz-rTMS des primär-motorischen Handareals eine diskrete kurzfristige Besserung der Bradykinese bewirkt. Die Dauer dieses günstigen klinischen Effektes und die zugrundeliegenden neurophysiologischen Mechanismen sind derzeit ungeklärt.

4.4 Mögliche Mechanismen einer andauernden Beeinflussung der Bradykinese bei Patienten mit M. Parkinson durch eine rTMS des primärmotorischen Handareals

Gängige Theorien über die Dysfunktion der Basalganglien beim M. Parkinson vermuten, daß die Dopaminverarmung im Striatum über eine Steigerung der Aktivität der GABA-vermittelten Projektionen von Globus pallidum und Substantia nigra pars reticulata zum Thalamus zu einer übermäßigen Inhibition der neuronalen Aktivität im motorischen Thalamus und nachfolgend im motorischen Cortex und assoziierten Arealen führt (siehe Kapitel 1.2.3) (Alexander et al. 1990; Albin et al. 1989).

Die modulatorischen Effekte der rTMS des primärmotorischen Handareals sind am ehesten über eine Steigerung der corticalen Erregbarkeit dieses Areals bedingt im Sinne einer Kompensation für die reduzierte Exzitabilität des primärmotorischen Handareals über thalamocorticale Projektionen. Pascual-Leone beobachtete nach hochfrequenter rTMS über dem motorischen Handareal bei gesunden Probanden eine gesteigerte corticospinale Erregbarkeit, demonstriert anhand erhöhter Amplituden der im Zielmuskel abgeleiteten MEP's (Pascual-Leone, Valls-Solé et al. 1994b). Der Einfluß der Magnetstimulation auf die corticale Fazilitierung scheint frequenzabhängig zu sein. Während niedrigfrequente rTMS (Frequenz 1 Hz) zu einer corticalen Inhibition mit Reduktion der motorischen Antworten führt, ist nach hochfrequenter rTMS (Frequenzen ab 5 Hz) eine Zunahme der corticospinalen Exzitabilität mit gesteigerten MEP-Amplituden zu beobachten (Pascual-Leone et al. 1998; Muellbacher et al. 2000; Maeda et al. 2000; Van Raison et al. 2000).

Die Modulation der corticospinalen Exzitabilität durch die rTMS wird möglicherweise über cortico-corticale Verbindungen oder cortico-subcortico-corticale Schleifen vermittelt. Diese Hypothese wird teilweise gestützt durch die Ergebnisse einer 18 FDG-PET-Studie, die zeigen konnte, daß eine unterschwellige 5 Hz-rTMS des primärmotorischen Handareals zu einer umschriebenen Steigerung des regionalen Glucosestoffwechsels im primärmotorischen Cortex beidseits und in der supplementärmotorischen Area (SMA) auch nach Beendigung der Stimulation führt (Siebner et al. 2000). Dieser Befund legt nahe, daß die durch die fokale Stimulation induzierte überdauernde funktionelle Aktivierung nicht nur auf das durch das magnetische Feld direkt stimulierte Cortexareal begrenzt ist. Vielmehr ist auch in funktionell verbundenen Cortexarealen, die nicht dem direkten Stimulus unterliegen, ein Effekt nachzuweisen: eine transsynaptische Aktivierung von entfernten Arealen des motorischen Cortex durch orthodrome cortico-corticale Verbindungen ausgehend vom stimulierten primärmotorischen Handareal oder durch cortico-subcortico-

corticale Schleifen kann die überdauernde Steigerung des Glucosestoffwechsel vermittelt haben (Siebner et al. 2000).

Einen weiteren Ansatz zur Klärung des therapeutischen Potentials der rTMS liefert eine Studie, in der die Auswirkung einer unterschwellig 5 Hz-rTMS des primärmotorischen Handareals auf die Dauer der „Silent Period“ bei Patienten mit M. Parkinson untersucht wurde (Siebner et al. 2000a). Die „Silent Period“ ist definiert als postexzitatorische Innervationsstille in der EMG-Ableitung eines willkürlich innervierten Muskels nach TMS (Cantello et al. 1992; Wilson et al. 1993), d.h. als Phase, in der die willkürliche Muskelaktivierung unterbrochen ist im Anschluß an ein MEP. Die Dauer der „Silent Period“ spiegelt die Erregbarkeit corticaler inhibitorischer Neurone wider und gilt somit als Marker für die intracorticale Inhibition. Die „Silent Period“ wird durch Dopaminetika und rTMS in gleicher Weise moduliert: Bei Patienten mit M. Parkinson verlängern längere Reizserien einer 5 Hz-rTMS die Dauer der „Silent Period“ signifikant (Siebner et al. 2000a). Dopaminerge Medikation führt ebenfalls zu einer Zunahme der Dauer der „Silent Period“ (Priori et al. 1994), was wiederum den Einfluß der Basalganglien auf intracorticale inhibitorische Aktivität im primärmotorischen Cortex beweist.

Dieser Befund läßt es möglich erscheinen, daß der therapeutische Effekt der rTMS auf die Bradykinese bei Patienten mit M. Parkinson auf einer überdauernden Veränderung der Aktivität der intracorticalen inhibitorischen Regelkreise beruht in Form einer zunehmenden Erregbarkeit inhibitorischer Neurone. Es wird angenommen, daß sich dadurch die Fähigkeit des primärmotorischen Handareals verbessern läßt, die Aktivität auf entsprechende Gruppen corticaler Motoneurone zu fokussieren (Ridding et al. 1995).

In der aktuellen Studie war eine deutliche interindividuelle Variabilität bezüglich der durch die rTMS hervorgerufenen Effekte auf die Kinematik zu verzeichnen. Das variable Ansprechen der Patienten auf die rTMS deckt sich mit Untersuchungen an gesunden Probanden, die eindrucksvolle interindividuelle Unterschiede bezüglich der modulatorischen Effekte der rTMS über dem primärmotorischen Handareal auf die Exzitabilität des motorischen Cortex zeigen (Tergau et al. 1997; Maeda et al. 2000; Siebner et al. 2000). Demnach muß interindividuellen Unterschieden in der Empfindlichkeit gegenüber rTMS-induzierter funktioneller cerebraler Aktivierung Rechnung getragen werden, wenn man die rTMS in therapeutischer Intention einsetzt (Siebner et al. 1999). Deshalb wird es notwendig sein, Stimulationsvariablen an die individuelle Empfindlichkeit anzupassen, um die therapeutische Wirksamkeit der rTMS zu verbessern.

Da die neurophysiologischen Mechanismen, welche die neuromodulatorischen Effekte der rTMS vermitteln, derzeit allenfalls ansatzweise bekannt sind, ist ein besseres Verständnis der Wirkweise der rTMS eine wichtige Voraussetzung, um den Einsatz der rTMS in der Zukunft zu optimieren.

Die signifikanten – aber diskreten – Effekte der rTMS auf stereotype Zeichenbewegungen zeigen, daß die rTMS ein attraktives Instrument ist, um Symptome des M. Parkinson kurzfristig zu beeinflussen. In Anbetracht des individuell sehr variablen Ansprechens, der unbekanntem Wirkdauer und der insgesamt nur mäßigen motorischen Besserung stellt die 5 Hz-rTMS derzeit für Patienten mit M. Parkinson keine therapeutische Option dar. Allerdings bietet diese Methode vielversprechende Möglichkeiten, die corticale Pathophysiologie des M. Parkinson in vivo zu erforschen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion und ermöglicht eine schmerzlose fokale Stimulation des motorischen Cortex. Es wird ein therapeutisches Potential der rTMS postuliert, da mehrere Arbeitsgruppen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen eine klinische Besserung im Anschluß an eine fokale rTMS beobachteten und gezeigt werden konnte, daß die rTMS die corticale Exzitabilität über die Dauer der Stimulation hinaus beeinflussen kann.

Gegenstand der hier vorgelegten Arbeit ist der Einfluß der rTMS auf stereotype Zeichenbewegungen bei Patienten mit M. Parkinson im Vergleich zu einem Kollektiv gesunder Probanden. Die Analyse stereotyper Zeichenbewegungen, insbesondere das hier verwendete Zeichnen repetitiver, übereinanderliegender Kreise, gilt als objektive und gleichzeitig sensitive Methode zur Quantifizierung von therapeutischen Effekten bei Patienten mit M. Parkinson.

Es wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt. In beiden Experimenten wurde eine 5 Hz-rTMS über dem primärmotorischen Handareal appliziert und die Reizintensität betrug 90 % der individuellen motorischen Schwelle in Ruhe.

In der ersten Studie wurde an 8 unmedizierten Patienten mit M. Parkinson (Altersdurchschnitt 62 Jahre) und einem Vergleichskollektiv aus 9 gesunden Probanden der direkte Effekt der rTMS auf die Zeichenbewegung untersucht. Unter simultaner Stimulation kam es in der Patienten- und Probandengruppe im Vergleich zur Placebo-Bedingung, präfrontaler rTMS, zu einer signifikanten Störung des gleichmäßigen Bewegungsablaufes gemessen an einer Zunahme der Variationskoeffizienten von maximaler Geschwindigkeit, Dauer und Länge je einer Auf- bzw. Abstrichphase.

In der zweiten Versuchsreihe wurde der überdauernde Effekt einer prolongierten rTMS untersucht. Die kinematischen Parameter von 14 unmedizierten Patienten mit M. Parkinson (Altersdurchschnitt 57 Jahre) und 7 gesunden Probanden wurden dazu jeweils 45 Minuten vor und nach einer Serie von 2250 Stimuli einer 5 Hz-rTMS verglichen, in der Patientengruppe wurde zusätzlich eine Placebo-rTMS präfrontal durchgeführt. In der Patientengruppe beobachteten wir nach Verumstimulation eine mäßiggradige Beschleunigung des Bewegungsablaufes mit signifikanter Zunahme von Zeichengeschwindigkeit und Frequenz der einzelnen Auf- und Abstrichphasen ($p < 0,05$). Ferner kam es zu einer Zunahme des Automatisierungsgrades der Bewegungen, gemessen an einer signifikanten Abnahme der Geschwindigkeitsinversionen im kinematischen Profil ($p < 0,05$). Demnach läßt sich ein stimulationsüberdauernder positiver Effekt auf die Bradykinese bei Patienten mit M. Parkinson postulieren. Auch im Vergleichskollektiv zeigte sich nach rTMS

ein tendenziell schnellerer und gleichförmiger Bewegungsablauf. Hier ist ein Effekt der rTMS auf die physiologische, altersbedingte Bradykinese zu vermuten.

Die modulatorischen Effekte der rTMS des primärmotorischen Handareals sind am ehesten über eine Steigerung der corticalen Erregbarkeit des primärmotorischen Handareals bedingt im Sinne einer Kompensation für die reduzierte Exzitabilität dieses Areals über thalamocorticale Projektionen.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die Wirkweise der rTMS auf die Bradykinese bei Patienten mit M. Parkinson basiert auf einer überdauernden Veränderung der Aktivität der intracorticalen inhibitorischen Regelkreise in Form einer zunehmenden Erregbarkeit inhibitorischer Neurone, wodurch sich die Fähigkeit des primärmotorischen Handareals verbessern läßt, die Aktivität auf entsprechende Gruppen corticaler Motoneurone zu fokussieren.

Der Wirkmechanismus der rTMS ist letztlich jedoch noch nicht geklärt. Ein besseres Verständnis der neurophysiologischen Abläufe ist eine wichtige Voraussetzung zur Optimierung des Einsatz der rTMS in der Zukunft.

Zusammenfassend ist die rTMS ein gutes Instrument zur Modulation corticaler Funktionen und klinischer Symptome beim M. Parkinson. Die rTMS ist ein attraktives Forschungsinstrument der corticalen Pathophysiologie des M. Parkinson, eine therapeutische Indikation läßt sich anhand der vorliegenden Daten derzeit nicht ableiten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Agostino R, Berardelli A, Formica A, Stocchi F, Accornero N, Manfredi M: Analysis of repetitive and nonrepetitive sequential arm movements in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9: 311-314
2. Agostino R, Berardelli A, Formica A, Accornero N, Manfredi M: Sequential arm movements in patients with Parkinson's disease, Huntington's disease and dystonia. *Brain* 1992; 115: 1481-1495
3. Albin RL, Young AB, Penney JB: The functional anatomy of basal ganglia disorders. *TINS* 1989; 12: 366-375.
4. Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271
5. Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M: A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990, 77: 390-401
6. Angel RW: Electromyography during voluntary movement: the two-burst pattern. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 36: 493-498
7. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107
8. Barker AT: An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 1991; 8: 26-37
9. Barker AT: The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 3-21
10. Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD: Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1987; 110: 361-379
11. Berardelli A, Accornero N, Argenta M, Meco G, Manfredi M: Fast complex arm movements in Parkinson's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1146-1149
12. Berardelli A, Hallett M, Rothwell JC, Agostino R, Manfredi M, Thompson PD, Marsden CD: Single-joint rapid arm movements in normal subjects and patients with motor disorders. *Brain* 1996; 119: 661-674
13. Bischoff C, Meyer BU, Conrad B: Fraktionierte Magnetstimulation zur Untersuchung der proximalen Abschnitte des peripheren Nerven. In: *Huffmann G, Braune HJ: Periphere Nervenläsionen. Einhorn, Reinbek, 1992: 88-95*

14. Braak H, Rüb U, Braak E: Neuroanatomie des Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 2000; 71: 459-469
15. Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU: Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 1997; 68: 778-84
16. Cadwell J: Principles of magnetoelectric stimulation. In: *Chockroverty S: Magnetic stimulation in clinical neurophysiology. Boston, Butterworths; 1990: 13-32*
17. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R: Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992; 42: 1951-1959.
18. Caparros-Lefebvre D, Blond S, Vermersch P et al.: Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 268-273
19. Chen R, Classen J, Gerloff C et al.: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403
20. Claus D, Spitzer A : Repetitive magnetische Stimulation: erste Erfahrungen mit einer neuen Technik. *EEG-EMG Z* 1991; 22:121-122
21. Contreras-Vidal JL, Teulings HL, Stelmach GE: Micrographia in Parkinson's disease. *Neuro Report* 1995; 6: 2089-2092
22. Counter SA, Borg E, Lofqvist L: Acoustic trauma in extracranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78: 173-184
23. Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Dick JP, Cowan JM, Berardelli A, Marsden CD: Motorcortex stimulation in intact man: 2. Multiple descending volleys. *Brain* 1987; 110: 1191-1209
24. DeLong MR, Georgopoulos AP: Physiology of the basal ganglia – a brief overview. *Adv Neurol* 1979; 23: 137-154
25. Deuschl G, Oertel W, Poewe W: Früh- und Differentialdiagnose des Parkinson-Syndroms. *Dtsch Ärztebl.* 1994; 91: 1115-1124
26. Eichhorn TE, Gasser T, Mai N, Marquardt C, Arnold G, Schwarz J, Oertel WH: Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopamimetic effects. *MovDisord* 1996; 11: 289-297
27. Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's disease rating scale. In: *Fahn S, Marsden CD, Goldstein M et al.: Recent developments in Parkinson's disease II. New York, Macmillan; 1987: 153-163*
28. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM: Daily left rTMS improves mood in refractory depression. *Neuro Report* 1995; 6: 1853-1856

29. George MS, Avery D, Nahas Z, Molloy M, Oliver NC, Risch SC, Arana GW: rTMS studies of mood and emotion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 304-314
30. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA: Transcranial magnetic stimulation. Applications in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 300- 311
31. Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM: Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 1999; 52: 768-770
32. Gibb WRG, Lees AJ: Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulation of the substantia nigra and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 388-396
33. Hallett M, Litvan I: Evaluation of surgery for Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53: 1910-1921
34. Hely MA, Fung VS, Morris JG: Treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2000;7: 484-494
35. Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442
36. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184
37. Inzelberg R, Flash T, Korczyn AD: Kinematic properties of upper limb trajectories in Parkinson's disease and idiopathic torsions dystonia. *Adv Neurol* 1990; 53: 183-189
38. Jasper HH: The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371-375
39. Jellinger K: The pathology of parkinsonism. In: Marsden CD, Fahn S: *Movement Disorders 2*. London, Butterworths; 1987: 124-165
40. Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, Brooks DJ: Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1992; 32: 749- 757
41. Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE: Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 1994; 14: 3775- 3790
42. Kunesch E, Schnitzler A, Tyercha C, Knecht S, Stelmach G: Altered force release control in Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 1995; 67: 43-49
43. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg* 1992; 76: 53-61
44. Leicht MJ, Mitchell SD: Catechol-O-methyltransferase inhibitors: new options for Parkinson's disease. *S D J Med* 1999; 52: 295-297

45. Limousin-Dowsey P, Pollak P, Van Blercom N, Krack P, Benazzouz A, Benabid A: Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999; 246 Suppl 2: II 42-45
46. Lücking CH: Parkinsonsche Krankheit. Leitlinien in der Diagnostik und Therapie. *Nervenheilk.* 1995; 14: 189-194
47. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A: Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000; 133: 425-430
48. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A: Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 800-805
49. Mai N, Marquardt C: *CS computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben. Bedienungshandbuch. Version 4.3. München, Verlag Med Com; 1994: 7*
50. Mai N, Marquardt C: *Schreibtraining in der neurologischen Rehabilitation. Dortmund, Borgmann; 1995: 12*
51. Mai N, Marquardt C: *Schreibtraining in der neurologischen Rehabilitation. Dortmund, Borgmann; 1995a: 20-25*
52. Mally J, Stone TW: Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1999; 162:179-184
53. Mally J, Stone TW: Therapeutic and "dose-dependent" effect of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999a; 57: 935-940.
54. Marquardt C, Wetzel T, Mai N: Control of pressure in skilled handwriting. *Mov Disord Suppl* 1996; 11: 46
55. Marsden CD, Obeso JA: The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 877-897
56. Marsden CD, Obeso JA: The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994a; 117: 1383-1387
57. Marsden CD: Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord Suppl* 1989; 4: 26-37
58. Mergl R, Tigges P, Schroter A, Moller HJ, Hegerl U: Digitized analysis of handwriting and drawing movements in healthy subjects: methods, results and perspectives. *J Neurosci Methods* 1999; 90: 157-169
59. Merton PA, Morton HB: Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227

60. Meyer BU: Erkrankungen der Basalganglien. In: *Magnetstimulation des Nervensystem. Berlin, Springer-Verlag 1992b: 223-225*
61. Meyer BU: Transkranielle Stimulation des motorischen Cortex. In: *Magnetstimulation des Nervensystems. Berlin, Springer-Verlag 1992a: 77*
62. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M: Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol 2000; 111: 1002-1007*
63. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow CW: Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *TINS 2000 23 (Suppl.): S8-S19.*
64. Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia 1971; 9: 97-113*
65. Oliveira RM, Gurd JM, Nixon P, Marshall JC, Passingham RE: Micrographia in Parkinson's disease: the effect of providing external cues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 429-433*
66. Parkinson J: *An essay on the shaking palsy. London, Sherwood, Neely and Jones; 1817*
67. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M: Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology 1994a; 44: 884-897*
68. Pascual-Leone A, Catala D: Lasting beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation on slowness in Parkinson's disease. *Neurology Suppl 1995; 45: A315*
69. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD: Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet 1996; 347: 233-237*
70. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD: Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol 1998; 15: 333-343*
71. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M: Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology 1994c; 44: 884-891*
72. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M: Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain 1994b; 117: 847-858*
73. Plamondon R: A kinematic theory of rapid human movements. Part I. Movement representation and generation. *Biol Cybern 1995; 72: 295-307*

74. Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, Nutt J, Frackowiak RS, Brooks DJ: Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: A PET study. *Ann Neurol* 1992; 32: 151-161
75. Poewe W, Ceballos-Baumann AO, Conrad B: Parkinson-Krankheit. In: *Conrad B, Ceballos-Baumann AO: Bewegungsstörungen in der Neurologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart; 1996: 41-42*
76. Poewe WH: Die Neuropsychologie der Parkinson-Krankheit. In: *Stern GM, Madeja UD, Poewe WH: Trends in Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson. Berlin, de Gruyter; 1993: 43-49*
77. Pridmore S, Pollard C. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease: 30 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61: 693
78. Pridmore S, Yeo PT, Pasha MI. Electroconvulsive therapy for the physical signs of Parkinson's disease without depressive disorders: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:641-642
79. Priori A, Berardelli A, Inghilleri N, Accornero N, Manfredi M: Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. *Brain* 1994; 117: 317-323.
80. Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Celsis P, Montastruc JL, Marc-Vergnes JP, Rascol A: Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and the effect of apomorphine. *Arch Neurol* 1992; 49: 144-148
81. Rascol O: Dopamine agonists: what is the place of the newer compounds in the treatment of Parkinson's disease? *J Neural Transm Suppl* 1999; 55: 33-45
82. Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC: Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 37: 181-188
83. Rivest J, Barclay CL, Suchowersky O: COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci Suppl2* 1999; 26: S34-38
84. Rossini PM: 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* 1994; 91: 79-92
85. Rothwell JC: Pathophysiology of the motor cortex in patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999; 80:27-29
86. Rothwell JC: Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997; 74: 113-122
87. Siebner HR, Ceballos-Baumann A, 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* 1999a; 14: 964-971

88. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B: Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999; 10: 589-594
89. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Lehner C, Conrad B : Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000a; 284: 147-150
90. Siebner HR, 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* 2000; 54, 956-963
91. Smith MC, Fucetola R: Effects of delayed visual feedback on handwriting in Parkinson's disease. *Human Movement Science* 1995; 14: 109-123
92. Sommer M, Tergau F, Paulus W. TMS in hypokinetic disorders. In : George MS, Belmaker RH: *Transcranial magnetic stimulation in Neuropsychiatry*. Washington DC, American Psychiatric Press; 1999: 165-172
93. Tanner CM: Epidemiological clues to the cause of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 3: 124-146
94. Tergau F, Toromos JM, Paulus W, Pascual-Leone A, Ziemann U: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cortico-spinal and cortico-cortical excitability. *Neurology Suppl* 1997; 48: A 107
95. Tergau F, Wassermann EM, 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 Suppl* 1999; 51: 281-288
96. Teulings HL, Stelmach GE: Control of stroke size, peak acceleration and stroke duration in Parkinsonian handwriting. *Human Movement Science* 1991; 10: 315-334
97. Van Raion F, Drouot X, Nguyen JP, Cesaro P, Lefaucheur JP: The clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson's disease depend on stimulation frequency. *Neurology Suppl* 2000; 54: A 281
98. Walsh V, Rushworth M: A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia* 1999; 37: 125-35
99. Wassermann EM, 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* 1996; 101: 412-417
100. Wassermann EM: 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* 1998; 108: 1-16

101. Weiss P, Stellmach GE, Hefter H: Programming of movement sequence in Parkinson's disease. *Brain* 1997; 120: 91-102
102. Wichmann T, DeLong M: Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6: 751-758.
103. Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL: The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 1993; 114: 216-222.

7 **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

- **Abbildung 1: Schematische Darstellung der TMS des corticospinalen motorischen Systems** 4
- **Abbildung 2: Transkranieller Magnetstimulator zur Applikation rhythmischer Reizserien der ersten Generation mit Rundspule (Firma Cadwell, USA)** 6
- **Abbildung 3: Vereinfachtes Modell der cortico-striato-pallido-thalamo-corticalen Regelkreise modifiziert nach Obeso et al. (2000)** 12
- **Abbildung 4: Vereinfachtes pathophysiologisches Modell der Basalganglien-Dysfunktion im Rahmen des Morbus Parkinson** 13
- **Abbildung 5: Die Kreisbewegung als Abfolge von Auf- und Abstrichphasen** 15
- **Abbildung 6: Zeichenbewegung eines routinierten Schreibers am Beispiel des Zeichnens übereinanderliegender Kreise** 16
- **Abbildung 7: Zeichenbewegung eines Patienten mit M. Parkinson am Beispiel des Zeichnens übereinanderliegender Kreise** 17
- **Abbildung 8: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs (Experiment 1)** 21
- **Abbildung 9: „Achterförmige“ bzw. „Schmetterlingsspule“** 23
- **Abbildung 10: Registrierung der Schreib- bzw. Schriftspur mit einem drucksensitiven Grafiktablett auf PC** 25
- **Abbildung 11: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs (Experiment 2)** 29
- **Abbildung 12: Schematische Darstellung der rTMS des linken motorischen Handareals** 31
- **Abbildung 13: Kinematische Profile des Kreisezeichnens vor rTMS und unter simultaner 5Hz-rTMS von drei Patienten mit M. Parkinson** 35
- **Abbildung 14: Kinematisches Profil des Kreisezeichnens vor rTMS und unter simultaner 5Hz-rTMS bei zwei gesunden Probanden** 38
- **Abbildung 15: Graphische Darstellung der kinematischen Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson und der gesunden Probanden unter Placebo- und Verumstimulation** 39
- **Abbildung 16: Kinematische Profile des Kreisezeichnens vor und 45 min nach 5 Hz-rTMS (Verum-Bedingung) bei einem Patienten mit M. Parkinson** 45

- **Abbildung 17: Graphische Darstellung der kinematischen Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson vor und 45 min nach Verum- und Placebostimulation** 47

8 TABELLENVERZEICHNIS

- **Tabelle 1: Übersicht der teilnehmenden Patienten Experiment 1** 20
- **Tabelle 2: Übersicht der teilnehmenden Patienten Experiment 2** 28
- **Tabelle 3: Kinematische Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson** 34
- **Tabelle 4: Kinematische Kennwerte des Normalkollektivs** 37
- **Tabelle 5: Kinematische Kennwerte unmittelbar vor und nach Stimulation** 40
- **Tabelle 6: Kinematische Kennwerte des Normalkollektivs vor und 45 min nach Verumstimulation** 42
- **Tabelle 7: Kinematische Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson vor und 45 min nach Verumstimulation** 43
- **Tabelle 8: Kinematische Kennwerte der Patienten mit M. Parkinson vor und 45 min nach Placebostimulation** 46

9 DANKVERMERK

Herrn Professor Bastian Conrad danke ich für die Möglichkeit dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank für die Betreuung gilt Herrn Dr. Hartwig Roman Siebner, der es verstand, seine Freude an der neurophysiologischen Forschung an mich weiterzugeben, und mir mit vielen wertvollen Anregungen zur Seite stand.

An dieser Stelle danke ich auch Frau Dr. Carola Roßmeier für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Versuchsreihen sowie allen Patienten und gesunden Probanden, die diese Studie durch ihr Mitwirken ermöglichten.