

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Effekte der mittels tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS auf das hypokinetische
Gangbild bei Morbus Parkinson**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Mirabell Fisse
aus Mettingen

Promoviert am 06. April 2011

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2011

Druck: Hundt Druck GmbH, Köln

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. D. A. Nowak

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Privatdozent Dr. med. D. A. Nowak

Dr. med. M. Ameli

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 09. März 2010



Die in dieser Arbeit angegebenen Experimente sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Privatdozent Dr. med. D. A. Nowak und Frau Dr. med. M. Ameli von mir selbst ausgeführt worden.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	- 1 -
1.1 Morbus Parkinson	- 1 -
1.1.1 Geschichte und Epidemiologie	- 1 -
1.1.2 Pathologie und Neuroanatomie	- 1 -
1.1.3 Klinik	- 3 -
1.1.4 Therapie	- 5 -
1.2 Ganganalyse	- 7 -
1.2.1 Geschichte	- 7 -
1.2.2 Ganganalyse des physiologischen Gangbildes	- 7 -
1.2.3 Ganganalyse des pathologische Gangbildes bei Morbus Parkinson	- 9 -
1.3 Neuromodulation und Elektrophysiologie	- 10 -
1.3.1 transkranielle Magnetstimulation (TMS)	- 10 -
1.3.2 motorisch evozierte Potentiale (MEP)	- 11 -
1.3.3 kortikale Innervationsstille (CSP)	- 13 -
1.3.4 transkranielle Stimulation mit schwachem Gleichstrom (tDCS)	- 14 -
1.4 Einordnung in den aktuellen Forschungsstand	- 15 -
1.4.1 Präkonditionierung der rTMS mittels tDCS	- 15 -
1.4.2 Neuromodulation bei PD	- 17 -
1.4.3 Hypothesen	- 18 -
2 Material und Methoden	- 20 -
2.1 Probanden	- 20 -
2.2 Klinische Untersuchungen	- 23 -
2.2.1 Unified Parkinson Disease Rating Skale (UPDRS)	- 23 -
2.2.2 Mini Mental Status Test (MMST)	- 23 -
2.3 Geräte	- 24 -
2.3.1 Laufband- Ergometer	- 24 -
2.3.2 transcranial direct current Stimulator (tDC-Stimulator)	- 24 -
2.3.3 Magnetstimulator	- 25 -
2.3.4 Kinematisches Bewegungsanalysegerät	- 26 -
2.4 Versuchsdurchführung	- 28 -
2.5 Datenauswertung und Analyseparameter	- 30 -
2.6 Statistische Analyse	- 32 -

3. Ergebnisse	- 34 -
3.1 Ganganalyse	- 34 -
3.1.1 Anzahl der Schritte.....	- 34 -
3.1.2 Einzelschrittlänge und Doppelschrittlänge.....	- 34 -
3.1.3 Kadenz.....	- 35 -
3.1.4 Doppelunterstützungsphase.....	- 35 -
3.1.5 Schwung- und Standphase	- 36 -
3.2 Elektrophysiologie.....	- 41 -
3.2.1 MEP und CSP.....	- 41 -
3.2.1.1 Min-Max-Amplitude und absolutes Integral.....	- 41 -
3.2.1.2 CSP-Dauer.....	- 41 -
4 Diskussion	- 44 -
4.1 Veränderungen der Gangparameter	- 44 -
4.2 Veränderungen auf kortikaler Ebene	- 46 -
4.2.1 Interpretation der kortikalen Veränderungen mit Hilfe der MEP	- 46 -
4.2.2 Interpretation der kortikalen Veränderungen mit Hilfe der CSP	- 49 -
4.3 Intrakortikale Konnektivität.....	- 50 -
4.4 Kortikale Erregbarkeit vor und während nicht-invasiver Hirnstimulation	- 51 -
4.4.1 tDCS-Präkonditionierung zur Senkung der intrakortikalen Variabilität bei PD.....	- 51 -
4.4.2 dopaminerner Status während der rTMS	- 52 -
4.5 L-Dopa Langzeittherapie.....	- 53 -
4.6 Das Laufband.....	- 53 -
4.6.1 Ganganalyse auf dem Laufband.....	- 53 -
4.6.2 Das Laufband, ein externer Taktgeber?	- 55 -
5. Schlussfolgerungen und Perspektiven für die Zukunft	- 56 -
6. Literaturverzeichnis.....	- 58 -
7. Abbildungsverzeichnis	- 66 -
8. Tabellenverzeichnis	- 66 -
9. Lebenslauf	- 67 -

Glossar

ANOVA	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSP	kortikale Innervationsstille (engl. cortical silent period)
D1	Dopamin 1
D2	Dopamin 2
DIN	deutsche Industrie-Norm
EMG	Elektromyographie
EN	europäische Norm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztherapie
GP e	Globus pallidus externus
GP i	Globus pallidus internus
HRST	Herzrhythmusstörungen
Hz	Hertz
IFCN	International Federation of Clinical Neurophysiology
L-Dopa	Levodopa
LEDD	levodopa equivalent daily dose
LTD	Langzeitdepression (engl. long term depression)
LTP	Langzeitpotenzierung (engl. long term potentiation)
M	Musculus
M1	Primärer Motorkortex
MAO-B	Monoaminoxidase B
MEP	motorisch evoziertes Potential
MMST	Mini Mental Status Test
Ncl.	Nucleus
Ncl. subth.	Nucleus subthalamicus
NSE	neuronenspezifische Enolase
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PD	Parkinson's Disease
PS	Pferdestärke
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SMAP	Muskelsummenaktionspotential
SN c	Substantia nigra pars compacta
SN r	Substantia nigra pars reticulata
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	statistical Package for the Social Sciences
tDCS	(engl.) transcranial direct current stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 Geschichte und Epidemiologie

Bereits in Schriften um 1000 v. Chr. taucht erstmals ein Krankheitsbild auf, das von zitternden Händen und körperlicher Steifheit geprägt ist. Seinen Namen verdankt Morbus Parkinson (PD) allerdings dem englischen Arzt **James Parkinson**, der 1817 erstmals das Krankheitsbild systematisch in seiner Monographie „An Essay on the Shaking Palsy“ darstellte.

Heute ist Morbus Parkinson eine der bedeutendsten neurologischen Krankheitsbilder überhaupt. Seine Häufigkeit steigt mit dem Alter von 1,4% bei 55 jährigen auf 3,4% bei 75 jährigen (**Poeck, Hacke, 2001**). Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt zwischen 40 und 60 Jahren und Männer sind bei einem Verhältnis von 3:2 etwas häufiger betroffen als Frauen (**Fahn, Jankovic, 2007**). Die genaue Ätiologie von PD ist noch unklar, mittels einigen epidemiologischen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass bestimmte Faktoren das Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken, erhöhen. So sind beispielsweise einige exogene Toxine, wie Zyanide, Metalle und Lösungsmittel mit der Entwicklung eines Morbus Parkinson assoziiert. Außerdem spielen genetische Faktoren beim young-onset Typ (Beginn vor dem 40. Lebensjahr) und beim autosomal-dominanten Typ eine Rolle. Beide Formen sind allerdings selten und daher eher von geringerer Bedeutung (**Olanow und Tatton, 1999**).

1.1.2 Pathologie und Neuroanatomie

Neuropathologisch findet sich bei PD eine fortschreitende, symmetrische Degeneration der melaninhaltigen Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra, welche zu einer Schädigung der nigrostriatalen, dopaminergen Bahnen führt (**Tretiakoff, 1919; Lee et al., 2004**). Histopathologisches Korrelat sind proteinerge Aggregate, die sogenannten Lewy-bodies. Dies sind konzentrische, hyaline, zytoplasmatische Einschlusskörperchen mit eosinophilem Kern. Sie bestehen bei Morbus Parkinson hauptsächlich aus α -Synuclein, beinhalten aber auch Ubiquitin und Neurofilamenten. Sie sind in den Nervenzellen der Substantia nigra zu finden, aber teilweise auch in anderen Strukturen der Basalganglien und im Hirnstamm (**Spillantini et al., 1997**).

Die Basalganglien befinden sich im Marklager des Großhirns. Neuroanatomisch zählen zu ihnen folgende Strukturen: Das Striatum, welches sich aus Ncl. caudatus und Putamen zusammensetzt, der Globus pallidus, der Ncl. subthalamicus und die Substantia nigra (**Mink,**

2007). Das Zusammenspiel dieser Kerne hat erheblichen Einfluss auf die Koordination der Motorik und die Pathophysiologie bei PD, weshalb hier kurz die wichtigsten Verschaltungen erläutert werden sollen (s. Abbildung 1): Es gibt zwei verschiedene Wege, über die die Aktivität des Thalamus und damit auch die des motorischen Kortex reguliert werden kann: Einen direkten und einen indirekten Weg. Beim direkten Weg senden die D1 Rezeptoren des Striatums, die durch Afferenzen der Substantia Nigra pars compacta faszilitiert werden, inhibitorische Efferenzen zum Globus pallidus pars internus. Dieser wird nun gehemmt und sendet schwächere, inhibitorische Efferenzen zum Thalamus. So wird der Thalamus aktiviert und es kommt zu einer Erregung des motorischen Kortex.

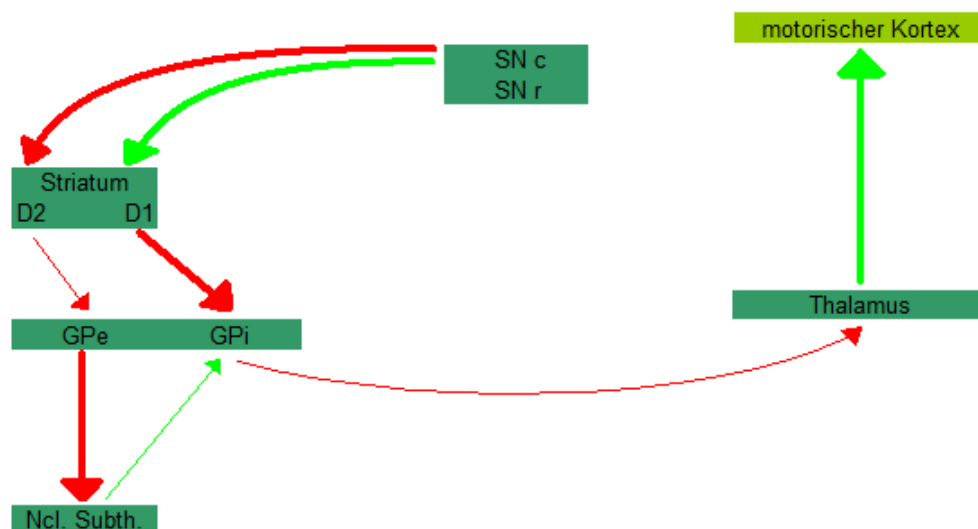


Abbildung 1: Physiologische Verschaltung der Basalganglien



Beim indirekten Neuronenweg senden die D2 Rezeptoren des Striatums, die durch Afferenzen der Substantia nigra pars compacta inhibiert werden, wenig inhibierender Efferenzen zum Globus pallidus pars externus. Dieser wird also praktisch nicht gehemmt und kann seinerseits viele inhibitorische Efferenzen zum Ncl. subthalamicus schicken. Der Ncl. subthalamicus wird dann inhibiert und hat nur schwache Efferenzen zum Globus pallidus pars internus. So bewirkt dieser, wie beim direkten Weg, eine geringe Hemmung des Thalamus, der dann u.a. die motorische Hirnrinde faszilitieren kann **(Gerfen, 2006; Alexander et al., 1986)**.

Der Untergang von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra hat bei PD nun Veränderungen innerhalb dieses cerebro-basalen Netzwerkes zur Folge **(Young und Penney, 2002)**: Beim direkten Weg senden die D1 Rezeptoren des Striatums, die nun eben nicht mehr durch die Afferenzen der Substantia nigra pars compacta faszilitiert werden, kaum mehr

inhibitorische Impulse zum Globus pallidus pars internus. Dieser bleibt somit aktiviert und hemmt den Thalamus, der keine faszilitierenden Impulse mehr zum motorischen Kortex senden kann.

Beim indirekten Neuronenweg kommt es ebenfalls zu einer Dysbalance: Die D2 Rezeptoren des Striatums werden nicht mehr durch Afferenzen der Substantia nigra pars compacta inhibiert und senden somit starke inhibierende Efferenzen zum Globus pallidus pars externus. Dieser wird also vermehrt gehemmt und sendet seinerseits kaum inhibitorische Efferenzen zum Ncl. subthalamicus. Der Ncl. subthalamicus faszilitiert so den Globus pallidus pars internus, welcher dann, wie beim pathologischen direkten Weg, eine starke Hemmung auf den Thalamus ausübt. So feuert der Thalamus noch weniger Impulse zum motorischen Kortex, die für PD typische Bradykinese entsteht **(Wichmann, DeLong, 2004; Fahn, Jankovic, 2007)**.

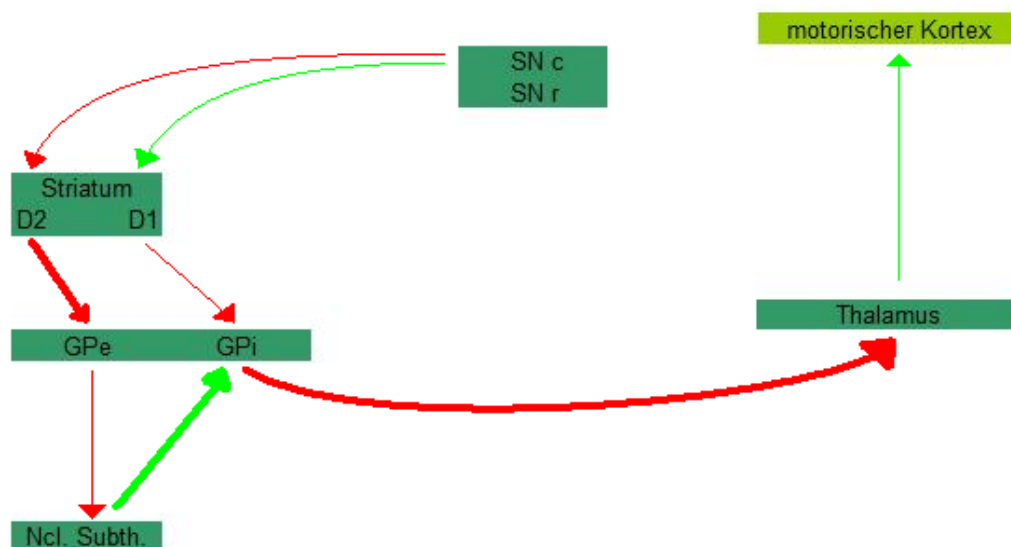


Abbildung 2: Pathologie der Basalganglien bei Morbus Parkinson



Außerdem konnte bei Patienten mit Morbus Parkinson gezeigt werden, dass auch Neurone im Raphekern (serotoninerg) und Locus caeruleus (noradrenerg) degeneriert sind. Da diese Kerne Emotionen beeinflussen können, lassen sich damit Symptome wie Depression erklären.

1.1.3 Klinik

Morbus Parkinson beginnt meist asymmetrisch und zeigt klinisch die Kardinalsymptome Tremor, Rigor, Bradykinese und posturaler Instabilität. Klinisch sind drei verschiedene Typen der PD beschrieben: Der tremordominante Typ, der akinetisch-rigide Typ und der Äquivalenztyp **(Poeck, Hacke, 2001)**.

Bei dem Tremordominanztyp steht meist ein Ruhetremor, evtl. in Kombination mit einem Haltetremor, im Vordergrund. Zu 75% ist er die erste motorische Manifestation der PD, wobei er besonders häufig distal an einer der oberen Extremitäten beginnt. Die Frequenz des Tremors beträgt meist 4-6 pro Sekunde. Oft hat es den Anschein, als würden die Patienten „Pillen drehen“ (**Paulson, Stern, 2004**). Die Kinese ist bei diesem Typ im Anfangsstadium kaum eingeschränkt. Ebenso ist diese Form häufig langsamer progredient und es treten relativ wenig psychische Veränderungen auf.

Der akinetisch-rigide Typ ist ein Mischtyp aus Brady- oder Akinese und Rigor, der Tremor kann ganz fehlen. Bradykinese beschreibt eine ausgeprägte Bewegungsarmut, Akinese das vollständige Fehlen von Bewegungen. Hier kommt es bei schnellen, repetitiven Bewegungen, wie zum Beispiel dem Fingertapping, zu einer Abnahme von Amplitude und Frequenz. Das Hauptproblem der Bradykinese besteht in der Initiierung (Starthemmung) und Ausführung einer Bewegung, weniger während deren Planung (**Paulson, Stern, 2004**). Komplexe Bewegungen sind oft schon zu Anfang gestört, während eine Störung der Feinmotorik meist erst in späteren Stadien auftritt. Besonders schnelle Bewegungen und der für die Bewegung benötigte Kraftaufwand sind häufig beeinträchtigt (**Hallett und Khoshbin; 1980**). Außerdem kommt es zur Verminderung unbewusster, spontaner Begleitbewegungen: Die Gesichtsmimik flacht ab, die Frequenz des Lidschlags nimmt ab, Gestikulationen verarmen. Auch das Schreiben (Mikrographie) und Sprechen (Dysarthrie und Hypophonie) werden gestört. Rigor beschreibt den gleichbleibend erhöhten Muskeltonus, der durch eine Agonisten-Antagonisten Koaktivierung entsteht. Er kann sowohl an den Extremitäten, als auch axial auftreten. Beim akinetisch-rigiden Typ treten besonders häufig vegetative Begleitsymptome, wie Obstipation auf. Auch depressive Verstimmungen oder eine Demenz (im Endstadium bis zu 40%) sind häufig (**Fahn, Jankovic, 2007**).

Beim Äquivalenztyp sind die beiden oben genannten Typen zu gleichen Teilen ausgeprägt. Posturale Instabilität kann bei allen Typen auftreten. Sie ist auf einen Verlust der Stellreflexe zurückzuführen. Der Patient ist nicht mehr in der Lage, vertikale Auslenkungen der Körperachse auszugleichen (**Fahn, Jankovic, 2007**).

Besonderes Augenmerk soll hier auf die Veränderungen des Gangbildes bei Morbus Parkinson gelegt werden: In früheren Stadien ist besonders die nach vorne gebeugte Haltung, mit ebenfalls flektierten Knien und Armen typisch (**Delank, Gehlen, 2006**). Fast immer kommt es zu einer Abnahme der Gehgeschwindigkeit, was mit einer erhöhten Schrittzahl und Kleinschrittigkeit assoziiert ist (**Morris et al., 1994**). Auch die Amplitude der Pendelbewegungen der Arme beim Gehen wird geringer (**Ebersbach et al., 1999**). Besonders beim Wenden fällt eine weitere Erhöhung der Schrittzahl auf. In fortgeschrittenen Stadien

haben die Patienten oft Schwierigkeiten beim Initiieren einer Gehbewegung (Start-/Endhesitation), zudem treten Freezing-Phänomene vermehrt auf (**Giladi et al., 1991**). Hierbei handelt es sich um eine kurzzeitige, unwillkürliche Blockade einer Bewegung. Die Patienten verharren „wie eingefroren“ in einer Bewegung, was häufig zu Stürzen führt. Außerdem verstärkt eine erhöhter Fallneigung, besonders nach vorne (Propulsion), aber auch nach dorsal oder lateral, die Gangunsicherheit (**Fahn, Jankovic, 2007**). Weitere pathologische Veränderungen des Gangbildes bei PD siehe 1.2.3.

Die Diagnose der PD wird klinisch gestellt: Für ein idiopathisches Parkinson Syndrom muss Bradykinese in Kombination mit mindestens einem weiteren Kardinalsymptom (Rigor, Tremor oder posturale Instabilität) vorzufinden sein (**Hughes et al., 1992**). Des Weiteren müssen atypische Parkinsonsyndrome und Differentiandiagnosen ausgeschlossen werden. Außerdem macht man sich das positive Ansprechen von PD auf L-Dopa zu Nutze. Wenn die Gabe einer definierten Menge L-Dopa zu einer erheblichen Verbesserung der Symptome führt, kann dies die Diagnose eines idiopathischen Parkinson Syndroms sehr unterstützen. Weitere diagnostische Verfahren stellen PET und SPECT dar (**Gerlach et al., 2007**).

1.1.4 Therapie

Ziel der medikamentösen Parkinsontherapie ist es, das aus der Balance geratene biochemische Gleichgewicht von cholinergen und dopaminergen Mechanismen wieder herzustellen (**Delank, Gehlen, 2006**). Die wohl wichtigste Substanz hierbei ist das **L-Dopa (Jankovic, 2002)**. Dopamin selber ist nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und über orale Einnahme zu seinem zentralen Wirkungsort zu gelangen. Levodopa hingegen, seine Vorstufe, kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und wird in präsynaptischen Neuronen zu Dopamin decarboxyliert. Auf diesem Wege kann dem an Morbus Parkinson erkranktem Gehirn das fehlende Dopamin zugeführt werden. Da es allerdings nicht nur im Gehirn, sondern auch im peripheren Blut und im Darm L-Dopa-Decarboxylasen gibt, bräuchte man extrem hohe L-Dopa Dosen, um einen ausreichenden Wirkspiegel im Gehirn erreichen zu können. Daher wird L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer kombiniert (**Jankovic, 2008**). Dieser verhindert den Abbau von L-Dopa in der Peripherie, kann aber die Blut-Hirn-Schranke selber nicht überwinden. So kann im Gehirn weiterhin die volle Wirkung bei niedrigerer Dosis erreicht werden. Benserazid und Carbidopa stellen solche Decarboxylasehemmer dar. Nebenwirkungen wie Blutdrucksenkung, HRST oder Übelkeit durch hohe Dosierungen können so vermindert werden. L-Dopa kann also den Verlauf von Morbus Parkinson positiv beeinflussen: Es senkt die Morbidität und auch Mortalität (**Poewe, 2006; Stern, 2004**). Besonders nüchtern ist L-Dopa gut resorbierbar und wirkt sich besonders positiv auf Akinese

und Rigor (Minussymptome) aus, weniger gut hingegen auf den Tremor (Plussymptom). Auch bestimmte motorische Funktionen, wie Gang oder Balance, werden nur wenig oder sogar überhaupt nicht durch die L-Dopa Einnahme beeinflusst (**Sethi, 2008**).

Des Weiteren wurde herausgefunden, dass die Gabe von L-Dopa negative Auswirkungen auf die Progression einer PD haben kann: Die ersten 3-5 Jahre der Behandlung mit L-Dopa werden als „Honeymoon-Phase“ bezeichnet: Sie spiegeln eine unproblematischen Behandlungszeitraum wieder (**Müller, 2002**). Nach dieser Zeit aber kommt es besonders bei hohen L-Dopa Dosen und langer Therapiezeit vermehrt zu Wirkfluktuationen, Hypo- und Hyperkinesien (**Schrag und Quinn, 2000**). Daher gilt es heute, den Zeitpunkt des Therapiebeginns mit L-Dopa so lange wie möglich hinauszuzögern und L-Dopadosis so niedrig wie möglich zu halten (**Jankovic, 2002**). Ganz auf die Gabe von L-Dopa zu verzichten würde allerdings gerade in fortgeschrittenen Stadien eine stark verminderte Lebensqualität für die Patienten bedeuten (**Schrag und Quinn, 2000**).

Es werden zwei Arten der L-Dopawirkfluktuationen unterschieden: Vorhersehbare Fluktuationen stehen in direktem Zusammenhang mit der L-Dopaeinnahme. Beispiele sind End of dose Akinesien oder Peak dose Hyperkinesien. Andererseits gibt es die plötzlichen, unvorhersehbaren Fluktuationen ohne auffällige Beziehung zum L-Dopaeinnahmezeitpunkt. Hierzu gehören plötzlich wechselnde On-Off Phänomene oder unerwartete Freezing-Symptome. Auch psychotische Phänomene, wie visuelle Halluzinationen, werden dann häufiger beobachtet (**Müller, 2002**; s. 4.5).

Dopaminagonisten, wie Rotigotin oder Pramipexol, stimulieren direkt die postsynaptischen Dopaminrezeptoren. Wesentlicher Vorteil der Therapie mit Dopaminergika im Vergleich zur L-Dopa Therapie ist das verminderte Auftreten von Fluktuationen und Dyskinesien bei vergleichbar positiver Auswirkung auf die PD Symptomatik (**Stern, 2004**).

Als weitere medikamentöse Therapiemöglichkeiten sind MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer, Anticholinergika oder Amantadin zu erwähnen (**Tolosa und Katzenschlager, 2007**).

Zu den neueren, nicht-medikamentösen Therapieoptionen bei PD gehört unter anderem die tiefe Hirnstimulation. Hierzu werden dem Patienten Hochfrequenzstimulationselektroden stereotaktisch in den Ncl. Subthalamicus implantiert. Dieses Verfahren ist zwar nur bei Therapieresistenz und fortgeschrittenen Stadien indiziert, verbessert aber alle Kardinalsymptome (**Dafotakis et al., 2008**). Das Risiko permanenter neurologischer Verschlechterung nach Operation durch intrazerebrale Blutung oder Infektion ist allerdings nicht zu vernachlässigen und wird von **Rodriguez-Oroz** mit 2,8% angegeben (**Rodriguez-Oroz et al., 2005**). Daher gilt es besonders für PD- Patienten, bei denen eine Operation nicht in Frage kommt und alle medikamentösen Therapieoptionen ausgereizt sind, nach weiteren

alternativen Therapiemöglichkeiten zu suchen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und der transkraniellen direkten Stimulation mit schwachem Gleichstrom (tDCS). Beide Verfahren stellen nicht-invasive Therapieoptionen dar, für die eine risikoreiche Operation nicht nötig ist. Sowohl rTMS als auch tDCS sind erfolgversprechende Methoden für die ergänzende Therapie von Bewegungsstörungen (**Wu et al., 2008**).

1.2 Ganganalyse

1.2.1 Geschichte

Die komplexen Bewegungsabläufe des Gehens faszinierten die Menschen schon in der frühen Geschichte. Eine der ersten, deskriptiven Veröffentlichungen stammt von Borelli, einem Schüler Galileis. In seinem Werk „De Motu Animalium“ (1685) beschäftigte er sich mit dem Schwerpunkt des Körpers und dem Gleichgewicht bei der Vorwärtsbewegung (**Whittle, 1996**). Eine der ersten Publikationen über die Kinematik des Gehens und Laufens stammt von den Weber Brüdern. Sie führten eine detaillierte Beschreibung des Gangzyklus durch, die auf systematisch durchgeführten Experimenten mit Hilfe eines Teleskops beruhten (**W. Weber, E. Weber, 1992**). Marey machte sich 1868 das erste Mal die Photographie zum Studieren des Gangbildes zu Nutze und veröffentlichte eine Studie über die Bewegung der Extremitäten, die er an schwarz gekleideten Personen mit weißen Streifen an Armen und Beinen erforschte (**Whittle, 1996**). Auch Edward Muybridge bediente sich der Photographie. Mit 24 Kameras fertigte er Bilder einer gehenden Person an und reihte sie nach dem Prinzip des Daumenkinos aneinander (1878). 1895 setzten Braune und Fischer einen Meilenstein in der Gangforschung: Sie ermittelten mit Hilfe von fluoreszierende Streifen und Photographie erstmals dreidimensionale Bewegungsabläufe, Geschwindigkeiten und Beschleunigungen und bestimmten Kräfte und Momente während des Gangzyklus (**Whittle, 1996**). Im 20. Jahrhundert folgten weitere kinematische Gangstudien, unter denen besonders die Veröffentlichungen von **Eberhart et al.** zu erwähnen sind. 1947 veröffentlichten sie neue Erkenntnisse über die Bewegungen der unteren Extremitäten und des Beckens während des Gangzyklus und deren Veränderungen unter diversen Bedingungen.

1.2.2 Ganganalyse des physiologischen Gangbildes

Die zyklische Bewegung des Gehens lässt sich detailliert betrachtet in verschiedene Phasen aufteilen: Ein Gangzyklus besteht aus einem Doppelschritt, also von einem bis zum nächsten

Aufsetzen desselben Fußes. Dieser Gangzyklus ist in eine Standphase, in der das eine Bein Bodenkontakt hat und eine Schwungphase, wo sich das Bein in der Luft befindet, zu untergliedern. Die verschiedenen Events während eines Gangzyklus finden zu prozentual festgelegten Zeiten statt. So ist definiert, dass der Fersenkontakt des einen Beines immer bei 0% und bei 100% statt findet. Das Abheben der Zehen findet bei 60% statt. Damit vereinnahmt die Standphase etwa 60% des Gangzyklus, auf die Schwungphase fallen 40%. Das Abheben des Fußes der Gegenseite erfolgt bei 10% und das Aufsetzen bei 50%. Je höher allerdings die Ganggeschwindigkeit wird, umso mehr verschiebt sich diese Verhältnis zu Gunsten der Schwungphase (**Murray et al., 1967**).

Die Standphase ist in 5 weitere Abschnitte zu unterteilen: Initialer Bodenkontakt, Belastungsantwort, mittlere Standphase, terminale Standphase, Vorbereitung zur Schwungphase/Vorschwungphase.

Die Schwungphase teilt sich in drei weitere Etappen: Initiale -, mittlere -, terminale Schwungphase (**Perry, 2003**).

Während des Gangzyklus gibt es zwei Phasen, in denen beide Füße gleichzeitig den Boden berühren. Diese werden Doppelunterstützungsphasen genannt (engl. double support oder double-limb support). Eine Doppelunterstützungsphase macht ca. 10% des Gangzyklus aus und wird in Sekunden angegeben. Der eine Fuß befindet sich also in der Zehenablösungsphase, während der andere noch in der Phase des Aufsetzens der Ferse ist, und umgekehrt. Der double support ist zur Gehgeschwindigkeit antiproportional: Je schneller die Gehgeschwindigkeit, umso kürzer der double support (**Whittle, 1996**).

Berührt nur ein Fuß den Boden, wird dies als Einzelunterstützungsphase (engl. single support oder single-limb support) bezeichnet.

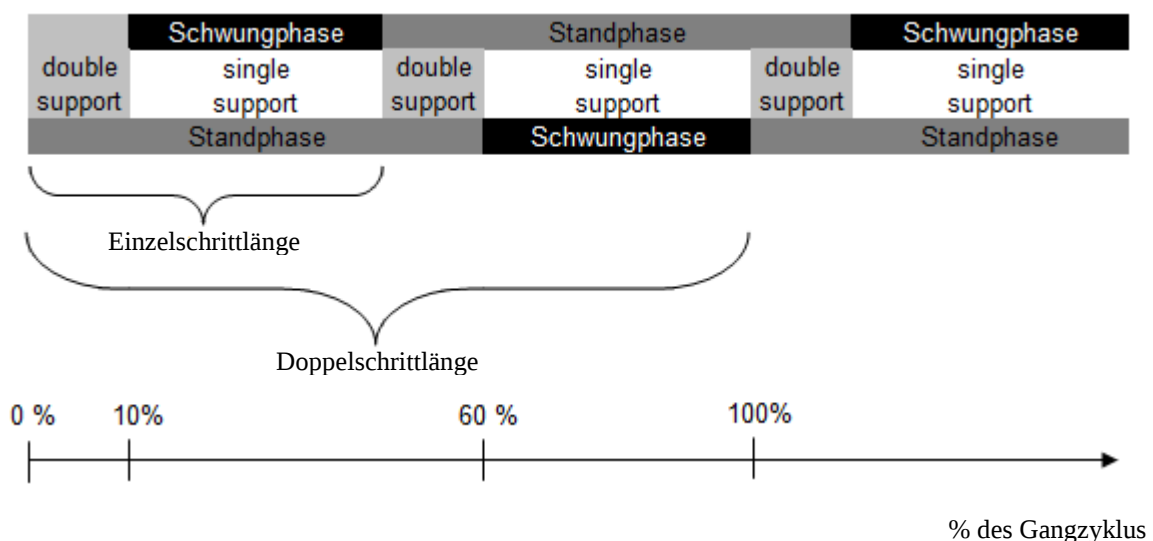


Abbildung 3: Gangzyklus

Als Einzelschrittlänge (engl. step length) bezeichnet man den initialen Bodenkontakt des einen Beins bis zum initialen Bodenkontakt des anderen Beins. Die Doppelschrittlänge (engl. stride length) bezeichnet zwei Einzelschritte, also insgesamt vom Aufsetzen eines Beines bis zum erneuten Aufsetzen desselben Beines (= ein Gangzyklus s.o.).

Als weiterer Gangparameter gilt es die Anzahl der Schritte zu erwähnen. Diese werden für ein ausgewähltes Analyseintervall bestimmt.

Als Kadenz (Rhythmus) bezeichnet man die Anzahl der Schritte in einem normierten Zeitraum, in dieser Arbeit Schritte pro Sekunde (**Perry, 2003**).

1.2.3 Ganganalyse des pathologische Gangbildes bei Morbus Parkinson

Störungen des Gehens gehören zu den wesentlichen klinischen Manifestationen des Morbus Parkinson und stellen für die Betroffenen eines der am meisten behindernden Symptome dar (**Herman et al., 2009**). Das hypokinetische Gangbild bei PD ist typischerweise assoziiert mit einer Reduktion der Einzelschrittlänge, der Doppelschrittlänge und der Schwungphase. Die Anzahl der Schritte und gleichermaßen die Kadenz sind bei vorgegebener Laufgeschwindigkeit erhöht (**Morris et al., 1994**). Die Standphase ist ebenfalls erhöht (**Knutsson et al., 1972**). Auch die Doppelunterstützungsphase ist bei PD während des freien Gehens erhöht (**Knutsson et al., 1972; Morris et al., 1994**), beim Gehen auf einem Laufband ist sie bei Parkinsonpatienten aber pathologisch verringert (s. 4.1). Des Weiteren ist der Gang bei PD durch eine hohe Variabilität zwischen den einzelnen Doppelschrittlängen gekennzeichnet (**Blin et al., 1990**). Dies spiegelt eine Störung des Rhythmus des Gehens wieder und ist ein Kennzeichen für erhöhtes Fallrisiko (**Hausdorff et al., 2001**).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen der nicht-invasiven Hirnstimulation auf die aufgeführten hypokinetischen Gangparameter bei PD. Um die kortikalen Effekte dieser Hirnstimulation klinisch nachweisen zu können, bedienen wir uns der dreidimensionalen kinematischen Ganganalyse. Die Analyse des Ganges ist ein valides Mittel zur Untersuchung von Veränderungen des Gangbildes von Patienten mit Morbus Parkinson (**Peppe et al., 2007**). Die Störung des Gangbildes bei PD ist für die alltägliche Mobilität der Betroffenen erheblich einschränkend (**Herman et al., 2009**) und kann durch herkömmliche Therapieverfahren, wie die dopaminerge Medikation und die tiefe Hirnstimulation nur unzureichend gebessert werden. Eine signifikante Verbesserung der Gangparameter durch nicht-invasive Hirnstimulation wäre daher ein großer Fortschritt für die Therapie der hypokinetischen Gangveränderungen bei PD und von großer Bedeutung für die Selbstständigkeit der Betroffenen. Vorteilhafte Effekte der Neuromodulation auf das hypokinetische Gangbild bei PD werden genauer in 1.4.3 erörtert.

1.3 Neuromodulation und Elektrophysiologie

1.3.1 transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Erstmals konnte 1870 an der freigelegten Hirnrinde von Hunden gezeigt werden, dass ein elektrischer Impuls eine motorische Antwort der kontralateralen Extremität hervorzurufen vermag (**Fritsch, Hitzig**). **Merton und Morton** führten 1980 schließlich eine Kortexreizung durch die geschlossene Schädeldecke mittels elektrischer Stimulation durch. Diese Methode war allerdings sehr schmerzhaft und wurde 1985 von **Barker et al.** durch die transkranielle, nahezu schmerzfreie Magnetstimulation ersetzt. An einem Selbstversuch führten sie dieses nicht-invasive Verfahren vor, welches die Untersuchungsmöglichkeiten der kortikospinalen Bahnen revolutionierte (**Barker et al., 1985 und 1987**).

Die magnetische Stimulation beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion, die 1831 von **Faraday** enthüllt wurde: Ein elektrischer Stromfluss erzeugt um die Magnetspule ein magnetisches Feld, welches sich zeitlich verändert. Wird die Spule nun über leitendes Gewebe gehalten, ruft das magnetische Feld ein elektrisches Feld in diesem Gewebe hervor. So können zum Beispiel Nervenzellen in der motorischen Hirnrinde depolarisiert werden, was dann zu einer kontralateralen Muskelkontraktion führt.

Vorteil von magnetischen Feldern ist, dass sie, ohne abgeschwächt zu werden, biologische Materialien wie die Schädeldecke durchdringen können. Je weiter man sich allerdings von dem magnetischen Feld entfernt, umso exponentiell schwächer wird auch das von ihm erzeugte elektrische Feld im Gewebe. Daher ist die Tiefenwirkung der transkraniellen Magnetstimulation begrenzt. Sie beträgt abhängig von der Spule bei maximaler Reizintensität zwischen 1 – 6 cm, lässt sich aber mit zunehmender Spulengröße steigern.

Für die transkranielle Magnetstimulation stehen zwei verschiedene Spulen zur Verfügung: die Rundspule und die achtförmige Doppelspule. Während bei der Rundspule das maximale elektrische Feld um die Spule herum streut, kann man mit der Doppelspule bestimmte Kortexareale fokal stimulieren. Diese Doppelspule besteht aus zwei elektrisch miteinander verbundenen Rundspulen. Hier addieren sich zwei elektrische Felder an ihren Berührungspunkten in der Mitte und es entsteht ein gebündeltes Maximum des elektrischen Feldes mit einem kleinen Reizareal (**Weyh, Siebner, 2007**).

Werden nicht nur Einzelreize, sondern mehrere Stimuli hintereinander abgegeben, spricht man von repetitiver Magnetsstimulation.

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation vermag es, die neuronale Erregbarkeit des motorischen Kortex (M1) zu modulieren. Hierbei ist es von verschiedenen Parametern, wie Frequenz, Intensität, Dauer und Anzahl der einzelnen Sitzungen, abhängig, ob es zu einer

Übererregbarkeit oder Untererregbarkeit des Kortex kommt: Niedrig frequente rTMS bis zu 1 Hz vermindert die neuronale Aktivität, was mittels motorisch evozierter Potenziale (1.3.2) dargestellt werden konnte (**Chen et al., 1997**). Hoch frequente rTMS ab 5 Hz hingegen erhöht die kortikospinale Erregbarkeit (**Pascual-Leone et al., 1994**). Dies konnte anhand einer Vergrößerung von motorisch evozierten Potenzialen gezeigt werden. Die Effekte der rTMS halten je nach Stimulationsdauer für einige Minuten nach Stimulationsende an (**Tsuji und Rothwell, 2002**).

Da die verschiedenen Strukturen des Kortex untereinander vernetzt sind, werden mit der transkraniellen Magnetstimulation allerdings nicht nur fokale Einzelareale stimuliert: Über kortikale und subkortikale Bahnen werden die Impulse weitergeleitet und beeinflussen auch funktionell verbundene Strukturen. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass rTMS nicht nur Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit der direkt stimulierten Hemisphäre hervorrufen kann, sondern dass auch die Erregbarkeit der nicht stimulierten Hemisphäre durch rTMS beeinflusst wird (**Wassermann et al., 1998**; s. 4.3).

Sowohl bei der rTMS als auch bei den Einzelreizen sind vor der Durchführung folgende Kontraindikationen zu beachten: Bei Probanden mit intrakraniellen metallischen Implantaten (z.B. Gefäßklips) oder anderen intrakraniellen magnetischen Objekten, darf die TMS nicht durchgeführt werden. Hier bestünde die Gefahr der Dislokation durch das Magnetfeld. Des Weiteren gelten als Kontraindikation Herzschrittmacher oder andere elektrische Geräte, da es durch die Einwirkung des Magneten zu einer Umprogrammierung kommen kann. Während die Magnetstimulation mit Einzelreizen ansonsten als relativ sicher gilt, können der repetitiven Stimulation weitere Nebenwirkungen auftreten. Hierzu gehört das Auftreten von epileptischen Anfällen (**Nowak et al., 2006**), wobei das Risiko größer ist, wenn mit sehr hohen Stimulationsfrequenzen und –intensitäten stimuliert wird oder wenn die stimulierte Person mit Epilepsie vorbelastet ist (**Paulus, Siebner, 2007**). Generell kann es nach TMS durch die Mitreizung verschiedener Muskelgruppen zu Verspannungen und Kopfschmerzen kommen. Müdigkeit und Konzentrationsstörungen können ebenso auftreten (**Sparing, 2002**).

1.3.2 motorisch evozierte Potentiale (MEP)

Ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) stellt die Summe von Spannungsänderungen motorischer Einheiten eines peripheren Muskels auf einen TMS-Reiz des primären motorischen Kortex dar (**Rothwell et al, 1999**). Wird der motorische Kortex magnetisch stimuliert, kommt es zur Auslösung eines Reizes in den Pyramidenzellen, der über die Pyramidenbahn Richtung kaudal weitergeleitet wird. Die Pyramidenbahn zieht als Tractus corticospinalis von der Großhirnrinde durch die Capsula interna und das Crus cerebri

Richtung Hirnstamm. In der Medulla oblongata kreuzen schließlich 70 – 90% der motorischen Fasern zur Gegenseite (Pyramidenbahnkreuzung). Als Tractus corticospinalis lateralis ziehen diese im Seitenstrang Richtung kaudal. Der ungekreuzt verbleibenden Teil (10 – 30%) zieht als Tractus corticospinalis anterior nach kaudal. Seine Fasern kreuzen lokal genau auf dem Segment des Rückenmarks zur Gegenseite, auf dem sie das Rückenmark verlassen. Nach Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt der Austritt aller motorischen Fasern über die Vorderwurzel des Rückenmarks. Als α -Motoneurone ziehen sie weiter bis zu den Muskeln. Hier können die MEP dann mit Hilfe von Oberflächen Elektroden abgeleitet werden. Besonders intensiv projiziert die Pyramidenbahn zu den Muskeln der distalen Extremitäten (**Delank und Gehlen, 2006**).

Die Bewertung von motorisch evozierten Potenzialen ist die häufigste Anwendung der TMS (**Rossini et al. 2004**). Durch die häufigen Verschaltungen der kortikospinalen Bahnen ist die Entstehung der Muskelkontraktion nach TMS viel umfassender als die der Muskelsummenaktionspotentiale (MSAP) bei der peripheren elektrischen Neurographie. So kann die Latenz, Amplitude und Form eines MEP bei TMS sehr stark variieren und ist nicht wie ein peripheres MSAP durch einen wiederholten Reiz reproduzierbar. Da es während der komplexen kortiko-muskulären Überleitung des Reizes häufig zu einer zeitlichen Streuung kommt, erreichen die Reize nicht gleichzeitig den Muskel. Die einzelnen motorischen Einheiten werden asynchron innerviert und es kann zu einer Phasendispersion kommen. Daher addieren sich nicht alle einzelnen elektrischen Einheiten wie bei einem peripherem MSAP, sondern können sich auch gegenseitig auslöschen. So wird deutlich, warum MEP nach TMS kleinere Amplituden und mehr Phasen als peripher elektrisch ausgelöste MSAP haben (**Kaelin-Lang, 2007**).

Während bei PD-Patienten die Überleitungszeit vom Kortex über die Pyramidenbahn bis hin zum Muskel gegenüber der von Gesunden nicht verändert ist (Latenz von ca. 15ms), finden sich bei den MEP pathologische Veränderungen: In Ruhe können die MEP von Parkinsonpatienten bei erniedrigter Reizschwelle erhöht sein. Dies ist besonders bei starkem Rigor der Fall, da eine ständige, leichte Vorinnervation besteht. Die Erregbarkeit in Ruhe scheint bei PD also erhöht zu sein (**Wolters, 2007**). Während motorischer Aktivität hingegen fand **Wolters** bei PD eine erhöhte aktive Reizschwelle mit kleineren MEP, was für eine reduzierte Aktivität spricht. Bei PD liegt also eine reduzierte kortiko-spinale Erregbarkeit während motorischer Aktivität vor (**Wolters, 2007**).

Wie bereits oben beschrieben, können neuromodulative Effekte der rTMS mit Hilfe von MEP dargestellt werden. Hierfür hat es sich etabliert, motorisch evozierte Potenziale in ihrer Amplitude, z.B. vor und nach einer Behandlung, zu vergleichen. Die mittlere Amplitude

mehrerer hinter einander aufgezeichneter MEP wird dann als Maßstab für modulierte kortikale Erregbarkeit gewertet (**Kaelin-Lang, 2007**). So konnte bei Gesunden durch Verkleinerung von motorisch evozierten Potentialen veranschaulicht werden, dass nach niedrig frequenter 1 Hz rTMS die neuronale Aktivität des motorischen Kortex vermindert ist. Im Gegensatz hierzu zeigten vergrößerte motorisch evozierte Potentiale nach hoch frequenter 5 Hz rTMS eine erhöhte kortikospinale Erregbarkeit an (s. 1.3.1; **Chen et al., 1997**; **Pascual-Leone et al., 1994**).

1.3.3 kortikale Innervationsstille (CSP)

Die kortikale Innervationsstille (engl. cortical silent period) ist eine postexzitatorische Innervationspause, die während der willkürlichen Aktivierung eines Muskels nach kontralateraler Reizung des primären motorischen Kortex (M1) mittels TMS entsteht. Dargestellt werden kann sie mittels Oberflächen-EMG: Nach einem motorisch evozierten Potential kommt es zu einer darauf folgenden totalen Erlöschung der EMG-Aktivität. Sie gibt als Indikator für kortikale Inhibition Hinweise über die Integrität inhibitorischer gabaerger Netzwerke im Kortex (**Werhahn et al., 1999**).

Die Dauer der CSP wird zum einen durch alle Bestandteile der absteigenden kortiko-spinalen Bahnen (s. 1.3.2) aber auch durch antidrome motorische Impulse, inhibitorische Neuronenschleifen auf Rückenmarksebene, Afferenzen aus Muskelspindeln und Golgi-Sehnen-Rezeptoren beeinflusst. Die ersten 50 ms der CSP werden wahrscheinlich durch spinale Mechanismen ausgelöst. Ab 100 ms allerdings spiegeln größtenteils intrakortikale, inhibitorisch-gabaerge Netzwerke die Innervationsstille wieder. Der Bereich dazwischen (50-100 ms) wird von beiden genannten Verschaltungen beeinflusst (**Fuhr et al., 1991**; **Chen et al., 1999**; **Inghilleri et al., 1993**). Je nach Intensität einer TMS können silent periods bis zu 300 ms in den kleinen Handmuskeln betragen.

Bei PD konnten Veränderungen der CSP gefunden werden: Im Vergleich zu Gesunden ist die CSP in ihrer Dauer bei PD vermindert (**Cantello et al., 1991**). Unter der Wirkung von L-Dopa kommt es allerdings wieder zu einer Verlängerung der CSP. Somit ist zu vermuten, dass die verminderte Dauer der CSP die pathologisch verminderte Aktivität der Basalganglien während der Ausführung einer Bewegung bei PD widerspiegelt (**Priori et al., 1994**).

Zwischen verschiedenen Personen können unter Umständen große Unterschiede zwischen der Dauer einzelner CSP liegen. Daher kann man die CSP-Dauer einzelner Probanden nicht gut miteinander vergleichen. Für interindividuelle Vergleiche könnte nur das Verhältnis von MEP-Größe und CSP-Dauer verwendet werden, da die Amplitude des MEP vor der CSP mit der Dauer CSP sehr gut korreliert. Die CSP eines Individuums ist allerdings sehr konstant und

kann daher gut als Indikator von Effekten z.B. vor und nach einer Behandlung herangezogen werden (**Orth und Rothwell, 2004**).

Bezüglich der Frage, wie sich die rTMS auf die CSP bei Gesunden auswirkt, gibt es noch keine eindeutige Studienlage. So fanden **Cincotta et al., 2006; Daskalakis et al., 2006 und Lang et al., 2006** nach inhibierender 1 Hz rTMS eine Verlängerung der CSP. **Fierro et al., 2001** hingegen zeigten eine Verkürzung der CSP nach 1 Hz rTMS. Einige Forschungsgruppen postulierten, inhibierende rTMS habe keine signifikanten Auswirkungen auf die CSP (**Fitzgerald et al., 2002; Romeo et al., 2000; Modugno et al., 2003**).

Genauso widersprüchlich ist die Lage bei faszilitierender 5 Hz rTMS: Hier zeigten **Berardelli et al., 1999; Daskalakis et al., 2006 und Romeo et al., 2000** eine Verlängerung der CSP nach faszilitierender rTMS, während **Fitzgerald et al., 2002** eine Verkürzung nachwies. **Siebner et al.** konnten keinen signifikanten Effekt der 5 Hz rTMS auf die CSP nachweisen (**Siebner et al., 2000**).

Alle Untersuchungen der Wirkung von rTMS auf die CSP wurden von **Daskalakis et al.** zusammengefasst (**Daskalakis et al., 2006**). Es werden hier also dringend weitere Studien benötigt, um eine klarere Aussagen diesbezüglich treffen zu können.

Lefaucheur et al., 2004 untersuchten die Auswirkungen der nieder frequenten, inhibierenden rTMS auf die CSP von Patienten mit Morbus Parkinson. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass niedrig frequente rTMS eine Verlängerung der CSP-Dauer erzeugen konnte.

Siebner et al., 2000 und Lefaucheur et al., 2004 konnten bei Patienten mit PD nach hoch frequenter rTMS ebenfalls eine Verlängerung der CSP-Dauer nachweisen.

1.3.4 transkranielle Stimulation mit schwachem Gleichstrom (tDCS)

Die transkranielle Stimulation mit schwachem Gleichstrom (tDCS; engl. transcranial direct current stimulation) taucht in der Literatur erstmals 1960 mit Experimenten am Tiermodell auf (**Purpura und McMurtry, 1965**) und ist in den letzten Jahren noch mal besonders in den Fokus der Wissenschaft getreten. Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation wird der Kortex ähnlich wie bei der TMS nicht-invasiv und schmerzfrei durch den Schädel stimuliert. Hierzu werden Elektroden von außen am Schädel befestigt und geringer Gleichstrom wird appliziert. Da die Stromstärken hier sehr niedrig sind, wird kontralateral kein motorisch evoziertes Potential ausgelöst. Stattdessen kommt es zu Verschiebungen des Ruhemembranpotenzials in Abhängigkeit von der Polarität, also der Richtung, in welche der Strom durch den Schädel geleitet wird. Bei anodaler tDC Stimulation, wenn also die positive Elektrode nahe des zu stimulierenden Ortes ist, kommt es zu vermehrten spontanen Entladungen der Neurone (Depolarisation). Bei kathodaler Stimulation aber, wenn die

negative Elektrode über dem zu stimulierenden Areal platziert wurde, kommt es zu einer Minderung der Entladung (Hyperpolarisation) von Nervenzellen (**Rosenkranz et al, 2000**). Diese Potentialverschiebungen sind außerdem noch abhängig von der Gesamtladung, der Art des Neurons und seiner räumlichen Orientierung. Im Tiermodell zeigten **Bindmann et al., 1964**, dass bei kurzer Stimulationsdauer < 5min die Effekte die Beendigung der Stimulation nicht überdauerten. Bei lang anhaltender Polarisierung kommt es hingegen zu Effekten, die bis zu 5 Std. anhalten können.

Diese Veränderungen der spontanen neuronalen Aktivität wurden von **Nitsche und Paulus** am Menschen bestätigt. Sie leiteten mittels TMS hervorgerufene motorisch evozierte Potentiale ab und zeigten, dass sich die Amplitude eines MEP nach tDC Stimulation über M1 analog zu den oben beschriebenen Phänomenen verändert: Bei anodaler Stimulation vergrößerten sich die MEP und bei kathodaler verkleinerten sie sich. Dabei konnte ab einer tDC Stimulationszeit von 9 Minuten ein überproportional langer Effekt von über einer Stunde nachgewiesen werden, wohingegen bei einer Stimulationszeit von nur 5 Minuten der Effekt nur eine Minute anhielt (**Nitsche und Paulus 2000 und 2001**). Kathodale tDCS über M1 verursacht also eine verringerte kortikospinale Erregbarkeit und anodale tDCS über M1 eine erhöhte kortikospinale Erregbarkeit (**Priori, 2003**).

Insgesamt ist die Stimulation mit schwachem Gleichstrom ein recht sicheres Verfahren zur Modulation neuronaler Plastizität (**Iyer et al., 2005**). So veränderte sich die neuronenspezifische Enolase (NSE) als Indikator für neuronale Destruktion nach tDCS nicht (**Nitsche und Paulus, 2001**). Durch die schwache Stromstärke und Beachtung der Sicherheitskriterien ist die Gefahr eines epileptischen Anfalls ebenfalls sehr gering (**Nitsche et al., 2003**). Zwar führte die Stimulation zu kribbelnden Hautsensationen bei den Probanden, Gewebeschäden wurden aber nicht beobachtet.

1.4 Einordnung in den aktuellen Forschungsstand

1.4.1 Präkonditionierung der rTMS mittels tDCS

Bei Gesunden konnte also gezeigt werden, dass mittels rTMS und tDCS die neuronale Aktivität moduliert werden kann: So wirkt nieder frequente 1Hz rTMS auf das ZNS inhibierend und hoch frequente 5Hz rTMS faszilitierend; tDCS wirkt im anodalen Modus faszilitierend und im kathodalen inhibierend (s. 1.3.1 und 1.3.4).

Es ist nun besonders interessant, die Kombination beider neuromodulatorischen Verfahren anzuwenden: Präkonditioniert man bei Gesunden den primären motorischen Kortex mit tDCS

und wendet unmittelbar anschließend die 1 Hz rTMS an, kommt es zu folgenden Effekten auf den Kortex: Faszilitierende, anodale tDCS mit anschließender nieder frequenter, inhibierender 1 Hz rTMS wirkt auf den Kortex inhibierend. Dieser Effekt konnte für mindestens 20 Minuten über das Niveau einer alleinigen Inhibition durch 1 Hz rTMS hinaus beobachtet werden. Kathodale, inhibierende tDCS mit inhibierender 1 Hz rTMS direkt im Anschluss wirkt auf den Kortex faszilitierend **(Siebner et al., 2004)**.

Diese Effekte sind im Sinne der homöostatischen Metaplastizität zu verstehen. Die Theorie der homöostatischen Metaplastizität basiert auf der Bienenstock-Cooper-Munro-Theorie bidirektionaler Plastizität **(Bienenstock et al., 1982)**: Sie besagt, dass die postsynaptische Aktivität eine entscheidende Rolle für neuromodulative Effekte auf den Kortex spielt. Durch die postsynaptische Aktivität wird beeinflusst, ob eine Stimulation des Kortex eher eine Langzeitdepression (LTD) oder eine Langzeitpotenzierung (LTP) verursacht. Hat ein postsynaptisches Neuron eine hohe Aktivität, kann durch eine Stimulation leichter eine LTD ausgelöst werden. Ist umgekehrt die postsynaptische Aktivität eines Neurons erniedrigt, kommt es leichter zu einer LTP **(Huang et al., 1992; Kirkwood et al., 1996, Bear, 2003)**.

Diese Mechanismen müssen existieren, damit das Erregbarkeitsniveau eines neuronalen Netzwerkes stabil bleibt. Würde in einem postsynaptischen Neuron mit erhöhter Aktivität leichter eine LTP zu induzieren sein, würde diese Steigerung der kortikalen Erregbarkeit wiederum zu einer Steigerung der Erregbarkeit führen. So käme es zu einer Eskalation der kortikalen Aktivität in diese eine Richtung. Die hierfür benötigten Stabilisierungsprozesse, die das entgegengesetzte Erregbarkeitsniveau bevorzugen, werden als homöostatische Metaplastizität bezeichnet. Der entscheidende Schluss dieser Theorie ist, dass eine TMS, faszilitierend oder inhibierend, Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit in beide Richtungen erzeugen kann, je nachdem, ob die Erregbarkeit eines postsynaptischen Neurons vorher hoch oder niedrig gewesen ist **(Siebner, 2007)**.

Durch vorausgehende tDCS kann das Erregbarkeitsniveau des Kortex in eine bestimmte Richtung verändert werden, was auch die Auswirkungen der rTMS verändern kann: Wird durch eine anodale, faszilitierende tDCS die kortikale Erregbarkeit erhöht, ist eine LTD einfacher zu induzieren und der Effekt einer anschließenden inhibitorischen 1 Hz rTMS wird verstärkt. Je stärker hierbei die präkonditionierende tDCS durchgeführt wurde, umso intensiver wirkte die rTMS **(Siebner, 2004)**. Ebenso kann durch eine kathodale, inhibierende tDCS die kortikale Erregbarkeit gesenkt werden, was die Effekte einer anschließenden hoch frequenten, faszilitierenden rTMS verstärkt.

Bei gleichbleibender 5 Hz rTMS konnte eine Veränderung der MEP nur durch vorherige Präkonditionierung erzielt werden, und zwar durch anodale tDCS eine Faszilitierung und

durch kathodale tDCS eine Inhibierung; ohne Präkonditionierung blieb die 5 Hz rTMS ohne Wirkung (**Lang, 2004**).

Mit Hilfe dieser Theorie der Metaplastizität ließe sich auch erklären, warum die bisherigen Ergebnisse der alleinigen 1 Hz rTMS bei PD sehr variabel waren: Inkonstante kortikale Erregbarkeit zwischen den verschiedenen Probanden erzeugte die unterschiedlichen Ergebnisse nach rTMS. Dies könnten durch ein einheitliches kortikales Erregbarkeitsniveau vor der rTMS, was mittels tDCS-Präkonditionierung erreicht werden kann, vermieden werden (s. 4.4.1 und **Siebner, 2004; Lang, 2004**).

Die Theorie der homöostatischen Metaplastizität konnte auch durch **Iyer et al.** bestätigt werden: Präkonditioniert man eine inhibierende 1 Hz rTMS mit einer faszilitierenden 6 Hz rTMS, wird der kortikal inhibierende Effekt der 1 Hz rTMS verstärkt und bis über 60 Minuten verlängert (**Iyer et al., 2003**).

1.4.2 Neuromodulation bei PD

Mittels PET, SPECT und fMRT konnten die Auswirkungen dieser neuronalen Veränderungen bei PD bildlich dargestellt werden: So wurde während motorischer Betätigung im supplementären motorischen Kortex eine reduzierte Aktivität der Neurone (**Jahanshahi et al., 1995; Rascol et al., 1992**) und im primären motorischen Kortex, sowie parietalen und lateralen prämotorischen Neuronen und cerebellären Strukturen eine erhöhte Aktivität gefunden (**Samuel et al., 1997; Sabatini et al., 2000; Haslinger et al., 2001**). Auch in elektrophysiologischen Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (**Lefaucheur, 2005**). Die Verminderung der neuronalen Aktivität wird für die Bradykinese bei PD verantwortlich gemacht und die erhöhte Aktivität erklärt man sich als eine Gegenregulation im Sinne der neuronalen Plastizität (**Sabatini et al., 2000; Jahanshahi et al., 1995**).

Um diesen Zustand zu verbessern, werden die Auswirkungen der oben beschriebenen neuromodulativen Verfahren seit jüngster Zeit auch bei Patienten mit Morbus Parkinson erforscht: Wird die rTMS bei Parkinsonpatienten angewendet, konnten folgende Phänomene verdeutlicht werden: Nieder frequentes, inhibierendes rTMS (0,2-1 Hz) und auch hoch frequentes rTMS (5-10 Hz) kann die Bradykinese bei Morbus Parkinson positiv beeinflussen (**Shimamoto et al., 2001; Ikeguchi et al., 2003; Mally et al., 2004; Khedr et al., 2003; Siebner et al., 2000; Okabe et al., 2003; Lefaucheur et al., 2004**).

Elahi et al. fassten 2009 alle Daten zu einer Metaanalyse zusammen.

Allerdings existieren hier auch etwas ältere, kontroverse Studien, bei denen rTMS bei PD nicht therapeutisch hilfreich ist (**Ghabra et al., 1999; Tergau et al. 1999**). Diese abweichenden Ergebnisse könnten durch Unterschiede im Studienprotokoll, dopaminergen

Status der Probanden (ON/OFF; **Haslinger et al., 2001; Brooks und Samuel, 2000**) oder unterschiedliche kortikale Erregbarkeitsniveaus bedingt sein (s.1.4.1 und 4.4.1).

Ebenso interessant sind die Effekte der tDCS bei Morbus Parkinson: Anodale tDCS des M1 wirkt sich positiv auf die Bradykinese bei PD aus (**Fregni et al., 2006**). Dieser Effekt war hingegen bei kathodaler tDCS des M1 nicht zu beobachten. Zwar waren alle Effekte eher moderat, aber klinisch relevant (**Elahi et al., 2009**).

Der Effekt einer rTMS in Kombination mit einer tDCS, wie bereits bei Gesunden von **Siebner et al., 2004** und **Lang et al., 2004** untersucht (s. 1.4.1), ist bei PD bisher nicht erforscht. Daher wollen wir mit unserer Studie zeigen, wie sich die Kombination beider neuromodulativen Verfahren, also eine Präkonditionierung der 1 Hz rTMS mit sham, anodaler und kathodaler tDCS, auf Patienten mit Morbus Parkinson auswirkt.

1.4.3 Hypothesen

Wir postulieren, dass eine mittels tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS der Bradykinese bei PD entgegenwirken kann und das hypokinetische Gangbild bei PD zu verbessert vermag. Wir erwarten einen positiven Effekt auf das Gangbild bei PD, wenn die 1 Hz rTMS mittels anodaler, faszilitierender tDCS präkonditioniert wurde. Bei kathodaler, inhibitorischer tDCS-Präkonditionierung der 1 Hz rTMS hingegen erwarten wir diesen positiven Effekt auf das Gangbild nicht.

Des Weiteren postulieren wir, dass sich durch eine Präkonditionierung der 1 Hz rTMS mittels tDCS eine länger andauernde und stärkere Neuromodulation bei PD erzeugen lässt, als mit alleiniger 1 Hz rTMS. Dies werden wir durch den Vergleich mit einer tDCS-Scheinpräkonditionierung der 1 Hz rTMS verdeutlichen: Hier erwarten wir nur geringe, tendenzielle Verbesserungen der Bradykinese und damit des Gangbildes bei PD.

Die klinischen Veränderungen der Parkinsonpatienten durch die Neuromodulation soll mittels Analyse bestimmter Gangparameter auf dem Laufband gemessen werden (s.1.2.3 und 2.5). Gewinnbringend wäre hier für die Parkinsonpatienten eine Erhöhung der Einzel- und Doppelschrittlänge, was eine erniedrigte Schrittzahl herbeiführen würde. Ebenso wäre es gewinnbringend, das Gangbild durch eine Reduktion der Standphase und eine Erhöhung der Schwungphase dynamischer zu machen. Die Kadenz sollte vermindert werden, was einer Verminderung der Schritte pro Minute bei vorgegebener Laufbandgeschwindigkeit entspricht (**Morris et al., 1994; Bello et al. 2008**). Die Doppelunterstützungsphase sollte sich für eine Besserung der Hypokinetik bei PD auf dem Laufband erhöhen (s.4.1).

Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie bei PD erwarten wir durch einen Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Um Aussagen über die intrakortikalen Veränderungen durch Neuromodulation mittels tDCS und rTMS machen zu können, werden wir motorisch evozierte Potentiale und die kortikale Innervationsstille aufzeichnen.

Da die Fähigkeit sicher Gehen zu können für die Bewerkstelligung vieler Tätigkeiten im Alltag essentiell ist, wird man anhand der Ergebnisse dieser Arbeit das Potenzial der mittels tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS bezüglich der Rehabilitation von Parkinsonpatienten ablesen können.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 22 freiwillige Probanden teil. 10 Patienten mit Morbus Parkinson und 12 gesunde Kontrollpersonen, wobei es in der Kontrollkohorte zwei Drop-outs gab: Ein gesunder Proband war ein TMS-Non-Responder. Es war nicht möglich, das Handareal M1 mittels TMS aufzufinden. Dies lag möglicherweise daran, dass das Areal unerreichbar tief im Kortex lag oder die Schädelkalotte war zu dick. Ein weiterer gesunder Proband musste ausgeschlossen werden, da Messfehler durch das fehlerhafte Befestigen einer Elektrode aufgetreten waren.

Die 10 Patienten mit Morbus Parkinson (m:w = 3:7) waren im Alter von 39 – 78 Jahren (Mittelwert: 63; SD $\pm$ 9). Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 7 $\pm$ 6 Jahre. Klinische Details bezüglich der Patientenkohorte sind der Tabelle 1 (s. Seite 26) zu entnehmen.

Die 10 eingeschlossenen Personen der gesunden Kontrollgruppe (m:w = 6:4) waren im Alter von 30 – 61 Jahren (Mittelwert: 50; SD $\pm$ 11,0). Klinische Details diesbezüglich sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Patient Nr.	Geschlecht (w/m)	Alter	Händigkeit	Seite der Stimulation	Stimulations-Intensität (% Geräteleitung)
1	m	58	L	R	59
2	w	57	R	L	59
3	m	36	R	L	74
4	m	53	R	L	65
5	m	37	R	L	65
6	m	30	R	L	54
7	m	61	L	R	56
8	w	60	R	L	52
9	w	56	R	L	53
10	w	56	R	L	56
$\bar{x} \pm SEM$	4/6	49,8 $\pm$ 11,2	2/8	2/8	59,4 $\pm$ 7,0

Tabelle 1: Allgemeine Daten der Kontrollgruppe
m = maskulin, f = feminin; R = rechts, L = links

Alle Probanden wurden mindestens einen Tag vor den Untersuchungen über den Ablauf und mögliche Risiken oder Nebenwirkungen von rTMS und tDCS aufgeklärt und gaben ihr

Patient Nr.	Geschlecht (w/m)	Alter	Parkinson Typ	Seite der Stimulation	Dauer der Erkrankung (Jahre)	UPDRS motor score	MMST	LEDD (mg/d)	Zusätzliche dopaminerge Medikation (mg/d)	Stimulations- Intensität (% Geräteleitung)
1	m	39	akinetisch-rigide	L	4	34	30	-	-	62
2	m	65	tremordominant	L	4	26	29	600	-	70
3	w	65	akinetisch-rigide	R	1	40	30	900	Amantadin 200	62
4	w	59	akinetisch-rigide	R	1	16	30	-	Rotigotin 8	77
5	w	70	tremordominant	R	7	15	30	600	Selegilin 10	64
6	m	68	akinetisch-rigide	R	21	31	23	700	-	59
7	w	63	akinetisch-rigide	R	11	18	30	500	Amantadin 300	56
8	w	58	tremordominant	L	5	27	30	-	Rotigotin 8	59
9	w	78	tremordominant	L	3	17	30	700	-	61
10	w	69	tremordominant	L	11	29	30	1560	Amantadin 300	58
$\bar{x} \pm SEM$	7/3	63,4 ± 9,8	5/5	5/5	6,8 ± 5,9	25,3 ± 8,1	29,2 ± 2,1	794 ± 360		62,8 ± 6,1

Tabelle 2: Allgemeine Daten der Parkinsonpatienten
m = maskulin, f = feminin; R = rechts, L = links
UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Skale (max. 109 Punkte, Fahn und Elton, 1987);
LEDD = Levodopaäquivalenzdosis pro Tag (Krack et al., 1998);
MMST = Mini Mental Status Test (Folstein et al., 1975)

schriftliches Einverständnis. Die lokale Ethikkommission stimmte vor Beginn der Untersuchungen den Versuchen zu. Zudem wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen.

Die Probanden wurden im Zeitraum von August 2007 bis März 2009 untersucht. Alle wurden aufgefordert an je drei verschiedenen Tagen zu den Testreihen zu erscheinen. Zwischen den drei Untersuchungen musste allerdings mindestens eine Woche Abstand liegen, um einen akkumulierenden Effekt der einzelnen Stimulationen auszuschließen.

Außerdem wurde darauf geachtet, dass die Untersuchungen eines Patienten innerhalb von 6 Monaten abgeschlossen wurden, um eine mögliche Progression der Erkrankung auszuschließen.

Alle Untersuchungen fanden ausschließlich im ON statt. Die Parkinsonpatienten nahmen eine halbe Stunde vor Beginn der Untersuchung ihre Parkinsonmedikation, sodass sie während der Messungen bestmögliche Beweglichkeit verspürten. Es wurde strengstens darauf geachtet alle Untersuchungen weit vor Abfall des Wirkspiegels ihrer Medikamente ($< 2,5$ Std.) zu beenden. Keiner der Patienten litt zu irgendeinem Zeitpunkt der Untersuchungen an Dyskinesien.

Da es bei langjähriger Einnahme von L-Dopa zu Wirkungsfluktuationen kommen kann (s. 1.1.4), wurde bei allen Patienten anamnestisch eine L-Dopa Wirkung von mehr als 4 Stunden sichergestellt und Dyskinesien mit Hilfe des vierten Teils der UPDRS ausgeschlossen. Bei allen Parkinsonpatienten mit Levodopamedikation wurde die L-Dopa Äquivalenzdosis (LEDD) berechnet (**Krack et al., 1998**). Darüber hinaus wurden Patienten mit einer möglichst kurzer Krankheitsdauer eingeschlossen, um die im Laufe der Erkrankung auftretenden Dyskinesien zu vermeiden. Mittels des motorischen, III. Teils des UPDRS wurde die PD in ihrem Schweregrad eingestuft und die mehr betroffene Seite ermittelt (**Fahn und Elton, 1987**).

Bei allen Probanden war außer PD keine weitere neurologische Erkrankung bekannt.

Außerdem wurden alle orthopädischen und rheumatischen Erkrankungen, die Einfluss auf das Gangbild haben könnten, ausgeschlossen. Ebenso nahmen nur Probanden teil, bei denen es anamnestisch keine Hinweise auf epileptische Anfälle oder Fieberkrämpfe gab und bei denen keine metallischen Geräte im Körper vorhanden waren.

Zum Ausschluss eines kognitiven Defektes wurde mit allen PD-Patienten ein Mini Mental Status Test (MMST) durchgeführt (**Folstein et al., 1975**; s. 2.2.2).

Zu keinem Zeitpunkt traten unerwünschte Nebenwirkungen bei den getesteten Probanden auf.

2.2 Klinische Untersuchungen

2.2.1 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Die UPDRS ist ein international anerkannter Test zur Einschätzung des Schweregrades bei motorischen Störungen (**Fahn und Elton, 1987**). Sie ist in VI Teile aufzugliedern: Der Teil I beschäftigt sich mit kognitiven Funktionen, Verhalten und Stimmung, Teil II mit Aktivitäten des täglichen Lebens, Teil III mit der Motorik, Teil IV mit Dyskinesien und Fluktuationen, Teil V beinhaltet den Test nach Hoehn und Yahr, in dem die Patienten in fünf Hauptkategorien eingeteilt werden (**Hoehn und Yahr, 1967**) und der Teil VI beinhaltet den Test nach Schwab und England. Hier wurden die Unterpunkte III und IV verwendet und sollen daher näher erläutert werden: Im III Teil werden 14 motorische Leistungen abgefragt. Pro Leistung sind zwischen 0 (minimal) und 4 (maximal) Punkte zu erreichen. Die maximale Punktzahl beträgt also 108. Die einzelnen Leistungen sind: Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor (Gesicht, rechte und linke Hand, rechter und linker Fuß, Aktions- und Haltetremor (rechte und linke Hand), Rigor (Nacken, rechte und linke obere und untere Extremität), Fingertippen (rechts und links), Handbewegungen (Faust öffnen und schließen, rechts und links), Wendebewegungen der Hände (Pro- Supinationsbewegungen rechts und links), Agilität der Beine, Aufstehen vom Stuhl, Haltung, Gang, Haltungsstabilität und Bradykinese und Hypokinese des Körpers.

Im Teil IV wird abgefragt, zu welcher Tageszeit Dyskinesien/Dystonien auftreten und wie hinderlich oder schmerzhaft diese sind. Außerdem wird abgefragt, ob Fluktuationen zeitlich vorhersagbar sind, wie plötzlich sie kommen und wie lange sie anhalten. Zudem werden Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen und orthostatische Probleme eruiert. Durchgeführt wurde die UPDRS beim Erstkontakt mit dem Probanden, immer kurz vor Beginn der Untersuchungen bei bestmöglicher Beweglichkeit (s. Abbildung 4).

Um die Reliabilität des Messverfahrens zu gewährleisten, wurde sichergestellt, dass immer derselbe Untersucher die UPDRS bei den verschiedenen Patienten durchgeführt hat. Vor Beginn der Testreihe wurde dieser Untersucher durch ein Video geschult.

2.2.2 Mini Mental Status Test (MMST)

Der MMST nach **Folstein** ist ein relativ einfach durchzuführender Test auf eine fortgeschrittenere Demenz. Er beschreibt die kortikale Degeneration durch Aufmerksamkeitstests und praktische Übungen. Insgesamt ist er in fünf Teile gegliedert, es können maximal 30 Punkte erreicht werden. Ein Wert ≤ 24 Punkten definiert eine Demenz (**Folstein et al., 1974**). Bei Erstkontakt wurde dieser Test mit allen PD-Patienten durchgeführt.

2.3 Geräte

2.3.1 Laufband- Ergometer

Für die einzelnen Lafeinheiten wurde das (L) 200 cm x (B) 92 cm x (H) 150 cm große Laufband ergo_run_Premium 8 der Firma Daum Elektronik verwendet (s. Abbildung 4). Das Laufband hat eine zweilagige, einheitlich graue Laufmatte mit einer Lauffläche von 150 x 50 cm. Die einstellbare Gehgeschwindigkeit reicht von 0,2 – 22 km/h und lässt sich in 0,1er Schritten modulieren. Die Analyse des Gangbildes fand immer während einer konstanten Geschwindigkeit statt.

Der Motor, der das Laufband antreibt, hat eine Dauerleistung von 3 PS.

Ein LCD-Trainingscomputer zeigt Geschwindigkeit, Zeit, Strecke, Steigung, Kalorien und Puls an. Das maximale Benutzergewicht beträgt 150 kg.

Als Ergometer entspricht das Laufband der DIN 32932 A und als stationäres Laufband der EN 957-1 und 957-6.

Zudem wurde ein Sicherheitsstoppsystem mit einer Kordel an den Probanden angebracht. Bei leichtem Zug nach hinten löst es sich aus seiner magnetischen Verankerung am Laufband, was zum sofortigen Stillstand des Laufbandes führt. So sollte ein nach hinten Gleiten der Probanden verhindert werden. Dieser Fall trat aber zu keiner Zeit ein.



Abbildung 4:
Laufbandergometer

2.3.2 transcranial direct current Stimulator (tDC-Stimulator)

Mittels kontinuierlicher, bipolarer tDCS wurde das Handareal des motorischen Kortex für 10 min mit 1 mA stimuliert. Es wurde ein batteriebetriebener DC-Stimulator der Firma NeuroConn, Ilmenau, Deutschland verwendet. Um ausreichende elektrische Leitfähigkeit sicherzustellen, wurden die Gummielektroden in 5cm x 7cm große, mit NaCl Elektrolytlösung benetzte Schwammhüllen gelegt. Die erste Elektrode wurde über dem M1 Areal kontralateral zur stärker betroffenen Körperseite befestigt. Dieses Areal wurde mit Hilfe der TMS ermittelt (s. 2.3.3). Die andere Elektrode wurde kontralateral zur ersten Elektrode, frontal auf der Stirn immer direkt über der Augenbraue, befestigt (s. Abbildung 5).



Abbildung 5:
tDCS über dem Handareals des primären motorischen
Kortex;
1 mA über 10 Minuten

Die erste Elektrode über dem M1 Areal ist bestimmend für die Polarität des tDCS. Bei der anodalen, faszilitierenden Stimulation mittels tDCS wurde die Anode auf das M1 Areal platziert, wohingegen bei der kathodalen, inhibierenden Stimulation die Kathode auf das M1 Areal platziert wurde. Für die sham (Schein) Stimulation wurde das tDCS so programmiert, dass es sich nach 5 Sekunden Stimulationsdauer herunterfuhr und ausgeschaltet werden konnte. In diesen 5 Sekunden kam es bei den Probanden zu einer kurzen Hautsensation, so dass alle Probanden in dem Glauben waren, es fände eine richtige Stimulation statt. Bei ausgeschaltetem Gerät wurden beide Elektroden bei den Probanden für 10 min auf dem Kopf belassen, um die Dauer einer realen Stimulation vorzutäuschen.

2.3.3 Magnetstimulator

Für die transkranielle Magnetstimulation wurde der Magstim Super Rapid Stimulator (Magstim Company, Dyfed, UK) und eine 70 mm fokale Doppelspule verwendet. Diese Doppelspule erlaubt besonders die selektive Stimulation bestimmter Areale der Hirnrinde. Sie besteht aus 2 Windungen, die nebeneinander wie eine acht erscheinen und je einen Durchmesser von 70 mm haben. Die maximale Stimulationsenergie wird unter dem Berührungspunkt der beiden Windungen erzeugt. Der Magstim Super Rapid bietet die Möglichkeit Leistung, Frequenz und Pulsfolgedauer vor der Stimulation exakt einzustellen. Zur Bestimmung des motorischen Handareals M1 wurde als erstes mit dem erweiterten internationalen 10-20 Elektroenzephalographiesystem (**Jaspers, 1958**) der grobe Ort für die Stimulation ermittelt. Die Spule wurde tangential zum Schädel und kontralateral zur mehr betroffenen Körperseite über der Koordinate C3' platziert. Die Koordinate C3' liegt etwa 1cm anterior der Position C3 im 10-20 System und entspricht dem Handareal im M1 (**Steinmetz et al., 1989**). Der Griff der TMS-Spule wurde von der Mittellinie aus 45° nach okzipitolateral gekippt. So konnte der größtmögliche Effekt auf das motorische Handareal erreicht werden.

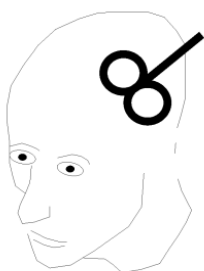


Abbildung 6:
rTMS über dem Handareal des primären motorischen Kortex;
1 Hz, 90% Ruheschwelle, 15 Minuten, 900 Pulse

Der bestmögliche Ort für die Stimulation wurde dort definiert, wo eine leicht überschwellige Intensität eines Einzelreizes der TMS ein größtmögliches motorisch evoziertes Potential im ruhenden, ersten M. interosseus dorsalis auslöste. Zur elektromyographischen Ableitung wurden dem Probanden silver-silver-chlorid Elektroden nach Muskelbauch-Sehnentechnik auf die Haut über dem ersten M. interosseus dorsalis der zur Stimulation kontralateralen Hand befestigt. Das elektromyographische Signal wurde mit Hilfe eines kommerziellen Systems (PowerLab, ADInstruments, Spechbach, Deutschland) verstärkt, gefiltert (50 bis 2000 Hz) und bei einer Abtastfrequenz von 5000 Hz digitalisiert und als MEP sichtbar gemacht. Als Ruheschwelle wurde entsprechend der IFCN-Richtlinien für jeden Probanden die niedrigste Stimulationsintensität definiert, bei der noch 5 von 10 MEP mit einer Amplitude von 50 μ V im ruhenden, kontralateralen ersten M. interosseus dorsalis ausgelöst werden konnten (**Rossini et al., 1994**). Die durchschnittlichen Ruheschwellen (Stimulationsintensitäten) wurden für jeden Patienten in Tabelle 1 zusammengefasst (s. 2.1).

2.3.4 Kinematisches Bewegungsanalysegerät

Die kinematischen Bewegungen wurden mit einem auf Ultraschall basierendem Bewegungsanalysegerät (CMS HS, Zebris; Isny, Germany) aufgezeichnet. Zwei Ultraschallwellen emittierende und registrierende Messaufnehmer wurden mit einer festgelegten Distanz von zwei Metern zueinander auf beide Seiten des Laufbandes positioniert. Die Messaufnehmer wurden in einem Neigungswinkel von 90° und einer Höhe von 250mm parallel zueinander aufgestellt.



Abbildung 7:
Messaufnehmer und
Dreifachmarker

Vier retroreflektierende Dreifachmarker mit je drei Aufnehmern (s. Abbildung 7 und 8) wurden am Probanden befestigt: Je einer am rechten und linken Oberschenkel mit flexiblem Klettband und je einer am rechten und linken lateralem Mittelfußbereich mit doppelseitigem

Klebeband. So konnte die später erfolgende Messung von beiden Seiten gleichzeitig stattfinden. Ein Kabeladapter wurde mit Hilfe einer Gürteltasche am Rücken der

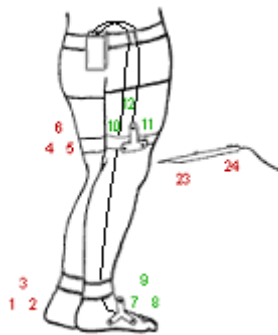


Abbildung 8:
Retroreflektierende
Dreifachmarker
(1-12; rot=links
grün=rechts) und
Taststift

Probanden befestigt. Die von den Dreifachmarkern ausgehenden Kabel wurden direkt zum Kabeladapter geführt, sodass die beim Laufen nicht behindern konnten.

Anschließend wurden spezielle anatomische Koordinaten mit einem auf Ultraschall basierendem Taststift (s.

Abbildung 8) definiert: Hüftdrehzentrum beidseits, Knierotationszentrum medial und lateral beidseits, Fußknöchelrotationszentrum medial und lateral beidseits und Ferse und Vorfuß beidseits.

Zudem wurden an der Fußsohle links und rechts je zwei Drucksensoren mit Klebeetiketten befestigt, je einer an der Ferse und je einer im Vorfußbereich. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Drucksensoren an den Stellen der größten Belastung befestigt wurden. Die



Abbildung 9:
Fußdruck-
sensoren

Messungen wurden barfuss durchgeführt.

Die Anschlusskabel der Fußdrucksensoren wurden direkt am Kabeladapter angeschlossen. Damit die Kabel beim Laufen nicht behinderten, wurden auch sie an der Seite weggeführt und zusätzlich direkt am Fußaußenrist mit Klebeband und ober- und unterhalb des Knies mit elastischen

Klettbändern fixiert. Die räumlichen Koordinaten wurden mit einer Frequenz von 100 Hz aufgenommen.

Um die Bewegungen beider Körperseiten gleichzeitig messen zu können, musste das System mit den beiden Messaufnehmern kalibriert werden. Bei diesem Vorgang werden Informationen über die Messaufnehmer zueinander und zum Untergrund ausgetauscht. Zur Kalibrierung musste der Proband sich in Neutralstellung auf das Laufband zwischen die beiden Messaufnehmer stellen und beide Seiten wurden gleichzeitig kalibriert. Die Kalibrierung des Untergrundes wurde mit Hilfe eines Kalibrierrahmens, der vor den Probanden in die Mitte der beiden Messaufnehmer gelegt wurde, durchgeführt.

2.4 Versuchsdurchführung

Bei allen Untersuchungen wurde ein standardisierter Ablauf eingehalten. Alle Instruktionen an die Probanden waren durch das Versuchsprotokoll festgelegt und daher immer gleich.

Vor Beginn der einzelnen Tests wurde bei jedem Probanden mit Morbus Parkinson der UPDRS durchgeführt und somit der Schweregrad der Erkrankung klassifiziert. Anschließend wurde der MMST durchgeführt.

Darauf folgend begaben sich die Probanden auf das Laufband und machten sich für 10 min mit dem Gehen auf dem Gerät vertraut. So wurde ein möglicher Trainingseffekt vermieden. Anschließend wurde eine baseline Aufnahme, die als Ausgangsmessung den Zustand vor der Stimulation dokumentiert, gestartet: Die Probanden wurden aufgefordert, nacheinander je eine Minute die Geschwindigkeiten 0,5 km/h, 1 km/h und 1,5 km/h auf dem Laufband ohne sich festzuhalten zu gehen. Eine Aufnahme des Gehens wurde erst dann gestartet, wenn der Proband die Endgeschwindigkeit erreicht hatte. Die Aufnahmedauer einer Messung betrug jeweils 60 Sekunden. Hierbei wurden allerdings die ersten und letzten 15 Sekunden verworfen, sodass nur die mittleren 30 Sekunden Gangzeit analysiert wurden. So konnte vermieden werden, dass die Geschwindigkeitszunahme am Start und die Geschwindigkeitsabnahme am Ende der Gangzeit Einfluss auf die Messwerte nimmt.

Nach dieser Basisaufnahme wurde bei den Probanden wie oben beschrieben (s. 2.3.3) das motorische Handareal kontralateral der stärker betroffenen Seite für die Stimulation mittels TMS gesucht. Bei den gesunden Probanden wurde dieses Areal kontralateral zur Händigkeit aufgesucht.

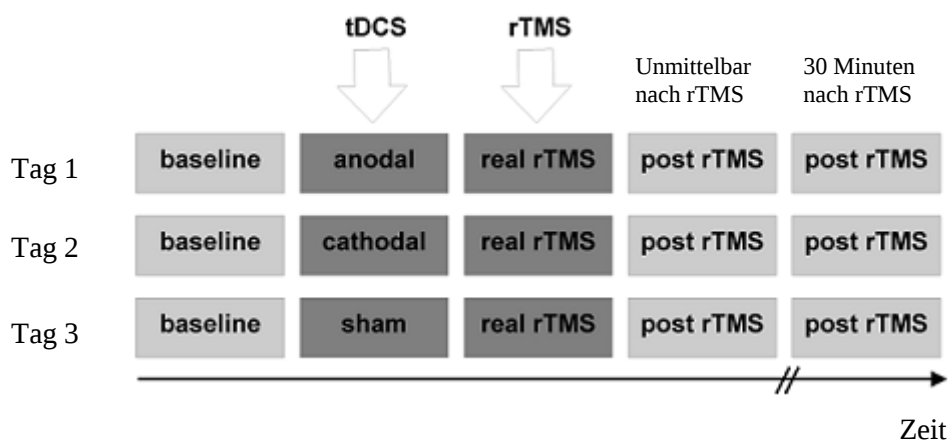


Abbildung 10: Versuchsprotokoll

Nach erfolgreich bestimmtem M1 Areal wurde die Intensität für die rTMS individuell für jeden Probanden ermittelt (s.2.3.3). Anschließend wurde mit dieser Intensität eine Basisaufzeichnung der MEP vom ersten M. interosseus dorsalis der stärker betroffenen Seite bei den PD-Patienten und der Seite der dominanten Händigkeit bei den gesunden Probanden

durchgeführt. Dazu wurde der Proband aufgefordert, beide Hände entspannt in den Schoß zu legen. Vom TMS-Gerät wurden insgesamt 20 Impulse im Abstand von 5 Sekunden abgegeben und das dazugehörige MEP aufgezeichnet.

Unmittelbar im Anschluss an die Aufzeichnung der MEP folgte die Messung der baseline-CSP. Die Probanden wurden aufgefordert, einen elastischen Zylinder von 8 cm Durchmesser mit 20-30% der maximalen Kraft kontinuierlich mit Daumen und Zeigefinger der stärker betroffenen Hand bzw. der dominanten Hand zusammenzudrücken, gerade so, dass der erste M. interosseus dorsalis innerviert wurde. Vom TMS-Gerät wurden erneut 20 Impulse im Abstand von 5 Sekunden abgegeben und die einzelnen CSP wurden aufgezeichnet. Die Stimulationsintensität betrug hierbei 130% der Ruheschwelle.

Für die elektromyographische Ableitung der CSP wie auch der MEP wurden, wie in 2.3.3 beschrieben, die silver-silver-chlorid Elektroden, die kontralateral zur stimulierten Seite bei Gesunden und Parkinsonpatienten befestigt worden waren, verwendet.

Anschließend konnte die tDC Stimulation gestartet werden. Hierzu wurde vor Beginn der Messungen jedem Probanden randomisiert eine bestimmte Reihenfolge von kathodal, anodal und sham zugeordnet. Hier wurde auf ein ausgeglichenes Verhältnis der einzelnen Kombinationsmöglichkeiten geachtet. Diese wurde im DC-Stimulator für den jeweiligen Tag berücksichtigt. Folgende Einstellungen wurden am tDCS vorgenommen: Intensität: 1 mA, Dauer: 600 sek und eine fade-in / fade-out von je 4 sek. Der DC Stimulator wurde wie in 2.4.2. erläutert, angebracht und nach Überprüfung der Polarität gestartet.

Unmittelbar nach Beendigung der tDCS wurde mit der 1 Hz rTMS begonnen. Folgende Einstellungen wurden hierfür am TMS vorgenommen: Eingabe der Ruheschwelle, die wie in 2.4.1 für jeden Patienten individuell bestimmt wurde, 900 Pulse à 1 Hz, die von dem Stimulator in 180 Durchläufe mit je 5 Pulsen aufgeteilt werden. Insgesamt dauerte die rTM Stimulation 15 min.

Direkt nach Vollendung der 1Hz rTMS erfolgte eine sofortige Bestimmung der MEP und der CSP. Unmittelbar anschließend wurden die Patienten aufgefordert, ein weiteres Mal auf dem Laufband in den oben aufgeführten Geschwindigkeiten zu gehen. Dieser zweite Durchlauf erhielt den Namen: Messung nach 0min. 30 Minuten nach Stimulationsende wurden die Untersuchungen ein drittes Mal durchgeführt. Dieser dritte Durchlauf erhielt den Namen: Messung nach 30min. Damit waren die Messungen für den ersten Tag abgeschlossen. An den verbleibenden Stimulationstagen 2 und 3 wurde nur die jeweilige Polarität des tDCS geändert, der Rest wurde wie oben beschrieben beibehalten.

2.5 Datenauswertung und Analyseparameter

Die Auswertung der Ganganalyse wurde mit dem Computerprogramm WinGait (3-dimensionale Bewegungsanalyse, Version 3.1.46, Zebris Medical GmbH, Isny, Germany, 2003) durchgeführt. Während der Datenaufnahme wurden verschiedene Messkurven des gesamten Messablaufs erstellt, wobei grüne Kurven jeweils den Daten der rechten und rote jeweils denen der linken Körperhälfte entsprachen. Die Messkurven stellten die Winkelverläufe der einzelnen Gelenkbewegungen in frontaler, sagittaler und transversaler Ebene, sowie die x-, y- und z-Koordinaten aller Marker dar. Ebenso wurden die Messungen der Fußkontaktschalter aufgezeichnet. Außerdem erfolgt die Darstellung einer dreidimensionalen Strichfigur, die farbliche Darstellung entsprach denen der Kurvenfarben. Berechnet wurde sie aus den Daten, die sich durch die Markierung der anatomischen Punkte im Bezug zur Markerposition ergaben.

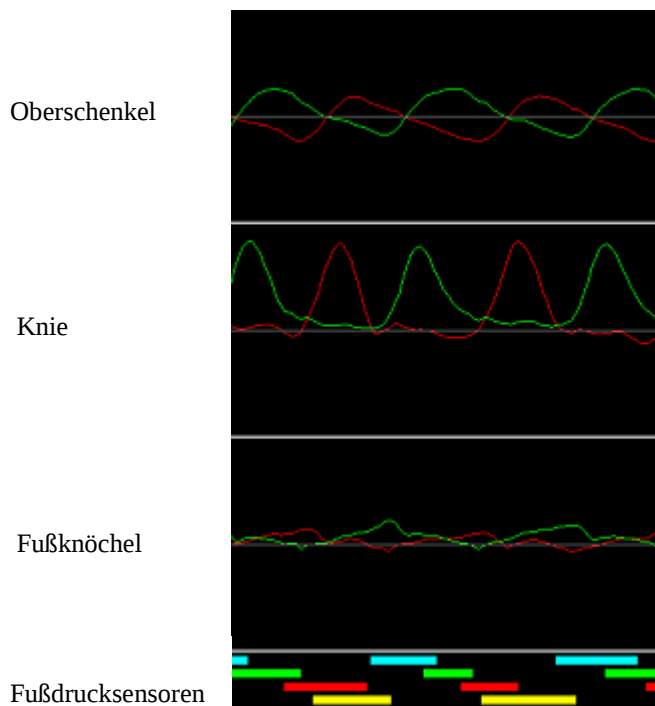


Abbildung 11: Winkelverläufe der Gelenkbewegungen

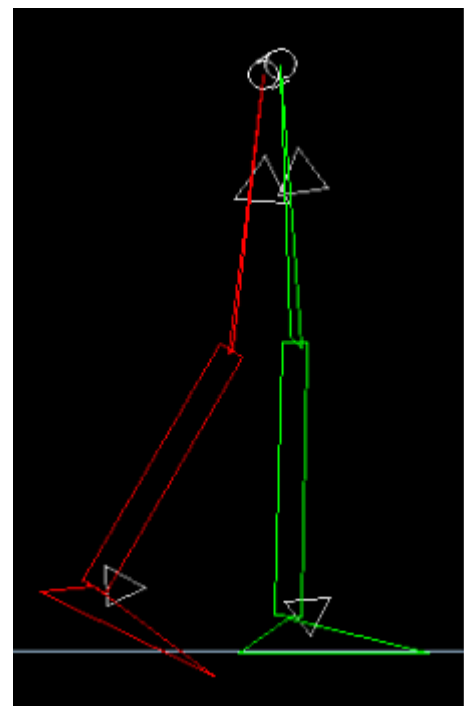


Abbildung 12: Dreidimensionale Strichfigur

Durch die Messung der Fußkontaktschalter konnten die einzelnen Schrittphasen eines definierten Analysebereichs bestimmt werden. Aus diesem Datenbereich wurde ein Report berechnet, der Informationen über generelle Gangparameter (s.u.) und andere geometrische und kinematische Gangvariablen enthält. Diese Daten konnten im Ascii-Format aus der Datenbank exportiert werden.

Um die Bewegungsabläufe zu quantifizieren, wurden die folgenden räumlichen und zeitlichen Gangparameter zur statistischen Analyse herangezogen: **Absolute Anzahl der Schritte [n]**

und Kadenz [Schritte pro sek], Einzelschritt- und Doppelschrittlänge [cm], Doppelunterstützungsphase [sek] und Stand- und Schwungphase [prozentuale Veränderung zum Gangzyklus].

Aus diesen Daten wurden nach der Ausgangsmessung, der Messung unmittelbar nach der Stimulation und der Messung 30 Minuten nach Stimulationsende zunächst für jeden Patienten einzeln die Mittelwerte berechnet. Anschließend wurden aus diesen Mittelwerten wiederum Mittelwerte und Standardabweichungen aller Probanden berechnet. Außerdem wurde für jeden Patienten die prozentuale Veränderung seines Mittelwertes zur Ausgangsmessung nach 0 Minuten und 30 Minuten bestimmt. Nach einer Ausreißerkontrolle wurde aus diesen prozentualen Mittelwerten jedes einzelnen Probanden ein Mittelwert mit Standardabweichung für alle Probanden berechnet.

Die Aufnahme der motorisch evozierten Potentiale und der kortikalen Innervationsstille wurde mit der Anwendungssoftware Skope (Skope Application, Version 3.8.5, AD Instruments, Spechbach, Germany, 2007) durchgeführt. Auch hier werden Kurvenverläufe bildlich dargestellt, sodass bestimmte Abschnitte markiert und analysiert werden können.

Zur Analyse der motorisch evozierten Potentiale wurde zunächst der gemessene Ausschlag jedes einzelnen MEP von Beginn bis Ende markiert. Die Informationen über diesen markierten Bereich wurden in einem DataPad abgespeichert, sodass sich am Ende der Analyse im DataPad eine Zusammenfassung der Daten aller aufgezeichneten MEP befand. In dieser Arbeit wurden die **Min-Max-Amplitude der MEP [mV]** und das **absolute Integral [mV·ms]** zur weiteren Analyse herangezogen.

Aus den je 20 aufgezeichneten MEP der Ausgangsmessung, der Messung unmittelbar nach der Stimulation und der Messung 30 Minuten nach Stimulationsende wurden zunächst für jeden Patienten einzeln die Mittelwerte berechnet. Anschließend wurden aus diesen Mittelwerten wiederum Mittelwerte und Standardabweichungen aller Probanden berechnet.

Zur Analyse der kortikalen Innervationsstille wurde zunächst mit einem Marker der Beginn der CSP/Ende des MEP markiert. Anschließend wurde der Bereich vom Beginn des Ausschlags des motorisch evozierten Potentials bis zum Ende der kortikalen Innervationsstille markiert. Mit Hilfe dieser Anhaltspunkte können Informationen über die **Dauer der CSP [ms]** berechnet und wieder im DataPad als Zusammenfassung aller aufgezeichneten kortikalen Innervationsstillen zur weiteren Analyse gespeichert werden.

Aus den je 20 aufgezeichneten CSP der Ausgangsmessung, der Messung unmittelbar nach der

Stimulation und der Messung 30 Minuten nach Stimulationsende wurden zunächst für jeden Patienten einzeln die Mittelwerte berechnet. Anschließend wurden aus diesen Mittelwerten wiederum Mittelwerte und Standardabweichungen aller Probanden berechnet.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Softwareprogramm SPSS durchgeführt. Hierzu müssen zunächst zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Zwischen den Stichproben muss Normalverteilung und Varianzhomogenität herrschen. In unserem Fall konnte festgestellt werden, dass die einzelnen Messwerte symmetrisch um einen Mittelwert verteilt liegen und dem typischen Bild der Gauß'schen Verteilungskurve entsprechen. Außerdem bestand beim Test auf Homogenität der Varianzen keine statistische Signifikanz, was bedeutet, dass die Varianzen homogen verteilt sind.

Dann wurde die Varianzanalyse (ANOVA, engl. „analysis of variance“) für wiederholte Messungen (engl. „repeated measures“) durchgeführt. Hierzu wurden Gruppen gebildet, die als abhängige Variablen die erhobenen Messwerte enthalten (Zielvariablen). Es gilt nun, den Einfluss von bestimmten Faktoren, den unabhängigen Variablen (Einflussvariablen), auf die Zielvariablen zu untersuchen. Anschließend wird jeder Proband in allen Bedingungen, die sich aus den Kombinationen von Faktoren und Gruppen ergeben, getestet.

Die ANOVA vergleicht nun die Streuung (genauer die Varianz) der Mittelwerte der Gesamtstichprobe mit der Streuung der Mittelwerte (Varianz) der einzelnen Stichproben innerhalb der gesamten Stichprobe. Die Varianz berechnet sich aus der Summe der quadratischen Abweichungen vom Mittelwert dividiert durch die Anzahl der Messwerte. So kann getestet werden, ob die Varianz zwischen den Gruppen größer ist, als die Varianz innerhalb der Gruppen. Es kann dann beurteilt werden, ob sich die Gruppen signifikant unterscheiden oder nicht.

Besteht zwischen den Varianzen der Mittelwerte der Gruppen kein Unterschied, hat der untersuchte Faktor keinen Einfluss auf die Gruppen, es gilt die Nullhypothese.

Die statistische Signifikanz der Gruppeneinteilung lässt sich anhand der F-Verteilung testen. Dafür wird aus den Varianzen ein F-Wert berechnet und mit Referenzwerten aus der Fischer-Tabelle verglichen. Diese Tabelle kann anhand des gewählten Signifikanzniveaus und den Freiheitsgraden ($k-1$, $k-n$; k = Anzahl der Gruppen und n = Anzahl der Messwerte/Probanden) abgelesen werden. Ist der errechnete F-Wert größer als der Referenzwert, unterscheiden sich die Gruppen statistisch signifikant.

Die ANOVA wurde für jeden räumlich- und zeitlichen Parameter mit den Faktoren

- 1) Gruppe: (i) Parkinsonpatienten

- (ii) gesunde Kontrollgruppe
- 2) Versuchssession:
 - (i) 1 Hz rTMS präkonditioniert mit sham tDCS
 - (ii) 1 Hz rTMS präkonditioniert mit anodaler tDCS
 - (iii) 1 Hz rTMS präkonditioniert mit kathodaler tDCS
- 3) Zeit:
 - (i) Baselinemessung
 - (ii) Messung nach 0 Minuten
 - (iii) Messung nach 30 Minuten
- 4) Körperseite:
 - (i) Kontralateral zur stimulierten Hemisphäre
 - (ii) Ipsilateral zur stimulierten Hemisphäre

durchgeführt.

Die ANOVA gibt nur an, ob ein signifikanter Effekt zwischen den verschiedenen Gruppen besteht, jedoch nicht, welche Gruppen sich genau unterschieden. Falls die ANOVA signifikante Interaktionen bestätigte, wurden (post-hoc) mittels T-Test paarweise Einzelvergleiche zwischen den Gruppen unter Anwendung der Bonferroni Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein P-Wert von 0,5 festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Ganganalyse

Die Abbildungen 14 und 15 (s. 42 und 43) zeigen die durchschnittlichen, prozentualen Veränderungen zur Ausgangsmessung von Schrittzahl, Einzel- und Doppelschrittlänge, Kadenz, Doppelunterstützungsphase und Schwung- und Standphase nach mittels tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS des M1. Stimuliert wurde jeweils die stärker betroffene Körperhälfte mit sham (i), anodaler (ii) und kathodaler (iii) tDCS. Dargestellt werden hier, wenn nicht anders beschrieben, die Ergebnisse der Laufbandgeschwindigkeit von 0,5 km/h.

3.1.1 Anzahl der Schritte

Bei den Parkinsonpatienten verringerte sich die Anzahl der Schritte nach anodal präkonditionierter 1 Hz rTMS, nicht aber nach sham oder kathodal Präkonditionierung, im Vergleich zur Ausgangsmessung unmittelbar nach der Stimulation sowie 30 Minuten nach Stimulationsende. Dies konnte durch einen signifikanten Effekt zwischen den Faktoren „Versuchssession“ und „Zeit“ ($F_{4,36} = 3,3; P \leq 0,01$) und den Faktoren „Gruppe“, „Versuchssession“ und „Zeit“ ($F_{4,36} = 3,6; P \leq 0,05$) verdeutlicht werden. Diese Effekte waren sowohl an der zur Stimulation kontralateralen, als auch der ipsilateralen Körperhälfte statistisch signifikant. Dies wurde durch einen nicht signifikanten Effekt der ANOVA bezüglich des Faktors „Körperseite“ ($F_{1,9} = 0; P > 0,05$) verdeutlicht. Eine kathodale Präkonditionierung der 1 Hz rTMS führte hingegen zu einer beidseitigen Erhöhung der Anzahl der Schritte bei den Parkinsonpatienten.

Bei der gesunden Kontrollgruppe kam es unabhängig von der gewählten tDCS Präkonditionierung nicht zu einer Veränderung der Anzahl der Schritte nach 1 Hz rTMS. Dies wurde durch einen signifikanten Effekt „Gruppe“ in der ANOVA ($F_{1,9} = 14,6; P \leq 0,01$) unterstützt.

3.1.2 Einzelschrittlänge und Doppelschrittlänge

Nach anodaler tDCS-Präkonditionierung der 1 Hz rTMS kam es im Vergleich zur Ausgangsmessung zu einer beidseits signifikanten Vergrößerung der Einzelschrittlänge bei den Parkinsonpatienten. Unterstützt werden konnte dies durch einen signifikanten Effekt in der ANOVA zwischen den Faktoren „Versuchssession“ und „Zeit“ ($F_{4,32} = 2,8; P \leq 0,05$). Dieser Effekt war 30 Minuten nach Stimulationsende vorzufinden, wohingegen sich keine Signifikanz unmittelbar nach der Stimulation zeigte. Bei sham oder kathodaler tDCS-

Präkonditionierung hingegen waren diese Effekte nicht zu beobachten.

Analog hierzu kam es beidseits zu einer signifikanten Erhöhung der Doppelschrittlänge 30 Minuten nach Stimulationsende bei anodaler tDCS Präkonditionierung der 1 Hz rTMS. Die ANOVA zeigte einen signifikanten Effekt zwischen den Faktoren „Versuchssession“ und „Zeit“ ($F_{4,36} = 3,9; P \leq 0,01$). Keine Signifikanz zeigte sich nach sham oder kathodaler tDCS-Präkonditionierung.

Bei der gesunden Kontrollgruppe kam es unabhängig von der gewählten tDCS Präkonditionierung, der Zeit nach Stimulationsende oder der Körperseite nach 1 Hz rTMS zu keiner signifikanten Veränderung der Einzelschritt- und Doppelschrittlänge. Dies wurde durch den signifikanten Effekt „Gruppe“ in der ANOVA unterstützt ($F_{1,8} = 9,0; P \leq 0,01$ für die Einzelschritt- und $F_{1,9} = 10,6; P \leq 0,01$ für die Doppelschrittlänge).

3.1.3 Kadenz

Nach anodaler Präkonditionierung der 1 Hz rTMS kam es im Vergleich zur Ausgangsmessung zu einer Verringerung der Kadenz sowohl unmittelbar, als auch 30 Minuten nach Stimulationsende. Diese Verringerung konnte nicht nach sham oder kathodaler t-DCS Präkonditionierung beobachtet werden. Die ANOVA zeigte eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Versuchssession“ und „Zeit“ ($F_{18,4} = 3,9; P \leq 0,01$) und den Faktoren „Gruppe“, „Versuchssession“ und „Zeit“ ($F_{4,36} = 2,9; P \leq 0,05$). Im Gegensatz hierzu vergrößerte eine kathodale tDCS Präkonditionierten der 1 Hz rTMS die Kadenz der Parkinsonpatienten.

Bei der gesunden Kontrollgruppe kam es unabhängig von der tDCS Präkonditionierung nach 1 Hz rTMS nicht zu einer signifikanten Veränderung der Kadenz. Dies wurde für durch den signifikanten Effekt „Gruppe“ in der ANOVA ($F_{1,9} = 13,3; P \leq 0,01$) unterstützt.

3.1.4 Doppelunterstützungsphase

Anodal tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS, nicht aber sham oder kathodal tDCS Präkonditionierung, erhöhte im Vergleich zur Ausgangsmessung die Doppelunterstützungsphase, was durch einen signifikanten Effekt zwischen den Faktoren „Gruppe“, „Versuchssession“ und „Zeit“ ($F_{4,16} = 2,9; P \leq 0,05$) verdeutlicht werden konnte. Im Vergleich zur Ausgangsmessung zeigte sich unmittelbar nach kathodal präkonditionierter 1 Hz rTMS ein leichter Anstieg der Doppelunterstützungsphase beidseits. 30 Minuten nach Stimulationsende schlug dieser anfängliche Anstieg in eine Verkürzung um.

In der Kontrollgruppe waren keine signifikanten Effekte zu erkennen, was durch den signifikanten Effekt „group“ ($F_{1,4} = 39,1$; $P \leq 0,01$) gezeigt werden konnte.

Des Weiteren konnten wir für die Doppelunterstützungsphase mit den Ausgangsmessungen zeigen, dass auf dem Laufband bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Gesunden die Doppelunterstützungsphase pathologisch erniedrigt ist.

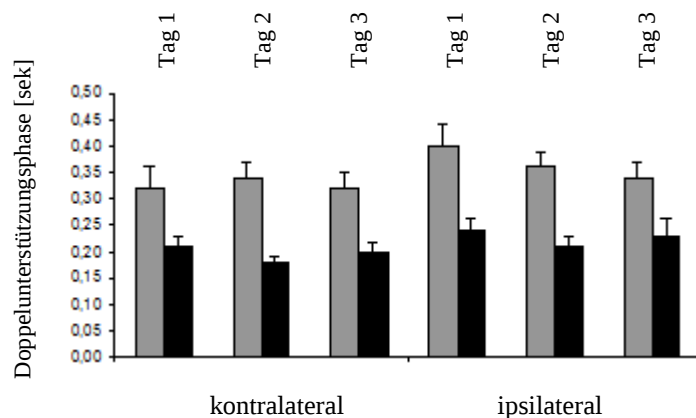


Abbildung 13 a):

Ausgangsmessungen der Doppelunterstützungsphase bei 0,5 km/h;

Mittelwerte der durchschnittlichen Messwerte aller Probanden, gemessen an den drei verschiedenen Stimulationstagen

- Parkinsonpatienten
- Gesunde

Bei höherer Geschwindigkeit auf dem Laufband (1,5km/h) konnten wir eine Abnahme der Doppelunterstützungsphase bei Gesunden und bei Parkinsonpatienten messen: Je schneller die Gehgeschwindigkeit, umso kleiner die Doppelunterstützungsphase.

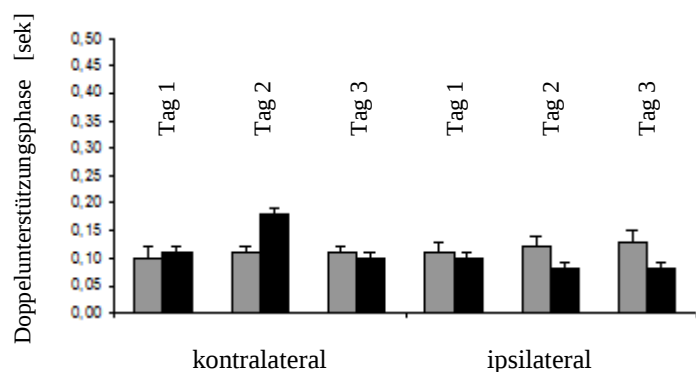


Abbildung 13 b):

Ausgangsmessungen der Doppelunterstützungsphase bei 1,5 km/h;

Mittelwerte der durchschnittlichen Messwerte aller Probanden, gemessen an den drei verschiedenen Stimulationstagen

- Parkinsonpatienten
- Gesunde

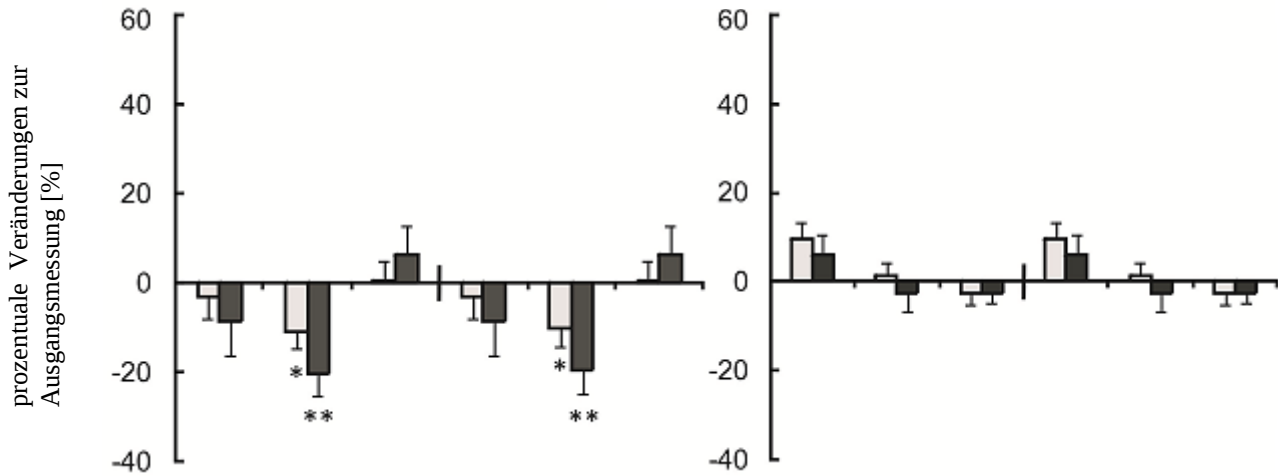
3.1.5 Schwung- und Standphase

Weder sham, anodale oder kathodale tDCS-Präkonditionierung der 1 Hz rTMS löste signifikante Effekte in der Schwung- oder Standphase bei PD-Patienten und Gesunden aus.

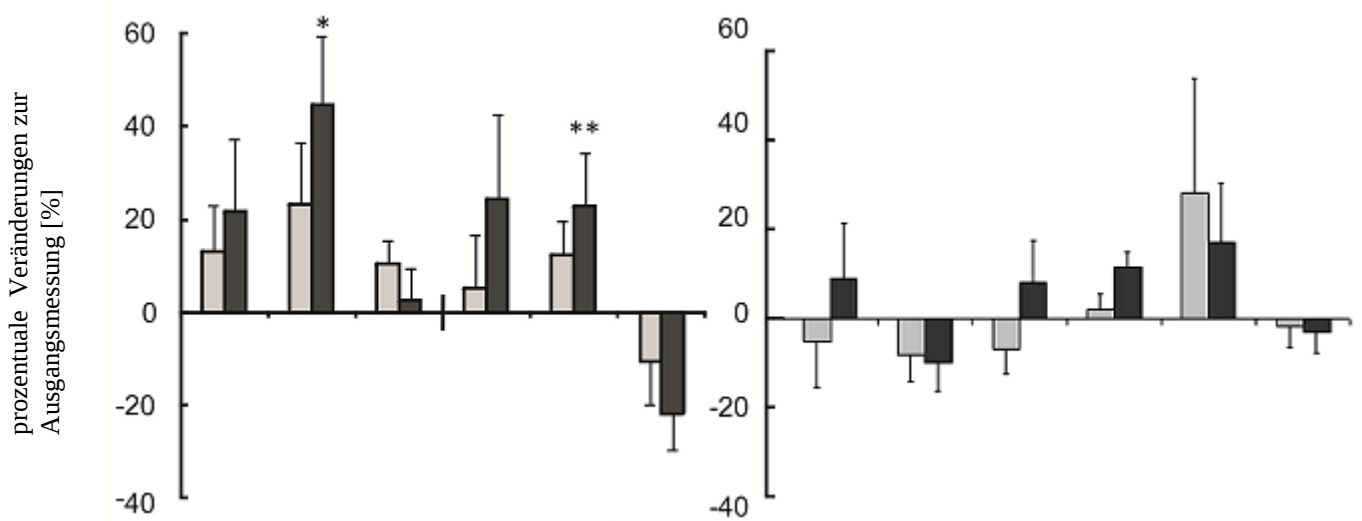
Parkinsonpatienten

Kontrollgruppe

Anzahl der Schritte



Einzelschrittlänge



Doppelunterstützungsphase

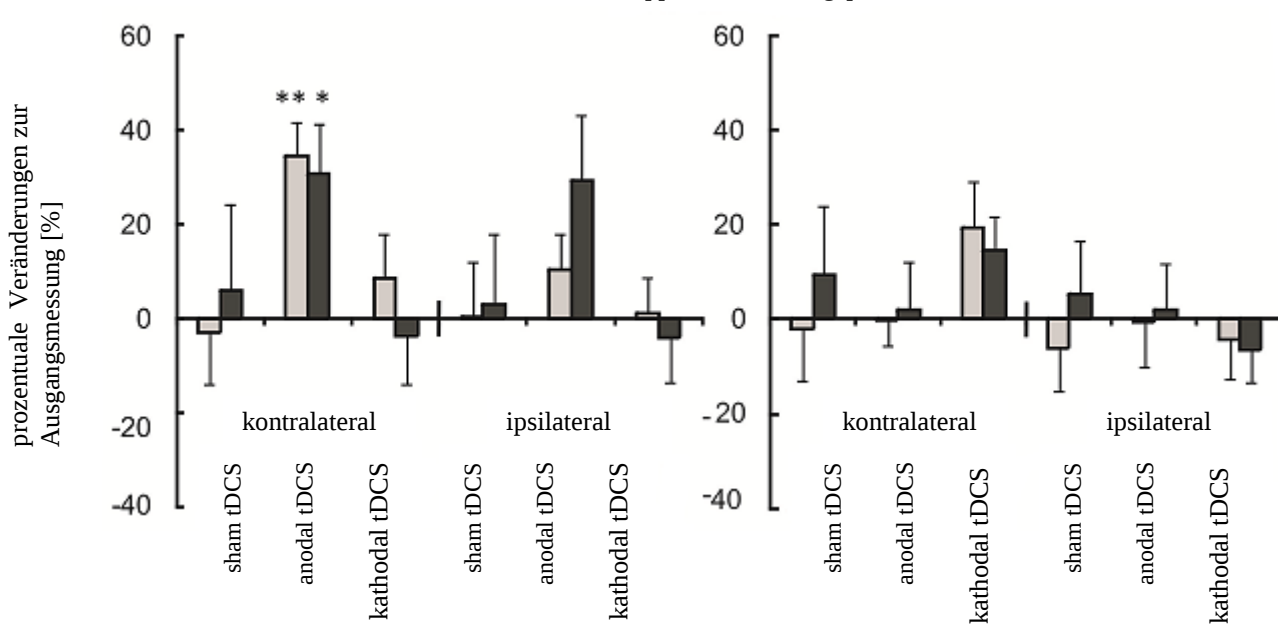
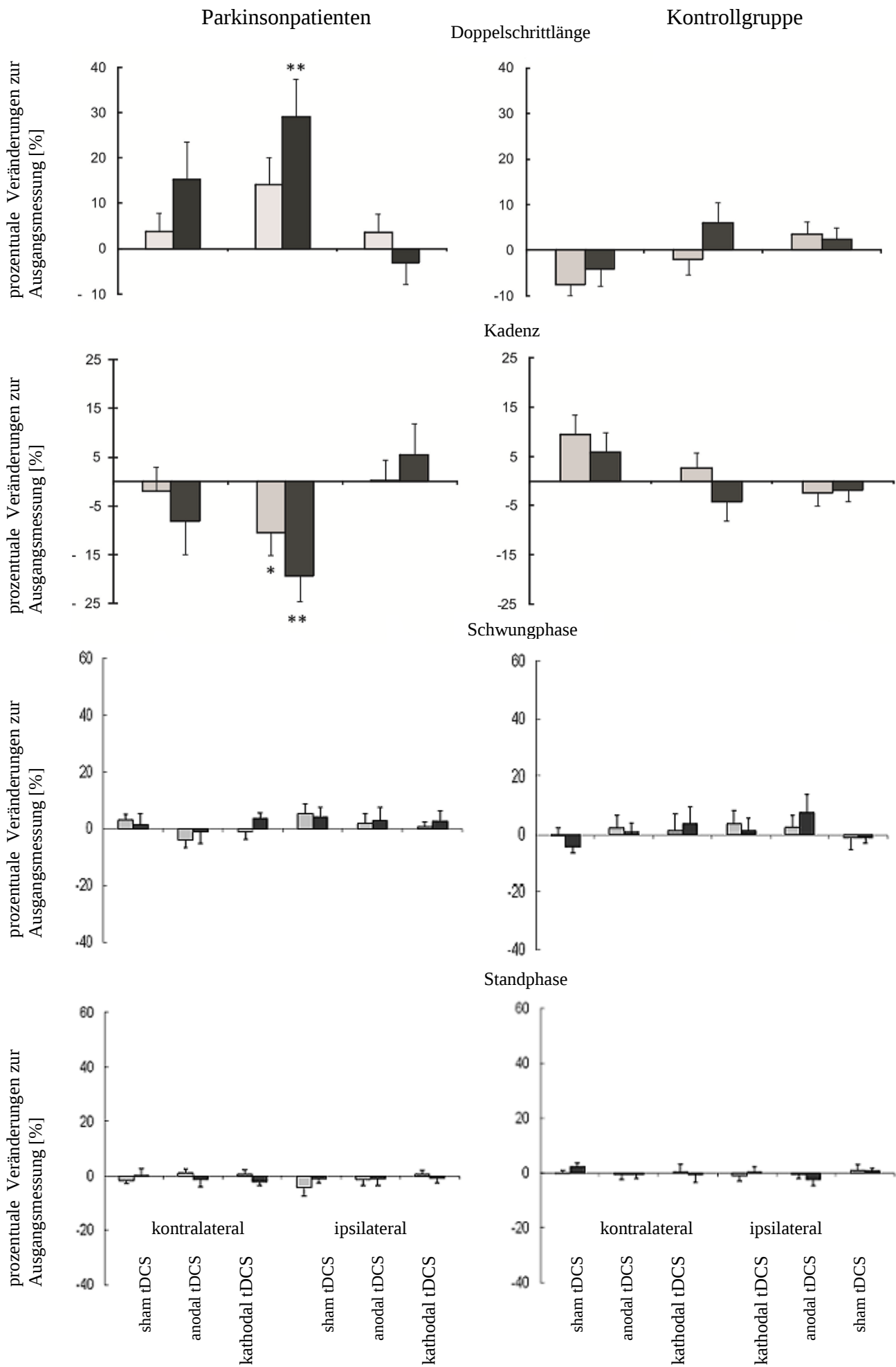


Abbildung 14: Anzahl der Schritte, Einzelschrittlänge und Doppelunterstützungsphase

□ nach 0 Minuten; ■ nach 30 Minuten; * P<0,05; ** P<0,01



Parkinsonpatienten

Kontrollgruppe

Anzahl der Schritte		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Anzahl der Schritte		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	bds	22,9 ±1,9	22,2 ±2,1 (3,1%)	20,8 ±2,2 (8,4%)	sham	bds	15,0 ±0,7	16,4 ±0,9 (9,5%)	15,9 ±0,9 (6,2%)
anodal	bds	23,4 ±1,3	20,6 ±1,0 (10,8%)	18,4 ±1,2 (20,3%)	anodal	bds	15,5 ±0,7	15,8 ±0,9 (1,5%)	15,1 ±0,9 (2,7%)
kathodal	bds	20,9 ±1,6	20,7 ±1,2 (0,5%)	21,9 ±1,6 (6,4%)	kathodal	bds	14,9 ±0,9	14,5 ±0,9 (2,7%)	14,5 ±0,8 (2,5%)

Einzel-schrittlänge [cm]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Einzel-schrittlänge [cm]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	k	7,5 ±1,1	8,2 ±1,3 (13,0%)	9,2 ±1,8 (21,8%)	sham	k	12,7 ±1,8	11,6 ±1,5 (4,6%)	12,9 ±1,4 (8,0%)
	i	12,1 ±1,8	12,2 ±2,2 (5,4%)	13,7 ±2,4 (8,5%)		i	16,6 ±1,7	15,5 ±1,8 (7,2%)	15,3 ±1,9 (9,0%)
anodal	k	8,1 ±1,3	9,5 ±0,9 (23,2%)	11,4 ±1,3 (44,7%)	anodal	k	13,9 ±1,5	13,0 ±1,6 (6,3%)	14,2 ±1,3 (7,2%)
	i	10,6 ±1,4	11,4 ±1,3 (12,3%)	12,1 ±1,2 (22,9%)		i	14,5 ±1,8	14,9 ±1,9 (1,9%)	16,0 ±2,0 (10,4%)
kathodal	k	8,5 ±2,0	10,1 ±1,8 (10,3%)	9,6 ±1,6 (2,7%)	kathodal	k	12,3 ±2,0	13,3 ±1,8 (25,3%)	13,3 ±2,1 (15,3%)
	i	12,1 ±2,3	11,5 ±2,3 (10,7%)	10,2 ±1,9 (21,8%)		i	17,5 ±1,9	17,5 ±2,1 (1,5%)	17,2 ±2,1 (2,9%)

Doppel-unterst. Phase [sek]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Doppel-unterst. Phase [sek]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	k	0,21±0,06	0,19±0,08 (2,9%)	0,20 ±0,8 (6,2%)	sham	k	0,36 ±0,08	0,30 ±0,08 (1,9%)	0,34 ±0,09 (9,5%)
	i	0,22±0,07	0,20 ±0,1 (0,6%)	0,23 ±0,1 (3,0%)		i	0,27 ±0,09	0,32 ±0,11 (6,2%)	0,35 ±0,09 (5,4%)
anodal	k	0,18±0,04	0,24±0,07 (34,4%)	0,23±0,07 (30,8%)	anodal	k	0,36 ±0,12	0,33 ±0,07 (0,2%)	0,32 ±0,08 (1,9%)
	i	0,20±0,04	0,199±0,03 (10,4%)	0,24±0,07 (29,3%)		i	0,35 ±0,07	0,32 ±0,09 (0,6%)	0,32 ±0,07 (2,1%)
kathodal	k	0,22±0,07	0,23±0,08 (8,7%)	0,20±0,07 (3,6%)	kathodal	k	0,38 ±0,09	0,35 ±0,08 (19,4%)	0,38 ±0,12 (14,6%)
	i	0,24±0,07	0,22±0,04 (0,03%)	0,22±0,11 (4,1%)		i	0,37 ±0,09	0,35 ±0,09 (4,4%)	0,38 ±0,12 (6,5%)

Tabelle 3: Absolute und prozentuale Veränderungen zur Ausgangsmessung der Anzahl der Schritte, Einzelschrittlänge und Doppelunterstützungsphase
k=kontralateral; i=ipsilateral

Parkinsonpatienten					Kontrollgruppe				
Doppel-schritt-länge [cm]		Ausgangs-messung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Doppel-schritt-länge [cm]		Ausgangs-messung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	bds	18,4 ±1,4	18,9 ±1,8 (3,8%)	20,0 ±2,0 (15,2%)	sham	bds	27,8 ±0,8	25,8 ±1,4 (7,6%)	26,7 ±1,6 (4,1%)
anodal	bds	18,1 ±1,0	21,0 ±1,1 (14,0%)	23,6 ±1,5 (29,0%)	anodal	bds	27,0 ±0,5	26,2 ±1,1 (2,1%)	28,4±1,4 (5,9%)
kathodal	bds	20,8 ±1,3	21,0 ±1,3 (3,6%)	19,9 ±1,5 (3,1%)	kathodal	bds	28,9 ±1,9	29,5±1,9 (3,5%)	28,8± 1,6 (2,3%)
Kadenz [Schritte pro sek]		Ausgangs-messung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Kadenz [Schritte pro sek]		Ausgangs-messung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	bds	0,76±0,06	0,74±0,07 (2,6%)	0,69±0,08 (7,8%)	sham	bds	0,48 ±0,02	0,53 ±0,03 (9,4%)	0,51 ±0,02 (5,9%)
anodal	bds	0,77±0,05	0,68±0,04 (10,6%)	0,61±0,04 (19,3%)	anodal	bds	0,50 ±0,03	0,52 ±0,02 (2,6%)	0,48 ±0,02 (4,1%)
kathodal	bds	0,70±0,06	0,7 ±0,04 (0,1%)	0,72±0,05 (5,4%)	kathodal	bds	0,48 ±0,03	0,47 ±0,03 (2,3%)	0,47 ±0,03 (1,9%)
Schwung phase [%]		Ausgangs-messung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Schwung phase [%]		Ausgangs-messung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	k	41,53±4,1	42,73±4,2 (3,1%)	41,94±4,4 (1,3%)	sham	k	34,87 ±4,3	34,83 ±1,2 (0,1%)	33,38 ±1,2 (4,0%)
	i	40,51±4,2	42,61±4,5 (5,3%)	41,78±3,9 (4,1%)		i	32,84 ±1,2	33,64 ±0,9 (3,6%)	32,89 ±1,1 (1,1%)
anodal	k	41,02±3,5	39,66±4,0 (4,0%)	40,84±4,3 (1,0%)	anodal	k	33,25 ±1,0	33,63 ±0,9 (2,1%)	33,50 ±1,5 (0,7%)
	i	40,96±3,9	41,6 ±4,0 (2,0%)	41,78±4,0 (2,8%)		i	31,79 ±1,5	32,16 ±1,1 (2,4%)	33,56 ±1,2 (7,6%)
kathodal	k	40,06±4,0	39,8 ±4,3 (1,1%)	41,42±4,1 (3,5%)	kathodal	k	32,34 ±1,0	32,36 ±1,6 (1,1%)	33,00 ±1,2 (3,4%)
	i	39,37±3,7	39,5 ±3,4 (0,7%)	40,15±3,6 (2,6%)		i	32,50 ±1,3	32,04 ±1,4 (0,8%)	32,11 ±1,1 (0,8%)
Stand-phase [%]		Ausgangs-messung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Stand-phase [%]		Ausgangs-messung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	k	58,47±4,1	57,27±4,2 (1,6%)	58,06±4,4 (0,04%)	sham	k	65,14 ±1,2	65,17 ±1,2 (0,1%)	66,62 ±1,2 (2,4%)
	i	59,49±4,2	57,39±4,5 (4,3%)	58,22±3,9 (1,0%)		i	67,16 ±1,2	66,36 ±0,9 (0,9%)	67,11 ±1,1 (0,2%)
anodal	k	58,98±3,5	60,34±4,0 (1,0%)	59,16±4,3 (1,2%)	anodal	k	66,75 ±1,0	66,37 ±0,9 (0,4%)	66,40 ±1,5 (0,4%)
	i	59,04±3,9	58,40±4,0 (1,3%)	58,22±4,0 (0,9%)		i	68,21 ±1,5	67,84 ±84 (0,4%)	66,44 ±1,2 (2,3%)
kathodal	k	59,94±4,0	60,21±4,3 (0,5%)	58,58±4,1 (2,2%)	kathodal	k	67,66 ±1,0	67,64 ±1,6 (0,2%)	67,02 ±1,2 (0,6%)
	i	60,63±3,7	60,55±3,4 (0,6%)	59,85±3,6 (0,7%)		i	67,50 ±1,3	67,96 ±1,4 (0,9%)	67,89 ±1,1 (0,7%)

Tabelle 4: Absolute und prozentuale Veränderungen zur Ausgangsmessung der Doppelschrittlänge, Kadenz, Schwungphase und Standphase
k=kontralateral; i=ipsilateral

3.2 Elektrophysiologie

3.2.1 MEP und CSP

Abbildung 16 zeigt die Mittelwerte der mittleren Ergebnisse der einzelnen Probanden bezüglich der Min-Max-Amplitude und des absoluten Integrals der MEP und die Mittelwerte der mittleren Ergebnisse der einzelnen Probanden bezüglich der Dauer der CSP nach tDCS präkonditionierter 1 Hz rTMS des M1. Beschrieben werden hier nur tendenzielle Veränderungen, da die statistischen Auswertungen keine Signifikanzen aufwiesen.

3.2.1.1 Min-Max-Amplitude und absolutes Integral

Bei den Parkinsonpatienten kam es nach sham und anodaler tDCS Präkonditionierung der 1 Hz rTMS zu einer verringerten Min-Max-Amplitude und einem kleineren absoluten Integral der MEP. Hierbei war der Effekt bei der sham Präkonditionierung unmittelbar nach Stimulationsende am stärksten ausgeprägt. Bei anodaler Präkonditionierung hingegen zeigte sich der deutlichste Effekt erst 30 Minuten nach Stimulationsende.

Nach kathodaler tDCS Präkonditionierung der 1 Hz rTMS kam es hingegen zu einer Erhöhung der Min-Max-Amplitude und des absoluten Integrals sowohl unmittelbar, als auch 30 Minuten nach Stimulationsende.

Bei der gesunden Kontrollgruppe erzeugte eine sham tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS unmittelbar nach der Stimulation keine Veränderung der Min-Max-Amplitude und eine Verringerung des absoluten Integrals der MEP. 30 Minuten nach der Stimulation hingegen kam es zu einer Vergrößerung der Min-Max-Amplitude und des absoluten Integrals.

Die anodale tDCS Präkonditionierung der 1 Hz rTMS verursachte sowohl unmittelbar nach, als auch 30 Minuten nach der Stimulation eine Verringerung der Min-Max-Amplitude und des absoluten Integrals der MEP.

Die Präkonditionierung der 1 Hz rTMS mittels kathodaler tDCS hingegen verursachte eine Erhöhung der Min-Max-Amplitude und des absoluten Integrals unmittelbar nach der Stimulation und eine weitere Erhöhung 30 Minuten nach Stimulationsende.

3.2.1.2 CSP-Dauer

Bei den Parkinsonpatienten kam es nach sham und anodale tDCS präkonditionierter 1 Hz rTMS unmittelbar nach der Stimulation zu einer Erhöhung der CSP-Dauer. 30 Minuten nach Stimulationsende war die Dauer der CSP hingegen kürzer als bei der Ausgangsmessung.

Nach kathodale tDCS präkonditionierter 1 Hz rTMS kam es ebenso unmittelbar nach der Stimulation zu einer Erhöhung der CSP-Dauer. 30 Minuten nach Stimulationsende verringerte

sich die CSP-Dauer wieder.

Bei der gesunden Kontrollgruppe erzeugte die mit sham und anodal tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS unmittelbar nach der Stimulation eine verlängerte Dauer der CSP. 30 Minuten nach der Stimulation war dieser Effekt gleichbleibend.

Nach mit kathodaler tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS sank die Dauer der CSP unmittelbar nach der Stimulation und weiter 30 Minuten nach der Stimulation.

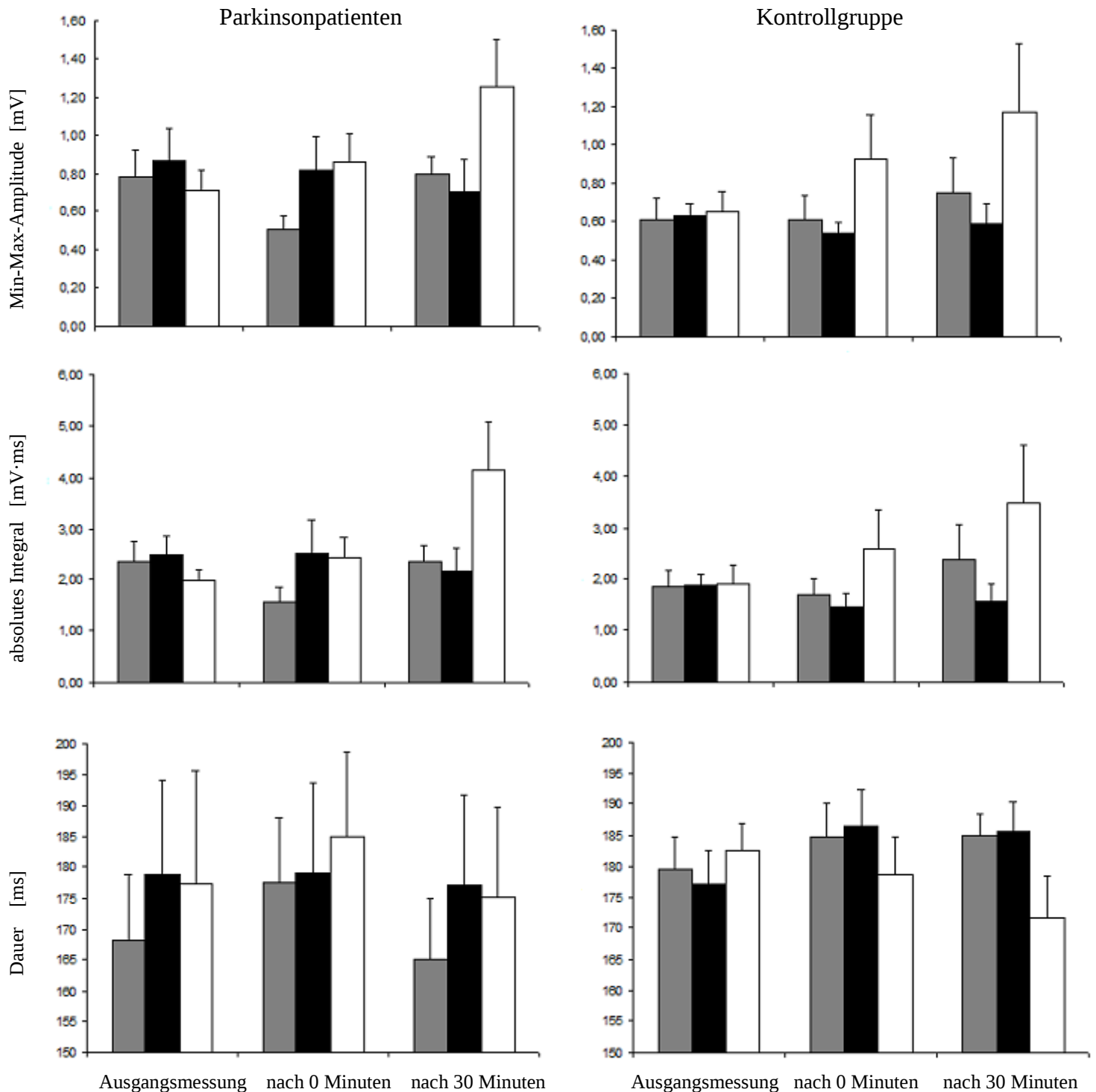


Abbildung 16: Min-Max-Amplitude und absolutes Integral der MEP und Dauer der CSP

■ sham tDCS, ■ anodal tDCS, □ kathodal tDCS

Parkinsonpatienten

Kontrollgruppe

MEP:

Min-Max Amplitude [mV]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Min-Max Amplitude [mV]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	bds	0,78±0,34	0,51±0,17 (34,6%)	0,79±0,23 (1,3%)	sham	bds	0,61 ±0,22	0,61 ±0,26 (0%)	0,75 ±0,37 (23,0%)
anodal	bds	0,87±0,42	0,82±0,42 (5,7%)	0,70±0,34 (19,5%)	anodal	bds	0,63 ±0,14	0,54 ±0,13 (13,9%)	0,59 ±0,24 (6,4%)
kathodal	bds	0,71±0,24	0,86±0,37 (21,1%)	1,25±0,60 (76,1%)	kathodal	bds	0,65 ±0,24	0,92 ±0,52 (41,5%)	1,17 ±0,80 (80%)

Absolutes Integral [mV·ms]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Absolutes Integral [mV·ms]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	bds	2,34±0,98	1,56±0,71 (33,3%)	2,33±0,84 (0,4%)	sham	bds	1,86 ±0,60	1,69 ±0,65 (9,1%)	2,38 ±1,36 (28,0%)
anodal	bds	2,47±0,96	2,52±1,60 (2,0%)	2,16±1,11 (12,6%)	anodal	bds	1,89 ±0,45	1,46 ±0,59 (22,8%)	1,56 ±0,77 (17,5%)
kathodal	bds	1,98±0,56	2,44±0,94 (23,23%)	4,12±2,31 (108,1%)	kathodal	bds	1,91 ±0,81	2,60 ±1,69 (36,1%)	3,48 ±2,51 (82,2%)

CSP:

Dauer [ms]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min	Dauer [ms]		Ausgangsmessung	Messung nach 0 min	Messung nach 30 min
sham	bds	168,21 ±25,74	177,65 ±24,96 (5,6%)	165,03 ±24,04 (1,9%)	sham	bds	179,49 ±12,66	184,66 ±13,30 (2,9%)	184,81 ±8,76 (3,0%)
anodal	bds	178,68 ±37,83	179,04 ±35,57 (0,2%)	177,20 ±35,50 (0,8%)	anodal	bds	177,20 ±13,14	186,45 ±14,45 (5,3%)	185,60 ±11,84 (4,7%)
kathodal	bds	177,21 ±45,19	184,89 ±33,63 (4,3%)	175,10 ±35,94 (1,2%)	kathodal	bds	182,61 ±10,33	178,69 ±14,78 (2,2%)	171,74 ±16,28 (6,0%)

Tabelle 5: Absolute und prozentuale Veränderungen von

MEP: Min-Max-Amplitude, absolutes Integral und CSP: Dauer

4 Diskussion

4.1. Veränderungen der Gangparameter

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der 1 Hz rTMS des M1, präkonditioniert mittels sham, anodaler oder kathodaler tDCS, auf das hypokinetische Gangbild von Patienten mit Morbus Parkinson zu zeigen. Für die aktuelle Forschung sind diese Auswirkungen von großer Bedeutung, da durch sie der derzeitige Wissensstand über kortikale Plastizität und Verhaltensänderungen durch die non-invasive Hirnstimulation erweitert werden kann.

Die Ganganalyse stellt ein valides Mittel zur objektiven Analyse von therapeutischen Effekten auf die Motorik von Parkinsonpatienten dar (**Peppe et al., 2007**). Das hypokinetische Gangbild bei PD ist besonders mit einer Reduktion der Einzelschrittlänge, der Doppelschrittlänge und der Schwungphase assoziiert. Außerdem kommt es typischerweise zu einer erhöhten Anzahl von Schritten und analog zu einer Erhöhung der Kadenz bei vorgegebener Laufgeschwindigkeit (s. 1.1.3 und 1.2.3; **Morris et al., 1994**). Ebenso ist die Standphase verlängert. Die Doppelunterstützungsphase ist beim Gehen auf dem Laufband pathologisch vermindert (s.u. und 1.2.3).

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die Präkonditionierung der 1 Hz rTMS über M1 mittels tDCS, abhängig von der Polarität, das Gangbild von Parkinsonpatienten signifikant beeinflussen kann: 1 Hz rTMS, die durch anodale tDC-Stimulation präkonditioniert wurde, führt zu einer signifikanten Verbesserung des hypokinetischen Ganges bei Morbus Parkinson, während 1 Hz rTMS, welches durch sham oder kathodale tDC-Stimulation präkonditioniert wurde, keine signifikanten Verbesserungen zeigte. So kam es bei kathodaler tDCS Präkonditionierung der 1 Hz rTMS sogar teilweise zu einer Verschlechterung des Gangbildes bei Parkinsonpatienten.

Bei den Parkinsonpatienten konnten durch mittels tDCS präkonditionierter 1 Hz rTMS über M1 die Anzahl der Schritte und die Kadenz, die Einzelschritt- und Doppelschrittlänge und die Doppelunterstützungsphase beeinflusst werden, während auf die Stand- und Schwungphase kein Einfluss ausgeübt werden konnte. Größtenteils waren alle positiven Effekte auf den hypokinetischen Gang kontralateral zur stimulierten Hemisphäre vorzufinden, teilweise traten aber auch bilaterale Verbesserungen auf. Außerdem waren die Effekte auch 30 Minuten nach Stimulationsende noch nachweisbar und je nach Stimulationsprotokoll sogar stärker ausgeprägt als unmittelbar nach der Stimulation. Das Gangbild der gesunden Kontrollgruppe konnte mit tDCS präkonditionierter 1 Hz rTMS nicht signifikant verändert werden.

Genauer betrachtet konnten wir bei den Parkinsonpatienten durch anodale tDCS-Präkonditionierung der 1 Hz rTMS über M1 eine signifikante Verringerung der Anzahl der

Schritte kontralateral und ipsilateral nachweisen, die sich 30 Minuten nach Stimulationsende noch verstärkte. Gleichmaßen kam es bei mittels anodal tDCS präkontitionierten 1 Hz rTMS sowohl unmittelbar nach der Stimulation, als auch 30 Minuten nach Stimulationsende zu einer signifikanten Reduktion der Kadenz, was bei gleichbleibender Laufbandgeschwindigkeit mit einer Reduktion der Schritte pro Minute einhergeht (**Bello et al., 2008; Morris et al., 1994**), da eine Vergrößerung der Schrittlänge stattfindet. Auch dies bedeutet eine Verbesserung des hypokinetischen Ganges. Diese signifikanten Veränderungen konnten nach sham oder kathodaler tDCS-Präkonditionierung nicht nachgewiesen werden. Des Weiteren kam es durch anodale tDCS-Präkonditionierung der 1 Hz rTMS über M1 zu einer Vergrößerung der Einzelschrittlänge, die sich 30 Minuten nach Stimulationsende kontralateral und ipsilateral signifikant auswirkte. Ebenso vergrößerte sich die Doppelschrittlänge 30 Minuten nach Stimulationsende statistisch signifikant. Diese Veränderungen des Gangbildes stellen eine deutliche Verbesserung der Hypokinese des Ganges von Parkinsonpatienten dar und konnten nach sham oder kathodaler tDCS-Präkonditionierung nicht nachgewiesen werden.

Nicht so einfach zu interpretieren sind die Ergebnisse der Doppelunterstützungsphase. Wir konnten eine signifikante Vergrößerung der Doppelunterstützungsphase sowohl unmittelbar nach, als auch 30 Minuten nach 1 Hz rTMS, die mit anodaler tDCS präkonditioniert wurde, nachweisen. Dieses Ergebnis erscheint zunächst verwunderlich, da bei Parkinsonpatienten während des freien Gehens die Doppelunterstützungsphase im Vergleich zu Gesunden pathologisch erhöht ist (**Knutsson, 1972; Morris et al., 1994**). Schlußfolgend sollte eine Verringerung der Doppelunterstützungsphase eine Verbesserung des Gangbildes bei PD darstellen. Dies bezieht sich aber wahrscheinlich nur auf das freie Gehen und nicht auf das Gehen auf dem Laufband, das eine fixe Gehgeschwindigkeit festlegt.

Wir konnten mit unseren Baselinemessungen zeigen, dass auf dem Laufband die Doppelunterstützungsphase bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Gesunden pathologisch erniedrigt ist (s. Abbildung 13 a), Seite 41).

Unsere Daten zeigen also, dass Parkinsonpatienten auf dem Laufband im Vergleich zu Gesunden eine niedrigere Doppelunterstützungsphase aufweisen. Auf dem Laufband entspräche also eine Erhöhung der Doppelunterstützungsphase einer Annäherung an das „Normale“ und damit einer Verbesserung. Wird die Gehgeschwindigkeit mit dem Laufband festgelegt, kann eine Verkürzung der Doppelunterstützungsphase nicht zustande kommen. Bei höherer Geschwindigkeit auf dem Laufband (1,5km/h) konnten wir eine Abnahme der Doppelunterstützungsphase bei Gesunden und bei Parkinsonpatienten messen. Dies stimmt mit der Literatur übereinstimmt (**Whittle, 1996**): Je schneller die Gehgeschwindigkeit, umso

kleiner die Doppelunterstützungsphase (s. Abbildung 13 b), Seite 41).

Daten zum Phänomen, der Verkürzung der Doppelunterstützungsphase bei Parkinsonpatienten auf dem Laufband und zur Erhöhung der Doppelunterstützungsphase durch anodal tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS über M1 gib es bislang in der Literatur nicht. Es werden weitere Studien benötigt, um dieses Phänomen zu bestätigen. Dennoch kann aus unseren Daten geschlossen werden, dass sich die mittels anodaler tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS positiv auf das Gangbild von Parkinsonpatienten auswirkt.

Forschungsgruppen wie **Mally et al., 1999; Lefaucheur et al., 2004 und Buhmann et al., 2004**, konnten bereits zeigen, dass alleinige, niedrig frequente 1 Hz rTMS über dem M1 oder dem prämotorischen Kortex eine Verbesserung der Gangkinematik bei Parkinsonpatienten erzeugen kann. Unsere Daten stimmen mit den bisher bekannten Effekten der niedrig frequenten rTMS auf den hypokinetischen Gang bei Parkinsonpatienten überein: Wir konnten zeigen, dass 1 Hz rTMS ohne Präkonditionierung durch tDCS (sham tDCS) eine tendenzielle Verbesserung des Gangbildes bei PD zur Folge hat. Es kam allerdings nur zu einer kurzzeitigen Verbesserung, die statistisch keine Signifikanz zeigte. So blieben auch bei **Okabe et al., 2003; Lefaucheur et al., 2004; Mally et al., 1999 und Tergau et al., 1999** die bisherigen Ergebnisse bezüglich der Effektivität der alleinigen rTMS über M1 auf die Beeinträchtigungen bei PD teilweise gering, variabel und inkonstant. Erst durch die Präkonditionierung der rTMS konnten statistisch signifikante Auswirkungen auf das Gangbild bei PD erreicht werden, was veranschaulicht, dass die tDCS präkonditionierte rTMS der alleinigen rTMS (mit sham tDCS-Präkonditionierung) eindeutig überlegen ist.

4.2 Veränderungen auf kortikaler Ebene

Um genauere Aussagen über die kortikalen Veränderungen der Neuromodulationen mittels rTMS und tDCS machen zu können, wurden motorisch evozierte Potentiale und die kortikale Innervationsstille bei den Patienten mit Morbus Parkinson und der gesunden Kontrollgruppe aufgezeichnet.

4.2.1 Interpretation der kortikalen Veränderungen mit Hilfe der MEP

Mit sham tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS erzeugte bei den Parkinsonpatienten unmittelbar nach der Stimulation eine verringerte Min-Max-Amplitude und ein kleineres Integral der MEP. 30 Minuten nach der Stimulation allerdings war dieser Effekt auf die kortikale Erregbarkeit bei den Parkinsonpatienten schon wieder abgeklungen und die Min-Max-

Amplitude sowie das Integral der MEP erreichten wieder ein ähnliches Niveau wie vor der Stimulation. Dieses Ergebnis zeigt einerseits, dass der inhibierende Effekt wahrscheinlich durch die inhibierende 1 Hz rTMS erfolgte und die Scheinstimulation mittels tDCS keine Auswirkungen hatte. Außerdem wird deutlich, dass der Effekt einer alleinigen 1 Hz rTMS sehr kurzlebig ist und daher schon nach 30 Minuten mit motorisch evozierten Potentialen nicht mehr messbar war. Trotzdem hatte diese alleinige, nur schwache intrakortikale Inhibition, wie in 4.1 beschrieben, größtenteils positive, allerdings nur tendenzielle Auswirkungen auf das Gangbild bei Patienten mit PD.

Die mit anodaler tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS erzeugte bei den Parkinsonpatienten unmittelbar nach der Stimulation eine verringerte Min-Max-Amplitude und ein nahezu unverändertes Integral der MEP. 30 Minuten nach der Stimulation setzte sich dieser Trend fort: Amplitude und nun auch das Integral der MEP verringerten sich weiter. Hieraus lässt sich ablesen, dass durch anodal tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS eine Verminderung der kortikalen Erregbarkeit stattgefunden hat. Außerdem war dieser Effekt nicht wie bei alleiniger rTMS bereits 30 Minuten nach der Stimulation erloschen. Er kam sogar 30 Minuten nach der Stimulation erst richtig zur Geltung. Die durch anodale tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS hat also eine längere Wirkdauer als die alleinige rTMS. Die durch mittels anodaler tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS erzeugte intrakortikale Inhibition hatte, wie in 4.1 beschrieben, statistisch signifikante, positive Auswirkungen auf das Gangbild bei Patienten mit Morbus Parkinson. Da die Veränderungen des Gangbildes nur bei der anodalen tDCS Präkonditionierung, nicht allerdings nach der Scheinpräkonditionierung, statistisch signifikante Ausmaße annehmen konnten, bestätigt diese Arbeit, dass der intrakortikal inhibierende Effekt der 1 Hz rTMS durch die anodale tDCS Präkonditionierung nicht nur länger, sondern auch deutlich stärker gewesen ist.

Interessant sind auch die Ergebnisse der nach kathodal tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS: Hier kam es unmittelbar nach der Stimulation sowohl zu einer Erhöhung sowohl der Min-Max-Amplitude, als auch des absoluten Integrals. Dieser Trend verstärkte sich 30 Minuten nach der Stimulation. Es zeigt sich also nach kathodaler Präkonditionierung der 1 Hz rTMS ein Effekt in genau die entgegengesetzte Richtung wie nach anodaler oder sham Präkonditionierung. Dies verdeutlicht, dass die kathodale tDCS Präkonditionierung der 1 Hz rTMS intrakortikal eine Faszilitierung erzeugt hat, die auch 30 Minuten nach der Stimulation noch mit einem weiteren Aufwärtstrend messbar war. Wird also die 1 Hz rTMS mit einer gegenteiligen Polarität präkonditioniert, ergibt sich auch ein Ausschlag der MEP in die gegenteilige Richtung. Wieder war der Effekt einer mittels kathodal tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS länger anhaltend als der Effekt einer alleinigen rTMS. Die intrakortikale

Faszilitierung durch die mittels kathodal tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS hatte, wie in 4.1 beschrieben, verschlechternde oder keine Auswirkungen auf das Gangbild bei Patienten mit Morbus Parkinson.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von **Siebner et al.** für gesunde Probanden überein. Für Parkinsonpatienten sind diese Ergebnisse neuartig und noch nicht in der Literatur beschrieben. Wir konnten mit Hilfe der motorisch evozierten Potentiale zeigen, dass besonders eine Präkonditionierung mit faszilitierender, anodaler tDCS die positiven Auswirkungen der inhibierenden 1 Hz rTMS noch verstärken kann. Es kommt also intrakortikal zu einer längeren und stärkeren Inhibition, die sich positiv auf die Gangparameter bei PD auswirkt. Dieser Mechanismus folgt der Theorie der homöostatischen Metaplastizität (s. 1.4.1): Erhöht man vor einer transkraniellen Magnetstimulation die kortikale Erregbarkeit mit einer faszilitierenden, anodalen tDCS Präkonditionierung, kommt es nach inhibierender 1 Hz rTMS zu einer stärkeren Depression.

Eine nieder frequente, inhibierende rTMS führt mit vorausgegangener kathodaler, inhibierender tDCS zu einer Faszilitierung des Kortex. Hiervon konnten die Parkinsonpatienten in unserer Studie erwartungsgemäß nicht profitieren, sondern verschlechterten sich.

Die Bradykinese bei Patienten mit Morbus Parkinson ist wahrscheinlich auf eine verminderte neurale Aktivität im supplementären motorischen Kortex zurückzuführen (s. 1.4.2; **Jahanshahi et al., 1995**). Hingegen findet sich im primären motorischen Kortex eine Überaktivität, die wahrscheinlich kompensatorisch bedingt ist (**Sabatini et al., 2000; Haslinger et al., 2001**). Diese pathologische Überaktivität des M1 kann durch anodal tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS des M1 wieder herunterreguliert werden, was eine nützliche Strategie zur Verbesserung der Bradykinese bei PD darstellt.

Das Modell der homöostatischen Metaplastizität (s. 1.4.1) ist unseren Daten zufolge auch während pathologischen Zuständen des Kortex, wie bei PD, gültig.

Bei der gesunden Kontrollgruppe kam es auf kortikaler Ebene zu einem ähnlichen Effekt wie bei den Patienten mit Morbus Parkinson:

Die mittels sham tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS verursachte unmittelbar nach der Stimulation eine Verringerung des absoluten Integrals der MEP. 30 Minuten nach der Stimulation war diese Verringerung bereits nicht mehr messbar, der Ausschlag der MEP war sogar ins Gegenteil verkehrt: Das absolute Integral und die Min-Max-Amplitude der MEP wurden größer, als sie bei der Ausgangsmessung waren. Es kam hier also unmittelbar nach der Stimulation zu einem inhibierenden Effekt auf den Kortex, der wahrscheinlich alleine

durch die inhibierende 1 Hz rTMS erfolgte, die Scheinstimulation hatte keine Auswirkungen. Diese Inhibition war allerdings, wie bei den Patienten mit Morbus Parkinson, sehr kurzlebig und bereits 30 Minuten nach der Stimulation mittels MEP nicht mehr nachweisbar. Dass nach 30 Minuten das absolute Integral und die Min-Max-Amplitude sogar größer als bei der Ausgangsmessung waren, könnte als eine Gegenregulation des Kortex innerhalb erhaltener kortikaler Plastizität gedeutet werden.

Die mittels anodaler tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS verursachte unmittelbar nach der Stimulation eine Verringerung der Min-Max-Amplitude und des absoluten Integrals der MEP. Dieser Effekt hielt auch 30 Minuten nach der Stimulation noch an. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die anodale Präkonditionierung der 1 Hz rTMS bei den Gesunden, ähnlich wie bei den Patienten mit Morbus Parkinson, zu einer Verminderung der kortikalen Erregbarkeit geführt hat, die stärker und länger andauernd war, als die nach alleiniger 1 Hz rTMS.

Die Präkonditionierung der 1 Hz rTMS mittels kathodaler tDCS hingegen verursachte, wie bei den Patienten mit Morbus Parkinson, eine Erhöhung der Min-Max-Amplitude und des absoluten Integrals unmittelbar nach der Stimulation und eine weitere Erhöhung 30 Minuten nach Stimulationsende. Eine Präkonditionierung mit einer entgegengesetzten tDCS Polarität (kathodal) verursacht also auch bei Gesunden eine gegenteilige Reaktion des Kortex: Eine Faszilitierung. Diese ist durch die Präkonditionierung der rTMS wieder länger anhaltend als eine alleinige rTMS.

Unsere Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe gehen also mit den Ergebnissen von **Siebner et al.** bei Gesunden konform: Faszilitierende, anodale tDCS mit anschließender niederfrequenter, inhibierender 1 Hz rTMS wirkt bei Gesunden auf den motorischen Kortex inhibierend und kathodale, inhibierende tDCS mit nachfolgender inhibierender 1 Hz rTMS wirkt bei Gesunden faszilitierend (**Siebner et al., 2004**).

Auf die Gangparameter hatten diese kortikalen Veränderungen der gesunden Kontrollgruppe allerdings keinen Einfluss.

4.2.2 Interpretation der kortikalen Veränderungen mit Hilfe der CSP

Mit sham und anodal tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS erzeugte bei der gesunden Kontrollgruppe unmittelbar nach der Stimulation eine verlängerte Dauer der CSP. 30 Minuten nach der Stimulation war dieser Effekt gleichbleibend erhöht. Dies zeigt, dass sowohl sham als auch anodale tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS eine längere Innervationsstille und somit eine erhöhte intrakortikale Inhibition erzeugt. Auch hier waren die Effekte der mittels anodaler tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS stärker ausgeprägt, als die einer

scheinpräkonditionierten, alleinigen 1 Hz rTMS.

Nach mit kathodaler tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS kam es zu einem gegenteiligen Effekt: Die Dauer der CSP sank unmittelbar nach der Stimulation, und reduzierte sich 30 Minuten nach der Stimulation weiter. Dies zeigt, dass mit kathodaler tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS eine Verkürzung der Innervationsstille und somit eine verminderte intrakortikale Inhibition erzeugt.

Unsere Ergebnisse gehen tendenziell konform mit den Ergebnissen der MEP: Sham und anodale Präkonditionierung der 1 Hz rTMS bewirken jeweils eine Veränderung der CSP in die gleiche Richtung, sie bewirken eine vermehrte intrakortikale Inhibition, die bei anodaler tDCS stärker ist als bei sham tDCS. Eine Präkonditionierung mit der entgegengesetzten tDCS Polarität (kathodal) verursacht eine gegenteilige Reaktion des Kortex, eine verminderte intrakortikale Inhibition. Die Veränderungen der CSP nach tDCS-Präkonditionierung einer inhibierenden rTMS sind in der Literatur bisher wenig untersucht. Der inhibierende Effekt (CSP Verlängerung) unserer sham präkonditionierten 1 Hz rTMS stimmt aber mit den Ergebnissen von **Cincotta et al., Daskalakis et al. und Lang et al.** überein, die nach alleiniger, inhibierender 1 Hz rTMS eine Verlängerung der CSP-Dauer nachweisen konnten. Entsprechend hierzu können wir nach anodal tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS ebenfalls eine CSP Verlängerung nachweisen.

Bei den Parkinsonpatienten waren die Ergebnisse der CSP aufgrund einer höheren Variabilität nicht so eindeutig wie bei den Gesunden und aufgrund der hohen Standardabweichung schwer zu interpretieren. Dies mag an einer zu geringen Anzahl untersuchter PD-Patienten gelegen haben, die gerade aufgrund ihres Krankheitsbildes eine höhere Ergebnisvariabilität haben.

4.3 Intrakortikale Konnektivität

Die verschiedenen Strukturen des Kortex funktionieren nicht wie alleinständige Inseln. Sie sind funktionell miteinander vernetzt und interagieren mit anderen Arealen (**Horwitz, 2003**). Dieses Konzept der funktionellen Konnektivität konnte mit Hilfe von PET und fMRT näher untersucht werden.

Bei Untersuchungen über die Veränderungen des Glukosestoffwechsels durch rTMS konnte mittels PET gezeigt werden, dass eine 30 minütige 1 Hz rTMS über dem linken präfrontalen Kortex, im Vergleich zur sham Stimulation, Veränderungen in Strukturen wie Hypothalamus, Mittelhirn, Cerebellum, Basalganglien, Occipital- und Temporallappen erzeugt (**Kimbrell et al., 2001**).

Paus et al. stimulierten mit TMS das frontale Augenfeld und maßen während der Stimulation die Veränderungen der kortikalen Aktivität mit Hilfe des zerebralen Blutflusses. Auch sie

konnten zeigen, dass nicht nur lokale Veränderung des Kortex unmittelbar unter der TMS-Spule gemessen werden konnten, sondern auch Veränderungen in etlichen kortikalen Regionen, die weit von dem stimulierten Abschnitt entfernt lagen (**Paus et al., 1997**). Durch die transkranielle Magnetstimulation werden also nicht nur fokale Einzelareale beeinflusst, sondern die Impulse werden über kortikale und subkortikale Bahnen weitergeleitet und beeinflussen auch funktionell verbundenen Strukturen. Dies könnte erklären, warum eine rTMS des M1 Handareals in unserer Studie einen Effekt auf das Beinareal und somit auf die Gangmotorik hatte.

Wassermann et al. konnten zeigen, dass rTMS nicht nur Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit der stimulierten Hemisphäre hervorrufen kann, sondern dass durch rTMS auch die Erregbarkeit der nicht stimulierten Hemisphäre beeinflusst wird (s. 1.3.1). Auch **Nowak et al.** konnten zeigen, dass sich nach 20-sekündiger rTMS die Griffkraft sowohl kontralateral, als auch ipsilateral zur stimulierten Körperhälfte erhöhte. Dies bestätigt einen transkallosalen Transfer von Informationen zwischen den beiden Hemisphären des Kortex (**Nowak et al., 2005**). Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Ergebnissen überein: Auch wir konnten signifikante Veränderungen der nicht stimulierten Körperseite nach mittels tDCS präkonditionierter rTMS nachweisen.

4.4 Kortikale Erregbarkeit vor und während nicht-invasiver Hirnstimulation

4.4.1 tDCS-Präkonditionierung zur Senkung der intrakortikalen Variabilität bei PD

PD ist sowohl mit inhibitorischen, als auch faszilitatorischen kortikalen Veränderungen assoziiert, die zu einer fehlerhaften Aktivierung und Deaktivierung des motorischen Kortex führen (s. 1.1.2). Niedrig frequente 1 Hz rTMS über M1 kann verminderte kortikale Erregbarkeit anheben und somit motorische Funktionen bei PD verbessern (**Lefaucheur et al., 2004**). Allerdings sind die positiven Auswirkungen der alleinigen 1 Hz rTMS klinisch teilweise sehr variabel, nur tendenziell oder gar nicht vorhanden (**Okabe et al., 2003; Lefaucheur et al., 2004; Mally et al., 1999; Tergau et al., 1999**).

Die Veränderungen der kortikalen Plastizität, die durch 1 Hz rTMS hervorgerufen werden können, hängen stark von dem Status der intrakortikalen Erregbarkeit des stimulierten M1 vor und während einer nicht-invasiven Hirnstimulation ab (**Bienenstock et al., 1982; Siebner et al., 2004**). Der Status der kortikospinalen Erregbarkeit kann sowohl von intrinsischen Faktoren, wie dem genetischen Status oder der Geschwindigkeit der Krankheitsprogression, aber auch von extrinsischen Faktoren, wie zum Beispiel der L-Dopa Depletion, abhängig sein.

Diese inter-individuelle Variabilität der kortikospinalen Erregbarkeit bei PD spielt bei den unterschiedlichen Effekten der 1 Hz rTMS auf den M1 sicherlich eine große Rolle.

Basierend auf den kürzlich erschienenen Forschungsergebnissen von **Siebner et al.**, entstand der Gedanke, die krankheitsimmanente Variabilität der kortikalen Erregbarkeit bei PD durch die Präkonditionierung der 1 Hz rTMS mit tDCS zu reduzieren und so erst das wahre Potential der transkraniellen Magnetstimulation zum Ausdruck zu bringen (s. 1.4.1).

Da wir zeigen konnten, dass die Präkonditionierung der 1 Hz rTMS mittels anodaler tDCS der alleinigen (sham) 1 Hz rTMS eindeutig überlegen war, vermuten wir, dass die Präkonditionierung mittels anodaler tDCS auch zu einer Reduktion der krankheitsimmanenten, inter-individuellen Variabilität der kortikospinalen Erregbarkeit geführt hat und dass so die Effektivität der 1 Hz rTMS erheblich unterstützt werden konnte.

4.4.2 dopaminerger Status während der rTMS

Da die kortikale Erregbarkeit vor und während einer transkraniellen magnetischen Stimulation einen so großen Einfluss auf ihre Wirksamkeit hat, spielt hier nicht nur das Bienenstock-Cooper-Munro-Modell eine Rolle (s. 1.4.1 und 4.4.1), sondern auch der dopaminerge Zustand. Es ist also für die Modulierbarkeit des M1 von Bedeutung, ob sich ein Parkinsonpatient unter L-Dopamedikation (also im ON) oder nicht (in sogenannten OFF) befindet. So kann der Effekt einer rTMS erheblich beeinflusst werden. **Buhmann et al.** konnten durch einen Vergleich von Parkinsonpatienten und Gesunden zeigen, dass die intrakortikale Erregbarkeit bei unbehandelten Parkinsonpatienten abnormal erhöht ist und durch prämotorische 1 Hz rTMS wieder erniedrigt werden konnte. Diese pathologisch gesteigerte Erregbarkeit bei PD konnte auch durch eine Einzeldosis L-Dopa normalisiert werden. Dies lässt schlussfolgern, dass die abnormale kortikale Erregbarkeit des M1 dopaminerger Verarmung der Parkinsonpatienten zugeschrieben werden kann.

Außerdem konnten **Bäumer et al.** zeigen, dass hoch frequente 5 Hz rTMS des prämotorischen Kortex nur eine Erhöhung von motorisch evozierten Potentialen der kontralateralen Handmuskeln erzeugen konnte, wenn die Patienten unter L-Dopa Wirkung standen (**Bäumer et al., 2007**). Ebenso führte bei **Mir et al.** eine 5 Hz rTMS bei PD nur im ON, nicht aber im OFF, zu einer Faszilitierung motorisch evozierter Potentiale (**Mir et al., 2005**). rTMS ist also in einem dopaminergen Zustand effektiver (**Strafella et al., 2003**). Auch die Mehrheit anderer Forschungsgruppen, die mittels rTMS über M1 Verbesserungen der Motorik bei Parkinsonpatienten nachweisen konnten, führten ihre Untersuchungen im dopaminergen ON durch (**Okabe et al., 2003; Mally und Stone, 1999**). Diese höhere Effektivität der rTMS bei PD-Patienten mit dopaminerger Therapie inspirierte uns, die Studie

ebenfalls an Parkinsonpatienten im ON durchzuführen.

Dennoch sind Details über die Effekte dopaminerger Medikation auf die kortikale Erregbarkeit und ihre Interaktion mit nicht-invasiver Hirnstimulation, wie hier der rTMS und tDCS, noch lange nicht vollständig verstanden. Es sollte also in Zukunft daran gearbeitet werden, die Effekte von mittels tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS des M1 auf Parkinsonpatienten im dopaminergen ON und OFF genauer zu erforschen.

4.5 L-Dopa Langzeittherapie

Besonders nach hohen L-Dopa Dosen und langer Therapiezeit können bei PD-Patienten Wirkfluktuationen und Dyskinesien auftreten (s.1.1.4; **Schrag und Quinn, 2000**). Es werden zwei Arten der L-Dopawirkfluktuationen unterschieden: Vorhersehbare Fluktuationen, die in direktem Zusammenhang mit der L-Dopaeinnahme stehen (End of dose Akinesien, Peak dose Hyperkinesien) und unvorhersehbare Fluktuationen ohne Beziehung zum L-Dopa Einnahmezeitpunkt (On-Off Phänomene, Freezing-Symptome). Diese Phänomene erschweren die Durchführung aller Studien mit Parkinsonpatienten, da plötzlich auftretende Fluktuationen unweigerlich alle Ergebnisse verfälschen würden. So könnten z.B. positive Effekte einer Stimulation durch ein Off-Phänomen sofort zu Nichte gemacht werden. Aber auch umgekehrt könnte der Misserfolg einer Intervention durch ein plötzliches On-Phänomen überspielt werden. Daher war es uns besonders wichtig, mögliche L-Dopafluktuationen bei den PD-Patienten auszuschließen. Folgende Maßnahmen wurden ergriffen: Alle Untersuchungen fanden ausschließlich bei bestmöglicher Beweglichkeit im ON statt. Die Parkinsonpatienten nahmen genau eine halbe Stunde vor Untersuchungsbeginn ihre Parkinsonmedikation, so dass der maximale Wirkspiegel gerade zu Beginn der Messungen erreicht war. Anamnestisch wurde bei allen Patienten eine Wirkdauer des L-Dopa von mehr als 4 Stunden sichergestellt und alle Untersuchungen wurden weit vor Abfall des Wirkspiegels (< 2,5 Std.) beendet. Außerdem wurde der vierte Teil des UPDRS bei allen PD-Patienten durchgeführt, der dem Ausschluss von Dyskinesien dient (s.2.2.1). Bei keinem der Teilnehmer konnte so zu irgendeinem Zeitpunkt mit diesen Methoden Dyskinesien festgestellt werden. Trotzdem bleibt ein Restrisiko von Dyskinesien und Wirkfluktuationen als krankheitsimmanentes Problem bei allen Studien, die sich mit der Motorik von PD-Patienten befassen, bestehen.

4.6 Das Laufband

4.6.1 Ganganalyse auf dem Laufband

Alle Untersuchungen zur Ganganalyse wurden für diese Studie auf einem Laufband

durchgeführt. Uns erschien diese Methode als sinnvoll, da wir einen kontinuierlichen Bewegungsablauf erzielen wollten und dafür ein längeres Gehen ohne Unterbrechungen nötig ist. Dies ist gerade bei Patienten mit Morbus Parkinson von Nöten, da hier oft eine Starthemmung und Störung beim Wenden in eine andere Richtung besteht (s. 1.1.3). In anderen Studien, in denen kein Laufband als Untersuchungsmittel ausgewählt wurde, wurde der Gangzyklus der Probanden auf einer definierten Strecke aufgezeichnet. Am Ende dieser Strecke musste das Gehen durch die so anfallende Wendung immer wieder unterbrochen werden (**Knutsson, 1972**). Durch die kontinuierliche Aufzeichnung auf dem Laufband konnten wir bei der Datenauswertung eine artefaktfreie Gehstrecke zur Analyse heranziehen. Unterscheidet sich aber nun das Gehen auf einem Laufband von dem auf der Ebene? Zur Beantwortung dieser Frage sind bereits Vergleiche zwischen dem Gehen auf festem Grund und dem auf einem Laufband herangezogen worden. **Riley et al.** konnten zeigen, dass zwar minimale kinematische und kinetische Unterschiede zwischen diesen beiden Verfahren bestehen, dass diese aber nicht über den Bereich einer normalen Variabilität hinausgehen. Sowohl qualitativ als auch quantitativ sei das Laufen auf einem Laufband dem auf festem Grund sehr ähnlich. Sie kamen zu dem Schluss, dass das Laufband ein valides Mittel zur Ganganalyse darstellt (**Riley et al., 2006**).

Trotzdem zeigen unsere Ergebnisse bezüglich der Doppelunterstützungsphase, dass scheinbar doch größere Unterschiede zwischen dem freien Gehen und dem Laufbandgehen bestehen als bisher angenommen. Während beim freien Gehen der hypokinetische Gang von Parkinsonpatienten durch eine Erhöhung der Doppelunterstützungsphase gekennzeichnet ist, konnten wir feststellen, dass beim Gehen auf dem Laufband eine verringerte Doppelunterstützungsphase im Vergleich zu Gesunden besteht (s.4.1). Dieses Phänomen könnte an der vorgegebenen Gehgeschwindigkeit durch das Laufband liegen.

Es bleibt also noch fraglich, in wieweit man vom Laufbandgehen direkte Rückschlüsse auf das freie Gehen ziehen kann, da die einzelnen Parameter scheinbar verändert sind. Unsere Daten konnten zeigen, dass es nach anodal tDC-Stimulation präkonditionierte 1 Hz rTMS zu einer signifikanten Verbesserung des hypokinetischen Ganges bei Morbus Parkinson auf dem Laufband führt. Man kann nur vermuten, dass diese positiven Veränderungen auch beim freien Gehen bestehen bleiben. Dies wäre mit nachfolgenden Studien zu belegen.

Alternativ könnten in Zukunft zur Ganganalyse Systeme verwendet werden, bei denen die Messaufnehmer auf mobilen Wagen befestigt werden, die entlang von Schienen dem Probanden beim Gehen folgen können. So vergrößert sich der Messbereich, was eine kontinuierlichere Messung ermöglichen würde.

4.6.2 Das Laufband, ein externer Taktgeber?

Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass äußere Taktgeber einen Einfluss auf das Gangbild von Patienten mit Morbus Parkinson haben können: So wurde bereits gezeigt, dass Streifen, die auf den Boden geklebt wurden, als visuelle Taktgeber fungieren können, wenn den PD-Patienten gesagt wurde, dass sie bei jedem Schritt auf einen dieser Streifen treten sollen (**Azulay et al., 2006**). Ebenso kann das Gangbild von Parkinsonpatienten durch auditorische Taktgeber, zum Beispiel durch die Nutzung eines Metronoms, verbessert werden (**Thaut et al., 1996**). Parkinsonpatienten zeigen also in ihren Bewegungen weniger Pathogenität, wenn diese als Antwort auf ein externes Signal erfolgen. Plant aber ein PD-Patient eigenständig eine bestimmte Bewegung ausführen, zeigen sich vermehrt Abnormitäten. Werden Bewegungen eigenständig geplant, sind innerhalb des Kortex vermehrt supplementäre motorische Areale aktiviert. Diese sind bei Patienten mit Morbus Parkinson besonders beeinträchtigt, was erklärt warum eine eigenständig geplante Bewegung schwer umzusetzen ist. Folgt eine Bewegung hingegen auf einen äußeren Reiz, werden vermehrt dorsolaterale präfrontale Areale einbezogen. Diese sind durch die Parkinsonkrankheit nicht sehr stark beeinträchtigt, da sie weniger Input aus den Basalganglien beziehen. Demzufolge fällt es PD-Patienten leichter, eine Bewegung auf einen externen Reiz hin auszuführen (**Marsden, 1989; Roland et al., 1980**).

Nun stellt sich die Frage, ob ein Laufband auch als externer Reiz fungieren kann. Hierzu gibt es Untersuchungen von **Frenkel-Toledo et al.**, die den Einfluss des Laufbandgehens auf die pathologische Variabilität des Gangbildes bei PD untersuchten. Sie konnten zeigen, dass auf einem Laufband sowohl die Variabilität der Dauer eines Doppelschritts, als auch die Variabilität der Dauer der Schwungphase bei Parkinsonpatienten und Gesunden reduziert werden kann. Dies lässt schlussfolgern, dass Patienten mit Morbus Parkinson auf einem Laufband mit weniger pathologischer Gangvariabilität und einen stabileren Gangbild laufen. Man kann also ableiten, dass ein Laufband als externer Taktgeber fungiert und rhythmischeres, stabileres Gehen ermöglicht.

Da unsere Untersuchungen auf einem Laufband stattgefunden haben, ist nun zu fragen, inwiefern das Laufband als externer Taktgeber auf unsere Ergebnisse Einfluss genommen haben könnte: All unsere signifikanten Verbesserungen des Gangbildes bei Parkinsonpatienten wurden bei einer Gehgeschwindigkeit von 0,5 km/h auf dem Laufband gemessen. Bei schnelleren Geschwindigkeiten (1 km/h und 1,5 km/h) konnten wir keine signifikanten Verbesserungen des Ganges feststellen. Man könnte also vermuten, dass das Laufband, besonders bei schnelleren Gehgeschwindigkeiten ab 1 km/h stark taktgebend wirkt. Da so bereits auf das Gangbild der PD-Patienten Einfluss genommen wird, ist es

möglicherweise besonders schwierig, zusätzlich noch mittels nicht-invasiver Hirnstimulation den Gang zu verändern. Bei geringerer Gehgeschwindigkeit hingegen findet wahrscheinlich weniger externe Taktgebung durch das Laufband statt, sodass die Effekte der Neuromodulation hier zur Geltung kommen konnten.

Da bei dieser Studie alle Untersuchungen auf dem Laufband stattgefunden haben, wurde, falls das Laufband als Taktgeber Einfluss genommen hat, der Gang aller Probanden zu allen Untersuchungszeitpunkten (Ausgangsmessungen, Messungen unmittelbar nach der Stimulation und Messungen 30 Minuten nach Stimulationsende) und bei allen verwendeten Stimulationsprotokollen (sham, anodal, kathodal tDCS) gleichermaßen beeinflusst. Es ist also davon auszugehen, dass sich ein solcher Effekt nivelliert. Es könnte allenfalls die Beeinflussbarkeit des Ganges durch die Taktgebung erschwert worden sein, sodass es eventuell noch deutlichere Effekt der nicht-invasiven Hirnstimulation auf das Gangbild während des freien Gehens gegeben hätte. Dies gilt es, in nachfolgenden Studien weiter zu untersuchen.

Um einen weiteren Einfluss durch externe Taktgebung auch bei unserer Studie möglichst gering zu halten, haben wir darauf geachtet, dass die Gummimatte des Laufbandes eine einheitliche Farbe hat, um eine visuelle Taktgebung durch Bodenmarkierungen zu vermeiden. Außerdem wurde darauf geachtet, dass das Laufband einen möglichst leisen Motor hat und die einzelnen Schritte der Probanden nicht zu hören waren. So wurde eine auditorische Taktgebung vermieden.

5. Schlussfolgerungen und Perspektiven für die Zukunft

Mit dieser Arbeit sollte gezeigt werden, wie sich die Präkonditionierung einer 1 Hz rTMS mit sham, anodaler und kathodaler tDCS, auf das Gangbild von Patienten mit Morbus Parkinson auswirkt. Die Effekte einer rTMS in Kombination mit tDCS war bisher bei PD nicht erforscht. Es war lediglich von **Siebner et al.** und **Lang et al.** bei Gesunden untersucht worden, dass der 1 Hz rTMS vorausgehende tDCS das Erregbarkeitsniveau des Kortex beeinflussen kann und somit eine länger anhaltende und stärkere Neuromodulation erzeugt werden kann, als bei alleiniger rTMS (s. 1.4).

Wir konnten zeigen, dass eine mittels tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS der Bradykinese bei PD im ON entgegenwirken kann und das hypokinetische Gangbild bei PD zu verbessert vermag.

Wir erreichten einen positiven Effekt auf das Gangbild bei PD, wenn die 1 Hz rTMS mittels anodaler, faszilitierender tDCS präkonditioniert wurde. Bei kathodaler, inhibitorischer tDCS-

Präkonditionierung der 1 Hz rTMS hingegen erreichten wir diesen positiven Effekt nicht. Wir konnten zeigen, dass mittels anodaler tDCS präkonditionierte 1 Hz rTMS der sham oder kathodal präkonditionierten rTMS überlegen ist. Durch anodale tDCS-Präkonditionierung der 1 Hz rTMS konnte eine signifikante Verringerung der Anzahl der Schritte und der Kadenz, Vergrößerung der Einzel- und Doppelschrittlänge und eine verlängerte Doppelunterstützungsphase erreicht werden. Diese signifikanten Veränderungen des Gangbildes stellen deutliche Verbesserung der Hypokinese des Ganges von Parkinsonpatienten dar. Diese Effekte waren bei mittels tDCS präkonditionierter 1 Hz rTMS länger andauernd und stärker, als mit alleiniger 1 Hz rTMS. Dies konnten wir durch den Vergleich mit einer tDCS-Scheinpräkonditionierung der 1 Hz rTMS verdeutlichen: Hier erreichten wir nur geringe, tendenzielle Verbesserungen der Bradykinese und damit des Gangbildes bei PD. Da die Störung des Gangbildes die alltägliche Mobilität der Parkinsonpatienten erheblich einschränkt (**Herman et al., 2009**), ist die von uns erreichte signifikante Verbesserung der Gangparameter von großer Bedeutung für das alltägliche Leben bei PD. Auch für die therapeutische Anwendung der nicht-invasiven Neuromodulation sind diese Ergebnisse von großer Relevanz, da eine dopaminerge Therapie den hypokinetischen Gang bei PD nur unzureichend beeinflusst (**Sethi, 2008**).

Allerdings bleiben ein paar Ungewissheiten bestehen. So gilt es in nachfolgenden Studien genauer aufzuklären, in wiefern sich das freie Gehen vom Laufbandgehen unterscheidet. Spezielle Aufmerksamkeit sollte hierbei auch der Problematik der pathologisch erniedrigten Doppelunterstützungsphase gewidmet werden.

Da die nachgewiesenen Verbesserungen des hypokinetischen Gangbildes bei PD durch die tDCS Präkonditionierung der 1 Hz rTMS auf einem Laufband gemessen wurden, könnte man in Zukunft die gleichen neuromodulativen Untersuchungen zusätzlich für das freie Gehen durchführen. So könnte man nützliche Vergleiche zum Gehen auf dem Laufband ziehen und zeigen, ob Rückschlüsse vom Laufbandgehen auf das freie Gehen möglich sind.

Außerdem bleiben die Effekte der dopaminergen Medikation auf die kortikale Erregbarkeit und ihre Interaktion mit nicht-invasiver Hirnstimulation unvollständig verstanden. Auch hier könnten nachfolgende Studien über die Auswirkungen der mittels tDCS präkonditionierten 1 Hz rTMS des M1 bei PD im dopaminergen ON und OFF zum näheren Verständnis beitragen. Ebenso gilt es, die Auswirkungen der nicht-invasiven Hirnstimulation auf die kortikale Erregbarkeit bei PD weiter zu untersuchen (s. 4.2.2).

Zusammenfassend zeigte sich die Präkonditionierung der rTMS mittels tDCS als sichere Methode zur Neuromodulation bei PD und überzeugte durch ihre Effektivität auf das hypokinetische Gangbild bei Patienten mit Morbus Parkinson.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381.
- 2) Azulay JP, Mesure S, Blin O. Influence of visual cues on gait in Parkinson's disease: Contribution to attention or sensory dependence? *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 248: 192-195.
- 3) Barker A, Freeston I, Jalinous R, Jarrat J. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: An introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurg* 1987; 20: 100-109.
- 4) Barker A, Jalinous R, Freeston I. Non-invasive stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; ii: 1006-1007.
- 5) Bäumer T, Pramstaller PP, Siebner HR, Schippling S, Hagenah J, Peller M, Gerloff C, Klein C, Münchau A. Sensorimotor integration is abnormal in asymptomatic Parkinson mutation carriers: a TMS study. *Neurology* 2007; 69: 1976-1981.
- 6) Bear MF. Bidirectional synaptic plasticity: From theory to reality. *Philos Trans R Soc Lond B* 2003; 358: 649-655.
- 7) Bello O, Sanchez JA, Fernandez-del-Olmo M. Treadmill walking in Parkinson's disease patients: adaptation and generalization effect. *Mov Disord* 2008; Vol. 9, Issue 9: 1243-1249.
- 8) Berardelli A, Inghilleri M, Gilio F, Romeo S, Pedace F, Currà A, Manfredi M. Effects of repetitive cortical stimulation on the silent period evoked by magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 125: 82-86.
- 9) Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for development of neuron selectivity: Orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 1982; 2: 32-48.
- 10) Bindman LJ, Lippoldand OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after- effects. *J Physiol* 1964; 172: 369-382.
- 11) Blin O, Ferrandez AM, Serratrice G. Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length. *J Neurol Sci* 1990; 98 (1): 91-7.
- 12) Brooks DJ, Samuel M. The effects of surgical treatment of Parkinson's disease on brain function: PET findings. *Neurology* 2000; 55: S52-S59.
- 13) Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, Hidding U, Demiralay C, Hinkelmann K, Weiler C, Siebner HR, Münchau A. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 2732-2246.
- 14) 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 (9): 1449-56.
- 15) Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403.
- 16) Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation: Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 1999; 128: 539-542.
- 17) Cincotta M, Giovannelli F, Borgheresi A, Balestrieri F, Zaccara G, Inghilleri M, Berardelli A. Modulatory effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the ipsilateral silent period. *Exp Brain Res* 2006; 171: 490-496.
- 18) Dafotakis M, Fink GR, Allert N, Nowak DA. The impact of subthalamic deep brain stimulation on bradykinesia of proximal and distal upper limb muscles in Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255: 429-437.

- 19) Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res* 2006; 174: 403-412.
- 20) Delank HW, Gehlen W. Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2006; 24: 222-225.
- 21) Eberhart HD, Inman VT, Saunders JB, Levens AS, Bresler B, McCowan TD. Fundamental Studies on Human Locomotion and Other Information Relating to Design of Artificial Limbs. Berkeley: University of California; 1947.
- 22) Ebersbach G, Sojer M, Valldeoriola F, Wissel J, Müller J, Tolosa E, Poewe W. Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *Brain* 1999; 122: 1349-1355.
- 23) Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009; 24: 357-363.
- 24) Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. Recent developments in Parkinson's disease, Vol. 2, Florham Park (NJ): McMillan Healthcare Information; 1987, p. 153-163; 293-304.
- 25) Fahn S, Jankovic J. Principles and Practice of movement disorders. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone Elsevier; 2007: 65-84.
- 26) Faraday, M. Effects on the production of electricity from magnetism. In: Williams LP (Hrsg.) New York: Chapman & Hall; 1965: 531.
- 27) Fierro B, Piazza A, Brighina F, La Bua V, Buffa D, Oliveri M. Modulation of intracortical inhibition induced by low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2001; 138: 452-457.
- 28) Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1136-1141.
- 29) Fohlstien MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician). *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- 30) Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, Silva MT, Barbosa ER, Nitsche MA, Pascual-Leone A. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21:1693-1702.
- 31) Frenkel-Toledo S, Giladi N, Peretz C, Herman T, Gruendlinger L, Hausdorff JM. Treadmill walking as an external pacemaker to improve gait rhythm and stability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1109-1114.
- 32) Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Archiv der Anatomie, Physiologie und medizinischen Wissenschaften* 1870; 37: 300-332.
- 33) Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81 (4): 257-62.
- 34) Gerfen CR. Indirect-pathway neurons lose their spines in Parkinson disease. *Nature Neuroscience* 2006; Vol. 9, Nr. 2: 157- 158.
- 35) Gerlach M, Reichmann H, Riederer P. Die Parkinson Krankheit - Grundlagen, Klinik, Therapie. Wien, New York: Springer-Verlag; 2007: 63ff.
- 36) Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM. Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 1999; 52: 768-770.
- 37) Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C. Freezing of gait in PD: Prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712-1721.

- 38) Hallett M, Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 1980; 103: 301-314.
- 39) Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 2001; 124: 558-570.
- 40) Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait Variability and Fall Risk in Community-Living Older Adults: A 1-Year Prospective Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1050-1056.
- 41) Herman T, Giladi N, Hausdorff M. Treadmill training for the treatment of gait disturbances in people with Parkinson's disease: a mini-review. *J Neural Transm* 2009; 116: 307-318.
- 42) Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
- 43) Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity. *Neuro Image* 2003; 19: 466-470.
- 44) Huang YY, Colino A, Selig DK, Malenka RC. The Influence of Prior Synaptic Activity on the Induction of Long-Term Potentiation. *Science* 1992; 255: 730-733.
- 45) Huges AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.
- 46) Ikeguchi M, Touge T, Nishiyama Y, Takeuchi H, Kuriyama S, Ohkawa M. Effects of successive repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performances and brain perfusion in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 209: 41- 46.
- 47) Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *Journal of Physiology* 1993; 466: 521-534.
- 48) Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005; 64: 872-875.
- 49) Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming Stimulation Enhances the Depression Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulations. *The Journal of Neuroscience* 2003; 23(24): 10867-10872.
- 50) Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 1995; 118: 913-933.
- 51) Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002; 58: 19-32a.
- 52) Jankovic J. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E (eds) *Parkinson's disease and Movement Disorders*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002: 116-151b.
- 53) Jankovic J, Tolosa E (eds) *Parkinson's disease and Movement Disorders*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002
- 54) Jankovic J, Aguilar LG. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008; 4 (4): 743-757.
- 55) Jaspers, HH. The 10/20 international electrode system. *EEG and Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371-375.
- 56) Kaelin-Lang A. Motorisch evozierte Potentiale – Eine Einführung. In: Siebner HR, Ziemann U. *Das TMS Buch: Transkranielle Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007: 59-61

- 57) Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2003; 10: 567-572.
- 58) Kimbrell TA, Dunn RT, George MS, Danielson AL, Willis MW, Repella JD, Benson BE, Herscovitch P, Post RM, Wassermann EM. Left prefrontal-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2002; 115: 101-113.
- 59) Kirkwood A, Rioult MG, Bear MF. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 1996; 381: 526-528.
- 60) Knutsson E. An analysis of Parkinsonian gait. *Brain* 1972; 95: 475-486.
- 61) Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 141-147.
- 62) Lang N, Harms J, Weyh T, Lemon RN, Paulus W, Rothwell JC, Siebner HR. Stimulus intensity and coil characteristics influence the efficacy of rTMS to suppress cortical excitability. *Clin Neurophysiol* 2006; Vol. 117, Issue 10: 2292-2301.
- 63) Lang N, Siebner HR, Diana E, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC. Preconditioning with Transcranial Direct Current Stimulation Sensitizes the Motor Cortex to Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation and Controls the Direction of After-Effects. *Biol. Psychiatry* 2004; 56:634-639.
- 64) Lee CS, Schulzer M, de la Fuente-Fernández R, Mak E, Kuramoto L, Sossi V, Ruth TJ, Calne DB, Stoessl AJ. Lack of Regional Selectivity During the Progression of Parkinson disease: Implications of Pathogenesis. *Arch Neurol* 2004; 61:1920-1925.
- 65) Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 244-253.
- 66) Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Lefaucheur IM, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2530-2541.
- 67) Mally J, Farkas R, Tóthfalusi L, Stone TW. Long-term follow-up study with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Parkinson's disease. *Brain* 2004; 64: 259-263.
- 68) Mally J, Stone TW. Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1999; 162: 179-184.
- 69) Marsden CD. Slowness of movements in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1989; 4 (S1): 26-37.
- 70) Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.
- 71) Mink JW. Organization of the basal ganglia. In: Jankovic J, Tolosa E (eds) *Parkinson's disease and Movement Disorders. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins*; 2007: 1-6.
- 72) Mir P, Matsunaga K, Gilio F, Quinn NP, Siebner HR, Rothwell JC. Dopaminergic drugs restore facilitatory pre-motor interactions in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64 (11): 1906-1912.
- 73) Modugno N, Curra A, Conte A, Inghilleri M, Fofi L, Agostino R, Manfredi M, Berardelli A. Depressed intracortical inhibition after long trains of subthreshold repetitive magnetic stimuli at low frequency. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2416-2422.
- 74) Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 1169-1181.

- 75) Murray MP. Gait as a total pattern of movement. *Am J Phys Med* 1967; 46 (1): 290-333.
- 76) Muybridge E. The human figure of motion. *Mineola, NY: Dover Publ Inc* 2000.
- 77) Müller T. Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson. *Bremen: Uni-Med Verlag*; 2002:37-43.
- 78) Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Natal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2220-2222.
- 79) Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527.3: 633-639.
- 80) Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899-1901.
- 81) Nowak DA, Hoffmann U, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Letters to the Editor / Clinical Neurophysiology* 2006; 117: 1630–1635.
- 82) Nowak DA, Voss M, Huang Y-Z, Wolpert DM, Rothwell JC. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand area of the primary motor cortex disturbs predictive grip force scaling. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 2392-2396.
- 83) Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I; Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group. 0,2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 382-388.
- 84) Olanow CW, Tatton WG. Etiology and Pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999; 22: 123-44.
- 85) 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): 1076-82.
- 86) Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *London*; 1817.
- 87) Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858.
- 88) Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC (eds) *Movement disorders: Neurologic Principles & Practice. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.*; 2004; 14: 233-237.
- 89) Paulus W, Siebner HR. Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien. In: Siebner HR, Ziemann U. *Das TMS Buch: Transkranielle Magnetstimulation. Heidelberg: Springer Medizin Verlag*; 2007: 47-56.
- 90) Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial Magnetic Stimulation during Positron Emission Tomography: A New Method for Studying Connectivity of the Human Cerebral Cortex. *J Neurosci* 1997; 17 (9): 3178-3184.
- 91) Peppe A, Chiavalon C, Pasqualetti P, Crovato D, Caltagirone C. Does gait analysis quantify motor rehabilitation efficacy in Parkinson's disease patients? *Gait & Posture* 2007; 26: 452–462.
- 92) Perry J. Ganganalyse: Norm und Pathologie des Gehens. *München, Jena: Urban & Fischer Verlag* 2003; 1-8 und 271ff.
- 93) Poeck K, Hacke W. Neurologie. *Aachen, Heidelberg: Springer-Verlag*; 2001: 517-519
- 94) Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253: (Suppl 7) VII/2–VII/6.
- 95) Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 589-595.

- 96) Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi 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.
- 97) Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potentials changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965; 28: 166-185.
- 98) Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Celsis P, Montastruc JL, Marc-Vergnes JP, Rascol A. Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. *Arch Neurol* 1992; 49 (2): 144-8.
- 99) Riley PO, Paolini G, Croce UD, Paylo KW, Kerrigan DC. A kinematic and kinetic comparison of overground and treadmill walking in healthy subjects. *Gait & Posture* 2007; 26: 17-24.
- 100) Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-2249.
- 101) Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 1980; 43 (1): 118-136.
- 102) Romeo S, Gilio F, Pedace F, Ozkaynak S, Inghilleri M, Manfredi M, Berardelli A. Changes in the cortical silent period after repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas. *Exp Brain Res* 2000; 135: 504-510.
- 103) Rosenkranz K, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Diminution of training-induced transient motor cortex plasticity by weak transcranial direct current stimulation in the human. *Neuroscience Letters* 2000; 296: 61-63.
- 104) Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH. 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(2): 79-92.
- 105) Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 97-103.
- 106) Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000; 123: 394-403.
- 107) Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, Brooks DJ. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 1997; 120: 963-976.
- 108) Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: A community-based study. *Brain* 2000; 123: 2297-2305.
- 109) Sethi K. Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23 (3): 521-533.
- 110) Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H. Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248: Suppl 3: III/48 – III/52.

- 111) Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 3379-2285.
- 112) 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. *Neuroscience Letters* 2000; 284: 147-150.
- 113) Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000; 178:91-94.
- 114) Siebner HR, Ziemann U. Das TMS-Buch. *Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.*
- 115) Sparing R. Der Einfluß der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) auf die Benennlatenz. *Techn Hochsch Aachen, Diss; 2001.*
- 116) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-840.
- 117) Steinmetz H, Fürst G, Meyer BU. Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 72 (6): 499-506.
- 118) Stern MB. Dopamine Agonists Modify the Course of Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1969-1971.
- 119) Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003; 126 (12): 2609-2615.
- 120) Tergau F, Wassermann EM, Paulus W, Ziemann U. Lack of clinical improvement in patients with Parkinson's disease after low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 281-288.
- 121) Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic Auditory Stimulation in Gait Training for Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord* 1996; Vol. 11, No. 2: 193-200.
- 122) Tolosa E, Katzenschlager K. Pharmacological Management of Parkinson's Disease. In: Jankovic J, Tolosa E (eds) Parkinson's disease and Movement Disorders. *Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 110-145.*
- 123) Tsuji T, Rothwell JC. Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol* 2002; 540.1: 367-376.
- 124) Tretiakoff C. Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a le pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. *Paris, University of Paris; 1919.*
- 125) Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R. Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters* 1998; 250: 141-144.
- 126) Watts RL, Koller WC (eds) Movement disorders: Neurologic Principles & Practice. *USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2004.*
- 127) Weber W, Weber E. Mechanics of the Human Walking Apparatus. *Berlin, Heidelberg: Julius Springer Verlag; 1992.*
- 128) Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; 517.2: 591-597.

- 129) Weyh T, Siebner HR. Hirnstimulation - Technische Grundlagen. In: Siebner HR, Ziemann U. Das TMS Buch: Transkranielle Magnetstimulation. *Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007: 23-24.*
- 130) Whittle MW. Gait analysis: An Introduction. *Oxford: Butterworth-Heinemann Verlag; 1996: 54-55 und 60-61.*
- 131) Wichmann T, DeLong MR. Physiology of the basal ganglia and pathophysiology of movement disorders of basal ganglia origin. In: Watts RL, Koller WC (eds) Movement disorders: Neurologic Principles & Practice. *USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2004; 101-112.*
- 132) Wolters A. Bewegungsstörungen. In: Siebner HR, Ziemann U. Das TMS Buch: Transkranielle Magnetstimulation. *Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007: 173-175.*
- 133) Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Dystonia. *Neurotherapeutics, Inc. 2008; 5: 345-361.*
- 134) Young AB, Penney JB. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In: Jankovic J, Tolosa E (eds) Parkinson's disease and Movement Disorders. *Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002: 1-10.*

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Verschaltung der Basalganglien	-2-
Abbildung 2: Pathologie der Basalganglien bei Morbus Parkinson	-3-
Abbildung 3: Gangzyklus (in Anlehnung an: Whittle, 1996)	-8-
Abbildung 4: Laufbandergometer Quelle: http://www.daum-electronic.de/de/modelle/pre-ru8.html	-24-
Abbildung 5: tDCS über dem Handareal des primären motorische Kortex	-25-
Abbildung 6: rTMS über dem Handareal des primären motorischen Kortex	-25-
Abbildung 7: Messaufnehmer und Dreifachmarker	-26-
Abbildung 8: Retroreflektierende Dreifachmarker und Taststift Quelle: Win Gait für Windows, Bedienungsanleitung	-27-
Abbildung 9: Fußdrucksensoren Quelle: Win Gait für Windows, Bedienungsanleitung	-27-
Abbildung 10: Versuchsprotokoll	-28-
Abbildung 11: Winkelverläufe der Gelenkbewegungen	-30-
Abbildung 12: Dreidimensionale Strichfigur	-30-
Abbildung 13a): Ausgangsmessungen der Doppelunterstützungsphase bei 0,5 km/h	-36-
Abbildung 13b): Ausgangsmessungen der Doppelunterstützungsphase bei 1,5 km/h	-36-
Abbildung 14: Anzahl der Schritte, Einzelschrittlänge, Doppelunterstützungsphase	-37-
Abbildung 15: Doppelschrittlänge, Kadenz, Schwung- und Standphase	-38-
Abbildung 16: Min-Max-Amplitude der MEP und Dauer der CSP	-42-

8. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Allgemeine Daten der gesunden Kontrollgruppe	-20-
Tabelle 2: Allgemeine Daten der Parkinsonpatienten	-21-
Tabelle 3: Absolute und prozentuale Veränderungen zur Ausgangsmessung der Anzahl der Schritte, Einzelschrittlänge und Doppelunterstützungsphase	-39-
Tabelle 4: Absolute und prozentuale Veränderungen zur Ausgangsmessung der Doppelschrittlänge, Kadenz, Schwungphase und Standphase	-40-
Tabelle 5: Absolute und prozentuale Veränderungen von MEP: Min-Max-Amplitude, absolutes Integral und CSP: Dauer	-43-

9. Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name:	Mirabell Fisse
Geburtsdatum:	23.06.1984
Geburtsort:	Mettingen
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch

■ Schulbildung

1995 – 2004	Abitur, Städt. Leibniz-Gymnasium, Remscheid
-------------	---

■ Studium

2004 – 2011	Studium der Humanmedizin, Universität zu Köln
2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität zu Köln
2009 – 2010	Praktisches Jahr ◦ St. Vinzenz-Hospital, Klinik für Chirurgie ◦ Universitätsklinikum Köln, Klinik für Innere Medizin ◦ Klinikum Leverkusen, Klinik für Neurologie
2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität zu Köln
2011	Approbation als Ärztin

■ Praktische Tätigkeiten

2009	wissenschaftliche Mitarbeiterin, Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie Mitarbeit in der Forschergruppe für Motorik- und Bewegungsstörungen
------	---

■ Sprachen

Deutsch	Muttersprache
Englisch	verhandlungssicher
Spanisch	Grundkenntnisse