

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

**Untersuchungen mit der transkraniellen Magnetstimulation des
primärmotorischen Handareals zur kortikospinalen motorischen
Erregbarkeit bei älteren gesunden Personen und Patienten mit Morbus
Parkinson**

Christian Lehner

**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. A. O. Ceballos-Baumann

**Die Dissertation wurde am 05. 07. 2004 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15. 12. 2004
angenommen.**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
1.1. Die Transkranielle Magnetstimulation.....	4
1.1.1. Prinzip der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS).....	4
1.1.2. Klinische Anwendung.....	6
1.1.3. Techniken zur Untersuchung der kortikospinalen Erregbarkeit.....	6
1.1.3.1. Motorische Reizschwelle.....	6
1.1.3.2. Stimulus-Antwort-Kurve.....	7
1.1.3.3. Postexzitatorische Innervationsstille.....	7
1.1.3.4. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit.....	9
1.1.4. Sicherheitsaspekte, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der TMS.....	11
1.2. Alterungsprozesse im kortikomotorischen System.....	12
1.2.1. Das kortikospinale motorische System.....	12
1.2.2. Altersbedingte Veränderungen im kortikomotorischen System.....	14
1.3. Morbus Parkinson.....	15
1.3.1. Pathophysiologie des M. Parkinson.....	15
1.3.2. Transkranielle Magnetstimulation des M1-Hand beim Morbus Parkinson.....	17
2. Zielsetzung.....	19
3. Methodik.....	20
3.1. Versuchsteilnehmer.....	20
3.1.1. Versuchsreihe 1: Alterseffekte auf die kortikospinale Erregbarkeit.....	20
3.1.2. Versuchsreihe 2: Kortikospinale Erregbarkeit bei Morbus Parkinson.....	20
3.2. Datenaufzeichnung und Auswertung.....	23
3.2.1. Versuchsaufbau und -durchführung.....	23
3.2.2. Messung der kortikospinalen Erregbarkeit.....	24
3.2.2.1. Untersuchungen mit der transkraniellen Einzelreizstimulation.....	24
3.2.2.2. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit.....	25
3.2.3. Statistische Auswertung.....	26
4. Ergebnisse.....	27
4.1. Altersbedingte Veränderungen der kortikomotorischen Erregbarkeit.....	27

4.1.1. Motorische Schwelle.....	27
4.1.2. Stimulus-Antwort-Kurve.. ..	27
4.1.3. Postexzitatorische Innervationsstille.....	28
4.1.4. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit.....	29
4.2. Untersuchung der Morbus Parkinson Patienten.....	32
4.2.1. Motorische Schwelle.....	32
4.2.2. Stimulus-Antwort-Kurve.....	32
4.2.3. Postexzitatorische Innervationsstille.....	33
4.2.4. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit.....	34
5. Diskussion.....	39
5.1. Methodische Aspekte.....	39
5.2. Altersbedingte MEP-Veränderungen.....	41
5.2.1. Motorische Schwelle.....	41
5.2.2. Stimulus-Antwort-Kurve.....	42
5.2.3. Postexzitatorische Innervationsstille.....	43
5.2.4. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit.....	43
5.3. MEP-Befunde bei Morbus Parkinson.....	47
5.3.1. Motorische Schwelle.....	47
5.3.2. Stimulus-Antwort-Kurve.....	48
5.3.3. Postexzitatorische Innervationsstille.....	49
5.3.4. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit.....	52
6. Zusammenfassung.....	56
7. Literaturverzeichnis.....	58
8. Anhang.....	74
8.1. Abkürzungsverzeichnis.....	74
8.2. Abbildungs-und Tabellenverzeichnis.....	75
8.3. Aufklärungs- und Einverständniserklärung.....	78
8.4. Edinburgh Händigkeitindex.....	80
8.5. MEP-Protokoll.....	81
8.6. Stadieneinteilung des M. Parkinson nach Höhn und Yahr.....	82

1. Einleitung

1.1. Die transkranielle Magnetstimulation

1.1.1. Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

1980 gelang es P.A. Merton und H.B. Morton am National Hospital for Neurology and Neurosurgery in London durch die Applikation eines elektrischen Impulses mittels eines Hochvoltstimulators das kortikospinale motorische System transkraniell zu stimulieren (TES) und hierdurch eine Kontraktion der kontralateralen Handmuskeln zu induzieren (Merton et Morton, 1980). Damit stand erstmals eine nicht-invasive, elektrophysiologische Methode zur Verfügung, um durch den intakten Schädel hindurch am wachen Menschen die Funktion der kortikospinalen motorischen Bahnen zu untersuchen (Rothwell, 1987). Da bei dieser Methode jedoch hohe Stromstärken erforderlich sind, um den Widerstand der Schädelkalotte zu überwinden, ist die TES sehr schmerzhaft und führte zu heftigen Kontraktionen des M. temporalis. Deshalb hat sich diese Methode als Routineanwendung in Klinik und Forschung nicht durchgesetzt.

Bereits fünf Jahre später stellte Barker (1985) eine neue Methode der nicht-invasiven Kortexstimulation vor, die transkranielle Magnetstimulation (TMS). Die TMS beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion (Barker, 1985). Durch rasche Entladung eines Hochspannungskondensators wird in einer Kupferspule für mehrere Hundertstel μs ein Stromstoß von bis zu 8000 Ampère abgegeben. Hierdurch wird kurzzeitig ein lokales Magnetfeld mit hoher Feldstärke (0,5-2 T) aufgebaut, welches die Schädeldecke ohne Widerstand passiert (Barker, 1999). Liegt die Magnetspule dem Schädel tangential auf, induziert das Magnetfeld im darunterliegenden Kortexareal einen elektrischen Strom, der vorwiegend horizontal zur Schädeloberfläche ausgerichtet ist, und eine zur Stromrichtung in der Spule gegenläufige Stromrichtung hat. Der im Gewebe hervorgerufene Strom kommt gemäß Maxwellscher Gleichung durch die schnelle zeitliche Änderung des Magnetfeldes zustande. Bei einer Stimulation des primärmotorischen Handareals (M1-HAND) führt der Gewebsstrom bei posterior-anteriorer Stromrichtung senkrecht zum Sulcus centralis und niedriger Reizintensität zu einer vorwiegend indirekten „transsynaptischen“ Erregung der schnell leitenden, großkalibrigen Axone der Pyramidenbahnfasern (Rothwell, 1997; Barker, 1999; Meyer, 1992a). Die Erregung wird weiter über die spinalen Motoneurone und die peripheren motorischen Axone zur

motorischen Endplatte weitergeleitet. Über die elektromechanische Kopplung wird im Zielmuskel eine Muskelkontraktion ausgelöst. Mit Hilfe von Oberflächenelektroden über dem Muskel lässt sich dann ein Summenaktionspotential, das Motorische (Magnetisch) Evozierte Potential (**MEP**, engl. *motor evoked potential*), ableiten (Barker, 1985; Rossini, 1994).

Da das bei der TMS generierte Magnetfeld ohne Schwächung die Schädelkalotte durchdringt, induziert die TMS im Vergleich zur TES eine geringere Stromdichte an der Kopfhaut und Dura mater. Dies erklärt, warum bei der TMS keine nennenswerte Erregung peripherer Schmerzrezeptoren auftritt (Barker, 1985; Hess et Ludin, 1988; Rossini, 1994). Aufgrund der Schmerzfreiheit konnte sich die TMS rasch als Routinemethode in Klinik und Forschung zur Untersuchung der kortikospinalen motorischen Bahnen etablieren.

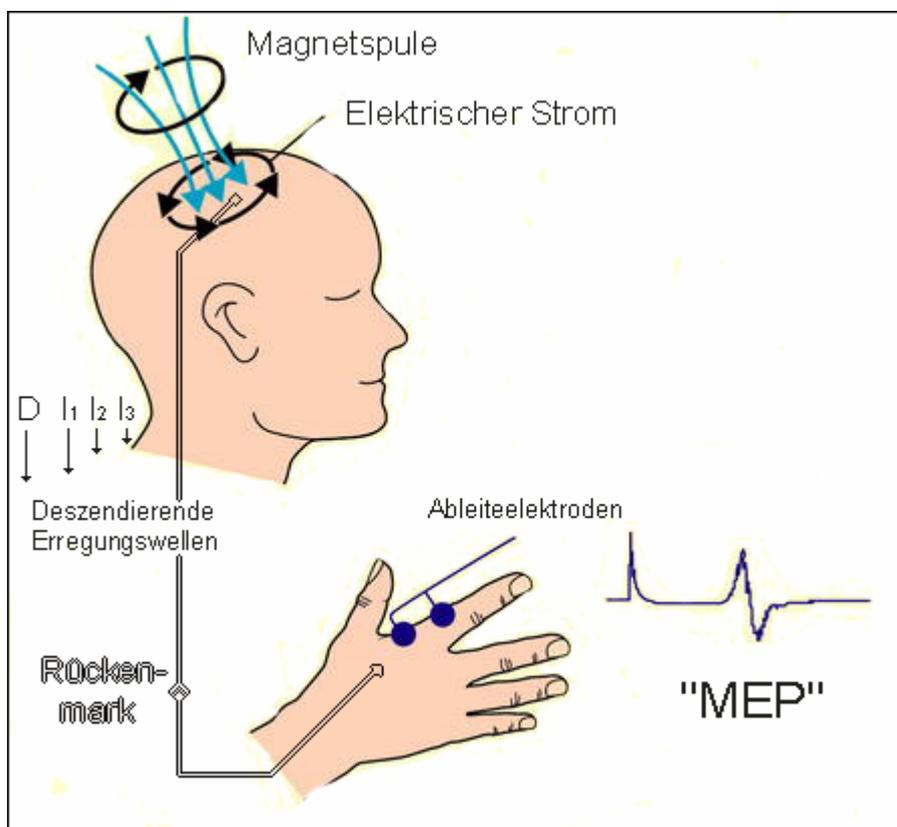


Abb.1.1: Transkranielle Magnetstimulation (TMS) des primärmotorischen Kortex (M1) zur Auslösung eines magnetisch evozierten motorischen Potentials (MEP)

Die TMS des primär motorischen Kortex (M1) löst in den kortikospinalen Neuronen der Pyramidenbahn eine Salve deszendierender Erregungen aus (Rothwell, 1997). Die durch die TMS des M1-HAND in der Pyramidenbahn ausgelösten deszendierenden Erregungswellen erreichen die spinalen Motoneurone über schnell leitende monosynaptische Axone (Abb.1.1). Die Erregungswellen werden gemäß ihrer zeitlichen Abfolge unterschieden: Die erste „direkte Erregungswelle“ (D-Welle) im kortikospinalen Trakt entsteht durch direkte elektrische axonale

Erregung der kortikospinalen Motoneurone. Mit der TMS kann über dem M1-HAND nur unter bestimmten Bedingungen eine D-Welle ausgelöst werden. So wird bei latero-medialer Stromrichtung im Gewebe mit der TMS bereits bei niedrigen Reizintensitäten eine D-Welle ausgelöst. Bei posterior-anteriorem Gewebestrom werden durch die TMS typischerweise insbesondere bei niedrigen Stimulusintensitäten preferentiell indirekte Wellen (I-Wellen) generiert, das sind Wellen mit längerer Latenz, die der D-Welle um einige Millisekunden nachfolgen (Rothwell, 1997). I-Wellen entstehen über eine transsynaptische Erregung der kortikospinalen Motoneurone und deren Amplitude hängt kritisch von der aktuellen Exzitabilität der Pyramidenbahnzelle ab (Rothwell, 1997). Bei posterior-medialer Stromrichtung kommt es erst unter Verwendung höherer Stimulusintensitäten zur zusätzlichen Auslösung einer D-Welle.

Neben der transsynaptischen Erregung kortikofugaler Neurone führt die transkranielle Magnetstimulation des M1-HAND auch zur Erregung intrakortikaler *inhibitorischer* und *fazilitatorischer* Interneurone. Der Erregung intrakortikaler inhibitorischer Interneurone liegt z.B. die postexzitatorischen Innervationsstille zugrunde (Cantello, 1992; Roick, 1993). Mittels der Doppelstimulationstechnik lassen sich kortikale inhibitorische und fazilitatorische Mechanismen untersuchen (Kujirai, 1993).

1.1.2. Klinische Anwendung

In der klinischen elektrophysiologischen Diagnostik wird die TMS als Verfahren zur Untersuchung der kortikospinalen motorischen Bahnen verwendet. Die zusätzliche Magnetstimulation der spinalen Nervenwurzel im Neuroforamen in Verbindung mit der TMS und die maximale periphere Nervenstimulation ermöglichen eine neurophysiologische Stufendiagnostik (Meyer, 1992; Rossini, 1994). Klinische Indikationen zu deren Einsatz bestehen z.B. bei zervikaler Myelopathie, funikulärer Myelose, amyotropher Lateralsklerose, apoplektischem Insult, Encephalitis disseminata, Radikulopathien, funktionellen Paresen oder Ausschluss einer "psychogenen" Parese (Meyer, 1992; Rossini, 1995). Die Magnetstimulation kann hier zum einen subklinische Funktionsstörungen erfassen als auch zur Objektivierung des Krankheitsverlaufs herangezogen werden (Rossini, 1995).

1.1.3. Techniken zur Untersuchung der kortikospinalen Erregbarkeit

1.1.3.1. Motorische Reizschwelle

Die motorische Reizschwelle in Muskelruhe (engl. *resting motor threshold*) bezeichnet die minimale Reizstärke, die im entspannten Muskel in mindestens 5 von 10 Durchläufen ein MEP

mit einer Amplitude von $> 50 \mu\text{V}$ auslöst (Rossini et al., 1994). Die motorische Ruheschwelle wurde in % der maximal möglichen Stimulatorintensität angegeben. Die interindividuelle Variabilität der motorische Ruheschwelle ist bei Gesunden hoch (Mills et al., 1997), jedoch ist die intraindividuelle Reproduzierbarkeit gut und die interhemisphärische Asymmetrie gering (Cicinelli et al., 1997). Die motorische Ruheschwelle ist ein Maß für die kortikospinale Erregbarkeit, die sowohl vom Erregbarkeitsniveau im M1 als auch im Rückenmark beeinflusst wird. Da Natrium-Kanal blockierende Antiepileptika zu einer Erhöhung der motorischen Ruheschwelle führen (Ziemann et al., 1996; Chen et al., 1997), wird angenommen, dass die motorische Reizschwelle ein indirektes Maß der transmembranösen (axonalen) Erregbarkeit ist. Die motorische Ruheschwelle ist für die Handmuskeln am niedrigsten, während sie für die proximalen Armmuskeln und Muskeln des Rumpfes oder der unteren Extremität höher ist. Somit korreliert die motorische Ruheschwelle mit der Dichte und der Anzahl schnellleitender kortikospinaler Neurone zu den spinalen Vorderhornzellen (Hallett, 1999).

1.1.3.2. Stimulus-Antwort-Kurve

Zur Bestimmung der Stimulus-Antwort-Kurve (engl. *stimulus-response curve* oder *input-output curve*) wird die Reizstärke stufenweise um 10% der individuellen Ruheschwelle erhöht und pro Stimulusintensität fünf bis zehn aufeinanderfolgende MEP im entspannten oder voraktivierten Zielmuskel aufgezeichnet und die mittlere Amplitude der MEP ermittelt. Es werden dann Stimulusintensität (x-Achse) gegen die mittlere MEP-Amplitude (y-Achse) aufgetragen. Die resultierende Kurve hat eine sigmoide Form und kann durch die Steigung und das Plateau der Kurve beschrieben werden (Devanne, 1997). Wie in Kapitel 1.1.1. beschrieben nimmt die Zahl und die Amplitude der durch die TMS ausgelösten deszendierenden kortikospinalen Erregungswellen und damit auch die MEP-Amplitude mit zunehmender Intensität zu. Der GABA-A-Rezeptoragonist Lorazepam führt zu einer Reduktion der durch die TMS ausgelösten deszendierenden Erregungswellen und zu einer Abflachung der Stimulus-Antwort-Kurve (Di Lazzaro, 2000; Boroojerdi, 2001). Umgekehrt führte D-Amphetamin, ein indirekter Dopamin- und Noradrenalinagonist zu einer steileren und höheren Stimulus-Antwort-Kurve (Boroojerdi, 2001). Dies zeigt, dass die Stimulus-Antwort-Kurve die Verstärkungsfunktion (engl. *gain function*) der Erregbarkeit der stimulierten kortikospinalen Projektionen und deren Beeinflussung durch zentralnervös wirksame Substanzen widerspiegelt.

1.1.3.3. Postexzitatorische Innervationsstille

Die postexzitatorische Innervationsstille (PI; engl. *silent period*) bezeichnet eine durch die TMS induzierte Unterbrechung der willkürmotorischen Aktivität. Diese zeigt sich als

elektromyografische Stille unmittelbar im Anschluss an das MEP (Abb.1.2.). Die Dauer der PI für intrinsische Handmuskeln wird in der Literatur zwischen 150 ms und 300 ms angegeben (Cantello et al., 1992). Die Dauer der PI ist unabhängig vom Grad der Vorinnervation, steigt jedoch linear mit zunehmender Stimulusintensität an (Haug et al., 1992; Roick et al., 1993; Inghilleri et al., 1993; Orth et Rothwell, 2004). Die interindividuelle Variabilität ist hoch, so dass Befunde der PI nur im Gruppenmittel zu interpretieren sind (Fritz et al., 1997; Priori et al., 1999). Die PI ist abhängig vom TMS-Typ: So ist die PI nach monophasisch posterior-anteriorer Pulsform signifikant kürzer als nach anterior-posteriorer oder biphasischer Pulsform (Orth et Rothwell, 2004). Die Dauer/Amplitude oder Dauer/Fläche - Ratio erweist sich als relativ TMS-Pulsform und Intensitäts - unabhängig (Orth et Rothwell, 2004).

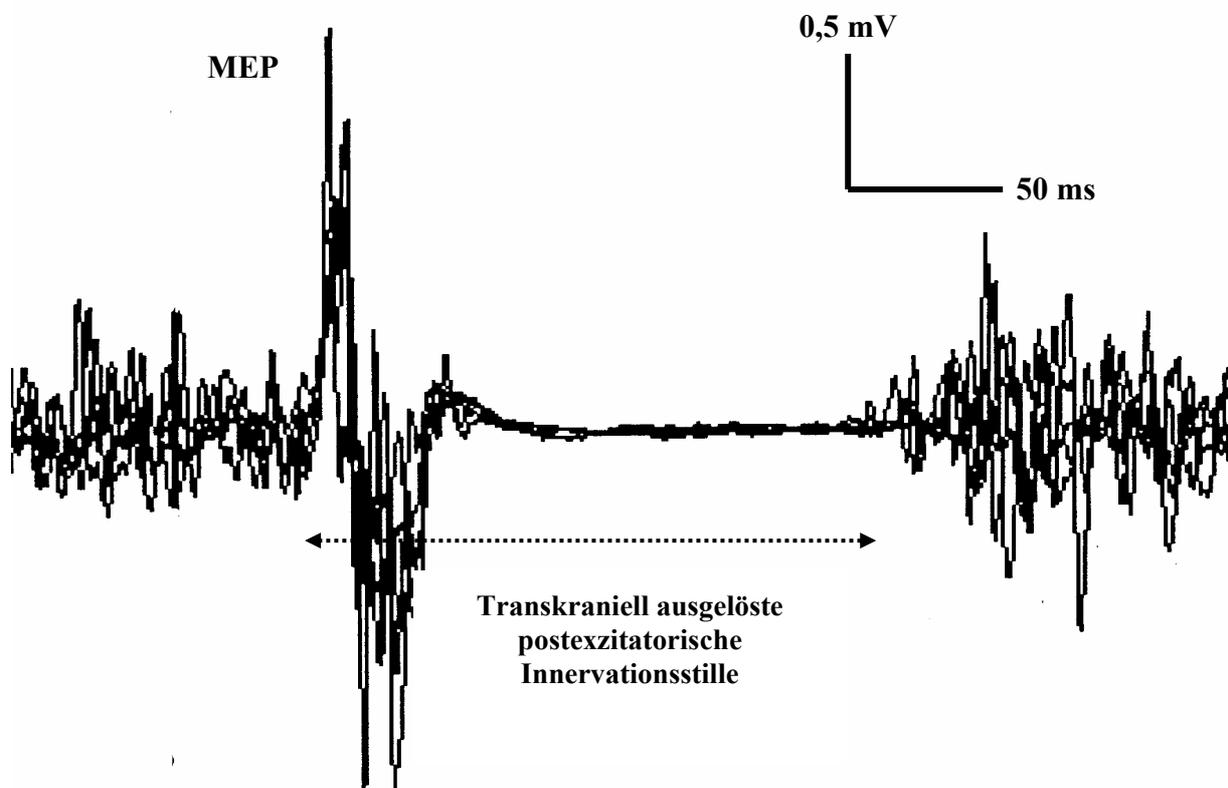


Abb.1.2: Modifikation der elektromyografischen Muskelaktivität im rechten Musculus interosseus dorsalis I. durch einen überschwelligen magnetischen Einzelreiz. Es wurden fünf Durchgänge überlagert. Zunächst läßt sich ein magnetisch evoziertes Potential (MEP) nachweisen. Auf das MEP folgt eine postexzitatorische Innervationsstille (PI) von ca. 180 ms. Danach setzt die willkürliche Muskelkontraktion wieder ein.

Während des frühen Anteils der PI trägt eine Hemmung auf spinaler Ebene zur PI bei (Fuhr et al., 1991; Brasil-Neto et al., 1995). Der späte Anteil der PI wird jedoch ausschließlich durch die Stimulation intrakortikaler inhibitorischer Neuronenverbände verursacht (Fuhr et al., 1991; Roick et al., 1993; Classen et al., 1995), so dass die Dauer der PI ein Mass für die Erregbarkeit

dieser intrakortikalen inhibitorischen Neuronenpopulation ist. Passend hierzu ist die Dauer der durch die TMS ausgelösten PI signifikant länger als die durch die TES evozierte PI (Inghilleri et al., 1993). Da im Gegensatz zur TMS, die überwiegend eine transsynaptische Erregung des kortikospinalen Systems bewirkt, die TES bei niedriger Stimulusintensität zu einer direkten Erregung der korikospinalen Axone führt, müssen wesentliche Anteile der PI auf eine Entstehung im Kortex zurückzuführen sein.

Der Neurotransmitter Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) ist der dominante inhibitorische Neurotransmitter im menschlichen Kortex. Seine korrespondierenden Rezeptoren werden in GABA_A und GABA_B- Rezeptoren eingeteilt (Mc Cormick, 1992; Keller, 1993). GABA_A-Rezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle, die kurzdauernde (< 30 ms) inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) im Kortex vermitteln, während GABA_B-Rezeptoren, die an G-Protein gekoppelt sind, langdauernde (> 50 ms) IPSP vermitteln (McCormick, 1992; Keller, 1993). Wegen der vergleichbaren Dauer der über GABA_B-Rezeptoren vermittelten IPSP und der TMS-induzierten PI wird angenommen, dass die TMS-induzierte PI durch eine GABA_B-Rezeptoren abhängige intrakortikale Hemmung verursacht wird (Roick et al., 1993; Nakamura et al., 1997). Diese Annahme wird gestützt durch neuropharmakologische Studien, die den Effekt GABA-erger Substanzen auf die Dauer der TMS induzierten PI untersuchten. So wurde beispielsweise bei gesunden Probanden die PI durch Gabe des GABA-Reuptake-Hemmers Tiagabin verlängert (Werhahn, 1999). Auch die kontinuierliche intrathekale Applikation hoher Dosen des GABA_B-Rezeptoragonisten Baclofen führte bei einem Patienten mit generalisierter Dystonie zu einer deutlichen Verlängerung der PI (Siebner et al., 1998), während die orale Gabe von GABA_A-Rezeptoragonisten bei gesunden Probanden keine eindeutigen Effekte auf die PI hatte (Ziemann, 1996).

1.1.3.4. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit

In den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden einige Doppelpuls-Paradigmen zur Messung der intrakortikalen Erregbarkeit des M1 etabliert. Das am meisten verbreitete Paradigma ist das von Kujirai et al. 1993 eingeführte Doppelpulsprotokoll. Bei diesen Paradigmen folgt auf einen unterschwelligen konditionierenden Stimulus ein überschwelliger Teststimulus. Der Teststimulus ist überschwellig und induziert, wenn er alleine gegeben wird, ein MEP im kontralateralen Handmuskel. Der konditionierende Stimulus ist unterschwellig. Er löst also für sich genommen kein MEP aus, bewirkt aber eine Modulation der Amplitude des durch den Testpuls evozierten MEP (Kujirai, 1993). Bei kurzen Interstimulusintervallen (ISI) von 1 – 5 ms bewirkt der konditionierende Reiz eine Inhibition des durch den Teststimulus

ausgelösten MEPs, während bei einem langen ISI von 7 – 20 ms die Testantwort fazilitiert wird (Abb.1.3.). Die Inhibition wird in der englischsprachigen Literatur als *short latency intracortical inhibition* (SICI) und die Fazilitierung als *short latency intracortical facilitation* (SICF) bezeichnet (Sanger et al., 2001). Obwohl die exakten neuronalen Mechanismen, die zu diesen inhibitorischen und fazilitatorischen Mechanismen führen noch nicht bekannt sind, werden die modulatorischen Effekte des konditionierenden Reizes von inhibitorischen und fazilitatorischen Neuronen auf kortikaler Ebene vermittelt (Ziemann, 1996; Nakamura, 1997; DiLazzaro, 1998; Hanajima, 1998). Somit beschreiben die SICI und SICF das funktionelle Gleichgewicht der Erregbarkeit inhibitorischer und exzitatorischer intrakortikaler Interneurone.

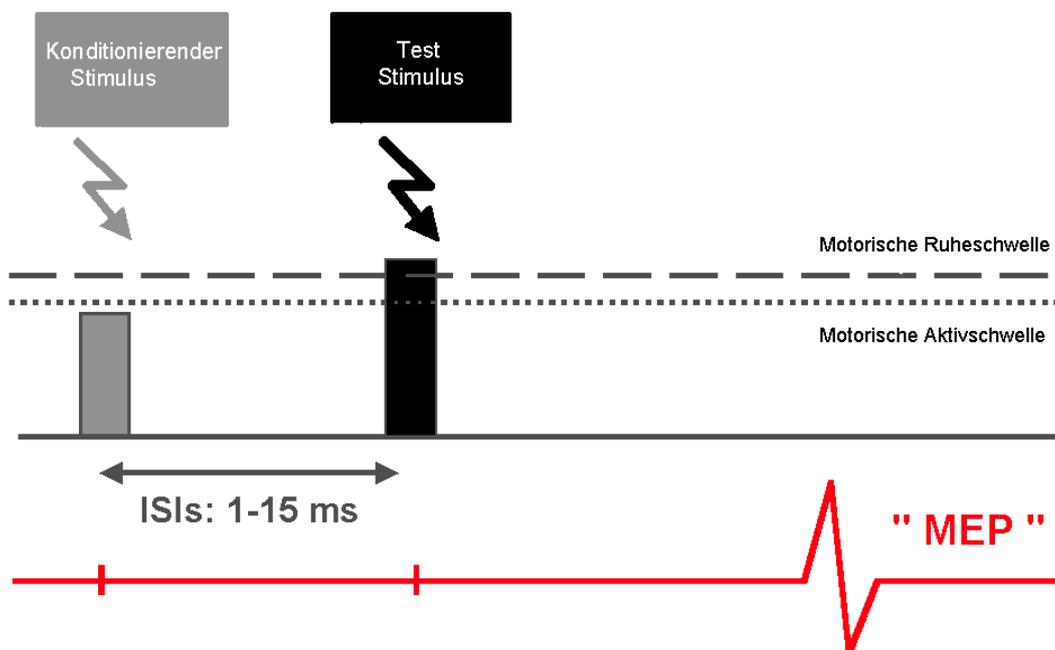


Abb.1.3: Prinzip der Doppelstimulationstechnik (Kujirai, 1993); ISI = Interstimulusintervall.

Verschiedene Autoren untersuchten den Einfluss zentralnervös wirksamer Substanzen auf die SICI und SICF (Ziemann, 1996; Liepert, 1997; Werhahn, 1999; Schwenkreis, 1999+2000). Diese Studien zeigten übereinstimmend, dass die Aktivierung inhibitorischer GABA_A Interneurone einen wesentlichen Einfluss auf das Ausmass der SICI hat (Ziemann, 1996; Ziemann, 1998; Werhahn, 1999; Di Lazzaro, 2000), während glutaminerge Substanzen sowohl die SICI reduzieren, als auch die SICF verstärken (Liepert, 1997). Zudem konnte gezeigt werden, dass das Gleichgewicht zwischen intrakortikaler Inhibition und Fazilitation auch durch dopaminerge und serotonerge Systeme beeinflusst wird (Ziemann, 1996; Werhahn, 1999).

Seit ihrer Erstbeschreibung (Kujirai, 1993), wurde die intrakortikale Doppelpulserregbarkeit ausgiebig zur Untersuchung der intrakortikalen Fazilitation und Inhibition des primärmotorischen Kortex unter verschiedenen experimentellen Bedingungen (Ridding, 1995; Ziemann, 1996; Liepert, 1998), und bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen wie Epilepsie, Amyotrophe Lateralsklerose, Morbus Parkinson, fokaler Dystonie verwendet (Ridding, 1995; Ridding, 1995; Yokota, 1996; Ziemann, 1997; Siebner, 1999; Tergau, 1999; Cantello, 2000; Marchese, 2000).

1.1.4. Sicherheitsaspekte, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der TMS

Die zeitlich veränderlichen Magnetfelder der TMS sind von etwa identischer Größe wie die Flussdichten des bei der Kernspintomographie verwendeten statischen Magnetfeldes. Die biologischen Auswirkungen der TMS auf die Gehirnaktivität gemessen durch Veränderungen der regionalen zerebralen Blutperfusion oder des regionalen Glucosemetabolismus entsprechen von der Größenordnung her einer physiologischen Aktivierung des Gehirns (Meyer, 1992; Siebner, 1998; Siebner, 2001).

Das schwerwiegendste akute Risiko besteht darin, durch die TMS einen epileptischen Anfall auszulösen. Bis Juni 1996 wurden sieben epileptische Anfälle im Zusammenhang mit der TMS beschrieben. Diese traten immer während einer repetitiven TMS mit überschwelliger Stimulusintensität und Frequenzen über 5 Hz nicht jedoch während einer Einzelreiz- oder Doppelreizstimulation auf (Wassermann, 1998). Basierend auf den gesammelten Erfahrungen wurden Grenzwerte für die zulässige Stimulusfrequenz, -intensität und Stimulusanzahl festgelegt (Wassermann, 1998). Seit Beachtung dieser Richtlinien sind keine epileptischen Anfälle mehr berichtet worden. Allerdings ist zu betonen, dass die Sicherheitsrichtlinien keine absolute Sicherheit bieten können, da die Anfallsschwelle senkende individuelle Faktoren wie Schlafentzug, Medikation oder die Grunderkrankung das Anfallsrisiko erhöhen können.

Als weitere akute Nebenwirkung kann die TMS einen passageren Kopfschmerz vom Muskelverspannungstyp induzieren. In seltenen Fällen löste die TMS bei Patienten mit bekannter Migräne eine Kopfschmerzattacke aus. Da die mechanische Deformation der Magnetspule während der Stimulation ein intensives akustisches Artefakt verursacht, ist das Gehör durch Ohrstöpsel während der TMS zu schützen (Brandt, 1997; Wassermann, 1998). Auch wurde kasuistisch über das Auftreten eines transienten Tinnitus nach TMS berichtet (Brandt, 1997).

Die bisherige Anwendungsbeobachtung der TMS erbrachte bislang keine Anhaltspunkte dafür, dass die TMS in ihrer derzeitigen Anwendungsform schädliche Langzeiteffekte auf das stimulierte Gehirngewebe hat (George, 1999; Wassermann, 1998). Insbesondere besteht kein Hinweis auf einen langfristig epileptogenen Effekt der TMS im Sinne eines „Kindling“ (Wassermann, 1998; Wassermann, 2001).

Kontraindikationen zur Anwendung der TMS bestehen für Schwangere, Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen elektronischen Implantaten, sowie Träger von kochleären Prothesen und intrakraniellen Metallpartikeln (Brandt, 1997; Wassermann, 1998). Als unbedenklich gelten Zahnbrücken oder -füllungen, Metallrandbrillen und nicht ferromagnetische Aneurysmaclips (Cadwell, 1990). Die TMS ist relativ kontraindiziert bei gesunden Probanden mit positiver Anamnese bezüglich epileptischer Anfälle (George, 1999). Magnetspeicherkarten wie Kredit- und Telefonkarten sowie Hörgeräte müssen wegen der Gefahr der Beschädigung vor der Untersuchung abgelegt werden.

1.2. Alterungsprozesse im kortikospinalen motorischen System

1.2.1. Das kortikospinale motorische System

Die frontalen motorischen Kortexareale bestehen aus dem primären motorischen Kortex (M1; Areal 4 nach Brodmann), dem supplementären motorischen Areal (SMA, medialer Anteil des Areal 6 nach Brodmann) und dem lateralen prämotorischen Kortex (LPC, lateraler Anteil des Areal 6 nach Brodmann). Der M1 ist im vorderen Anteil des Sulcus centralis lokalisiert und ist durch das Fehlen der inneren Körnerschicht und dem Vorkommen besonders grosser pyramidalförmigen Zellen, auch Pyramidenzellen oder Betz'sche Riesenzellen genannt, charakterisiert. Diese Zellen befinden sich in der fünften Zellschicht der neokortikalen Hirnrinde (Creutzfeld, 1983). Die Axone und apikalen Dendriten der Pyramidenzellen sind vertikal zur Hirnrinde angeordnet und somit je nach intra-oder extrasulcarer Lage horizontal bzw. vertikal zur Schädeloberfläche ausgerichtet (Steinmetz, 1992). Die senkrecht zur Kortexoberfläche verlaufenden langen apikalen Dendriten der Pyramidenzellen sind besonders geeignet, Informationen von den verschiedensten Afferenzen und Interneuronen aufzunehmen (Wiesendanger, 1995). Ihre Axone verlassen den Kortex und ziehen zu anderen kortikalen und nicht-kortikalen Strukturen. Durch elektrische Stimulation lassen sich jeweils umschriebene Gruppierungen von Neuronen abgrenzen, die Efferenzen zu bestimmten Muskeln aufweisen. Diese Neuronenpopulationen sind in radialen Säulen angeordnet, wobei jede Säule von einer inhibierenden Schale umgeben ist. Dabei ziehen Kollateralen der kortikospinalen Neuronen zu

den hemmenden Interneuronen (Dudel, 1996). Nur ca. 20 % der Betz'schen Pyramidenzellen der Lamina V haben direkte monosynaptische Verbindungen mit den spinalen Motoneuronen und bilden die kortikospinale Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis). Die Mehrzahl der Pyramidenzellen hat monosynaptische Verbindungen zu anderen kortikalen und subkortikalen motorischen Hirnregionen.

Der Tractus corticospinalis dient der Übermittlung der motorischen Befehle vom motorischen Kortex zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks. Er stellt einen wesentlichen Schenkel des exekutiven zentralmotorischen Systems dar. Er erhält nicht nur Zuflüsse vom M1, sondern auch aus prämotorischen Arealen vor dem zentralen Sulcus. Dazu zählen Areale des LPC, der SMA, dem anterioren cingulären Kortex und dem postzentralen parietalen Kortex (Dum, 1991). Die Fasern ziehen dann durch die Capsula interna und die Pedunculi cerebri abwärts zur medullären Pyramide und kreuzen dann in der Mehrzahl auf die gegenüberliegende Seite des Rückenmarks. Dort enden die Axone im lateralen Rückenmark. Die direkten monosynaptischen Verbindungen spielen die entscheidende Rolle für die Generierung gezielter unabhängiger Handbewegungen. Diese Verbindungen finden sich nur bei Primaten und es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Ausmass direkter kortikospinaler Konnektionen und der Fingergeschicklichkeit (Lemon, 1995).

Die motorischen Repräsentationen der Körperteile und die kortikospinalen Projektionen zu den einzelnen Körperteilen sind im M1 somatotop gegliedert. Zur einfacheren visuellen Drastellung der somatotopischen Gliederung dient der motorische "Homunculus", bei dem die einzelnen Körperteile dem zugehörigen Anteil des M1 grafisch zugeordnet werden (Metman, 1993). Innerhalb einer Körperregion, insb. im M1-HAND, bestehen allerdings multiple räumlich überlappende kortikale Repräsentationen einzelner Bewegungen (Sanes, 1995; Lemon, 1995).

Das einzelne α -Motoneuron erhält konvergente Eingänge von mehreren Pyramidenzellen des M1-HAND, und jedes Axon dieser Pyramidenzellen unterhält divergente Zuflüsse zu mehreren α -Motoneuronen (Lemon, 1993). Hierdurch wird die Steuerung komplexer Bewegungsvorgänge erst ermöglicht. Das spinale Motoneuron bildet mit seinen zugehörigen Muskelfasern die motorische Einheit. Jeder Muskel besteht aus einer Vielzahl motorischer Einheiten. Die spinalen Motoneuronen sind funktionell im Rückenmark angeordnet. Die Motoneuronen der axialen Rumpfmuskeln und der proximalen Extremitätenmuskeln liegen medial, während die Motoneuronen der distalen Extremitätenmuskeln lateral im Rückenmark angeordnet sind (Steinmetz, 1992).

Neben den direkten monosynaptischen Verbindungen wird eine Vielzahl der kortikospinalen Efferenzen polysynaptisch über spinale Interneurone umgeschaltet (Porter, 1993). Die indirekten

kortikospinalen Bahnsysteme werden in Hirnstammzentren, wie der Formatio reticularis und dem Nucleus ruber umgeschaltet und ziehen als Tractus reticulospinalis und Tractus rubrospinalis (sogenannte "extrapyramidale" Bahnen) zu den Interneuronen im Seitenhorn des Rückenmarks auf der kontralateralen Seite und spielen vor allem für die Kontrolle der axialen Muskulatur eine wichtige Rolle (Steinmetz, 1992).

1.2.2. Altersbedingte Veränderungen im kortikomotorischen System

Das normale Altern des Menschen bedingt eine Vielzahl verschiedener morphologischer und funktionaler Veränderungen im motorischen System. Die Muskulatur atrophiert, die Bewegungen sind verlangsamt. Alte Menschen klagen über vermehrte Muskelschwäche und schnellere Ermüdung. Im Gangbild fallen verkürzte Schritte, geringere Mitbewegung der Arme, Gangunsicherheit und vermehrte Neigung zu Stürzen auf, was auf eine verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit zurückzuführen ist. Zudem zeigen ältere Menschen vermehrt einen Tremor. All diese Erscheinungen sind sehr unterschiedlich ausgeprägt und können im Einzelfall auch völlig fehlen (Schut, 1998; Light, 1990).

Die morphologischen Veränderungen im Rahmen des Alterungsprozesses betreffen alle Ebenen des kortikomotorischen Systems, vom Kortex bis zum Muskel. So kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Muskelmasse im Alter. Der Grund für diese Atrophie ist in einem Verlust spinaler Motoneurone zu sehen. Tomlinson (1977) berichtet von einer Verringerung von 25 % der peripheren Motoneuronenpopulation zwischen der 2. und 10. Lebensdekade. Dabei findet jedoch keine gleichmässige Atrophie aller Muskelfasern statt, vielmehr kommt es zu einem präferenziellen Untergang schnell leitender Fasern.

Dabei ist der Verlust an der unteren Extremitätenmuskulatur stärker ausgeprägt als an der oberen Extremitätenmuskulatur (McCarter, 1990). Die Relation Bindegewebe/ kontraktile Fasern verschiebt sich zu Gunsten des Bindegewebes. Die Muskelfunktion bleibt jedoch erhalten (McCarter, 1990). Die Muskelfasern, welche ihre Innervation verloren haben, werden durch axonale Aussprossung von anderen Motoreinheiten übernommen, so dass es zu einer Vergrößerung der verbleibenden motorischen Einheiten kommt. Die peripheren motorischen Leitungsgeschwindigkeiten nehmen generell ab (Baker, 1989; Kanda, 1986). Elektromyographische und mikroskopische Studien belegen einen dynamischen Prozess aus Denervation und Reinnervation, wobei mit zunehmendem Alter die Denervationsprozesse überwiegen und es zu einer Atrophie kommt.

Pathologische Untersuchungen lassen eine altersbedingte Reduktion der Pyramidenzellen (nicht speziell Kortikomotoneurone) von ca. 15 bis 40 % vermuten (Henderson, 1980; Devaney, 1980). Die TMS-Untersuchungen von Eisen (1996) zeigen eine lineare Beziehung zwischen dem Alter und der Abnahme der kortikospinalen Motoneurone. Allgemeine, nicht-spezifisch den Motorkortex betreffende, kortikale Veränderungen lassen sich auf Transmitterebene beobachten: Sowohl die cholinergen als auch die glutaminergen Rezeptoren reagieren empfindlicher gegenüber Alterungsprozessen (freie Radikale), was eine Abnahme der cholinergen und glutaminergen Aktivität mit zunehmendem Alter bedingt (Taylor, 1993; Court, 1993; Maneesunb, 1993). Im dopaminergen System ist der normale Alterungsprozess von einem zunehmenden Untergang dopaminergener Neurone in kortikalen und subkortikalen Arealen begleitet. Zwischen dem 22. und 84. Lebensjahr reduziert sich der Dopamingehalt z.B. im Nucleus caudatus und im Putamen um 60 %. Damit einhergehend konnte ein Verlust an nigralen Dopaminneuronen von 4,7 % pro Dekade beobachtet werden (Kish, 1992; Fearnley, 1991).

1.3. Morbus Parkinson

1.3.1. Pathophysiologie des M. Parkinson

Die Parkinson'sche Erkrankung wurde vor ca. 180 Jahren von dem Londoner Arzt, Apotheker, Paleontologen, Geologen und Politiker James Parkinson in seinem „Essay on the Shaking Palsy“ erstmals beschrieben (Parkinson, 1817). Der idiopathische Morbus Parkinson ist eine Erkrankung, die mit einer selektiven Neurodegeneration in einigen wenigen empfänglichen Nervenzelltypen, wie z.B. den dopaminergen Projektionsneuronen der Substantia nigra einhergeht (Braak, 2000). Der Zelluntergang führt zu einer reaktiven Gliose in der Zona compacta der Substantia nigra und zur Bildung intrazellulärer eosinophiler Einschlusskörperchen, den sogenannten Lewy-Körperchen (Gibb, 1991; Conrad et Ceballos-Baumann, 1996). Neuere neuroanatomische Studien zeigten einen relativ stereotypen, stadienhaften Verlauf der Neurodegeneration (Braak et Braak, 2003). Es lassen sich demnach sechs Krankheitsstadien mit typischem Degenerationsmuster abgrenzen. Die frühen Stadien 1 und 2 befallen die Medulla oblongata und den Bulbus olfactorius. Die Stadien 3 und 4 betreffen zusätzlich die Substantia nigra, weitere Kerngebiete des Mittelhirns und das basale Vorderhirn. Die Stadien 5 und 6 beziehen den telencephalen Kortex mit ein (Braak, 2002+2003). Zum Auftreten von Symptomen kommt es, wenn mindestens 60 % der nigralen Zellen untergegangen sind (Fearnley, 1991). Die genaue Ursache für den neurodegenerativen Prozess ist unbekannt. Eine genetische Beteiligung an der Pathogenese des idiopathischen M. Parkinson ist belegt. So

konnten bisher mehrere Gene identifiziert werden, in denen Mutationen zu einem erblichen Parkinson-Syndrom führen (Gasser, 2003). Die von den „Parkinson“-Genen kodierten Proteine spielen eine Rolle beim Proteinabbau und bei der zellulären Antwort auf oxidativen Stress (Hashimoto, 2002).

Der idiopathische Morbus Parkinson ist von symptomatischen Parkinsonformen abzugrenzen. In 80 bis 90 % der Parkinson-Syndrome handelt es sich um die idiopathische Form. Dem symptomatischen Parkinson-Syndrom können verschiedene Ursachen z.B. medikamentös-toxische Ursachen (Neuroleptika induziertes Parkinsonoid, MPTP in verunreinigten Drogen, CO und Mangan) oder ein Stammganglieninfarkt zugrunde liegen. Auch sind sog. Parkinson-plus Syndrome wie die Multisystematrophie und die progressive supranukleäre Ophthalmoplegie vom idiopathischen M. Parkinson abzugrenzen.

Der Erkrankungsbeginn liegt meist nach dem 60. Lebensjahr. Die Prävalenz in Mitteleuropa beträgt ca. 200 Erkrankungen pro 100000 Einwohner (Tanner, 1994). Die klinischen Kardinalsymptome des M. Parkinson sind Tremor, Rigor und Akinese. Der Tremor ist meist ein einseitig beginnender, vorwiegend in Ruhe auftretender Antagonistentremor, seltener auch ein Haltetremor. Die Hemmung der Motorik manifestiert sich als Bradykinese (Verlangsamung von Willkürbewegungen), Hypokinese (verminderte Spontanbewegung) und Akinese (Hemmung des Bewegungsbeginns). Charakteristisch ist das verminderte Mitschwingen der Arme beim Gehen, eine reduzierte Fingergeschicklichkeit, beeinträchtigte posturale Reflexe, plötzliche Bewegungsblockaden, Haltungsstörungen und Hypomimie. Auch die Sprachmotorik ist häufig betroffen und äußert sich in einer Dysarthrophonie und Mikrophonie.

Neben den motorischen Symptomen können vor allem nach längerer Krankheitsdauer neuropsychiatrische (Demenz, Depression), vegetative (Obstipation), und sensorische (Schmerzen) Symptome auftreten. Die kognitiven, emotionalen und vegetativen Dysfunktionen lassen sich dadurch erklären, dass neben der Degeneration dopaminergener Neurone auch andere neuronale Systeme wie noradrenerge (Locus coeruleus), serotonerge (Raphekerne) und cholinerge (Nucleus basalis Meynert) Neuronen von der Neurodegeneration betroffen sind (Braak, 2000).

Wie bereits erwähnt, spielt sich die Neurodegeneration in dafür empfindlichen Bereichen ab, u.a. den dopaminergen Zellen der Substantia nigra (Braak, 2000). Dies führt zu einem Dopaminmangel im Striatum und folglich zu einer Funktionsstörung in den Basalganglien. Die Basalganglien sind in diverse parallele Schleifen eingebunden (Alexander et Crutcher, 1990). Der zerebrale Kortex bildet hierbei die Hauptzieleingangs- und Ausgangsstruktur. Innerhalb der Basalganglien kann zwischen einer direkten, über D1-Rezeptoren vermittelte und einer

indirekten, über D2-Rezeptoren vermittelte Schleife unterschieden werden. Beide funktionellen Schleifen entfalten über die Ausgangsstrukturen der Basalganglien einen inhibitorischen Einfluss auf den Thalamus. Da die Projektionen vom Thalamus zum sensomotorischen Kortex exzitatorisch sind, wird den Basalganglien eine tonisierende regulative Funktion der motorischen Aktivität zugeschrieben (Obeso, 2000). Der Dopaminmangel im Striatum führt über beide Schleifen zu einer Enthemmung der inhibitorischen GABAergen Bahnen des Globus pallidus internus und der Pars reticularis der Substantia nigra und bewirken eine verstärkte Hemmung des Thalamus, dem Zielkern der Efferenzen aus Pallidum und Substantia nigra/Pars reticularis (Obeso, 2000). So beeinflussen die Basalganglien über die glutamergen thalamokortikalen Projektionen zum motorischen Kortex indirekt das kortikobulbäre und kortikospinale System. Die verstärkte Inhibition der thalamokortikalen Bahnen führen zur Minderaktivierung motorischer Kortexareale und somit zu einer Verminderung der vermittelten positiven Verstärkung motorischer Programme durch die Basalganglien (Conrad et Ceballos-Baumann, 1996). Die mit der transkraniellen Magnetstimulation nachweisbare Veränderung des Gleichgewichts zwischen exzitatorischen und inhibitorischen intrakortikalen Regelkreisen wird auf die verstärkte Hemmung der thalamokortikalen Projektionen zurückgeführt (Ridding, 1995).

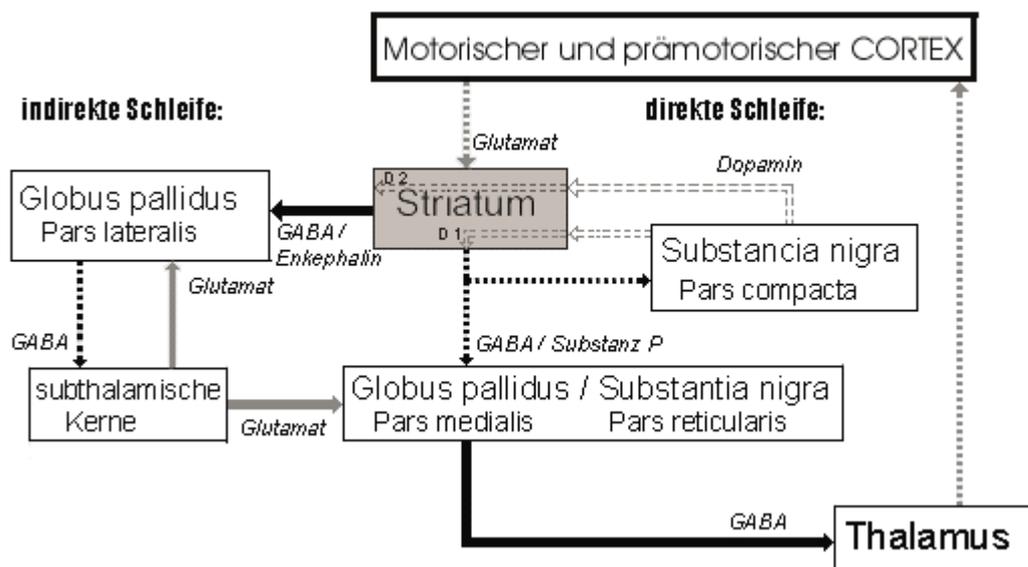


Abb. 1.4: Modell zur Dysfunktion der Basalganglienschleifen bei Morbus Parkinson. Dieses Modell ist stark vereinfacht und berücksichtigt nicht neuere Erkenntnisse, eignet sich aber gut, um einige im Rahmen des M.Parkinson auftretenden pathophysiologischen Veränderungen zu verdeutlichen. Dunkle Pfeile entsprechen inhibitorischen und helle Pfeile entsprechen exzitatorischen Projektionen. Die offenen Pfeile entsprechen exzitatorische dopaminerge Projektionen. Die gestrichelten Pfeile kennzeichnen unteraktiven Projektionen. Die breiten Pfeile kennzeichnen überaktiven Bahnen (modifiziert nach Obeso, 2000).

1.3.2. Transkranielle Magnetstimulation des M1-Hand beim Morbus Parkinson

Untersuchungen mit der TMS zeigten, dass die direkten kortikospinalen Verbindungen bei Patienten mit M. Parkinson unbeeinträchtigt sind (Dick, 1984; Übersicht in Cantello et al., 2002). Die motorischen Bewegungen, die durch eine direkte Stimulation des M1 ausgelöst werden, sind bei bradykinetischen Patienten nach Absetzen der dopaminergen Medikation und bei dyskinetischen Patienten unter dopaminergem Therapie vergleichbar. Dies zeigt, dass die motorische Symptomatik nicht auf eine Läsion oder eine gestörte Überleitung in den schnellleitenden kortikospinalen Projektionen zurückzuführen ist. Vielmehr müssen zentrale motorische Regelkreise betroffen sein, welche die neuronale Aktivität der kortikospinalen Neurone regulieren. Mit der TMS konnten in den letzten 10 Jahren einige Befunde im Sinne einer abnorm veränderten Erregbarkeit des M1 nachgewiesen werden. Unklar bleibt jedoch, in wie weit diese Veränderungen zur motorischen Dysfunktion bei M. Parkinson beitragen oder Kompensationsmechanismen darstellen.

Die meisten Untersuchungen zur motorischen Reizschwelle (siehe Abschnitt 1.1.3.1.) zeigten keine Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Valls-Sole, 1994; Priori, 1994; Ridding, 1995; Übersicht in Cantello et al., 2002). Aber es besteht eine positive Korrelation zwischen der motorischen Reizschwelle im willkürlich voraktivierten Muskel und der Bradykinese (Ellaway et al., 1995). Valls-Sole et al. (1994) untersuchten die Stimulus-Antwort-Kurve, welche die Zunahme der mittleren MEP Amplitude mit zunehmender Stimulusintensität beschreibt (siehe Abschnitt 1.1.3.1.), bei Patienten mit M. Parkinson nach Absetzen der dopaminergen Medikation. In Muskelruhe fand sich ein steilerer Kurvenverlauf bei M. Parkinson Patienten; dagegen zeigten die Patienten mit M. Parkinson eine geringere Fazilitation der MEP Amplitude durch tonische Vorinnervation (Valls-Sole, 1994). Diese Befunde sind vereinbar mit einer abnormalen Verstärkungsfunktion (engl. *gain function*) des kortikalen Erregbarkeitsniveaus im Sinne einer gesteigerten Voraktivierung im Ruhezustand und einer reduzierten „internen“ Aktivierbarkeit des kortikospinalen Systems durch tonische Vorinnervation.

Passend zu den Befunden von Valls-Sole et al. (1994) konnte mit der transkraniellen Einzelreizung gezeigt werden, dass Patienten mit M. Parkinson vor und nach der Ausführung einer Bewegung eine gestörte Aktivierung des M1 zeigen (Chen, 2001). Gibt man nun in einem Reaktionszeitexperiment zu verschiedenen Zeitpunkten während der Reaktionszeit Einzelreize, so kann man über die Veränderung der MEP-Amplitude den Zeitverlauf der Erregbarkeitszunahme im kortikospinalen System vor Bewegungsbeginn erfassen (Starr, 1988).

Bei gesunden Menschen nimmt die Amplitude der motorischen Antwort graduell bis zum Einsetzen der EMG-Aktivität zu (Starr, 1988; Hallett, 1991; Pascual-Leone, 1992). Bei Patienten mit M. Parkinson ist dieser Erregbarkeitsanstieg vor Bewegungsbeginn (Pascual-Leone, 1994; Chen, 2001) und der Erregbarkeitsabfall nach Ende der Bewegung verzögert (Pascual-Leone, 1994; Chen, 2001).

Auch die Erregbarkeit kortikaler inhibitorischer Neurone ist beim M. Parkinson verändert. Verwendet man hohe Stimulusintensitäten, ist die postexzitatorische Innervationsstille (siehe Kapitel 1.1.3.3.) bei Patienten mit M. Parkinson verkürzt und normalisiert sich nach Gabe von L-Dopa (Cantello, 1991; Priori, 1994). Die kortikale Inhibition kann auch mittels der Doppelstimulationstechnik nach Kujirai (1993) untersucht werden (siehe Kapitel 1.1.3.4.). Patienten mit M. Parkinson zeigten eine reduzierte SICI bei einem ISI von 2,4, und 5 ms (Ridding, 1995) und 2, 3 und 6 ms (Pierantozzi, 2001) unter Verwendung eines konditionierenden Stimulus von 95% der aktiven Ruheschwelle. Die intrakortikalen inhibitorischen Interneurone dienen dazu die neuronale Aktivität auf eine intendierte Bewegung hin zu fokussieren. Daher formulierten Ridding et al. (1995) die Hypothese, dass bei Patienten mit M. Parkinson diese „Fokussierung“ gewollter Bewegungsprogramme durch die mangelnde Inhibition eingeschränkt ist. Dies könnte die erschwerte und verlangsamte Ausführung von Willkürbewegungen erklären. Eine alternative Erklärung ist, dass die reduzierte Inhibition einen Kompensationsmechanismus darstellt, der es dem M1 „erleichtert“, trotz des defizienten thalamokortikalen *Input* zum M1 überhaupt einen kortikospinalen *Output* zu generieren.

2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es mit der transkraniellen Doppelreiz- und Einzelreizstimulation die Erregbarkeit des M1-HAND bei jüngeren und älteren gesunden Probanden sowie bei Patienten mit Morbus Parkinson zu untersuchen. Hierbei standen zwei Fragestellungen im Vordergrund. Zum Einen sollte der Einfluss des Alters auf das kortikale Erregbarkeitsprofil untersucht werden. Es wurde sowohl das linke als auch das rechte M1-HAND mit der TMS untersucht um Seitendifferenzen der altersabhängigen Erregbarkeitsveränderungen zu erfassen. Neben der Untersuchung der kortikospinalen Erregbarkeit mit der Einzelreizstimulation in Muskelruhe ermöglichte die Aufzeichnung der postexzitatorischen Innervationsstille und die transkranielle Doppelstimulation eine Quantifizierung der intrakortikalen Erregbarkeit inhibitorischer Interneurone im M1. Zum Anderen sollte bei Patienten mit Morbus Parkinson untersucht werden, wie das dopaminerge

Defizit in der motorischen Basalganglienschleife die Erregbarkeit des M1-HAND beeinflusst. Hierzu wurde nach kurzfristigem Absetzen der dopaminergen Medikation mit der TMS das M1-HAND kontralateral zur stärker betroffenen Körperhälfte stimuliert und im Vergleich mit einer altersentsprechenden gesunden Kontrollgruppe die krankheitsbedingten Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit charakterisiert.

3. Methodik

3.1. Versuchsteilnehmer

3.1.1. Versuchsreihe 1: Alterseffekte auf die kortikospinale Erregbarkeit

Nach Ausschluss von Kontraindikationen für die TMS wurden allen Teilnehmer ausführlich in mündlicher und schriftlicher Form über den Versuchsablauf aufgeklärt. Die Probanden gaben nach Durchsicht eines standardisierten Aufklärungsbogens (siehe Anhang) ihre schriftliche Einverständniserklärung in die Untersuchung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt. Keiner der Teilnehmer nahm mindestens 12 Stunden vor Untersuchungsbeginn Alkohol oder zentralnervös wirksame Medikamente zu sich.

In dieses Experiment wurden 22 gesunde rechtshändige Personen im Alter zwischen 20 und 66 Jahren eingeschlossen. Das Ausmaß der Handpräferenz wurde mit dem Edinburgh-Händigkeitstest ermittelt (Oldfield, 1971, siehe Anhang). Alle Versuchsteilnehmer hatten einen Händigkeitsscore von $> +75$ Punkte. Als Ausschlusskriterien galten eine positive Anamnese bzgl. neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen sowie die regelmäßige Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente.

Die Teilnehmer wurden entsprechend ihrem Alter in zwei Gruppen aufgeteilt: eine Gruppe aus 11 jungen Probanden im Alter zwischen 20 und 32 Jahren (Altersgruppe 1) und eine Gruppe aus 11 älteren Probanden im Alter zwischen 48 und 66 Jahren (Altersgruppe 2). Beide Gruppen bestanden aus jeweils 6 Männern und 5 Frauen. Das mittlere Alter (\pm Standardabweichung) lag in Altersgruppe 1 bei 26 ± 3 Jahren und in Altersgruppe 2 bei 59 ± 5 Jahren.

3.1.2. Versuchsreihe 2: Kortikospinale Erregbarkeit bei Morbus Parkinson

Die zweite Untersuchungsreihe wurde an 15 Patienten mit Morbus Parkinson und 15 altersentsprechenden gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Die klinische Diagnose stützte sich auf das Vorliegen der UK Brain Bank Kriterien (Hughes et al, 1992). Die Patienten

befanden sich in ambulanter oder stationärer Behandlung der Neurologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar. Die Patienten setzten am Abend vor dem Versuch ihre Antiparkinsonmedikation ab (Medikamentenpause > 12 Stunden vor Versuchsbeginn). Tabelle 3.1 fasst die klinischen Daten zusammen. Die Levo-Dopa Tagesdosis betrug im Mittel 460 ± 227 mg (einfache Standardabweichung). Acht Patienten nahmen ein zusätzliches Antiparkinsonmedikament ein.

Vor Durchführung der Magnetstimulation wurden die motorischen Symptome im medikamentösen *OFF*-Zustand unter Verwendung des motorischen Abschnitts (Abschnitt III) der *United Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS, Fahn et al., 1987) und das Krankheitsstadium nach den Kriterien von Hoehn und Yahr beurteilt (s. Anhang; Hoehn und Yahr, 1992). Ebenso wurde die Händigkeit nach dem Edinburgh-Händigkeitstest bestimmt (Oldfield, 1971). Bei den Patienten wurden die MEP von der klinisch stärker betroffenen Hand abgeleitet und das kontralaterale M1-HAND stimuliert. Bei sechs Patienten (zwei Frauen, mittleres Alter = 55 ± 8 Jahre) wurde das rechte M1-Hand und bei neun Patienten (vier Frauen, mittleres Alter = 55 ± 9 Jahre) wurde das linke M1-Hand stimuliert.

Als Kontrollgruppe wurden 15 gesunde Personen eingeschlossen, die im Alter der Patientengruppe entsprachen. Bei den Teilnehmern handelte es sich um konsistente Rechtshänder nach dem Edinburgh-Händigkeitstest (Oldfield, 1971). Sechs Probanden (3 Frauen, mittleres Alter = 55 ± 8 Jahre) wurden über dem rechten M1-Hand und neun Probanden über dem linken M1-Hand stimuliert (6 Frauen, mittleres Alter = 55 ± 10 Jahre).

3.2 Datenaufzeichnung und Auswertung

3.2.1. Versuchsaufbau und -durchführung

Alle Versuchsteilnehmer erhielten eine fokale TMS des rechten und / oder linken M1-HAND. Die Versuchsteilnehmer saßen in aufrechter Haltung in einem gepolsterten Stuhl mit Rücken- und Armlehnen. Die Oberflächen-EMG Ableitung erfolgte vom Musculus interosseus dorsalis I (MID I). Die TMS wurde mit einer fokalen Achterspule über der optimalen Spulenposition zur Auslösung motorisch evozierter Potentiale (MEP) der M1-Hand (engl. *motor hot spot*) appliziert. Die Position der Spule wurde mit einem Fettstift auf der Kopfhaut des Probanden markiert und die Spule dann in dieser Position über eine Metallklemme an einem Aluminiumgerüst fixiert (Abb.3.1). Zusätzlich stützte im Nackenbereich eine Plastikorthese das Hinterhaupt und der Kopf des Untersuchten wurde an die Orthese mit einem Stirnband fixiert. Die Orthese wurde am

gleichen Aluminiumgerüst, wie die Stimulationsspule befestigt, um konstante Stimulationsbedingungen zu gewährleisten (Abb. 3.1).



*Abb. 3.1
Integriertes Aluminiumgestell zur Fixation der fokalen Achterspule und des Kopfes des Probanden*

Die TMS erfolgte mit einem TWINTOP-Magnetstimulator und einer achtförmigen Spule des Typs MC-B 70 der Firma Medtronic-neuromuscular, Skovlunde, Dänemark (Abb. 3.2). Die Stimulationsspule bestand aus Kupferdrähten, die in dreizehn Windungen gewickelt waren. Jede Halbspule hatte einen äußeren Radius von fünf Zentimetern. Die Spule war in der Horizontalebene leicht abgewinkelt und die Spulenwicklungen im Spulenzentrum überlagerten sich, was die Effektivität und Fokalität der Stimulationsspule erhöhte (s. Abb. 3.2.). Der TWINTOP-Magnetstimulator erzeugte biphasische Stimuli mit einem Maximum nach ca. 50 μ s und einer Dauer von ca. 200 μ s und einer maximalen magnetischen Flußdichte von 1,1 Tesla. Die Magnetstimuli hatten eine biphasische Konfiguration und die erste Phase des Stimulus induzierte im Gehirn einen von vorne nach hinten gerichteten Stromfluss.

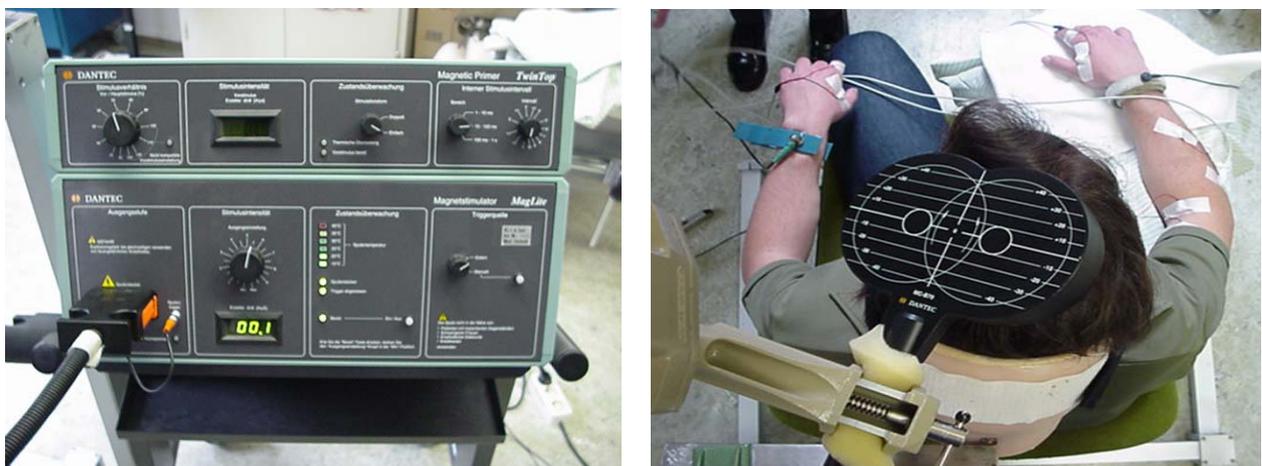


Abb.3.2: TWINTOP-Magnetstimulator und die über dem linken primärmotorischen Handareal positionierte, achterförmige Spule des Typs MC-B 70 (Medtronic-neuromuscular, Dänemark)

Nr	Alter	Geschlecht	Händigkeit		Untersuchte Seite	Krankheits-Dauer in Jahren	H+Y*	Teil 3 des UPDRS -		Unterscore für		Medikation	
			incl. Scores					gesamt	Tremor	Rigidität	Bradykinese	Dopaminerge in mg/d	weitere Pharmaka §
1	35	W	R	100	L	2	2	28	4	3	12	375	A
2	74	W	R	100	L	3	2,5	36	7	0	12	300	
3	39	M	L	-20	L	1	1	24	4	3	10	750	
4	68	M	R	100	L	1	1	22	1	3	6	187,5	
5	54	W	R	100	L	3	1,5	20	1	3	4	700	Da
6	50	M	R	100	L	4	1,5	30	0	3	9	375	
7	58	W	R	100	L	2	1	8	3	1	4	150	
8	59	M	R	100	L	10	3	39	1	7	16	700	A C
9	54	M	R	100	L	0,5	1	17	2	1	4	400	A
10	44	W	R	100	R	1	1,5	25	5	2	10	625	A
11	64	M	R	67	R	6	3	48	5	4	8	625	A
12	59	M	R	80	R	1	1	14	0	2	4	750	A
13	43	M	R	33	R	6	2,5	32	2	4	9	375	
14	61	W	R	100	R	1	1	10	0	1	3	/	
15	61	M	L	-80	R	3	1	19	0	8	7	125	Da M
mi	55					3	1,6	25	2		8	460	

Tabelle 3.1: Daten der Patienten mit Morbus Parkinson: w = weiblich, m = männlich; R = rechts, L = links; &: Score bestimmt nach Edinburgh – Händigkeitstest (Oldfield, 1971); *: modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr (1992); #: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ohne Medikation; §: A = Anticholinergikum, Da = Dopaminagonist, M = MAO-B-Hemmer, C = COMT-Hemmer, mi = Mittelwerte.

Die MEP wurden als Summenmuskelaktionspotentiale (SMAP) mit Ag-AgCl-Oberflächenelektroden vom kontralateralen MID I abgeleitet. Hierzu wurde die differente „aktive“ Elektrode über dem Muskelbauch im Bereich des Spatium interosseum I, und die indifferente „inaktive“ Elektrode über der Sehne des Muskels, d.h. an der Radialseite der Grundphalanx des Zeigefingers befestigt. Die Elektroden wurden mit einem Kontaktgel bestrichen und mittels Pflasterstreifen über dem Muskel aufgeklebt. Die SMAP wurden mit einem Vierkanal Elektromyografen (Toennies, Würzburg, Deutschland) und einer Filterung von 20 Hz bis 1 kHz verstärkt, anschließend über eine AD-Wandeleinheit (CED-1401 Interface, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) mit einer Aufzeichnungsrate von 5 kHz digitalisiert. Mit Hilfe einer „sweep“-basierten Aufzeichnungs- und Auswertungssoftware (Signal Averager, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) wurden die digitalisierten EMG-Signale auf einem *Personalcomputer* abgespeichert und „off-line“ ausgewertet. Während des Experiments wurden die EMG-Signale mittels eines Lautsprechers hörbar gemacht, um dem Probanden und dem Untersucher eine akustische Rückkopplung der EMG-Aktivität im Zielmuskel zu geben.

3.2.2. Messungen der kortikospinalen Erregbarkeit

3.2.2.1. Untersuchungen mit der transkraniellen Einzelreizstimulation

Zunächst wurde die **motorische Ruheschwelle** (engl. *resting motor threshold*) bestimmt. Diese bezeichnet die minimale Reizstärke, die im entspannten Muskel in mindestens 5 von 10 Durchläufen ein MEP mit einer Amplitude von $> 50 \mu\text{V}$ auslöst (Rossini et al., 1994). Die motorische Ruheschwelle wurde in % der maximal möglichen Stimulatorintensität angegeben. Zwischen den Einzelreizen lag jeweils ein Mindestabstand von zehn Sekunden.

Nach Bestimmung der motorische Ruheschwelle wurde stufenweise die Reizstärke um 10% der individuellen Ruheschwelle bis auf 150% der Ruheschwelle erhöht und bei einem Interstimulusintervall (ISI) von fünf Sekunden jeweils fünf aufeinanderfolgende MEPs im entspannten Zielmuskel aufgezeichnet. Dies ermöglichte die Bestimmung der sog. **Stimulus-Antwort-Kurve** (enlg. *stimulus-response curve* oder *input-output curve*), welche die Zunahme der MEP-Amplitude bei steigender Stimulusintensität beschreibt. Je Intensität wurden fünf Magnetstimuli mit einem Mindestabstand von zehn Sekunden zwischen den einzelnen Reizen appliziert. Zur Auswertung der einzelnen SMAP wurden die Kurven

rektifiziert, die jeweils fünf EMG-Signale pro Stimulusintensität gemittelt und die mittlere Fläche des MEPs in Volt/s errechnet.

Danach wurde die **postexzitatorische Innervationsstille (PI)** bestimmt. Die PI bezeichnet die Unterbrechung der willkürmotorischen Aktivität, die im Anschluss an das MEP im vorinnervierten Muskel nachweisbar ist. In dieser Messung wurden die Probanden aufgefordert, eine konstante isometrische Vorinnervation auszuführen. Zu diesem Zweck hielten die Versuchsteilnehmer eine im Durchmesser fünf Zentimeter große Pflasterrolle mit Daumen und Zeigefinger in Präzisionsgriff und führten eine isometrische Kontraktion mit ca. 10 % maximaler Muskelkraft aus. Die Probanden erhielten über einen Lautsprecher ein kontinuierliches akustisches Feedback der elektrischen Muskelaktivität. Etwa fünf Sekunden nach Beginn der Muskelkontraktion wurde ein transkranieller Einzelstimulus appliziert. Die Versuchsteilnehmer hielten die Muskelkontraktion nach Stimulation noch für ca. zwei Sekunden aufrecht, danach folgte eine Pause von ca. fünf Sekunden, um einer Muskelermüdung vorzubeugen. Insgesamt wurden zehn Einzelstimuli mit 130 % der motorischen Schwellenstärke appliziert. Die Länge der postexzitatorischen Innervationsstille wurde festgelegt als die Zeit vom Beginn des MEP bis zum Wiedereinsetzen der tonischen Muskelaktivität. Es wurde hier ein Schwellenwert von 50 % bezogen auf das Ausmaß der Muskelaktivität 50 μ s vor der TMS festgesetzt.

3.2.2.2. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit

In dieser Messung wurde das von Kujirai et al. 1993 eingeführte Doppelpulsapradigma verwendet. Hierbei ging einem überschwelligem Teststimulus ein unterschwelliger konditionierender Stimulus voraus. Die Doppelstimulation erfolgte mit der gleichen Stimulationseinheit wie die Einzelstimulationsmessungen. Der konditionierende Reiz wurde mit einer unterschwelligen Intensität gegeben, die 20 % unterhalb der motorischen Ruheschwelle lag. Für den zweiten Stimulus, der als Teststimulus bezeichnet wird, wurde eine leicht überschwellige Intensität (ca. 110-120 % der motorische Ruheschwelle) verwendet, um ein MEP mit einer mittleren Amplitude von ca. 1 mV auszulösen.

Es wurden sechs verschiedene ISI gewählt (1, 3, 5, 11, 13 und 15 ms). Für jedes ISI wurden zwei Blöcke von jeweils fünf aufeinanderfolgenden MEP aufgezeichnet. Zudem wurden drei Blöcke mit jeweils 10 MEPs aufgezeichnet, in denen der Testreiz ohne vorhergehenden konditionierenden Stimulus appliziert wurde. Somit wurden insgesamt 60 Doppelreize und 30 Einzelreize appliziert, um die intrakortikale Doppelpulserregbarkeit zu bestimmen. Die einzelnen Untersuchungsbedingungen wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge

durchgeführt um Ordnungseffekte zu vermeiden. Eine vollständige Muskelrelaxation wurde über eine kontinuierliche akustische Rückkopplung des EMG-Signals kontrolliert. Falls in den MEP-Aufzeichnungen eine Vorinnervation zu erkennen war oder über den Lautsprecher Muskelaktivität zu hören war, wurde dieser Durchgang gelöscht und wiederholt.

Zur Auswertung wurde jedes MEP rektifiziert, gemittelt und das Integral der Kurve (Volt/Sekunde) als Maß für die Potentialgröße des abgeleiteten MEP errechnet. Die mittlere MEP-Fläche für jedes ISI wurde dann als relativer Wert in Prozent bezogen auf die mittlere MEP-Fläche des nicht-konditionierten MEP angegeben. In Anlehnung an vorangegangene Studien zur Doppelpulserregbarkeit (Kujirai, 1993; Ziemann, 1996; Nakamura, 1995; DiLazzaro, 1998) wurden die ISI in inhibitorische ISI (1 ms, 3 ms, 5 ms) und fazilitatorische ISI (11 ms, 13 ms, 15 ms) geteilt. Die Werte für ISI 1, 3 und 5 wurden für jeden einzelnen Probanden gepoolt, und als Maß für die Stärke der SICI verwendet. Ebenso wurden die fazilitatorischen ISI (11, 13, 15 ms) gemittelt, um ein Gesamtmaß für die SICF zu erhalten.

3.2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS for Windows Version 9.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Die Auswertung der altersbedingten Unterschiede bei den gesunden Kontrollpersonen (Experiment 1) erfolgte für jeden Kennwert der kortikospinalen Erregbarkeit mit separaten univariaten mehrfaktoriellen Varianzanalysen (engl. *analysis of variance* = ANOVA). In das statistische Modell wurden die „Gruppenzugehörigkeit“ (alt vs. jung) und die stimulierte „Seite“ (linkes M1-HAND versus rechtes M1-HAND) als Faktoren einbezogen. Bei der Stimulus-Antwort-Kurve ging zusätzlich die "Stimulusintensität" (110, 120, 130, 140 und 150% der motorischen Ruheschwelle) als eigener Faktor in das ANOVA-Modell ein. Für die Doppelpulserregbarkeit wurden die inhibitorischen und fazilitatorischen ISIs separat in getrennten ANOVA untersucht. Hierbei wurden die einzelnen ISIs als eigener Faktor berücksichtigt. Zudem wurde in einer weiteren ANOVA die mittlere SICI und SICF aller untersuchten ISI mit dem Faktor "Richtung des konditionierenden Effekts" (SICI versus SICF) untersucht, um zu testen, ob die Faktoren „Gruppe“ und „Seite“ differentielle Effekte auf SICI und SICF hatten.

Für den Vergleich von Patienten mit Morbus Parkinson und gesunden Kontrollpersonen (Experiment 2) wurde ebenfalls eine univariate-mehrfaktorielle ANOVA mit dem Faktor „Gruppe“ (Patienten versus Kontrollpersonen) verwendet. Für die motorische Ruheschwelle und die Dauer der PI wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Ein Effekt wurde bei einem p-Wert von 0,05 als signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Altersbedingte Veränderung der kortikomotorischen Erregbarkeit

4.1.1 Motorische Reizschwelle

Der Vergleich der motorischen Ruheschwellen zeigte eine Zunahme der Ruheschwelle in der Gruppe der älteren Probanden (Abb. 4.1. und Tab. 4.1.). Entsprechend zeigte die ANOVA für den Faktor „Alter“ signifikanten Alterseffekt ($F(1,42) = 12,2$; $p = 0,001$). Das Fehlen einer Interaktion zwischen den Faktoren „Seite“ und „Alter“ belegte eine seitengleiche Zunahme der Schwellenintensität in der Gruppe der älteren Probanden.

Gruppe	Junge Probanden		Alte Probanden	
	Rechte Hand	Linke Hand	Rechte Hand	Linke Hand
Mittelwert \pm SEM (%)	36,4 \pm 1,8	39,2 \pm 1,3	43,4 \pm 1,6	43,9 \pm 2,0

Tab. 4.1 : Motorische Schwellenstärke in % der maximalen Stimulusintensität

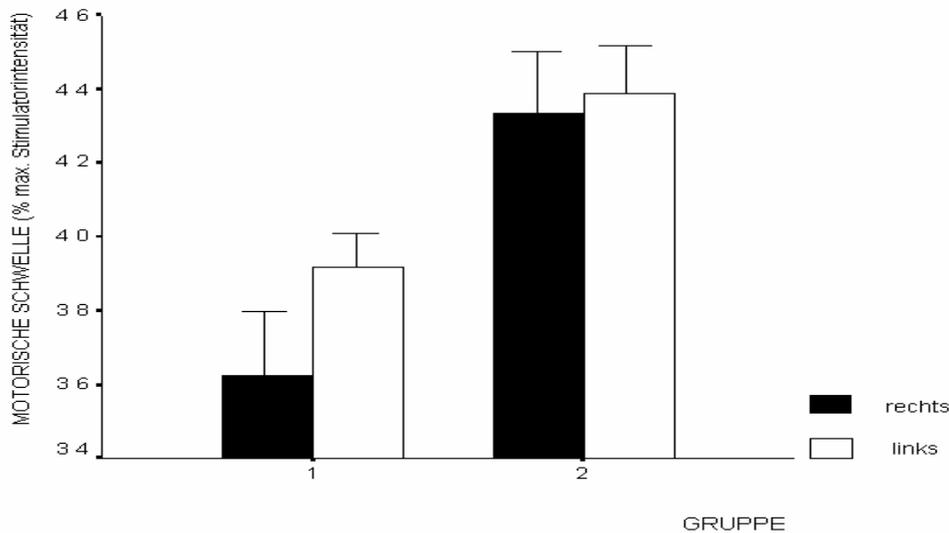


Abb. 4.1: Beidseitige Zunahme der motorischen Ruheschwelle in der Gruppe der älteren Probanden. Die Fehlerbalken entsprechen dem einfachen Standardfehler des Mittelwertes.

4.1.2. Stimulus-Antwort-Kurve

Beide Gruppen zeigten eine vergleichbare Zunahme der MEP-Antwort mit steigender

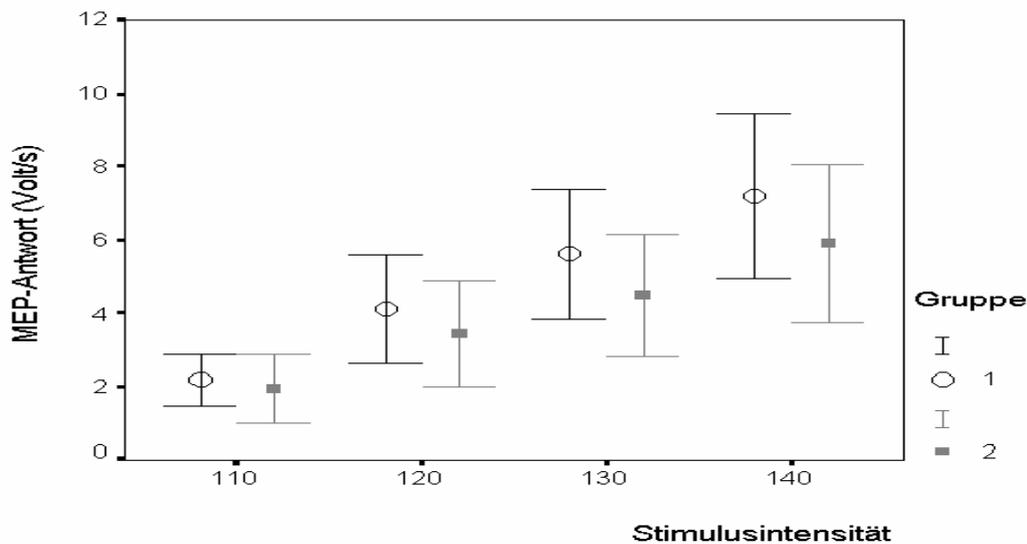


Abb.4.2: Stimulus-Antwort-Kurve im Altersvergleich. Die Stimulusintensität ist in Prozent der motorischen Schwellenintensität angegeben. Die beiden Gruppen zeigen eine vergleichbare Zunahme des mittleren MEP-Areals mit zunehmender Stimulusintensität. Gruppe 1 = Junge Probanden; Gruppe 2 = Ältere Probanden; Fehlerbalken = 1 SEM. Die Messungen für den linken und rechten MID I wurden gepoolt.

Stimulusintensität (Abb. 4.2). Die ANOVA erbrachte lediglich eine Signifikanz für den Faktor „Stimulusintensität“ ($F(1,175) = 11,4; p = 0,000$) bedingt durch die Zunahme der MEP-Fläche mit steigender Stimulusintensität. Jedoch fand sich kein Haupteffekt für die untersuchte "Seite" oder das "Alter" und keine Interaktion zwischen diesen Faktoren.

4.1.3. Postexzitatorische Innervationsstille

Die ANOVA bestätigte einen signifikanten Alterseffekt ($F(1,42) = 7,2; p = 0,011$). Dies war bedingt durch eine längere PI in der Gruppe der jungen Probanden. Auch hier fand sich kein Seitenunterschied und keine Interaktion zwischen den Faktoren "Seite" und "Alter".

Gruppe	Junge Probanden		Alte Probanden	
	Rechte Hand	Linke Hand	Rechte Hand	Linke Hand
Mittelwert ± SD (ms)	174 ± 27	156 ± 33	134 ± 43	136 ± 43

Tab. 4.2: Mittlere Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille in Millisekunden.

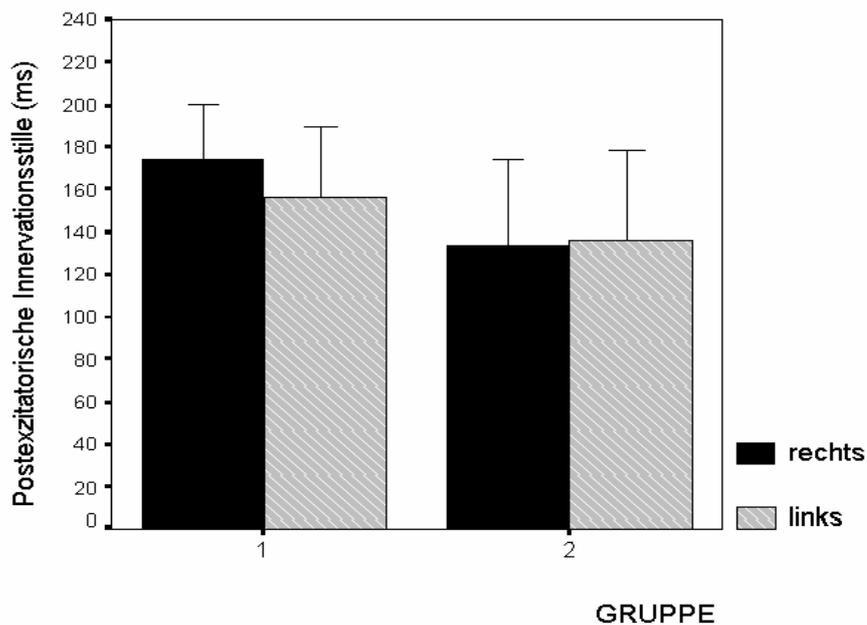


Abb. 4.3: Altersbedingte Verkürzung der postexzitatorische Innervationsstille. Fehlerbalken entsprechen der einfachen Standardabweichung. 1= junge Probanden, 2 = ältere Probanden.

4.1.4. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit

Eine einfach-mehrfaktorielle ANOVA mit den Faktoren "Alter", "Seite" und "SICI / SICF" belegte einen Effekt für den Faktor SICI / SICF ($F(1,131) = 170,33$; $p < 0,0001$). Zudem bestand zwischen allen drei Faktoren eine signifikante Interaktion ($F(1,131) = 4,27$; $p = 0,04$). Die Altersabhängigkeit von SICI und SICF wurde daher in getrennten ANOVA untersucht. In einem einfach-mehrfaktoriellen ANOVA mit den Faktoren "Altersgruppe", "Seite" und "Interstimulusintervall" (1, 3 und 5 ms) zeigte sich für die SICI ein signifikanter Altersunterschied ($F(1,21) = 5,35$; $p = 0,022$) und ein signifikanter Seitenunterschied ($F(1,21) = 8,29$; $p = 0,005$). Die ANOVA ergab darüberhinaus eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Seite“ und „Altersgruppe“ ($F(1,21) = 7,43$; $p = 0,007$). Die jungen Probanden zeigten im rechten und linken M1-Hand ein vergleichbares Ausmass an Doppelpulshemmung. Im Gegensatz dazu zeigte die Gruppe der älteren Probanden nur bei Stimulation des rechten M1-Hand eine konsistente Inhibition - nicht jedoch bei Stimulation des linken M1-Hand. Dieser altersabhängige Seitenunterschied in der SICI ist in Abb. 4.4. und 4.5 illustriert. Die älteren Probanden zeigen für alle inhibitorischen Intervalle (1-5 ms) im linken M1-HAND eine verminderte Doppelpulsinhibition.

Ebenso wurde für die SICF eine einfach-mehrfaktorielle ANOVA mit den Faktoren „Altersgruppe“, „Seite“ und „ISI“ (11, 13 und 15 ms) durchgeführt. Hier zeigten sich weder signifikante Haupteffekte noch Interaktionen. Die älteren Probanden zeigten somit eine vergleichbare SICF wie die jungen Probanden ohne seitenspezifische Unterschiede.

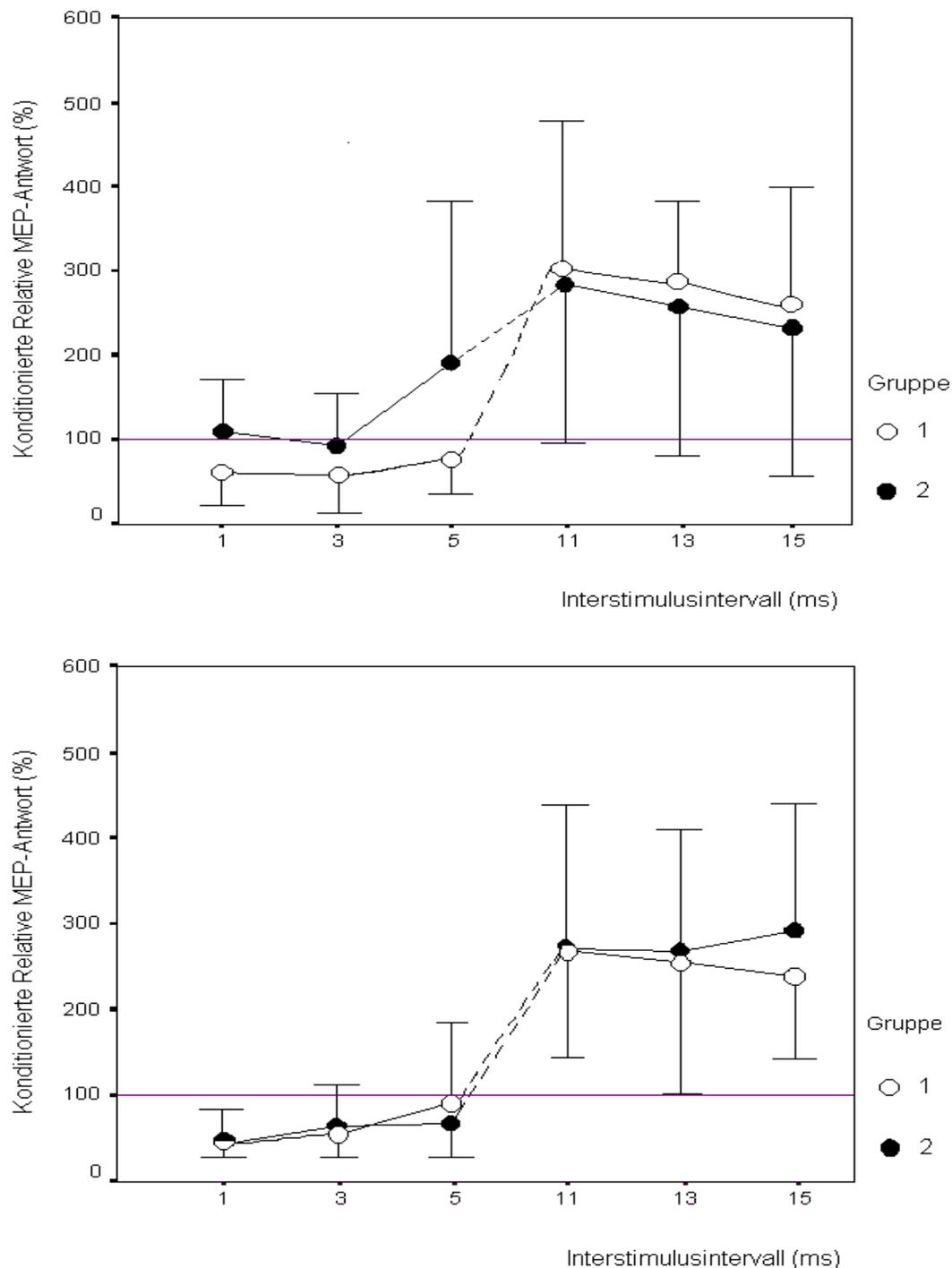
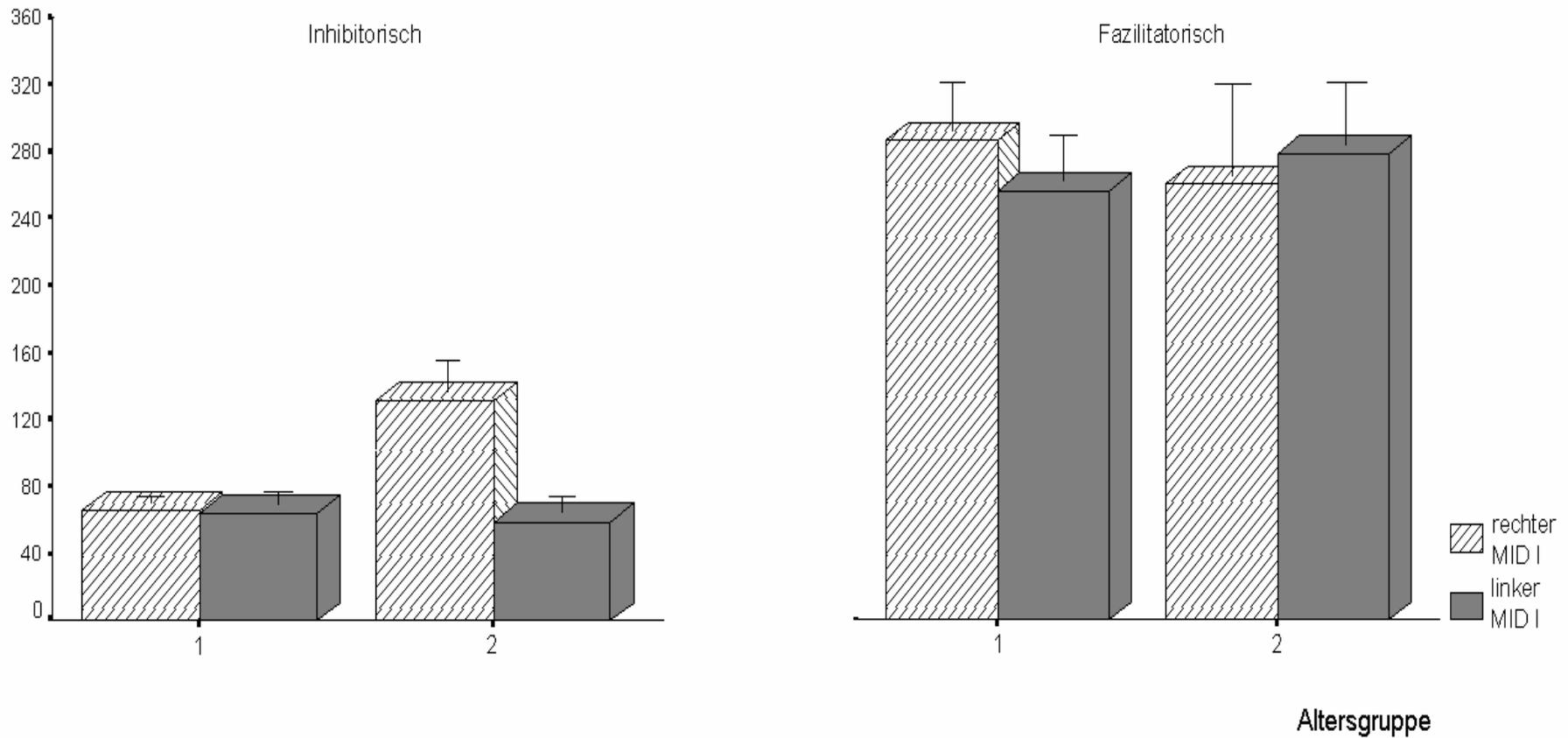


Abb. 4.4: Intrakortikale Doppelpulserregbarkeitskurve. Die obere Abbildung zeigt die Erregbarkeitskurve des rechten M1-HAND; die untere Abbildung zeigt die Erregbarkeitskurve des linken M1-HAND. Gruppe 1 = Junge Probanden, Gruppe 2 = Ältere Probanden. Die Doppelpulsinhibition des linken M1-HAND ist in der Gruppe der älteren Probanden aufgehoben. Die Fehlerbalken entsprechen der einfachen Standardabweichung.

Abb. 4.5: Mittelwerte für die SICI und SICF für die Gruppe der jungen Probanden (1) und der älteren Probanden (2) für den linken MID I (jeweils rechtes Balkenpaar) und den rechten MID I (jeweils linkes Balkenpaar). Die Fehlerbalken entsprechen dem einfachen Standardfehler des Mittelwertes. Die Skalierung der y-Achse entspricht dem mittleren MEP-Areal in % des durch den Testpuls evozierten MEP-Areals



4.2. Untersuchung der Morbus Parkinson Patienten

4.2.1. Motorische Reizschwelle

Betrachtet man die motorischen Ruheschwellen der gesunden Probanden und der Patienten, die unter einem M. Parkinson leiden, so zeigten die Gesunden eine durchschnittliche Schwellenintensität von 43,47 (+/- 5,70) und die Patienten von 39,07 (+/- 6,66). Der T-Test für unverbundene Stichproben ergab für den Mittelwertvergleich der motorischen Ruheschwellen einen gerade nicht mehr signifikanten p-Wert von 0,06.

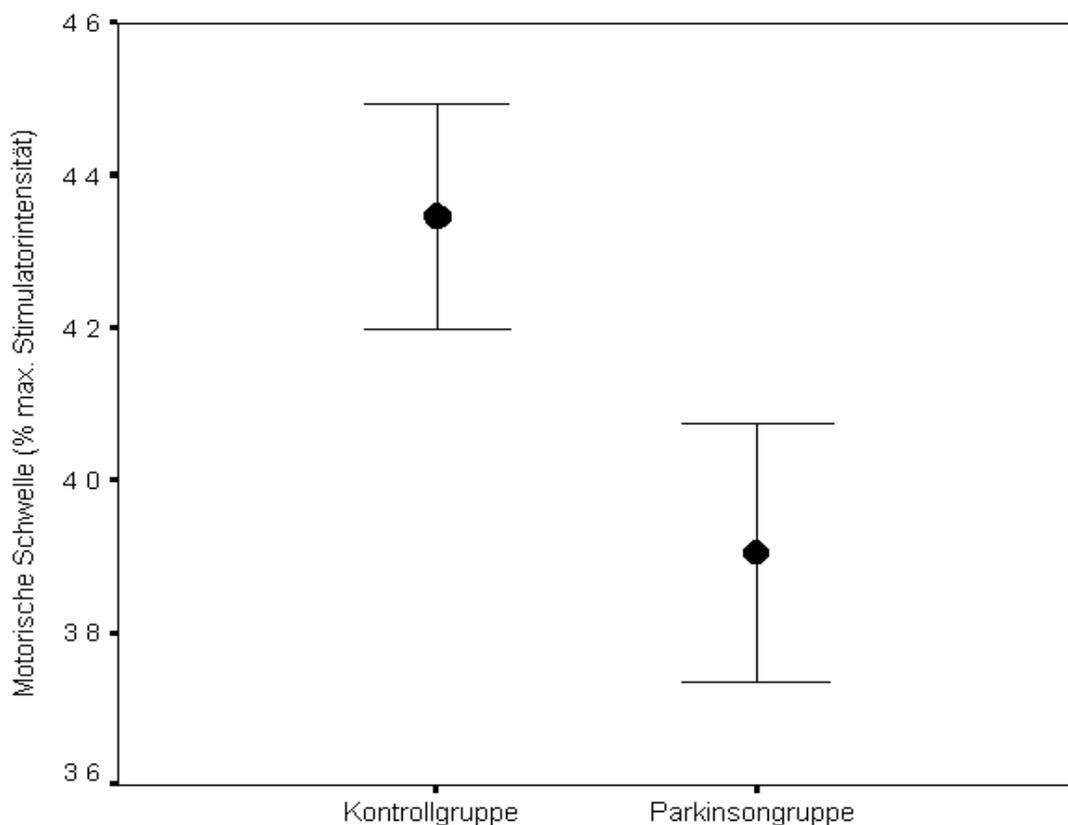


Abb.4.6: Motorische Reizschwellen der Patienten mit Morbus Parkinson und der gesunden Kontrollgruppe (Mittelwert \pm einfacher Standardfehler).

4.2.2. Stimulus-Antwort-Kurve

Patienten mit M. Parkinson zeigten eine steilere Stimulus-Antwort-Kurve des entspannten MID als die gesunden Versuchsteilnehmer (Abb. 4.7). Die einfach-mehrfaktorielle ANOVA ergab eine deutliche Signifikanz für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1,119) = 61,93$; $p < 0,001$). Da beide Gruppen eine kontinuierliche Zunahme der Muskelantwort mit zunehmender

Stimulusintensität zeigten, war auch der Haupteffekt für den Faktor "Stimulusintensität" hochsignifikant ($F(3,119) = 11,88; p < 0,001$). Die Interaktion zwischen den Faktoren "Gruppe" und "Stimulusintensität" war ebenfalls signifikant ($F(3,119) = 4,15; p = 0,008$)

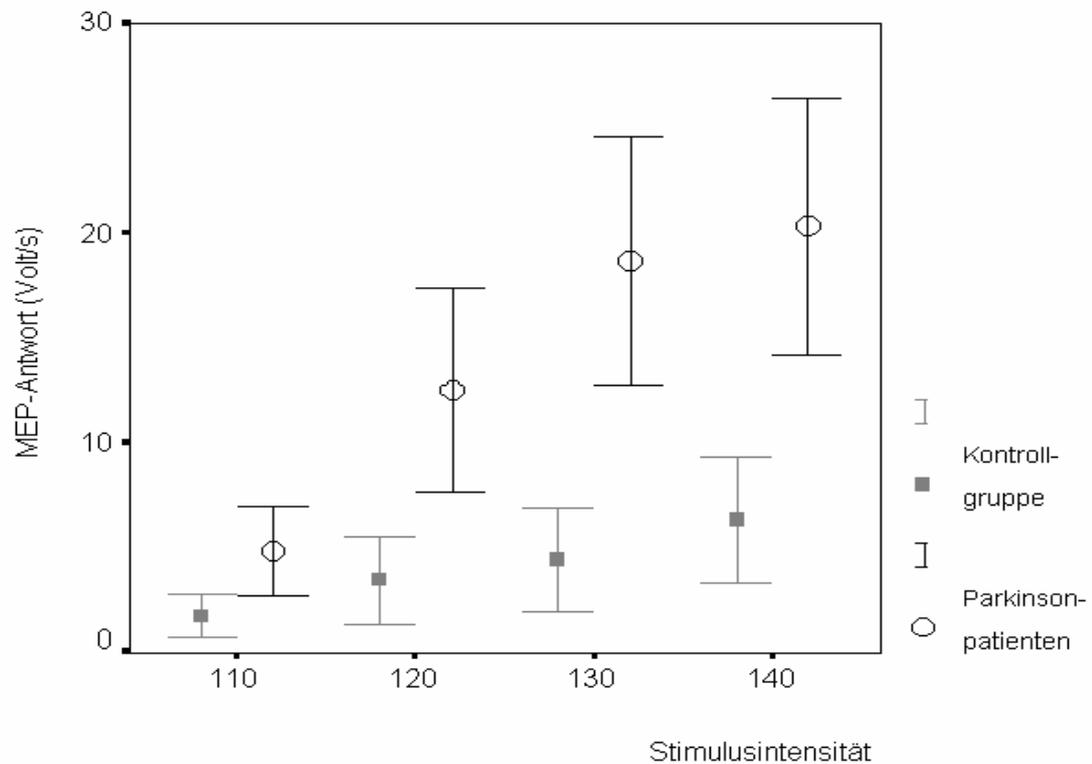


Abb.4.7: Stimulus-Antwort-Kurve der Patienten mit M. Parkinson im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die Stimulusintensität ist in % der motorischen Schwellenintensität angegeben. Die Patienten zeigen eine deutlich steilere Stimulus-Antwort-Kurve.

4.2.3. Postexzitatorische Innervationsstille

Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Dauer der PI ($p = 0,349$).

Gruppe	Parkinson	Kontrolle
PI (ms)	145 ± 30	155 ± 27

Tab 4.3: Dauer der PI in der Gruppe der Patienten mit M. Parkinson und in der gesunden Kontrollgruppe. Mittelwert ± einfache Standardabweichung.

4.2.4. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit

Der einfach-mehrfaktorielle ANOVA ergab für die Faktoren „Seite“, „Gruppe“ und „SICI/SICF“ signifikante Unterschiede (Tab 4.4). Auch die Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „SICI/SICF“ war signifikant. Diese Interaktion war dadurch bedingt, dass die SICF in der Patientengruppe (180 +/- 139 %) gegenüber der Kontrollgruppe (306 +/- 183 %) beidseitig reduziert war (Abb. 4.8 und 4.9).

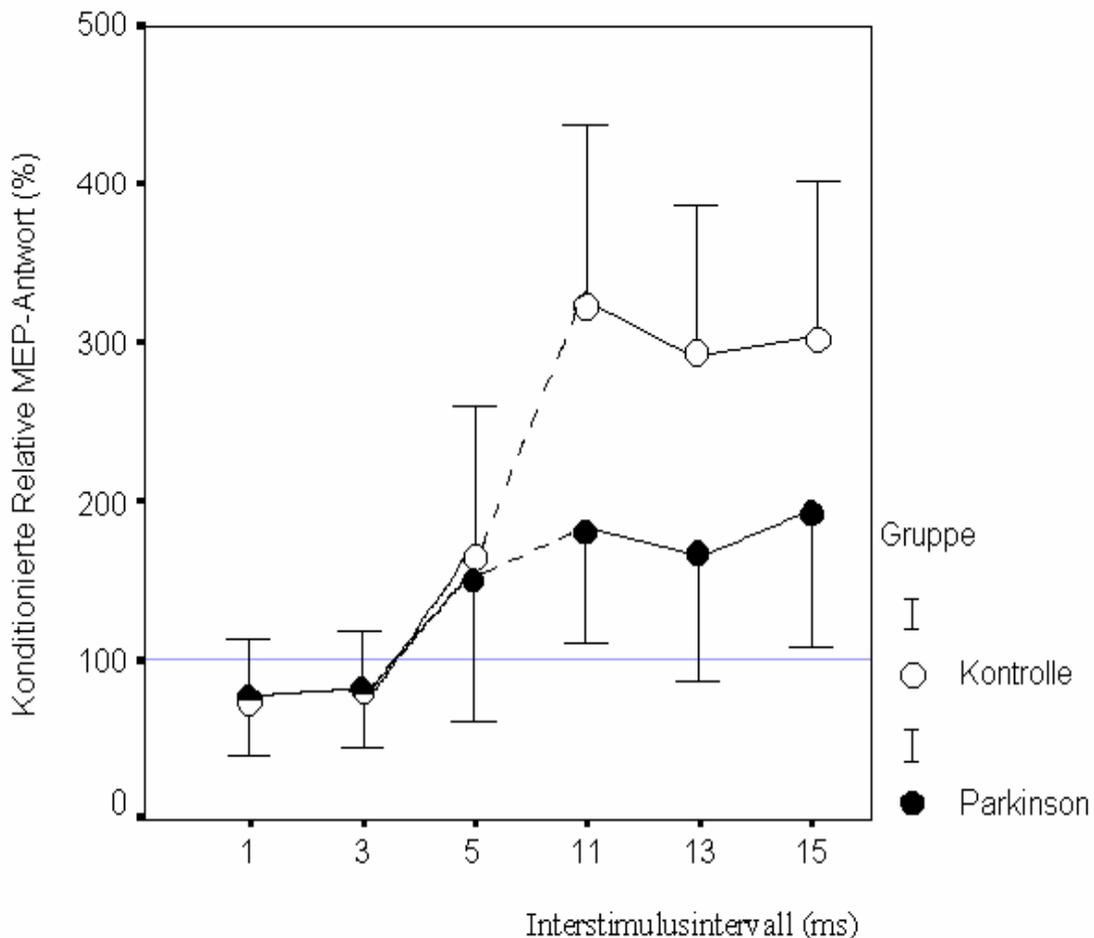


Abb. 4.8: Die intrakortikale Exzitabilitätskurve der Patienten mit Morbus Parkinson und der gesunden Kontrollgruppe. Die Patientengruppe zeigte eine reduzierte Doppelpulsfazitierung bei ISI von 11, 13 und 15 ms. Die Exzitabilitätskurven für das rechte und linke M1-HAND wurden gepoolt. Die y-Achse gibt die relative Änderung des MEP-Areals in % der unconditionierten Testantwort an. Die Kreise und Fehlerbalken entsprechen dem Mittelwert und der einfachen Standardabweichung.

Es zeigte sich zudem in beiden Gruppen ein Seitenunterschied bezüglich der SICI (Interaktion zwischen Seite und SICI / SICF). Die Patientengruppe zeigte nur bei Stimulation des rechten M1-HAND eine signifikante SICI von ca. 35% (gemittelt über die drei inhibitorischen ISI).

Faktor	Df	F	Sig.
Seite (rechtes vs linkes M1-HAND)	1	9,76	0,002
Gruppe (Patienten- vs. Kontrollgruppe)	1	8,77	0,003
SICI / SICF	1	40,11	0,000
Seite * Gruppe	1	1,02	0,315
Seite * SICI / SICF	1	4,90	0,028
Gruppe * SICI / SICF	1	6,98	0,009
Seite* Gruppe * SICI / SICF	1	3,09	0,080

Tab.4.4: SPSS-Ausgabetable für die einfach-mehrfaktoriellen ANOVA auf Gruppen- und Seitenunterschiede der intrakortikalen Doppelpulserregbarkeit .

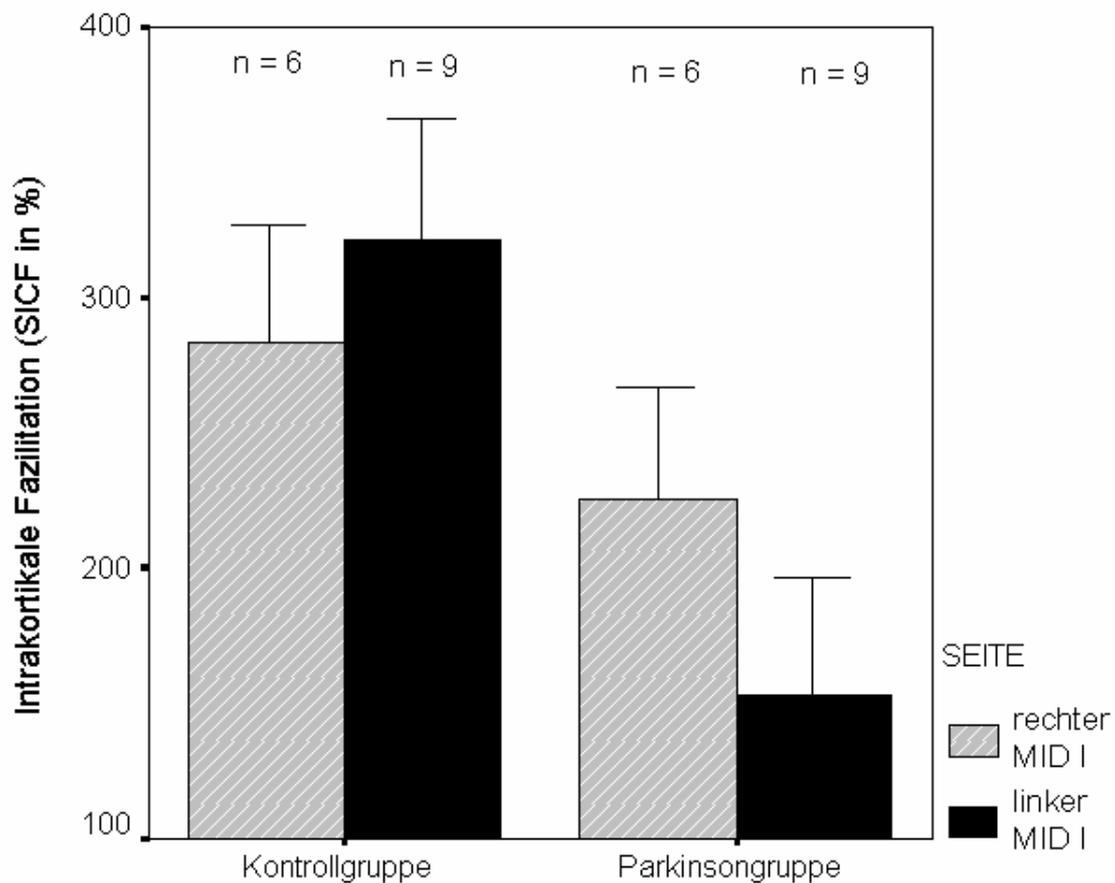


Abb.4.9: Mittlere SICF (\pm einfacher Standardfehler) in der Patienten- und der Kontrollgruppe. Die Patienten zeigen beidseits eine reduzierte SICF.

Die SICI des linken M1-HAND schlug in der Patientengruppe in eine Doppelpulsfazilitation um mit einer mittleren Zunahme des MEP-Areals um ca. 60%. Ein entsprechendes

Befundmuster zeigte auch die Kontrollgruppe (Abb. 4.8.), in der sich ebenfalls nur mit der TMS des rechten M1-HAND eine SICI mit einer ca. 45%igen Reduktion des MEP-Areals nachweisen liess, während die TMS des linken M1-HAND zu einer ca. 80%igen Zunahme der Testantwort führte (Abb. 4.10).

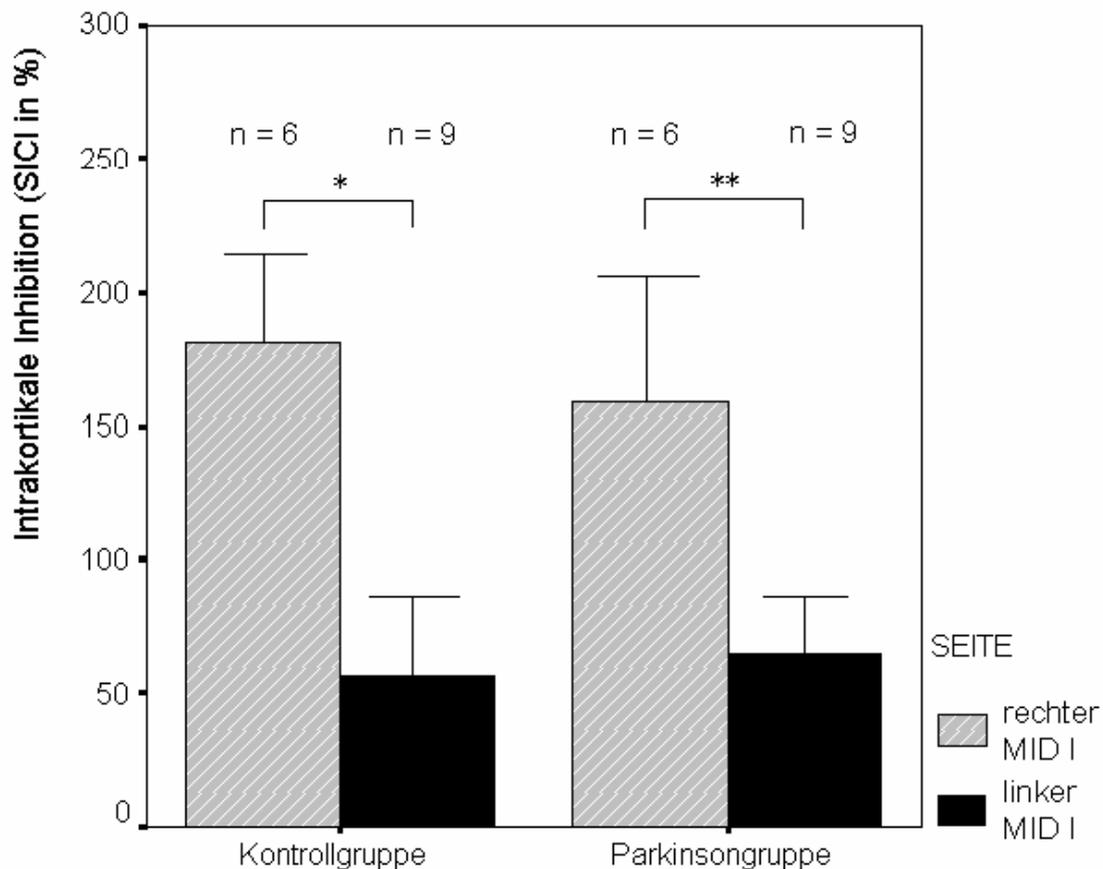


Abb.4.10: Mittlere SICI (\pm einfacher Standardfehler) in der Patienten- und der Kontrollgruppe. Die beiden Gruppen zeigen ein vergleichbares Muster mit aufgehobener SICI bei Stimulation des linken M1-HAND (post-hoc t-Test: * = 0,01, ** = 0,043).

Für die SICI wurde eine zusätzliche einfach-mehrfaktorielle ANOVA durchgeführt, die die einzelnen inhibitorischen ISI (1, 3, und 5 ms) berücksichtigte (Tabelle 4.5). In Übereinstimmung mit der vorherigen ANOVA zeigten die Patienten keine Unterschiede zur Kontrollgruppe, d.h. der Faktor „Gruppe“ war nicht signifikant. Es bestätigte sich auch der signifikante Seitenunterschied für die SICI in beiden Gruppen. Zudem zeigte die *Follow-up* ANOVA eine Interaktion zwischen Seite und ISI. Diese Interaktion belegte, dass der Seitenunterschied für die einzelnen ISI unterschiedlich stark ausgeprägt war (Abb. 4.11). Besonders deutlich war der Seitenunterschied beim ISI 5 ms ausgeprägt.

Faktor	df	F	Sig.
Seite (rechtes vs linkes M1-HAND)	1	32,88	0,000
Gruppe (Patienten- vs. Kontrollgruppe)	1	0,12	0,733
ISI (1, 3 und 5 ms)	2	11,36	0,000
Seite * Gruppe	1	0,65	0,422
Seite * ISI	2	7,74	0,001
Gruppe * ISI	2	0,20	0,817
Seite* Gruppe * ISI	2	0,71	0,497

Tab.4.5: SPSS-Ausgabetable: Einfach-mehrfaktorielle ANOVA für die SICI unter Berücksichtigung der ISI (1, 3, 5 ms); abhängige Variable: normalisierte MEP-Fläche.

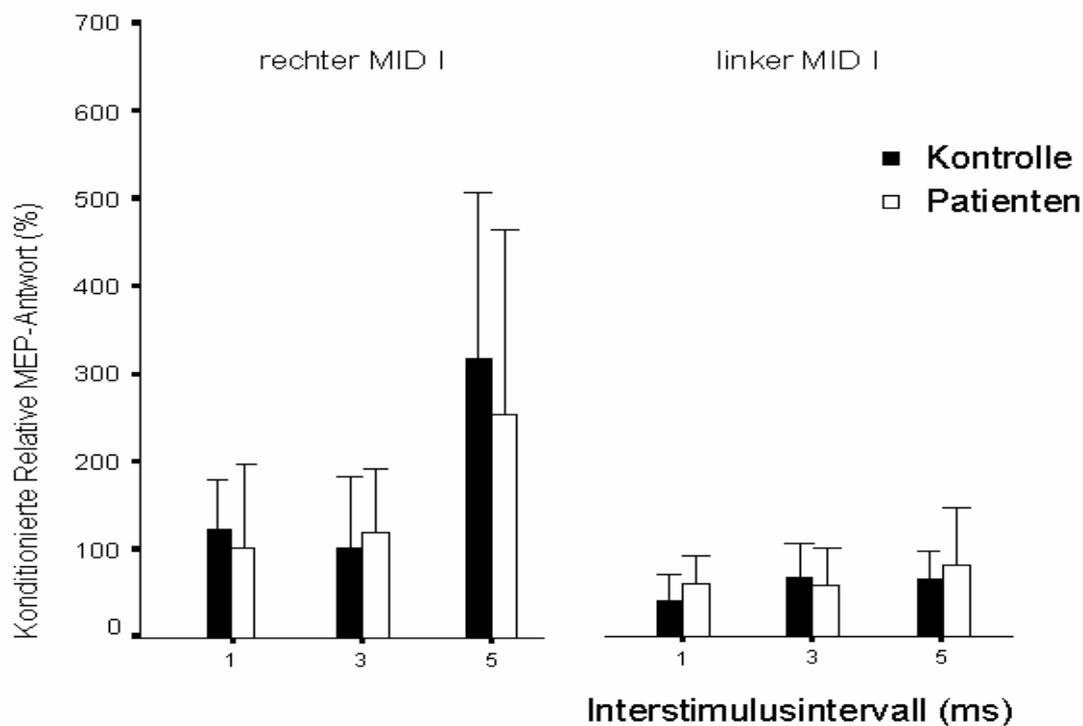


Abb. 4.11: Die mittlere konditionierte MEP-Antwort der kurzen Interstimulusintervalle der Patienten mit M. Parkinson und der gesunden Kontrollgruppe. Die Fehlerbalken entsprechen der einfachen Standardabweichung.

Die Follow-up ANOVA für die SICF unter Berücksichtigung der einzelnen fazilitatorischen Intervalle (11, 13, und 15 ms) bestätigten eine seitengleiche Abnahme der SICF in der Patientengruppe (Tabelle 4.6).

Faktor	df	F	Sig.
Seite (rechtes vs linkes M1-HAND)	1	0,27	0,604
Gruppe (Patienten- vs. Kontrollgruppe)	1	10,30	0,002
ISI (1, 3 und 5 ms)	2	0,12	0,885
Seite * Gruppe	1	2,51	0,117
Seite * ISI	2	0,42	0,657
Gruppe * ISI	2	0,17	0,845
Seite* Gruppe * ISI	2	0,91	0,406

Tab.4.6: SPSS-Ausgabetable: Einfach-mehrfaktorielle ANOVA für die SICF unter Berücksichtigung der ISI (11, 13, 15 ms); abhängige Variable: normalisierte MEP-Fläche.

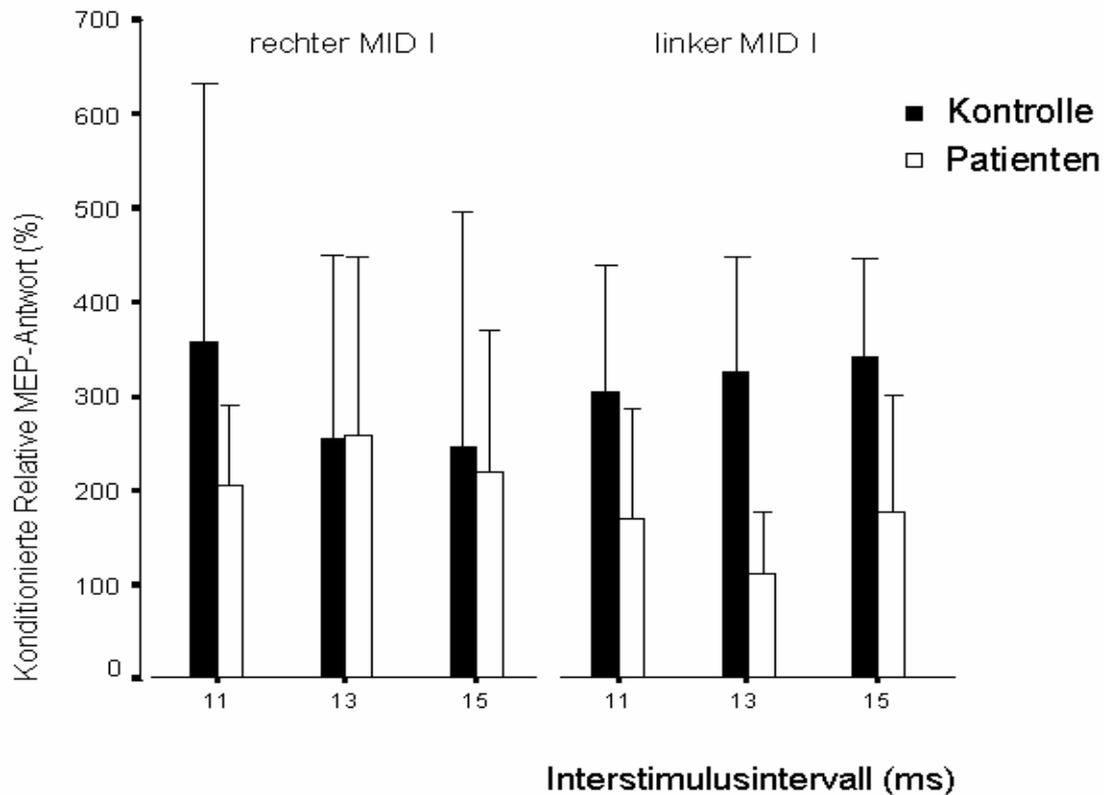


Abb.4.12.: Die mittlere konditionierte MEP-Antwort der langen Interstimulusintervalle der Patienten mit M. Parkinson und der gesunden Kontrollgruppe. Die Fehlerbalken entsprechen der einfachen Standardabweichung.

5. Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Im Vergleich zu der Gruppe junger Probanden zeigte die Gruppe der älteren Probanden eine seitengleiche Zunahme der motorischen Ruheschwelle und eine seitengleiche Abnahme der postexzitatorischen Innervationsstille. Die Untersuchungen zur intrakortikalen Doppelpulserregbarkeit zeigten für die älteren gesunden Probanden bei kurzen Interstimulusintervallen eine selektive Reduktion der Doppelpulsinhibition des dominanten linken M1-HAND, während das kontralaterale rechte M1-Hand eine im Ausmass den jungen Probanden entsprechende SICI aufwies. Keine Altersunterschiede bestanden in der SICF und in der Stimulus-Antwort-Kurve. Da es sich bei der Gruppe der älteren Probanden nicht um hochbetagte Personen sondern vorwiegend um Personen mittleren Alters handelte (Altersspanne: 48-66 Jahre), zeigt die vorliegende Untersuchung, dass sich funktionelle plastische Veränderungen der Erregbarkeit des kortikospinalen motorischen Systems bereits relativ „frühzeitig“ während des physiologischen Alterungsprozesses nachweisen lassen.

Im Vergleich der kortikospinalen Erregbarkeit zwischen älteren gesunden Probanden und Patienten mit Morbus Parkinson zeigten die Patienten, die nach kurzfristigem Absetzen der dopaminergen Medikation untersucht wurden, eine steilere Stimulus-Antwort-Kurve in Muskelruhe und eine reduzierte SICF in der intrakortikalen Doppelpulserregbarkeit bei ansonsten vergleichbarem Erregbarkeitsprofil.

Im ersten Abschnitt der Diskussion werden methodische Aspekte erörtert, die für die Interpretation der erhobenen Ergebnisse bedeutsam sind. Im zweiten Abschnitt werden dann die altersabhängigen Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit diskutiert. Im dritten Abschnitt werden die Erregbarkeitsveränderungen bei M. Parkinson den Befunden in der Literatur gegenübergestellt.

5.1. Methodische Aspekte

In der aktuellen Studie wurde ein Maglite Magnetstimulator mit TwinTop Option (Medtronic-neuromuscular, Skovlunde, Denmark, "Twintop") verwendet, welcher einen biphasischen Magnetstimulus mit einer Pulswelle von 200 μ s und einer maximalen Ausbreitung nach 50 μ s appliziert. Im Gegensatz dazu kamen bei den meisten vorhergehenden Studien (Matsunaga, 1998; Cicinelli, 1997; Ziemann 1999; Ziemann 1997; Ridding, 1995a; Ridding, 1995b) zwei

MAGSTIM-200 Stimulatoren (The Magstim Company, Dyfed, U.K.) zum Einsatz, welche über eine "Bistim"-Einheit verbunden wurden. Diese "Bistim"-Einheit erzeugt einen monophasischen Impuls mit einer kürzeren maximalen Ausbreitungszeit, einer kürzeren Pulsdauer und einem unidirektionalen Stromfluß im Gewebe. Auch das Design der verwendeten Stimulationsspule unterschied sich deutlich von den früheren Untersuchungen. Zwar benutzten die meisten publizierten Studien ebenfalls eine sogenannte "Achterspule", aber die in der aktuellen Studie verwendete MC-B 70 Spule weist relevante Besonderheiten auf. Diese Spule ist zur Längsachse leicht angewinkelt und die Windungen der Spulenhälften überlagern sich im Zentrum. Diese Änderungen im Spulendesign erhöht die Effektivität der Stimulation kortikaler Neurone und verändert die Sensitivität der kortikalen Neuronenpopulationen gegenüber der Einzel- und Doppelreizstimulation. Dies geht aus einer an der Neurologischen Klinik der TU München durchgeführten Untersuchung hervor, welche die physiologischen Stimulationseigenschaften der hier verwendeten TwinTop-Stimulationseinheit (Medtronic-neuromuscular) mit biphasischer Pulswelle und MC-B 70 Spule mit der „Bistim“-Stimulationseinheit (Magstim Company) mit monophasischer Pulswelle verglich. Die Twin-Top-Einheit führte zu einer relativ stärkeren Stimulation der Neuronenpopulationen, welche die intrakortikale Doppelpulsfazilitierung vermitteln (Mentschel, 2000). Es bestehen deutliche Unterschiede in der Effizienz zwischen den beiden Stimulationseinheiten. Die motorische Reizschwelle in Ruhe und unter Vorinnervation ist bei Verwendung der Medtronic-Stimulationsspule (MC-B 70 Spule) deutlich niedriger als bei Verwendung der Magstim-Schmetterlingsspule (Kammer, 2001).

Diese Unterschiede in den Stimulationseigenschaften erklären Unterschiede in der relativen Balance zwischen SICI und SICF zwischen der aktuellen Studie und Vorarbeiten, welche das Bistimmodul verwendeten (Ridding, 1995a; Ridding, 1995b; Ziemann, 1997). Diese Vorarbeiten fanden eine stärker ausgeprägte SICI und eine nur schwach ausgeprägte SICF. Das Ausmaß an SICI war in diesen Studien bei den älteren Probanden zwar reduziert aber nicht aufgehoben. Im Gegensatz dazu war in der aktuellen Untersuchung, in der die Twin-Top Stimulationseinheit eingesetzt wurde, die SICI in der Gruppe der älteren Probanden rechtseitig komplett aufgehoben. Entsprechendes gilt für den Vergleich der Erregbarkeitsprofile zwischen älteren Probanden und Patienten mit M. Parkinson (Ridding, 1995; Pierantozzi, 2001) und wird im Abschnitt 5.3. ausführlich diskutiert.

Die verwendete Stimulationseinheit hat somit einen wesentlichen Einfluss auf das mit der TMS abgebildete kortikale Erregbarkeitsprofil. Dies impliziert, dass verschiedene

Stimulationsgeräte sich in der Sensitivität kortikospinale Erregbarkeitsveränderungen aufzudecken erheblich unterscheiden können. Diese Unterschiede in den Stimulationseigenschaften der verwendeten Stimulationsgeräte müssen beim Vergleich von Publikationen zur kortikospinalen Erregbarkeit berücksichtigt werden.

5.2. Altersbedingte MEP-Veränderungen

5.2.1. Motorische Schwelle

Die motorische Ruheschwelle als Maß der kortikospinalen motorischen Erregbarkeit, war bei älteren Probanden seitengleich erhöht. Dieser Befund deckt sich mit einer Voruntersuchung von Rossini et al. (Rossini et al. 1992), der einen Magstim 200 mit monophasischem Stimulus verwendete. An 25 jungen Probanden im Alter zwischen 16 und 35 Jahren und 40 älteren Probanden zwischen 51 und 86 Jahren zeigte sich ebenfalls eine seitengleiche altersabhängige Erhöhung der MT (junge Probanden: 39 +/- 3,5 % vs alte Probanden: 44 +/- 6,4 % ; Rossini, 1992). Matsunaga et al. fanden mit einem Magstim 200 Stimulationsgerät in 76 gesunden japanischen Personen zwischen 19 und 82 Jahren keinen signifikanten Unterschied der MT zwischen jungen und alten Probanden. Betrachtet man jedoch die Mittelwerte, so zeigt auch diese Studie einen Trend hin zu einer höheren MT bei den älteren Personen (Matsunaga, 1998).

Interessanterweise zeigten in der Studie von Matsunaga (Matsunaga, 1998) die jungen Probanden aber einen Seiteneffekt. Rechtshänder wiesen rechts niedrigere MTs als links auf, die Linkshänder dagegen eine niedrigere MT für ihre dominante linke Handseite. Dieser Seiteneffekt war bei der Gruppe der Älteren nicht zu beobachten. Die Autoren führten diesen Seiteneffekt auf Unterschiede in der kortikomotoneuronalen Funktion, wie Dichte, Erregungsniveau und synaptische Effizienz zurück. Es gibt vielfache Hinweise, dass die physiologische Organisation des zerebralen Kortex durch Training und Lernen kurzfristig aber auch langfristig beeinflusst wird (Jenkins, 1990; Karni, 1995; Classen, 1998). Die niedrigere MT für die dominante Seite könnte daher durch einen vermehrten Gebrauch der dominanten Hand bedingt sein. Dieser asymmetrische Handgebrauch, so Matsunaga (1998) fällt besonders bei jüngeren Personen mit höherer manueller motorischer Aktivität ins Gewicht (Matsunaga, 1998). In der vorliegenden Untersuchung wurden nur Rechtshänder untersucht; folglich lassen sich nur Rückschlüsse über die MT bei Rechtshändern ziehen. Sowohl die Studie von Rossini (1992) als auch die aktuelle Studie verwendeten biphasische Impulse, während Matsunaga et al. (1998) monophasische Reizkonfiguration für die TMS

verwendeten. Dies könnte (wie in Abschnitt 5.1. ausgeführt) erklären, warum in der aktuellen Studie keine Seitenunterschiede bei der MT gefunden wurden.

Hallett et al. zeigten, dass die MT invers mit Dichte und Zahl monosynaptischer kortikospinaler Projektionen und ihrem exzitatorischen Einfluss auf die α -Motoneurone korreliert, da Handmuskeln eine niedrigere MT und proximale Armmuskeln und Muskeln der unteren Extremität eine höhere MT aufweisen (Hallett, 1999). Die erhöhte MT bei gesunden älteren Menschen ist gut vereinbar mit der Annahme, dass das normale Altern mit einem relativen Verlust an kortikospinalen Motoneuronen einhergeht. Eisen et al. untersuchte die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) mittels Nadel-EMG einer bestimmten motorischen Einheit (Eisen, 1996). Mehrere Kortikomotoneurone konvergieren zu einem spinalen Motoneuron und die Grösse der EPSP erlaubt somit eine ungefähre Abschätzung der Anzahl kortikospinaler Motoneurone, die auf ein spinales Motoneuron projizieren (Porter, 1993; Lemon, 1993). Junge Probanden wiesen signifikant grössere EPSP auf und die Abnahme der EPSP-Amplitude zeigte eine lineare Beziehung zum Alter. Basierend auf diesen Untersuchungen schätzten Eisen et al. den relativen altersbedingten Untergang schnell leitender kortikospinaler Motoneurone auf 35 % (Eisen, 1996).

5.2.2. Stimulus-Antwort-Kurve

Für die Stimulus-Antwort-Kurve, welche die Beziehung zwischen Reizintensität und Größe der evozierten motorischen Antwort darstellt und somit die „Verstärkerfunktion“ (engl. *gain function*) im kortikospinalen System beschreibt, fand sich kein Alterseffekt. Wie in Kap. 1.1.3.2. ausgeführt, wird die Stimulus-Antwort-Kurve durch das Ausmaß an transsynaptischer Aktivierung inhibitorischer (vermutlich GABA-A) Rezeptoren vermittelt und fazilitatorischer glutamaterger Rezeptoren geprägt und diese Verstärkungsfunktion wird von dopaminergen und noradrenergen Neuronen beeinflusst. Auf den ersten Blick spricht der identische Kurvenverlauf der jungen und älteren Personen dafür, dass die kortikospinale Erregbarkeit keiner wesentlichen altersbedingten Veränderung unterworfen ist. Diese Interpretation steht aber im Widerspruch zu der Arbeit von Eisen et al. (1996) und der altersbedingten erhöhten motorischen Reizschwelle. Eine plausiblere Erklärung ist, dass die altersbedingte Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit durch kompensatorische Mechanismen ausgeglichen wird und so die Verstärkerfunktion des kortikospinalen Systems „normalisiert“ wird. Ein wahrscheinlicher Kompensationsmechanismus ist eine altersabhängige Abnahme der

Erregbarkeit intrakortikaler inhibitorischer Regelkreise. Diese Annahme wird durch die vorliegenden Untersuchungen zur intrakortikalen Inhibition gestützt, die eine altersabhängige Abnahme der Erregbarkeit intrakortikaler inhibitorischer Neurone belegen (Abschnitt 5.2.3 und 5.2.4.).

5.2.3. Postexzitatorische Innervationsstille (PI)

Die ältere Probandengruppe zeigte eine seitengleiche Abnahme der Dauer der PI im Vergleich zur jungen Probandengruppe. Dieser Befund deckt sich mit einer Voruntersuchung an 25 gesunden Probanden zwischen 26 und 76 Jahren, in der ebenfalls eine signifikant reduzierte Dauer der PI bei den Probanden älter als 48 Jahre festgestellt wurde (Prout, 1994). Prout et al. (1994) fanden zudem eine inverse lineare Beziehung zwischen dem Alter und der Dauer der PI. Eisen et al. verglichen 23 Probanden zwischen 24 und 46 Jahren mit 15 Probanden zwischen 58 und 83 Jahren und fanden einen statistischen Trend in Richtung einer altersabhängigen Verkürzung der PI (Eisen, 1996).

Die verkürzte PI lässt sich nicht durch die altersbedingte Abnahme der kortikospinalen Motoneurone erklären, da Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose keine Veränderungen der PI aufweisen (Prout, 1994), obwohl diese Erkrankung zu einer massiven Neurodegeneration der kortikospinalen Motoneurone führt. Wie in Kap. 1.1.3.3 erläutert, wird die Dauer der PI durch kortikale inhibitorische (GABA-B-erge) Neuronenpopulationen vermittelt. Die Verkürzung der PI ist somit am ehesten durch eine reduzierte Erregbarkeit dieser inhibitorischen (GABA-B-erge) Neurone zu erklären. Es ist nicht bekannt, ob und in welchem Ausmaß diese Interneurone vor dem 65. Lebensjahr degenerieren. Am wahrscheinlichsten handelt es sich bei der verkürzten PI nicht um eine Folge eines neurodegenerativen Prozesses, sondern eher um einen kompensatorischen Anpassungsmechanismus, der das kortikospinale Erregbarkeitsniveau in einem optimalen Bereich hält (kompensatorische intrakortikale Disinhibition).

5.2.4. Intrakortikale Doppelpulserregbarkeit

Mit Hilfe der Doppelstimulationstechnik (Kujirai, 1993) konnte ein Verlust der intrakortikalen Doppelpulsinhibition kurzer Latenz (SICI) in der Gruppe der älteren

Probanden gezeigt werden. Dieser Verlust der SICI war auf den dominanten linken M1-HAND begrenzt, während das linke M1-HAND eine normal ausgeprägte SICI zeigte.

Voruntersuchungen mit der Bistim-Einheit geben Hinweise auf eine altersabhängige Reduktion der SICI. Vergleicht man die acht gesunden Probanden in mittlerem Alter, die als Kontrollgruppe für eine TMS-Studie über Dystonie fungierten (im Mittel 49 ± 14 Jahre), mit einer Gruppe von zehn älteren gesunden Kontrollpersonen (im Mittel $65,2 \pm 9$ Jahre) in einer TMS-Studie zum Morbus Parkinson, so ergab sich eine reduzierte intrakortikale Inhibition in der älteren Gruppe (Ridding, 1995a; Ridding, 1995b). Diese Studien wurden von der gleichen Arbeitsgruppe unter identischen Untersuchungsbedingungen durchgeführt, so dass ein direkter Vergleich möglich ist (Ridding, 1995a; Ridding 1995b). In einer anderen Studie zur intrakortikalen Doppelpulserregbarkeit bei ALS zeigten die älteren Kontrollpersonen (im Mittel 59 ± 11 Jahre) eine relative Reduktion der SICI für die Interstimulusintervalle 2 und 3 ms verglichen mit einer jüngeren Probandengruppe (im Mittel 28 ± 6 Jahre), deren Ergebnisse von der gleichen Arbeitsgruppe veröffentlicht wurden (Ziemann, 1999; Ziemann, 1997). Man muss hervorheben, dass die Ausprägung der SICI und der fazilitatorischen Abschnitte (SICF; Sanger, 2001) in den Studien, welche allesamt die Bistim-Einheit und einen monophasischen Stimulus verwendeten, deutlich von der aktuellen Untersuchung abweicht (Kujirai, 1993; Ridding, 1995a; Ridding, 1995b; Ziemann, 1999; Ziemann, 1996). In der aktuellen Studie war die SICI in der alten Gruppe rechtsseitig komplett aufgehoben, während in den zitierten Studien bei den älteren Probanden noch eine klar abgrenzbare Inhibition vorhanden war (Ridding, 1995; Ziemann, 1996). Darüberhinaus war das Ausmaß der SICF in der aktuellen Untersuchung für beide Altersgruppen deutlich stärker ausgeprägt als die SICF der Kontrollpersonen in den zitierten Studien (Ridding, 1995a; Ridding, 1995b; Ziemann, 1999; Ziemann, 1997). Dieser Unterschied läßt sich auf die unterschiedlichen Stimulationseinheiten zurückführen (s. Abschnitt 5.1.)

Die altersbedingte Abnahme der SICI wurde nicht von einer altersbedingten Zunahme der SICF begleitet. Allerdings war das Ausmaß an SICF in allen untersuchten Gruppen sehr hoch, so dass hier ein „Deckeneffekt“ durch eine maximale SICF altersbedingte Effekte verdeckt haben könnte. Zudem werden SICI und SICF von unterschiedlichen kortikalen Neuronenpopulationen vermittelt (Ziemann, 1999), die in unterschiedlichem Ausmaß altersbedingten Veränderungen unterworfen sein können.

Da die Ausprägung der SICI bei kurzen Interstimulusintervallen als Ergebnis der Balance zwischen der Erregung intrakortikaler inhibitorischer Interneurone und exzitatorisch

wirkender Neuronenpopulationen im Motorkortex gesehen wird (Kujirai, 1993; Ziemann, 1996; Sanger, 2001), könnte die altersbedingte Abnahme der intrakortikalen Inhibition verursacht sein durch eine verminderte Erregbarkeit inhibitorischer Interneurone oder eine verstärkte Erregbarkeit fazilitatorischer Interneurone. Es könnten auch beide Mechanismen gleichzeitig vorliegen.

Alle Teilnehmer der Untersuchung gaben an, im Alltag keine Probleme im Handgebrauch zu haben. Deshalb scheint die reduzierte intrakortikale Inhibition eine physiologische Alterungserscheinung zu sein, die ohne ein gravierendes funktionelles Defizit der Hand nachweisbar ist. In dieser Studie wurde jedoch die manuelle Geschicklichkeit der teilnehmenden Probanden nicht untersucht, sodass die kortikalen Erregbarkeitsänderungen nicht mit der manuellen Geschicklichkeit im Alter in Beziehung gesetzt werden kann. Über die funktionelle Relevanz einer reduzierten intrakortikalen Inhibition des M1-HAND für die Feinmotorik während des Alterungsprozesses kann nur spekuliert werden.

Da es während des Alterns zu einem progressiven Untergang kortikospinaler Motoneurone kommt (Eisen, 1996), könnte eine Abnahme der intrakortikalen Inhibition mit zunehmendem Alter einen Kompensationsmechanismus darstellen, um einen angemessenen und ausreichenden kortikospinalen motorischen *Output* zu den Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks zu gewährleisten. Zu ähnlichem Schluss kam Ziemann in seiner Untersuchung zur intrakortikalen Erregbarkeit bei Patienten, die an Amyotropher Lateralsklerose erkrankt waren (Ziemann, 1997). Auch die ALS Patienten zeigten eine isoliert auftretende reduzierte Inhibition der SICI, wobei Ziemann et al. postulierten, dass diese reduzierten inhibitorischen interneuronalen Kreisläufe dazu dienen, die Kortikomotoneurone hyperexzitabel zu halten (Ziemann, 1997). Ward et al. wiesen in einer fMRI Untersuchung nach, dass bei gleichbleibender motorischer Funktion im Alter vermehrt der dorsale prämotorische Kortex aktiviert wurde (Ward, 2003). In dieser Untersuchung an rechtshändigen Probanden war die vermehrte prämotorische Kortexaktivierung in der dominanten linken Hemisphäre am stärksten ausgeprägt (Ward, 2003). Somit könnte sich die reduzierte SICI im dominanten linken M1-HAND durch einen vermehrten fazilitatorischen Einfluss des dorsalen prämotorischen Kortex auf das linke M1-HAND erklären.

Die relative altersbedingte Abnahme der intrakortikalen Inhibition könnte ihrerseits erhebliche Konsequenzen für die motorische Plastizität des M1-HAND im Alter haben. Kortikale Plastizität im motorischen Kortex erfolgt bei Läsion des Kortex (Kaas, 1991), beim Lernen motorischer Programme bzw. bereits bei Ausführung motorischer Bewegung

(Bütefisch, 2000; Pascual-Leone, 1995) und bei peripherer Nervenläsion oder ischämischer Blockade einer Extremität (Donoghue, 1990; Ridding, 1995; Ziemann, 1998). Einige Formen der kortikalen Plastizität können innerhalb von Minuten und Stunden auftreten (Sanes et Donoghue, 1997 + 2000), wobei angenommen wird, dass zwei verschiedene Mechanismen dazu beitragen. Zum Einen eine Demaskierung bestehender horizontaler Verbindungen und zum Anderen eine Modifizierung der synaptischen Effizienz durch *Long Term Depression* (LTD) und *Long Term Potentiation* (LTP) (Hess et Donoghue, 1996). Dabei ist ein wichtiger Mechanismus zur Demaskierung bestehender horizontaler Verbindungen die Reduktion der lokalen inhibitorischen Kreisläufe (Hess, 1994 + 1996). Tierstudien zeigten, dass die GABAerge intrakortikale Inhibition kontrolliert, in welchem Ausmaß kortikale Plastizität stattfindet (Jacobs, 1991). Dass die Abnahme von GABAerg vermittelter Inhibition eine entscheidende Rolle für das Ausmass an kortikaler Plastizität spielt, zeigte Ziemann (Ziemann, 1998) in einer Untersuchung, bei der eine akute Reduktion GABAerger Inhibition durch ischämische

Veränderungen der Exzitabilität im Alter

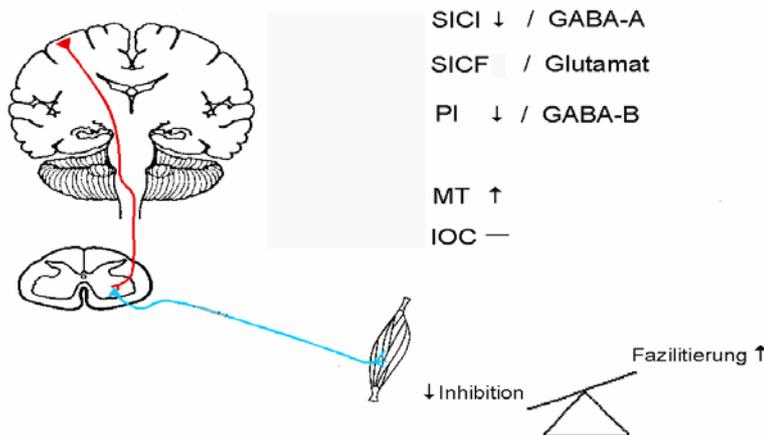


Abb. 5.1: Zusammenfassung der Veränderungen der motorischen Exzitabilität im Alter. Die Waage symbolisiert das relative Gleichgewicht zwischen intrakortikaler Hemmung und Fazilitierung. SICI = engl. *short-latency intracortical inhibition* (intrakortikale Inhibition kurzer Latenz); SICF = engl. *short-latency intracortical facilitation* (intrakortikale Fazilitierung kurzer Latenz); PI = *Postexzitatorische Innervationsstille*; MT = *Motorische Ruheschwelle*; IOC = engl. *Input-Output Curve* (Stimulus-Antwort-Kurve).

Nervenblockade der Hand, bzw. eine akute Zunahme GABAerger Inhibition durch Verabreichung eines GABA-A-Rezeptor-Agonisten induziert wurde. Diese Manipulationen hatten eine erhebliche Auswirkung auf die plastische Reorganisationsfähigkeit des M1-HAND (Ziemann, 1998a und b, 2001). Die altersbedingte Abnahme GABAerg vermittelter

inhibitorischer Effekte insb. im dominanten M1-HAND könnte einen wichtigen Mechanismus darstellen, um kortikale Plastizität zu fazitätieren und könnte somit einen Beitrag leisten, die durch neurodegenerative Prozesse induzierten funktionellen Defizite zu kompensieren.

5.3. MEP-Befunde bei Morbus Parkinson Patienten

5.3.1. Motorische Schwelle

In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten mit Morbus Parkinson einen Trend zu einer reduzierten motorischen Ruheschwelle. Die bislang publizierten Studien, welche Angaben zur motorischen Ruheschwelle gemacht haben, sind in Tabelle 5.1 zusammengefasst.

Autor	Anzahl Patienten	Medikation	Spulentyp	Vergleich	Ergebnis MT
Cantello 1991	10	+	RS	"Betroffene"- vs. Gegenseite "Betroffene" Seite/Kontrolle	reduziert reduziert
Valls-Sole 1994	6	+	AS	Patienten vs KP (dominante Seite)	n.s.
Valzania 1994	13	+	RS	Patienten vs KP linke- vs rechte Seite	n.s. n.s.
Nakashima 1995	19	12 h ab	RS	Patienten vs KP (rechte Seite)	n.s.
Ridding 1995	11	-	AS	"Off" vs. "On" Medikation Patienten vs KP	n.s. n.s.
Abbruzzese 1997	20+15 MSA	+	RS	Parkinson vs MSA Parkinson+MSA vs KP	n.s. n.s.
Young 1997	12	+	RS	Prä- vs. Post-Pallidotomie	n.s.
Manfredi 1998	29	-	RS	Patienten vs KP	n.s.
Siebner 2000	10	18 h ab	AS	Patienten vs KP	n.s.
Strafella 2000	10	-	RS	Patienten vs KP	n.s.
Chen 2001	7	+	AS	Patienten vs KP	n.s.

Tab.5.1: Synopsis der Untersuchungen zur motorischen Schwelle bei Morbus Parkinson. MSA = Multisystematrophie; KP = Kontrollpersonen; n.s. = nicht signifikant.

Die Mehrzahl der Publikationen fanden keinen Unterschied in der MT bei Patienten mit M. Parkinson. Nur Cantello et al. (1991) beschrieben erniedrigte motorische Ruheschwellen. Ein Problem bei der Ermittlung der MT in Ruhe könnte sein, dass es den Patienten schwer fällt, die Handmuskeln vollständig zu entspannen. Trotz des akustischen Feedback des EMG-Signals, könnte eine unbeabsichtigte Hintergrundaktivität der Muskulatur vorhanden sein, welche die motorische Schwelle reduziert. Im Gegensatz zu den konventionellen Messungen der Ruheschwelle, untersuchten Ellaway et al. (1995) die Schwelle für die durch die TMS induzierte Änderung des Entladungsverhaltens einzelner motorischer Einheiten. Diese Arbeitsgruppe fand einen positiven linearen Zusammenhang zwischen der motorischen Schwelle unter leichter Vorinnervation und der während des Experimentes nachweisbaren Bradykinese. Diese Studie weist darauf hin, dass das Ausmaß an Bradykinese mit der Abnahme der Erregbarkeit des tonisch „präaktivierten“ kortikospinalen Systems korreliert.

5.3.2. Stimulus-Antwort-Kurve

Die Patientengruppe zeigte im entspannten Muskel eine grössere Zunahme der MEP-Antwort mit zunehmender Stimulusintensität als die gesunde Kontrollgruppe. Die steilere Stimulus-Antwort-Kurve des entspannten Zielmuskels belegt eine Hyperexzitabilität des kortikospinalen motorischen System in Ruhe. Tabelle 5.2. fasst die Voruntersuchungen zur Stimulus-Antwort-Kurve zusammen.

Autor	Anzahl Patienten	Stimulations-Intensität	Spulentyp	Vergleich	SA-Kurve
Cantello 1991	10	4 Intensitäten von 100% RT bis max. Stimulation	RS	Patienten vs. KP Betroffene-vs. Gegenseite	steiler kein Unterschied
Valls-Sole 1994	6	90, 100, 110, 130 und 150% RT	AS	Patienten vs KP in Muskelruhe: unter Vorinnervation:	steiler abgeflacht
Young 1997	12	120%,150% RT	RS	prä- vs. post- Pallidotomie	kein Unterschied
Chen 2001	7	100, 110, 120, 130, 140 und 150% RT	AS	Patienten vs KP	gesteigert

Tab.5.2: Untersuchungen zur Stimulus-Antwortkurve (SA-Kurve) beim Morbus Parkinson. RT = Ruheschwelle, KP = Kontrollperson, RS = Rundspule, AS = Achterspule.

Im Einklang mit der vorliegenden Studie fanden die meisten Gruppen eine steilere Stimulus-Antwortkurve bei den Patienten mit Morbus Parkinson, wenn die TMS im entspannten Zustand durchgeführt wurde. Dies spricht für eine funktionelle Disinhibition des kortikospinalen motorischen Systems in Muskelruhe. Interessanterweise ist die Stimulus-Antwortkurve jedoch bei den Patienten mit Morbus Parkinson abgeflacht, wenn die TMS während einer tonischen Vorinnervation des Zielmuskels durchgeführt wird (Valls-Sole, 1994). Dies wurde dahingehend gedeutet, dass zwar beim Morbus Parkinson eine kompensatorische „Übererregbarkeit“ der kortikospinalen Projektionen vorliegt, diese basale Übererregbarkeit aber nur unzureichend durch eine willkürliche Voraktivierung des motorischen Systems (durch tonische Vorinnervation) weiter gesteigert werden kann. Da die Leitungsfunktion der kortikospinalen Projektionen durch die Parkinson'sche Krankheit nicht beeinflusst wird (Dick, 1984), handelt es sich hierbei vermutlich um eine abnorme Regulation der transsynaptischen Erregbarkeit der kortikospinalen Efferenzen im primärmotorischen Kortex in Folge des striatalen Dopaminmangels.

5.3.3. Postexzitatorische Innervationsstille (PI)

Die Patientengruppe zeigte im Trend eine mittlere Verkürzung der PI um 10 ms. Auch Ridding et al. (1995) und Berardelli et al. (1996) fanden lediglich einen Trend zu einer verkürzten Dauer der PI ohne einen signifikanten Unterschied zu einer gesunden Kontrollgruppe. Mehrere Studien konnten dagegen eine signifikante Verkürzung der PI nachweisen (s. Tabelle 5.3). Die Dauer der PI ist unabhängig vom Grad der Vorinnervation, nimmt jedoch mit zunehmender Stimulusintensität linear zu (Inghilleri, 1993; Roick, 1993). In der Zusammenschau zeigten nur diejenigen Untersuchungen eine verkürzte PI bei Patienten mit M. Parkinson, die eine relativ hohe Stimulusintensität zwischen 150 und 160 % der motorischen Schwellenintensität verwendeten. Im Gegensatz zu diesen Arbeiten verwendete die vorliegende Studie mit 130 % und Ridding et al. (1995) mit 120 % der motorischen Ruheschwelle relativ niedrige Stimulusintensitäten für die TMS und fanden dann keine konsistente Verkürzung der PI. Cantello et al. (1991) untersuchten die PI bei verschiedenen Stimulusintensitäten und konnten nur dann eine Verkürzung der PI bei den Patienten mit M. Parkinson nachweisen, wenn hohe Stimulusintensitäten verwendet wurden. In der Zusammenschau kann somit festgehalten werden, dass Patienten mit Morbus Parkinson

während tonischer Vorinnervation des Ziel Muskels nicht nur eine abgeflachte Stimulus-Antwort-Kurve für das MEP (siehe Abschnitt 5.3.2) sondern auch für die PI aufweisen mit einer relativen Verkürzung der PI bei hohen Stimulusintensitäten. Dies impliziert, dass beim M. Parkinson nicht nur die kortikospinale Erregbarkeit (MEP-Amplitude / Areal) sondern auch die Erregbarkeit der langanhaltenden intrakortikalen Inhibition (Dauer der PI) unter tonischer Vorinnervation einen reduzierten Verstärkungsfaktor aufweist.

Das dopaminerge System hat einen wichtigen modulatorischen Einfluss auf die Erregbarkeit intrakortikaler inhibitorischer Interneurone (Priori, 1994). Es gibt morphologische und biochemische Belege dafür, dass das normale Altern von einem Dopaminverlust in den Basalganglien begleitet wird (Fearnley, 1991; Kish, 1992). Fearnley errechnete einen Verlust an dopaminergen Neurone in der Substantia nigra von insgesamt 33 % (4,7 % pro Dekade) zwischen dem 20. und 90. Lebensjahr (Fearnley, 1991). Der Verlust von striatalem Dopamin führt über einen erhöhten Output des Globus Pallidus und der Substantia nigra zu einer exzessiven Inhibition der thalamokortikalen glutaminergen Projektionen (DeLong, 1990). Diese reduzierte fazilitatorische kortiko-thalamo-kortikale Rückkopplung über die Basalganglienschleife wurde auch mit einer reduzierten thalamokortikalen Aktivierung intrakortikaler inhibitorischer Interneurone in Verbindung gebracht und als Erklärung für eine verkürzte Dauer der PI bei Patienten mit Morbus Parkinson angeführt (Priori, 1994; Prout, 1994; Inghilleri, 1996). Dies wird dadurch bestätigt, dass die PI durch die Gabe von L-Dopa wieder verlängert werden kann, und dies ist nicht nur bei Patienten mit Morbus Parkinson zu beobachten, sondern auch bei gesunden älteren Personen (Priori, 1994). Somit kann eine Substitution von L-Dopa die fazilitatorische Wirkung des Thalamus auf die inhibitorischen Interneurone des Motorkortex wiederherstellen.

Die modulatorische Wirkung von Dopamin auf die Erregbarkeit des M1-HAND könnte aber auch direkt im frontalen Kortex stattfinden. So konnten bei Affen direkte dopaminerge Projektionen zum frontalen Kortex nachgewiesen werden (Berger, 1991; Gaspar, 1991). Diese dopaminergen Projektionen weisen inhibitorischen Charakter auf. Es ist wahrscheinlich, dass das menschliche Gehirn ebenfalls diese inhibitorischen dopaminergen Projektionen besitzt, und diese im frontalen Motorkortex inhibitorisch wirken (Sawaguchi, 1986; Mantz, 1988). Eine Degeneration direkter kortikaler dopaminergere Projektionen könnte also auch einen Verlust an intrakortikaler Inhibition verursachen.

Autor	Anzahl Patienten	Medikation	Stimulusintensität	Vorinnervation (% max. Kraft)	Spulentyp	Vergleich	Ergebnis PI-Dauer vor Medikation nach	
Cantello 1991	10	+	100% RT - MSL	5	RS	Patienten vs. KP Betroffene - vs. Gegenseite	verkürzt verkürzt	
Haug 1992	6	+	10-50% der PI-Schwelle	nicht quantifiziert	RS	Patienten vs. KP	verkürzt	
Valls-Sole 1994	6	+	90- 150% RT	10,20,50,100	AS	Patienten vs. KP	verkürzt bei hoher Intensität	
Priori 1994	26	12 h ab	200% AT	10	AS	Patienten vs. KP vor/nach Medikation	verkürzt	verlängert
Nakashima 1995	19	12 h ab	100% & 150% RT,MSL	20	RS	Patienten vs. KP vor/nach Medikation	verkürzt	verlängert
Ridding 1995	11	+	100,120% RT	5	AS	Patienten vs. KP vor/nach Medikation	n.s.	verlängert
Berardelli 1996	20	12 h ab	150% AT	20	rund	Patienten vs. KP	n.s.	
Valzania 1997	13	9 +, 4 -	140% RT	20	RS	Patienten vs. KP Betroffene/Gegenseite	verkürzt n.s.	
Young 1997	12	+	100 – 200 % RT	20	RS	prä/post-Pallidotomie	verkürzt	
Manfredi 1998	29	+	120% RT – MSL	50	RS	Patienten vs. KP vor/nach Medikation	verkürzt	verlängert
Dioszeghy 1999	18	-	150% RT	33	RS	Patienten vs. KP vor/nach Medikation	verkürzt	verlängert
Siebner 2000	10	12h ab	130% RT	10	AS	Patienten vs. KP	n.s.	

Tab.5.3: Studien zur PI beim M. Parkinson. RT=Ruheschwelle, AT=aktive Schwelle, VI=Vorinnervation, MSL = maximale Stimulatorleistung, RS = Rundspule, AS = Achterspule, KP = Kontrollpersonen, n.s.=nicht signifikant.

5.3.4. Intakortikale Doppelpulserregbarkeit

In unserer Untersuchung mit dem Twintop-System der Firma Dantec-neuromuscular zeigten die neun Patienten ähnlich den älteren Kontrollpersonen eine gut ausgeprägte SICI. Die sechs Patienten, bei denen das linke primärmotorische Handareal stimuliert wurde, zeigten wie die Kontrollgruppe eine aufgehobene SICI in den Interstimulusintervallen 1 bis 5 ms. Somit fand sich die gleiche Seitendifferenz mit aufgehobener SICI im linken primärmotorischen Handareal bei normaler SICI im rechten primärmotorischen Handareal in der Patientengruppe und der altersentsprechenden Kontrollgruppe. Der statistische Vergleich zwischen den Parkinsonpatienten und der Kontrollgruppe ergab daher keinen signifikanten Gruppenunterschied.

Der Befund, dass die Patienten mit M. Parkinson lediglich eine „normale“ altersbedingte Abschwächung der SICI aufwiesen, steht in scheinbarem Widerspruch zu den publizierten Voruntersuchungen. Die zur SICI bei M. Parkinson veröffentlichten Studien sind in Tabelle 5.4 aufgeführt. Die meisten Untersuchungen erbrachten eine reduzierte oder aufgehobene SICI für einzelne oder mehrere Interstimulusintervalle bei nichtmedizierten Patienten mit M. Parkinson (Ridding, 1995; Marchese, 2000; Hanajima, 1996; Strafella, 2000; Ziemann, 1996). In all diesen Studien zeigte die altersentsprechende Kontrollgruppe eine gut ausgeprägte SICI, während die Parkinsonpatienten eine abgeschwächte oder gar aufgehobene SICI aufwiesen. Berardelli et al. konnten bei Patienten mit M. Parkinson keine Änderung der SICI feststellen (Berardelli, 1996). Allerdings wurde in dieser Studie die intrakortikale Exzitabilitätskurve unter leichter Vorinnervation bestimmt mit der Begründung, dass es den Patienten schwer fällt, den Zielmuskel vollständig zu relaxieren. Eine tonische Vorinnervation führt jedoch auch bei gesunden Probanden zu einer deutlichen Abnahme der SICI (Kujirai, 1993).

In der vorliegenden Untersuchung zeigten die Patienten in den fazilitatorischen Abschnitten der Kurve, d.h. in den Interstimulusintervallen 11, 13, und 15 ms eine geringere SICF als die Kontrollgruppe. In einer Untersuchung an 10 unbehandelten Parkinsonpatienten wurde ebenfalls ein Trend in Richtung einer reduzierten SICF nachgewiesen (Strafella, 2000). Andere Untersuchungen konnten keine Veränderung der SICF feststellen. Zusammengefasst zeigt die vorliegende Untersuchung somit eine reduzierte SICF bei Morbus Parkinson und lediglich eine altersentsprechende Abnahme der SICI in der dominanten Hemisphäre.

Autor	Anzahl Patienten	Intensität des KS	Intensität des TS	Muskelaktivität	ISI (ms)	Vergleich	Ergebnis	
							SICI	SICF
Ridding 1995	11	95% AT	1 mV MEP	Ruhe	1 – 15	Patienten vs. KP vor vs. nach Medikation	reduziert (ISI 2,4,5ms) Zunahme nach L-DOPA	n.s. n.s.
Berardelli 1996	20	80% AT	125% AT	VI	3 – 20	Patienten vs. KP	n.s.	n.s.
Hanajima 1996	8	95% AT	0,5 - 1 mV	Ruhe	1 – 20	Patienten vs. KP	reduziert bei 3 Patienten	n.s.
Ziemann 1996	15	80% RT	1 mV MEP	?	1 – 15	Patienten vs. KP	reduziert	n.s.
Strafella 2000	10	95% AT	0,5 mV MEP	Ruhe	3, 5, 10, und 15	Patienten vs. KP vor/nach L-Dopa vor/nach Pergolid	reduziert Zunahme nach L-DOPA Zunahme nach Pergolid	n.s. verstärkt verstärkt
Marchese 2000	21	80% RT	1 mV MEP	Ruhe	3, 12	Patienten vs. KP vor vs. nach Medikation	reduziert Zunahme nach L-DOPA	n.s. n.s.
Chen 2001	7	95% AT	1 mV MEP	Ruhe & VI	2, 10	Patienten vs. KP	n.s.	n.s.
Pierantozzi 2001	29	95% RT	105% RT	Ruhe	1- 6	Patienten vs. KP vor/nach Apomorphin	Aufgehoben (ISI 1-3 ms) Zunahme nach Apomorphin	- -

Tab.5.4: Untersuchungen zur SICI und SICF bei Patienten mit Morbus Parkinson. KS = konditionierender Stimulus, TS = Teststimulus, RT = motorische Ruheschwelle, AT = aktive Schwelle, ISI = Interstimulusintervall, KP = Kontrollperson; MEP=Magnetisch evoziertes Potential; n.s. = nicht signifikant. Alle Studien verwendeten einen MAGSTIM-Stimulator mit "BISTIM"-Einheit.

Bei dem Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit den Vorarbeiten anderer Arbeitsgruppen ist jedoch zu berücksichtigen, dass alle Vorarbeiten das Bistimsystem von Magstim zur Bestimmung der Doppelpulserregbarkeit verwendeten. In Abschnitt 5.1 wurde bereits ausführlich diskutiert, dass das von uns verwendete Stimulationssystem eine effizientere Erregung der fazilitatorischen Interneurone, welche die SICF vermitteln, und eine schwächere Erregung der Neurone bewirkt, die die SICI generieren. Somit lassen sich die scheinbar diskrepanten Ergebnisse über die unterschiedliche Sensitivität der verwendeten Stimulationssysteme (Twintop- und Bistimeinheit) erklären. Das Twintop-System scheint demnach sensitiver relative Veränderungen der SICF bei Morbus Parkinson zu erfassen, während die Bistim-Einheit relative Veränderungen der SICI besser darstellen kann. Somit weisen Patienten mit M. Parkinson im medikamentösen „OFF“ sowohl eine reduzierte Erregbarkeit der SICI (Vorarbeiten mit Bistimeinheit) als auch der SICF (aktuelle Arbeit mit der Twintopeinheit) auf. In der Zusammenschau zeigen die TMS-Untersuchungen eine reduzierte intrakortikale Erregbarkeit des M1-HAND bei Patienten mit Morbus Parkinson, die inhibitorische Interneurone (SICI und PI) als auch fazilitatorische Interneurone (SICF) gleichermaßen betrifft.

Welche Rolle spielen eine defiziente SICI und SICF in der Pathophysiologie des M. Parkinson? Ridding et al. geht davon aus, dass die Dysfunktion in der Basalganglienschleife eine verminderte thalamokortikale Aktivierung der Interneurone des Motorkortex bewirkt (Ridding, 1995). Die reduzierte SICI belegt in diesem Kontext eine verminderte Aktivierung GABA-A-erger Interneurone, während die reduzierte SICF eine abgeschwächte thalamokortikale Aktivierung glutamaterger Interneurone anzeigt. Das Zusammenspiel von SICI und SICF könnte dazu dienen, während einer willkürlichen Bewegung die neuronale Aktivität auf diejenigen Neuronenpopulation zu fokussieren, die für die Bewegungsausführung erforderlich sind. Diese defizitäre Fokussierung könnte an der Ausprägung der motorischen Symptome bei M. Parkinson beteiligt sein (Ridding, 1995). Allerdings besteht keine Korrelation zwischen der Ausprägung der Parkinsonsymptome und der intrakortikalen Doppelpulserregbarkeit (Marchese, 2000).

Das dopaminerge Neurotransmittersystem beeinflusst das Gleichgewicht zwischen SICI und SICF. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Morbus Parkinson das „normale“ Ausmaß an SICI durch die Gabe dopaminergere Medikamente zumindest teilweise wieder hergestellt werden kann (s. Tabelle 5.4). Passend dazu zeigten Hanajima et al. eine

Korrelation zwischen einer reduzierten SICI bei M. Parkinson und einem reduzierten zerebralen Blutfluss in den Basalganglien, gemessen mit PET-Verfahren (Hanajima, 1996). Auch bei gesunden Personen besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem dopaminergen System und der Ausprägung der intrakortikalen Exzitabilitätskurve. Nach Gabe von L-Dopa und Bromocriptin zeigten gesunde Probanden eine verstärkte SICI, während nach antidopaminergen Substanzen (Haloperidol) eine reduzierte SICI gemessen wurde (Ziemann, 1997). Auch hier stellt sich wie schon bei der dopaminergen Modulation der PI die Frage, wo die dopaminergen Neurotransmitter ihre Wirkung auf die SICI entfalten: indirekt über die kortiko-Basalganglien-thalamo-kortikale Schleife oder direkt im motorischen Kortex. Wie schon bei der Diskussion zur PI angeführt, konnten bei Affen direkte dopaminerge Projektionen zum frontalen Kortex nachgewiesen werden (Berger, 1991; Gaspar, 1991). Es erscheint möglich, dass diese dopaminergen Projektionen auch beim Menschen vorhanden sind und einen direkten Einfluss auf die intrakortikalen Interneurone im M1-HAND haben.

Veränderungen der Exzitabilität bei M. Parkinson

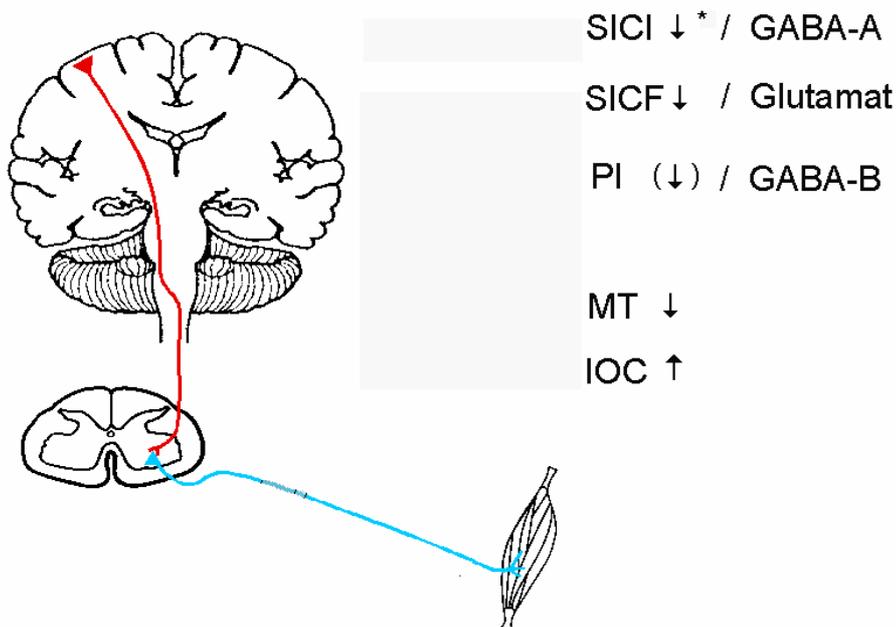


Abb. 5.2: Überblick der mit TMS nachgewiesenen Veränderungen der motorischen Exzitabilität bei M. Parkinson. SICI = engl. short-latency intracortical inhibition (intrakortikale Inhibition kurzer Latenz); SICF = engl. short-latency intracortical facilitation (intrakortikale Fazilitierung kurzer Latenz); PI = Postexzitatorische Innervationsstille; MT = Motorische Ruheschwelle; IOC = engl. Input-Output Curve (Stimulus-Antwort-Kurve).
 * Eine reduzierte Inhibition wurde in den meisten Studien gefunden, war in dieser Untersuchung jedoch nicht nachweisbar.

6. Zusammenfassung

Mit der transkraniellen Magnetstimulation lässt sich auf nicht-invasive Weise die Balance zwischen Inhibition und Fazilitation des kortikomotorischen Systems untersuchen.

Das kortikomotorische System des Menschen unterliegt einem normalen Alterungsprozess. An Morbus Parkinson leidende Menschen zeigen eine Degeneration melanisierter Dopaminneurone in der Substantia nigra. Zusätzlich unterliegt deren kortikomotorisches System ebenfalls dem normalen Alterungsprozess.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es mit der transkraniellen Doppelreiz- und Einzelreizstimulation die Erregbarkeit des M1-HAND bei jüngeren und älteren gesunden Probanden sowie bei Patienten mit Morbus Parkinson zu untersuchen. Die erste Versuchsreihe umfasste zwei Gruppen bestehend aus 11 gesunden rechtshändigen Probanden im mittleren Alter von 26 Jahren und 59 Jahren. Die zweite Versuchsreihe schloss 15 Patienten mit Morbus Parkinson und 15 alters- und geschlechtsentsprechende gesunde Kontrollpersonen ein. Bestimmt wurden die motorische Ruheschwelle (MT), die Stimulus-Antwort-Kurve (IOC), die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille (PI), sowie die intrakortikale Doppelpulserregbarkeit bei kurzen Interstimulusintervallen (SICI und SICF).

Die erste Versuchsreihe zeigte eine Anhebung der motorischen Ruheschwelle in der Gruppe der älteren Probanden bei unveränderter Stimulus-Antwort-Kurve. Die Dauer der postexzitatorische Innervationsstille war in der Gruppe der älteren Probanden verkürzt und die intrakortikale Doppelpulsinhibition im rechten M1-Hand aufgehoben.

Die angehobene MT im Alter kann durch einen graduellen Verlust kortikospinaler Neurone bedingt sein. Eine altersbedingte Abnahme des dopaminergen Einflusses auf das M1-HAND könnte die altersabhängige Abnahme der intrakortikalen Inhibition (Verkürzung der PI, aufgehobene SICI des rechten M1-Hand) bedingen. Die Abnahme der intrakortikalen Inhibition könnte auch ein Kompensationsmechanismus darstellen, um das Erregbarkeitsniveau im kortikospinalen motorischen Systems aufrechtzuhalten.

Die zweite Versuchsreihe zeigte für die Patienten mit M. Parkinson einen statistischen Trend hin zu einer niedrigeren motorischen Ruheschwelle. Die Stimulus-Antwort-Kurve im Ruhezustand war insb. bei höheren Stimulusintensitäten deutlich fazilitiert. Die postexzitatorische Innervationsstille und die intrakortikale Doppelpulsinhibition war in beiden Gruppen vergleichbar. Beide Gruppen zeigten eine aufgehobene intrakortikale Doppelpulsinhibition des linken M1-HAND. Die Patienten mit M. Parkinson zeigten jedoch eine im Vergleich zur Kontrollgruppe reduzierte intrakortikale Doppelpulsfazilitation.

Das Erregbarkeitsprofil in der Patientengruppe belegte auf der einen Seite ein hyperexzitables kortikomotorisches System im Ruhezustand. Es zeigte aber auf der anderen Seite auch eine defiziente Erregbarkeit des M1-HAND durch Voraktivierung, sei es durch konditionierende Pulse oder tonische Vorinnervation. Es bleibt zu klären, inwieweit dieses abnorme Erregbarkeitsprofil des M1-HAND ein elektrophysiologisches Korrelat für die gestörte Feinmotorik beim M. Parkinson darstellt oder einen funktionellen Kompensationsmechanismus widerspiegelt.

7. Literatur

Abbruzzese G, Marchese R, Trompetto C. Sensory and motor evoked potentials in multiple system atrophy: a comparative study with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12: 315-321

Abbruzzese G, Vische M, Ratto S, Abbruzzese M, Favale E. Assessment of motor neuron excitability in parkinsonian rigidity by the F wave. *J Neurol* 1985; 232: 246-249

Alexander GE, Crutcher GD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13(7): 266-271

Baker PCH. The aging neuromuscular system. *Seminars in Neurol* 1989; 9: 50-59

Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 1987; 20: 100-109

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107

Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124: 2131-2146

Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 1996; 119: 71-77

Berger B, Gaspar P, Verney C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends Neurosci* 1991; 14: 21-27

Boroojerdi B. Mechanisms influencing input-output properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 931-937

Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197-211

Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann KD, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic parkinson's disease (pre-Clinical and clinical stages). *J Neurol* 2002; 249 Suppl.3: 1-5

Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247 Suppl 2: 3-10

Brasil-Neto JP, Cammarota A, Valls-Sole J. Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 383-38

Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J et al. Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3661-3665

Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Rev* 2002; 38(3): 309-327

Cantello R, Civardi C, Cavalli A. Cortical excitability in cryptogenic localization-related epilepsy: interictal transcranial magnetic stimulation studies. *Epilepsia* 2000; 41: 694-704

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

Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis MS, Mutani R. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology* 1991 41: 1449-1456

Chen R, Kumar S, Garg RG, Lang AE. Impairment of motor cortex activation and de-activation in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 600-607

- Chen R, Samii A, Canos M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997; 49: 881-883
- Cicinelli P, Traversa R, Bassi A. Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve* 1997; 20: 535-542
- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1117-1123
- Classen J, Witte OW, Schlaug G. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94: 19-25
- Conrad B, Ceballos-Baumann AO (Hrsg.). *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996
- Court JA, Perry EK, Johnson M, Piggot MA, Kurmin JA, Perry RH, Ince PG. Regional patterns of cholinergic and glutamate activity in the developing and aging human brain. *Dev Brain Res* 1993; 74: 73-82
- Creutzfeld O. *Cortex cerebri, Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1983
- Delaere P, Fayet G, Duyckaerts C, Haurr JJ. β A4 Deposits are constant in the brain of the oldest old: an immunocytochemical study of 20 french centenarians. *Neurobiol Aging* 1993; 14: 191-194
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-285
- Devaney KO, Johnson AA. Neuron loss in the aging visual cortex of man. *J Gerontol* 1980; 35(6): 836-841
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 1997; 114: 329-338

- Dick JP, Cowan JM, Day BL, Berardelli A, Kachi T, Rothwell JC, Marsden CD. The cortico-motoneuron connection is normal in Parkinson's disease. *Nature* 1984; 310 (5976): 407-409
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 794-799
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 1998; 119: 265-268
- Donoghue JP, Suner S, Sanes JN. Dynamic organisation of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganisation following motor nerve lesions. *Exp Brain Res* 1990; 79: 492-503
- Dudel J, Menzel R, Schmidt RF (Hrsg.). *Neurowissenschaft*. Springer Berlin, Heidelberg, New York 1996
- Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 1991; 11: 667-689
- Eisen A, Entezari-Taher M, Stewart H. Cortical projections to spinal motoneurons: changes with aging and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 1396-1404
- Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, Dick JPR. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 97: 169-178
- Fahn S, Elton RL and members of the UPDRS Development Committee. UPDRS. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information 1987; 153-163
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301

- Fritz C, Braune HJ, Pylatiuk C, Pohl M. Silent period following transcranial magnetic stimulation: a study of intra- and inter- examiner reliability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 235-240
- Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 257-262
- Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, Javoy-Agid F, Berger B. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991; 30: 365-374
- Gasser T. Overview of the genetics of parkinsonism. *Adv Neurol* 2003; 91: 143-152
- George MS, Lisanby SH, Sackheim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 300-311
- Gibson GE, Peterson C. Calcium and the aging nervous system. *Neurobiol Aging* 1987; 8: 329-343
- Gibb WR, Lees AS. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(5): 388-396
- Hallett M, Chen R, Ziemann U, Cohen LG. Reorganization in motor cortex in amputees and in normal volunteers after ischemic limb deafferentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 51, Suppl: 183-187
- Hallett M, Cohen LG, Bierner SM. Studies of sensory and motor cortex physiology with observations on akinesia in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 43, Suppl: 76-85
- Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y. Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 1996; 140: 109-116

- Hashimoto M, Hsu LJ, Rockenstein E, Takenouchi T, Mallory M, Masliah E. α -synuclein Protects against oxidative stress via inactivation of the c-jun N-terminal kinase stress-signaling pathway in neuronal cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 11465-11472
- Haug BA, Schonle PW, Knobloch C, Kohne M. Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 158-160
- Henderson G, Tomlinson BE, Gibson PH. Cell counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analysing computer. *J Neurol Sci* 1980; 46: 113-136
- Hess CW, Ludin HP. Die transkranielle Kortextstimulation mit Magnetfeldspulen: Methodische und physiologische Grundlagen. *Z EEG-EMG* 1988; 19: 209-215
- Hess G, Donoghue JP. Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 658-665
- Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiol Exp* 1996; 56: 397-405
- Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994; 71: 2543-2547
- Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurologic Clinics* 1992; 10: 331-340
- Hughes AJ, Daniel SE, Killford 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: 1814-2013
- Huidobro A, Blanco P, Villalba M, Gomezpuertas P, Villa A, Pereira R, Bogonez E, Martinez-Serrano A, Aparicio JJ, Satustegni J. Age-related changes in calcium homeostatic mechanisms in synaptosomes in relation with working memory deficiency. *Neurobiol Aging*

1993; 14: 479-486

Ikoma K, Mano Y, Takayanagi T. Pulsed magnetic stimulation and F waves in Parkinson's disease. *Intern Med* 1994; 33: 77-81

Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res* 1996; 109: 467-472

Inghilleri M, Berardelli A, Gruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 1993; 466: 521-534

Jacobs KM, Donoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 1991; 251: 944-947

Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Gnic RE. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkey after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 1990; 60: 82-104

Kaas JH. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 137-167

Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis HU, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 250-258

Kanda K, Hashizume K, Nomoto E, Asaki S. Effects of aging on physiological properties of fast and slow motor units in rat gastrocnemius muscle. *Neurosci Res* 1986; 3: 242-246

Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995; 377: 155-158

- Keller A, Aroniadom VA. The patterns of synaptic properties of horizontal intracortical connections in the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1993; 70: 1553-1569
- Kish SJ, Shannak K, Rajput A, Deck JHN, Hornykiewicz O. Aging produces a specific pattern of striatal dopamine loss: implications for the etiology of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurochem* 1992; 58: 642-648
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet (Neurology)* 2003; 2: 145-156
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-519
- Lemon RM. Cortical control of skilled movements. In: Cody FWS. *Neural control of skilled human movement- Studies in physiology (3)*. Portland Press Ltd, London 1995, 1-11
- Lemon RM. Cortical control of the primate hand. The 1992 G.L. Brown Prize Lecture. *Exp Physiol* 1993; 78: 263-301
- Liepert J, Wessel K, Schwenkreis P. Reduced intracortical facilitation in patients with cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 318-323
- Light KE. Information processing for motor performance in aging adults. *Phys Ther* 1990; 70: 820-826
- Maneesumb Y, Govitrapong P. Partial restoration of choline acetyltransferase activities in aging and AF-64-A-lesioned rat brains by vitamin E. *Neurochem Int* 1993; 22: 487-491
- Manfredi L, Garavaglia P, Beretta S, Pellegrini G. Increased cortical inhibition induced by apomorphine in patients with Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* 1998; 28: 31-38
- Mantz J, Milla C, Glowinski J, Thierry AM. Differential effects of ascending neurons containing dopamine and noradrenaline in the control of spontaneous activity and of evoked responses in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience* 1988; 27: 517-526

- Marchese R, Trompetto C, Buccolieri A, Abbruzzese G. Abnormalities of motor cortical excitability are not correlated with clinical features in atypical Parkinsonism. *Mov Disord* 2000; 15: 1210-1214
- Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Age-dependent changes in physiological threshold asymmetries for the motor evoked potential and silent period following transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 502-507
- Mc Carter RJM. Age-related changes in skeletal muscle function. *Aging* 1990; 2: 27-38
- Mc Cormick. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9 (2): 212-223
- Mecocci P, Macgorvey U, Kaufmann AE, Koontz D, Schoffner JM, Wallace DC, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. *Ann Neurol* 1993; 34: 609-616
- Mentschel C, Liepert J, Peinemann A, Rossmeier C, Conrad B, Siebner HR. Biphasic transcranial magnetic stimulation induce a more pronounced paired-pulse facilitation than monophasic magnetic stimuli. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 525
- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227
- Metman LV. Topographic mapping of human motor cortex with transcranial magnetic stimulation. *Homunculus revisited. Brain Topogr* 1993; 6 (1): 13-19
- Meyer BU. Physiologische Grundlagen. In: Meyer BU (Hrsg.). *Die transkranielle Magnetstimulation des Nervensystems*. Springer, Heidelberg 1992; 75-107
- Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve* 1997; 20: 570-576

- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997; 498: 817-823
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H, Takano H, Nakato S. Intracortical facilitation and inhibition after paired magnetic stimulation in humans under anesthesia. *Neurosci Lett* 1995; 199: 155-157
- Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K. Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995; 130: 209-214
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow C W. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000 Suppl.; 23: 8-19
- Oldfield. The assessment and analysis of handedness. The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113
- Orth M, Rothwell JC. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 2004; 115 (5): 1076-1082
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Nelly and Jones, London, Sherwood 1817
- Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 1995; 74: 1037-1045
- 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* 1994; 44: 889-891
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Cohen LG, Hallett M. Effect of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to visual, acoustic and

somatosensory stimuli. *Brain* 1992; 115: 1045-1059

Perretti A, Grossi D, Fragassi N, Lanzillo B, Nolano M, Pisacreta AI, Caruso G, Santoro L. Evaluation of the motor cortex by magnetic stimulation in patients with Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 1996; 135(1): 31-37

Pierantozzi M, Palmieri MG, Marciani MG, Bernardi G, Giacomini P, Stanzione P. Effect of apomorphine on cortical inhibition in Parkinson's disease patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res* 2001; 141: 52-62

Porter R, Lemon RN. *Corticospinal function and voluntary movement*. Oxford University Press, Oxford 1993

Priori A, Oliviero A, Donati E. Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period. *Exp Brain Res* 1999; 128: 390-396

Priori A, Berardelli A, Inghilleri M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994; 117: 317-323

Prout AJ, Eisen AA. The cortical silent period and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1994; 17: 217-223

Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 2000; 131: 135-143

Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 493-498

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

Roick H, von Giesen HJ, Benecke R. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 1993; 94: 489-498

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A. 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

Rossini PM, Desiato MT, Caramia MD. Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: Non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity. *Brain Res* 1992; 593: 14-19

Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997; 74: 113-122

Rothwell JC, Thompson PD, Day BL. Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* 1987; 110: 1173-1190

Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 2001; 530 (2): 307-317

Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 393-415

Sanes JN, Donoghue JP. Static and dynamic organization of motor cortex. *Adv Neurol* 1997; 73: 277-296

Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. Catecholamine sensitivities of motor cortical neurons of the monkey. *Neurosci Lett* 1986; 66: 135-140

Schut LJ. Motor system changes in the aging brain: What is normal and what is not. *Geriatrics* 1998; 53(suppl. 1): 16-19

- Schwenkreis P, Liepert J, Witscher K. Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level. *Exp Brain Res* 2000; 135: 293-299
- Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F. Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 1999; 270: 137-140
- Siebner HR, Peller M, Bartenstein P, Willoch F, Rossmeier C, Schwaiger M, Conrad B. Activation of frontal premotor areas during supratreshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study. *Hum Brain Mapp* 2001; 12(3): 157-167
- Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Lehner C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000; 284: 147-150
- Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999; 52: 529-537
- Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1209-1212
- Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, Bartenstein P. Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 1998; 9(5): 943-948
- Siebner HR, Gräfin von Einsiedel H, Conrad B. Magnetic resonance ventriculography with gadolinium DTPA: report of two cases. *Neuroradiology* 1997; 39 (6): 418-422
- Starr A, Carania M, Zavola F, Rossini PM. Enhancement of motor cortical excitability in humans by non-invasive electrical stimulation appears prior to voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70 (1): 26-32

- Steinmetz H. Anatomie des kortikomotorischen Systems. In: Meyer BU (Hrsg.). Die Magnetstimulation des Nervensystems. Springer, Heidelberg 1995; 91-127
- Strafella AP, Valzania F, Nasseti SA, Tropeani A, Bisulli A, Santangelo M, Tassinari CA. Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1198-1202
- Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of movement disorders. *Curr Opin Neurol* 1994; 7 (4): 340-345
- Taylor L, Griffith WH. Age-related decline in cholinergic synaptic transmission in hippocampus. *Neurobiol Aging* 1993; 14: 509-515
- Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 1060-1063
- Tomlinson BE, Irving D. The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral cord throughout life. *J Neurol Sci* 1977; 34: 213-219
- Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP. Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44: 735-741
- Valzania F, Quatrone R, Strafella AP, Bombardi R, Santangelo M, Tassinari CA, De Grandis D. Pattern of motor evoked response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 312-317
- von Giesen HJ, Roick H, Benecke R. Inhibitory actions of motor cortex following unilateral brain lesions as studied by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 1994; 99: 84-96
- Ward NS, Frackowiak RSJ. Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain* 2003; 126: 873-888
- Wassermann E, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic

- stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(8): 1367-1377
- Wassermann E. 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 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; 517: 591-597
- Wiesendanger M. Motorische Systeme. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.). *Physiologie des Menschen*. Springer, Heidelberg 1995; 91-127
- Yokota T, Yoshino A, Inaba A, Saito Y. Double cortical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 596-600
- Young MS, Triggs WJ, Bowers D, Greer M, Friedman WA. Stereotactic pallidotomy lengthens the transcranial magnetic cortical stimulation silent period in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 1278-1283
- Ziemann U, Müllbacher U, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 2001; 124 (6): 1171-1181
- Ziemann U. Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired transcranial magnetic stimulation paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999 (51) Suppl.; 127-136
- Ziemann U, Tergau F, Wischer S. Pharmacological control of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex. A paired transcranial magnetic stimulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 321-330
- Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 1998; 51: 1320-1324

Ziemann U, Winter M, Reimers CD. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 49: 1292-1298

Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105 (6): 430-437

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996; 109: 127-135

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996; 40: 367-378

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	analysis of variance
EMG	Elektromyographie
IPSP	Inhibitorisch postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall
M.	Morbus
MEP	Magnetisch evoziertes Potential
MID	Musculus interosseus dorsalis
M1	Motorkortex
MT	Motorische Ruheschwelle (motor treshold)
PI	Postexzitatorische Innervationsstille
PMK	Prämotorischer Kortex
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung (stanard deviation)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean)
SICF	short latency intracortical facilitation
SICI	short latency intracortical inhibition
SMA	Supplementär motorisches Areal
SMAP	Summenmuskelaktionspotential
Tab.	Tabelle
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle magnetische Stimulation
UPDRS	United Parkinson's disease rating scale

8.2 Abbildungs-und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1.1 : Transkranielle Magnetstimulation (TMS) des primärmotorischen Kortex (M1) zur Auslösung eines magnetisch evozierten motorischen Potentials (MEP). modifiziert nach Kobayashi M, 2003. Seite 5

1.2: Modifikation der elektromyografischen Muskelaktivität im rechten Musculus interosseus dorsalis I. durch einen überschwelligen magnetischen Einzelreiz. Es wurden fünf Durchgänge überlagert. Zunächst läßt sich ein magnetisch evoziertes Potential (MEP) nachweisen. Auf das MEP folgt eine postexzitorischen Innervationsstille (PI) von ca. 180 ms. Danach setzt die willkürliche Muskelkontraktion wieder ein. Seite 8

1.3: Prinzip der Doppelstimulationstechnik (Kujirai, 1993); ISI = Interstimulusintervall. Seite 10

1.4: Modell zur Dysfunktion der Basalganglienschleifen bei Morbus Parkinson. modifiziert nach Obeso, 2000. Seite 18

3.1: Integriertes Aluminiumgestell zur Fixation der fokalen Achterspule und des Kopfes des Probanden. Seite 21

3.2: TWINTOP Magnetstimulator und die über dem linken primärmotorischen Handareal positionierte, achterförmige Spule des Typs MC-B 70 (Medtronic-neuromuscular, Dänemark). Seite 22

4.1: Beidseitige Zunahme der motorischen Ruheschwelle in der Gruppe der älteren Probanden. Seite 27

4.2: Stimulus-Antwort-Kurve im Altersvergleich. Seite 28

- 4.3: Altersbedingte Verkürzung der postexzitatorische Innervationsstille. Seite 29
- 4.4: Intrakortikale Doppelpulserregbarkeitskurve. Seite 30
- 4.5: Mittelwerte für die SICI und SICF für die Gruppe der jungen Probanden und der älteren Probanden für den linken MID I. Seite 31
- 4.6: Motorische Reizschwellen der Patienten mit Morbus Parkinson und der gesunden Kontrollgruppe. Seite 32
- 4.7: Stimulus-Antwort-Kurve der Patienten mit M. Parkinson im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Seite 33
- 4.8: Die intrakortikale Exzitabilitätskurve der Patienten mit M. Parkinson und der gesunden Kontrollgruppe. Seite 34
- 4.9: Mittlere SICF in der Patienten- und der Kontrollgruppe. Seite 35
- 4.10: Mittlere SICI in der Patienten- und der Kontrollgruppe. Seite 36
- 4.11: Die mittlere konditionierte MEP-Antwort der kurzen Interstimulusintervalle der Patienten mit M. Parkinson und der gesunden Kontrollgruppe. Seite 37
- 4.12: Die mittlere konditionierte MEP-Antwort der langen Interstimulusintervalle der Patienten mit M. Parkinson und der gesunden Kontrollgruppe. Seite 38
- 5.1: Überblick der mit TMS gemessenen Veränderungen der motorischen Exzitabilität im Alter. Seite 46
- 5.2: Überblick der mit TMS gemessenen Veränderungen der motorischen Exzitabilität bei M. Parkinson. Seite 55

Tabelle 3.1: Daten der Patienten mit M.Parkinson. Seite 20

4.1: Motorische Schwellenstärke in % der max. Stimulatorintensität. Seite 27

4.2: Mittlere Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille in Millisekunden.
Seite 28

4.3: Dauer der PI in der Gruppe der Patienten mit M. Parkinson und in der
gesunden Kontrollgruppe. Seite 33

4.4: SPSS-Ausgabetable für die einfach-mehrfaktoriellen ANOVA auf Gruppen-
und Seitenunterschiede der intrakortikalen Doppelpulserregbarkeit. Seite 35

4.5: SPSS-Ausgabetable: Einfach-mehrfaktorielle ANOVA für die SICI unter
Berücksichtigung der ISI (1, 3, 5 ms). Seite 36

4.6: SPSS-Ausgabetable: Einfach-mehrfaktorielle ANOVA für die SICF unter
Berücksichtigung der ISI (11, 13, 15 ms). Seite 38

5.1: Synopsis der Untersuchungen zur motorischen Schwelle bei Morbus Parkinson.
Seite 47

5.2: Untersuchungen zur Stimulus-Antwortkurve (SA-Kurve) beim Morbus
Parkinson. Seite 48

5.3: Studien zur PI beim M. Parkinson. Seite 51

5.4: Untersuchungen zur SICI und SICF bei Patienten mit M. Parkinson. Seite 55

8.3. Aufklärungs- und Einverständniserklärung

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

Möhlstrasse 28
81675 München

Direktor: Prof. Dr. B. Conrad

Tel.: (089)/4140-4661

Fax.: (089)/4140-4867

AUFKLÄRUNGSBOGEN
TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION

Name:

Geburtsdatum:

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

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

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

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten:

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

Wichtig!!!

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

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

Mit der Untersuchung bin ich einverstanden.

München, den _____

Unterschrift des Arztes

Unterschrift des Patienten

8. 4. Edinburgh Händigkeitstest

Edinburgh-Händigkeitstest

960108777 6 06.05.1988 N/2
priv.
19.02.1985

Untersuchungsdatum: Geburtsdatum:

Name: Geschlecht:

rechstshändig linkshändig beidhändig

Halten Sie sich für....

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

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

L.O.: Decile:

8.5. MEP - Untersuchungsprotokoll

Untersuchungsprotokoll: MEP-Labor Paarige Stimulation

Datum:

Patient:

ISI: T, 1, 3, 5, T, 11, 13, 15, T

File	Sweep	Sweep- länge	VI	ISI (ms)	SI 1	SI 2
	0 - 5	400	-	-	100 %	
	6 - 10	400	-	-	110 %	
	11 - 15	400	-	-	120 %	
	16 - 20	400	-	-	130 %	
	21 - 25	400	-	-	140 %	
	26 - 30	400	-	-	150 %	
	31 - 40	400	+	-	130 %	
	0 - 10	200	-	T	100 %	
	11 - 20	200	-		75 %	110 %
	21 - 30	200	-		75 %	110 %
	31 - 40	200	-		75 %	110 %
	41 - 50	200	-	T	100 %	
	51 - 60	200	-		75 %	110 %
	61 - 70	200	-		75 %	110 %
	71 - 80	200	-		75 %	110 %
	81 - 90	200	-	T	100 %	

MT:

(Abk.: ISI = Interstimulusintervall, VI = Vorinnervation, SI = Stimulus, T = Teststimulus)

8.6. Stadieneinteilung des M. Parkinson nach Höhn und Yahr

publiziert in: Höhn MM et Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17:427-42.

Stadium 0 = Keine Anzeichen der Erkrankung

Stadium 1 = Einseitige Erkrankung

Stadium 1.5 = Einseitige und axiale Beteiligung

Stadium 2 = Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung

Stadium 2.5 = Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest

Stadium 3 = Leichte bis mässige beidseitige Erkrankung:

leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig

Stadium 4 = Starke Behinderung; Patienten können noch ohne Hilfe laufen oder stehen

Stadium 5 = Patienten sind ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig