

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Plastische Veränderungen des motorischen Kortex nach BIG-  
Physiotherapie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-  
Syndrom – eine TMS-Studie.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Restle

aus Ravensburg

Datum der Promotion: 30. Mai 2015



Meinem Vater in Liebe  
und Dankbarkeit gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	vi
1. Einleitung	1
1.1 M. Parkinson	1
1.1.1 Klinik des M. Parkinson	1
1.1.2 Pathophysiologie des M. Parkinson	1
1.1.3 BIG/LSVT-Therapie	4
1.2 Transkranielle Magnetstimulation	5
1.2.1 Technische Grundlagen der TMS	5
1.2.2 Physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation	6
1.2.3 TMS Parameter im Überblick	7
1.2.4 TMS bei M. Parkinson	8
1.2.5 Darstellung motorischer Lernprozesse mittels TMS	10
2. Herleitung der Aufgabenstellung, Ziele und Hypothesen	13
3. Methodik	14
3.1 Versuchsteilnehmer	14
3.2 Versuchsaufbau- und durchführung	16
3.3 Methoden zur Messung der kortikospinalen Erregbarkeit	17
3.3.1 Motorische Reizschwelle	17
3.3.2 Stimulus-Antwort-Kurve	18
3.3.3 Postexzitatorische Innervationsstille	18
3.4 Kortikale Doppelpulsprotokolle	19
3.5 Methoden zur Messung der sensomotorischen Integration	20
3.6 Gepaarte assoziative Stimulation	21
3.7 Statistik	22
4. Ergebnisse	24
4.1 Veränderungen der TMS-Parameter bei M. Parkinson	24
4.1.1 Kortikospinale Erregbarkeit	24
4.1.2 Kortikale Doppelpulsprotokolle	26
4.1.3 Sensomotorische Integration	27
4.1.4 Gepaarte assoziative Stimulation	28
4.2 Einfluss der BIG-Physiotherapie auf TMS-Parameter bei M. Parkinson	28
4.2.1 Einfluss der BIG-Physiotherapie auf klinische Symptome (UPDRS)	28
4.2.2 Kortikospinale Erregbarkeit	29
4.2.3 Kortikale Doppelpulsprotokolle	32
4.2.4 Sensomotorische Integration	33
4.2.5 Gepaarte assoziative Stimulation	34
5. Diskussion	37
5.1 Parameter der kortikospinalen Erregbarkeit	39
5.1.1 Motorische Reizschwellen	39
5.1.2 Stimulus-Antwort-Kurve	39
5.1.3 Postexzitatorische Innervationsstille	41
5.2 Kortikale Doppelpulsprotokolle	41
5.2.1 SICI	41
5.2.2 ICF	42
5.3 Parameter der sensomotorischen Integration	43
5.3.1 LAI	43
5.3.1 SAI	44
5.4 Gepaarte assoziative Stimulation	45

6. Literaturangabe	48
7. Anhang	62
7.1 Abkürzungsverzeichnis	62
7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	63
7.3 Aufklärungs- und Einverständniserklärung	65
7.4 UDPRS-Score Teil III	71
Eidesstattliche Versicherung	76
Lebenslauf	77
Danksagung	78

## Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der BIG-Physiotherapie auf die neuronale Plastizität bei Patienten mit IPS untersucht. Die BIG-Physiotherapie ist eine Parkinson-spezifische Bewegungstherapie, die durch das Ausführen und Erlernen großamplitudiger Bewegungen dem „underscaling“ im Rahmen der IPS entgegenwirkt und somit die motorischen Symptome des IPS verbessern kann. Um die durch diese Physiotherapie induzierten Veränderungen sowohl der kortikalen Erregbarkeit als auch der sensomotorischen Integration zu bestimmen, wurde die TMS verwendet. Die TMS ist eine in der Forschung etablierte nicht-invasive Methode zur Untersuchung neuroplastischer Veränderungen und ist daher geeignet, motorische Lernprozesse im Rahmen der BIG-Physiotherapie bei Patienten mit IPS zu untersuchen.

Wie in vorherigen Studien beschrieben, ließen sich auch in unserer Studie in der Gruppe der IPS-Patienten im Vergleich zur Gruppe der Kontrollprobanden spezifische, durch die Krankheit bedingte Veränderungen der TMS-Parameter darstellen, was die Validität unserer Ergebnisse unterstreicht. Hauptergebnis der Studie sind die durch BIG-Therapie induzierte Normalisierung der kortikospinalen Erregbarkeit und der durch PAS induzierten Plastizität, die mit der Verbesserung der motorischen Symptome korrelieren. Genauer zeigte sich eine positive Korrelation zwischen MEP-Größenabnahme und UDPRS-Reduktion nach BIG-Physiotherapie bei Stimulusintensitäten von 140% und 150% der RMT, d.h. bei Patienten mit klinischen Verbesserungen durch BIG-Physiotherapie zeigte sich auch eine zumindest partielle Normalisierung der Reiz-Antwort-Kurve. Der PAS-Effekt zeigte ebenso eine Korrelation zwischen Verminderung des UPRDS-Scores nach BIG-Physiotherapie und Normalisierung des PAS-Effektes. Daneben zeigte sich eine Verminderung der ICF nach BIG-Physiotherapie die aber nicht mit klinischen Veränderungen korrelierte. Auf die anderen TMS-Parameter der kortikospinalen Erregbarkeit konnte kein Effekt der BIG-Physiotherapie nachgewiesen werden, genauso wenig wie auf die Parameter der sensomotorischen Integration SAI und LAI.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die BIG-Physiotherapie zu einer partiellen Normalisierung der bei IPS pathologisch veränderten Reiz-Antwort-Kurve sowie des PAS-Effektes führt. Diese Veränderungen korrelieren dabei mit den durch BIG-Physiotherapie hervorgerufenen klinischen Verbesserungen. Eine Tonusabnahme im Rahmen der klinischen Verbesserung motorischer Symptome könnte die Ergebnisse beeinflussen. Ein weiterer interessanter Mechanismus könnte eine durch BIG-Physiotherapie bedingte Steigerung des Dopamin-Metabolismus sein, welche zu einer erhöhten Dopaminkonzentration im Gehirn des

Patienten während der zwei Messungen führte. Dass körperliche Aktivität den Dopamin-Metabolismus beeinflussen kann, konnte bereits in Tierversuchen gezeigt werden. Um diese Hypothese zu validieren, sind weitere Untersuchungen notwendig.

## **Abstract**

This study describes the impact of BIG-physiotherapy on the neuroplasticity of patients suffering from idiopathic Parkinson's disease (PD). BIG-physiotherapy is a specific movement therapy for PD patients, which counteracts the 'underscaling' of movements in PD through execution and learning of high-amplitude movements and hence can improve motor symptoms.

In order to measure the impact of BIG-physiotherapy on cortical excitability as well as on sensorimotor integration, transcranial magnetic stimulation (TMS) was used. TMS is a well-established, non-invasive method to measure neuroplastic changes and hence is an appropriate tool to examine motor learning processes in PD patients undergoing BIG-physiotherapy.

In line with previous studies in PD patients we showed alterations of TMS parameters in our patients, which emphasize the validity of our results. The principal finding of this study, however, is the BIG-therapy induced normalization of the cortico-spinal excitability as well as the PAS-induced plasticity in PD patients, which correlates with clinical improvements of motor symptoms. There was a positive correlation between MEP-increase and UPDRS-reduction after completion of BIG-physiotherapy at a stimulus intensity of 140% and 150% RMT, that is to say, a partial normalization of the stimulus-response-curve in patients with a positive clinical impact of BIG-physiotherapy. Additionally, the PAS-effect also showed a correlation between reduction in UPDRS and normalization of the altered PAS-effect after BIG-physiotherapy. Furthermore, there was a reduction in ICF after BIG-physiotherapy, which however did not correlate with clinical outcomes. The other parameters of cortico-spinal excitability showed no change after BIG, nor did the parameters of sensorimotor integration, SAI and LAI.

Overall, this study showed for the first time that BIG-physiotherapy can lead to a partial normalization of the PD-related alterations in stimulus-response curve as well as PAS-effect. These changes correlate with the clinical improvements after BIG-physiotherapy. It has to be considered that therapy-induced modulation of muscle tone could influence our results. However, a potential underlying mechanism of our observation could be a BIG-induced change in dopamine metabolism resulting in an increased dopamine concentration in the brain

of the PD-patients during the second measurement. The impact of physical activity on dopamine metabolism could already been shown in animal experiments. In order to test this hypothesis, further research is needed.



# 1. Einleitung

## 1.1 M. Parkinson

### 1.1.1 Klinik des M. Parkinson

Das klinische Bild des M. Parkinson wird geprägt durch die Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität. Je nachdem, welches dieser Symptome im Vordergrund steht, unterscheidet man einen akinetisch-rigiden, einen äquivalenz- und einen tremordominanten Typ. Zudem können weitere motorische Symptome wie z.B. eine Verminderung des Gesichtsausdrucks (Hypomimie), eine Beeinträchtigung der Artikulation und Phonation (Dysarthrophonie) sowie eine Verkleinerung des Schriftbildes (Mikrographie) auftreten.

Neben den motorischen Symptomen werden im Rahmen des M. Parkinson vegetative, sensorische, psychische und kognitive Beeinträchtigung beobachtet. Die vegetative Symptomatik umfasst v.a. Miktionsstörungen, Thermoregulationsstörungen, Seborrhoe („Salbengesicht“) und die orthostatische Dysregulation. Störungen der Sensorik beinhalten u.a. Geschmacksstörungen, visuelle Störungen und eine Beeinträchtigung des Geruchssinns (Hyposmie). Vor allem die Hyposmie kann dabei auch als Erstsymptom auftreten. Psychische und kognitive Symptome im Rahmen des M. Parkinson äußern sich zumeist als affektive und demenzielle Störungen.

### 1.1.2 Pathophysiologie des M. Parkinson

Dem M. Parkinson liegt der Untergang dopaminergener Neurone der Substantia nigra pars compacta (SNpc) zu Grunde. Die Beeinträchtigung dieses funktionell zentralen Kerngebietes hat ein Ungleichgewicht im Regelkreis der Basalganglien zur Folge.

Die dopaminergen Neurone der SNpc projizieren ins Striatum, wo sie an D1- und D2-Rezeptoren wirken. Die D1-Rezeptor-positiven Neurone, auf die Dopamin hemmend wirkt, bilden den Ausgangspunkt des sog. direkten Basalganglienwegs und projizieren direkt mittels GABA hemmend auf den Globus pallidus pars internus (GPi). Anders als die D1-Rezeptoren werden die D2-Rezeptor-positiven Neurone durch Dopamin erregt und projizieren wiederum mittels GABA ins Globus pallidus pars externa (GPe), der zum Ncl. subthalamicus projiziert. Vom Ncl. subthalamicus führen glutaminerge Fasern zum GPi, die auf diesen erregend

wirken. Der GPi stellt einen der Hauptausgänge des Basalganglienschaltkreises dar und sorgt für eine Hemmung des Thalamus, der wiederum erregend auf den motorischen Kortex wirkt. Durch einen Dopaminmangel im indirekten Weg kommt es über den Zwischenschritt GPe zu einer Enthemmung des NST, der erregend auf den GPi wirkt und somit zu einer vermehrten Aktivität im GPi führt (Budde & Meuth 2003). Ebenso führt auch ein Dopaminmangel im direkten Weg zu einer Aktivitätssteigerung im GPi (Budde & Meuth 2003). Hieraus ergibt sich eine übermäßige Inhibition der thalamokortikalen Projektionen (Budde & Meuth 2003). Über den hyperdirekten Weg wird direkt der NST als weitere Eingangststation der Basalganglien angesteuert und integriert so Einflüsse aus verschiedensten kortikalen Arealen.

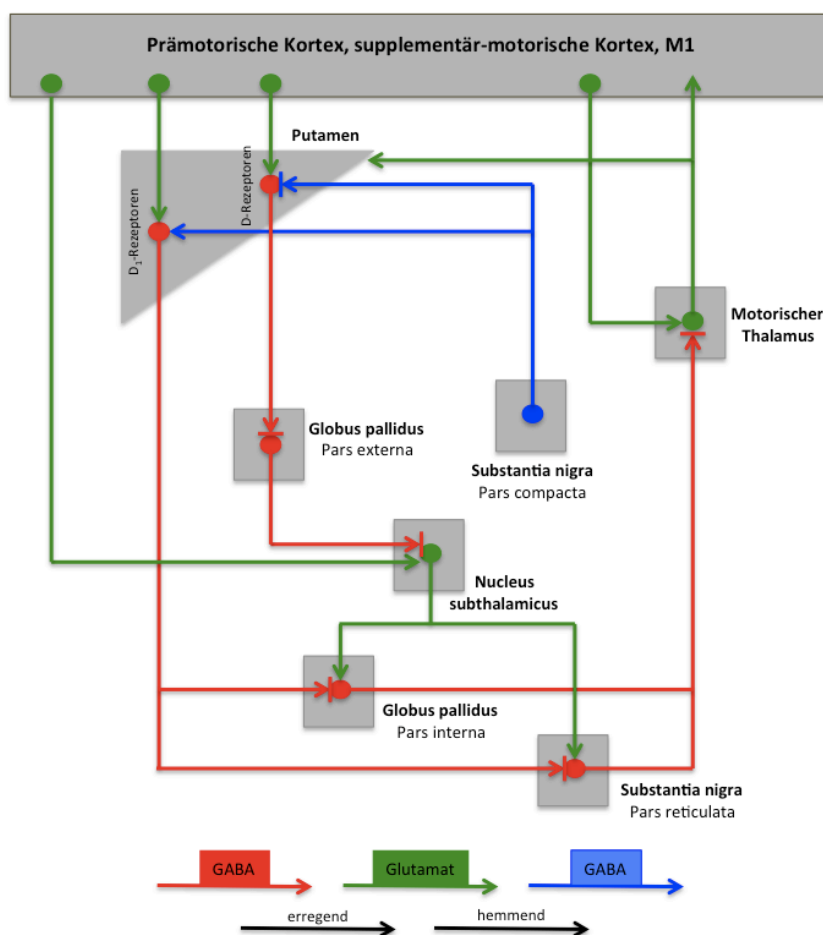


Abb. 1.1: Vereinfachte Darstellung des Basalganglienschaltkreises und deren kortikalen Projektionen (Alexander et al, 1990)

Neben dem Untergang dopaminerger Neuronen der Substantia nigra lassen sich auch Degenerationen in anderen Hirnregionen nachweisen, unter anderem im noradrenergen Locus coeruleus, in den serotonergen Raphe-Kernen, dem cholinergen Nucleus basalis Meynert sowie der entorhinalen Rinde (Dubois et al, 1990; Forno, 1996; Hornykiewicz & Kish, 1987).

Die Degeneration in diesen Gebieten werden für die vegetativen und psychischen Symptome des M. Parkinson verantwortlich gemacht (Braak & Braak, 2000; Jellinger, 1991).

Auf histologischer Ebene ist der M. Parkinson durch das Auftreten von Lewy-Körperchen charakterisiert. Lewy-Körperchen sind eosinophile endozytoplasmatische Einschlusskörperchen, die sich aus zahlreichen Proteinen, u.a. Ubiquitin und Neurofilamenten, zusammensetzen. Lewy-Körperchen sind jedoch nicht pathognomonisch für den M. Parkinson und können sowohl bei älteren Gesunden als auch im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen vorkommen.

Durch die Projektion des Basalganglienschaltkreis über den Thalamus zum motorischen (M1, prämotorischen (PMC) und supplementärmotorischen Kortex (SMA) lassen sich auch auf kortikaler Ebene pathologische Veränderungen beim M. Parkinson beobachten.

So konnte mittels verschiedener bildgebender Verfahren eine verminderte Aktivität in der SMA nachgewiesen werden (Jahanshahi et al, 1995; Playford et al, 1992; Rascol et al, 1992; Haslinger et al, 2001). Der verminderten Aktivität der SMA wird dabei eine Rolle bei der Entstehung der Akinese zugeschrieben (Picard & Strick, 1996).

Im primären motorischen Kortex konnte bei frühem Krankheitsstadium ohne Therapie mittels fMRT eine verminderte Aktivität nachgewiesen werden (Buhmann et al, 2003). Bei weiter fortgeschrittenem Krankheitsverlauf hingegen zeigen sich im fMRT eine vermehrte Aktivität sowohl des M1 als auch des lateralen prämotorischen Kortex (L-PMC) (Haslinger et al, 2001; Sabatini et al, 2000). Dabei scheint es sich bei der Aktivitätssteigerung im M1 um einen Kompensationsmechanismus zu handeln (Rascol et al, 1998). Die Aktivitätssteigerungen des M1 wurden ebenfalls mittels TMS-Studien untersucht, deren Ergebnisse im nächsten Abschnitt vorgestellt werden.

Wie bei vielen anderen Bewegungsstörungen werden auch bei M. Parkinson Beeinträchtigungen der sensomotorischen Integration als Mitursache für die Entwicklung klinischer Symptome diskutiert. Die Beobachtung, dass Patienten mit IPS bei der Bewegungsaufnahme und -durchführung vermehrt auf externe Reize angewiesen sind, stützt die Annahme, dass bei IPS eine Beeinträchtigung der Propriozeption besteht (Abbruzzese & Berardelli, 2003).

Der Vergleich von aktiven und passiven Bewegungen der Hand ohne visuelle Kontrolle zeigte bei Parkinson-Patienten eine höhere Detektionsschwelle für passive Bewegungen. Zudem wurde das Ausmaß dieser passiven Bewegungen überschätzt, was für Störungen kinästhetischer Feedback-Mechanismen spricht. (Klockgether et al, 1995). Auch die

Beobachtungen, dass Patienten, die aufgefordert werden beide Hände gleichzeitig zu heben, die Bewegungsamplitude der schwerer betroffenen Seite überschätzen, stützen die Hypothese defekter Propriozeption bei IPS (Moore, 1987). Zur Klärung der Frage, ob diese Beeinträchtigung der sensomotorischen Integration bei IPS auf peripherer oder zentraler Ebene stattfindet, wurden mehrere elektrophysiologische Studien durchgeführt. So lieferten Untersuchungen des Bereitschaftspotenzials (Amabile et al, 1986; Gerschlager et al, 1999; Ikeda et al, 1997) und des Blinkreflexes (Valls-Solé, 2000) Hinweise auf eine abnormale zentrale Verarbeitung von afferenten sensorischen Informationen (Abbruzzese & Berardelli, 2003). Dabei scheinen die Basalganglien eine zentrale Rolle bei der sensomotorischen Integration zu spielen (Brown et al, 1997).

Sowohl die parkinsonbedingten Veränderungen der Aktivität des primären motorischen Kortex, als auch die Beeinträchtigung der sensomotorischen Integration stellen den Ausgangspunkt der in der vorliegenden Arbeit vorgenommenen Untersuchungen dar.

### 1.1.3 BIG/LSVT-Therapie

Das BIG-Training ist eine parkinsonspezifische Physiotherapie. Sie leitet sich vom Lee Silverman Voice Treatment (LSVT®) -LOUD Training ab, einer zur Behandlung der Dysarthrophonie im Rahmen des M. Parkinson entwickelten Sprachtherapie, bei welcher der Verbesserung der Sprechlautstärke eine zentrale Rolle zukommt (Ramig et al, 1996). Die theoretische Grundlage der BIG-Therapie bildet die Beobachtung des Zusammenhangs zwischen Bewegungsgeschwindigkeit und Bewegungsamplitude, zwischen denen eine positive Korrelation besteht (Farley & Koshland, 2005). Großamplitudige Bewegungen werden mit größerer Bewegungsgeschwindigkeit durchgeführt (Freund & Büdingen, 1978). Bei M. Parkinson liegt sowohl eine verminderte Bewegungsgeschwindigkeit als auch eine Verminderung der Bewegungsamplitude vor (Ebersbach et al, 1999; Horak et al, 1996; Pfann et al, 2001; Van Gemmert et al, 2003). Die Verminderung der Bewegungsamplitude geht vermutlich auch auf eine Beeinträchtigung der sensomotorischen Integration zurück, da die Patienten die Bewegungen für größer halten als sie sind („underscaling“). (Abbruzzese & Berardelli 2003). Ein amplitudenorientiertes Verfahren wie das BIG-Training kann somit über eine Rekalibrierung der Wahrnehmung für Bewegungsamplituden (Ebersbach et al, 2010) und damit Steigerung der Bewegungsamplituden indirekt zu einer Verbesserung der Bewegungsgeschwindigkeit führen. Das BIG-Training bietet somit einen Ansatzpunkt für die Behandlung der im Rahmen des M. Parkinson auftretenden Hypokinese und Bradykinese. Diesen theoretischen Überlegungen folgend konnte gezeigt werden, dass BIG-Training einen

effektiveren therapeutischen Ansatz zur Behandlung des M. Parkinson darstellt als vergleichbare sportliche Betätigung wie Nordic Walking oder Home Training (Ebersbach et al, 2010).

## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

### 1.2.1 Technische Grundlagen der TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine Methode zur fokalen Stimulation des Kortex durch die intakte Kalotte. Der TMS liegt das Prinzip der elektromagnetischen Induktion zu Grunde (Barker et al, 1985). Diese basiert auf dem Faraday'schen Gesetz, wonach ein zeitlich oder räumlich veränderliches Magnetfeld durch eine induzierte Spannung ein elektrisches Feld verursacht. Dabei ist das induzierte elektrische Feld sowohl von der Geschwindigkeit als auch der Stärke des magnetischen Feldes abhängig.

Zur Erzeugung des magnetischen Feldes wird bei der TMS eine Kupferspule verwendet, die von einem Kondensator mit einem Stromstoß von bis zu 8000 Ampere und einer Dauer von mehreren Hundertstel  $\mu$ s gespeist wird, was zur Entstehung eines zeitlich begrenzten, lokalen Magnetfelds mit einer Feldstärke von bis zu 2,2 Tesla führt (Barker, 1999).

Bei der TMS werden also die zur Depolarisation der Neuronen benötigten elektrischen Felder nicht direkt sondern indirekt über den Umweg von magnetischen Feldern erzeugt. Dies hat den Vorteil, dass das erzeugte magnetische Feld das Gewebe fast ungeschwächt durchdringt, was mit einer im Vergleich zur direkten Verwendung elektrischer Felder wie bei der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) geringeren Stromdichte einhergeht (Barker et al, 1985). Dadurch kommt es nur zu einer vernachlässigbaren Reizung von Schmerzrezeptoren an der Kopfhaut und Dura mater (Barker et al, 1985). Ein weiterer Vorteil der TMS ist, dass die Stärke des magnetischen Feldes mit der Entfernung zur Spule exponentiell abnimmt (Hess et al, 1987). Daher werden vorwiegend kortikale Neurone stimuliert, wohingegen der Einfluss auf subkortikale Strukturen vernachlässigbar ist (Hess et al, 1987). Das macht die TMS zu einer geeigneten Methode zur Untersuchung kortikaler Mechanismen und Veränderungen.

Bei der TMS kommen zwei verschiedene Spulentypen zum Einsatz: Die Rundspule und die achtförmige Spule, wobei die achtförmige Spule vom Aufbau her zwei nebeneinander angeordneten Rundspulen entspricht. Der Stromverlauf in der achtförmigen Spule ist

gegenläufig, wobei es zu einer Addition der magnetischen Felder in der Mitte der Spule kommt. Die achtförmige Spule hat also den Vorteil, dass sie im Vergleich zur Rundspule ein wesentlich fokalerer Reizareal erzeugt. Aufgrund dieser Eigenschaft wird in der Wissenschaft überwiegend die achtförmige Spule genutzt (Weyh & Siebner, 2007).

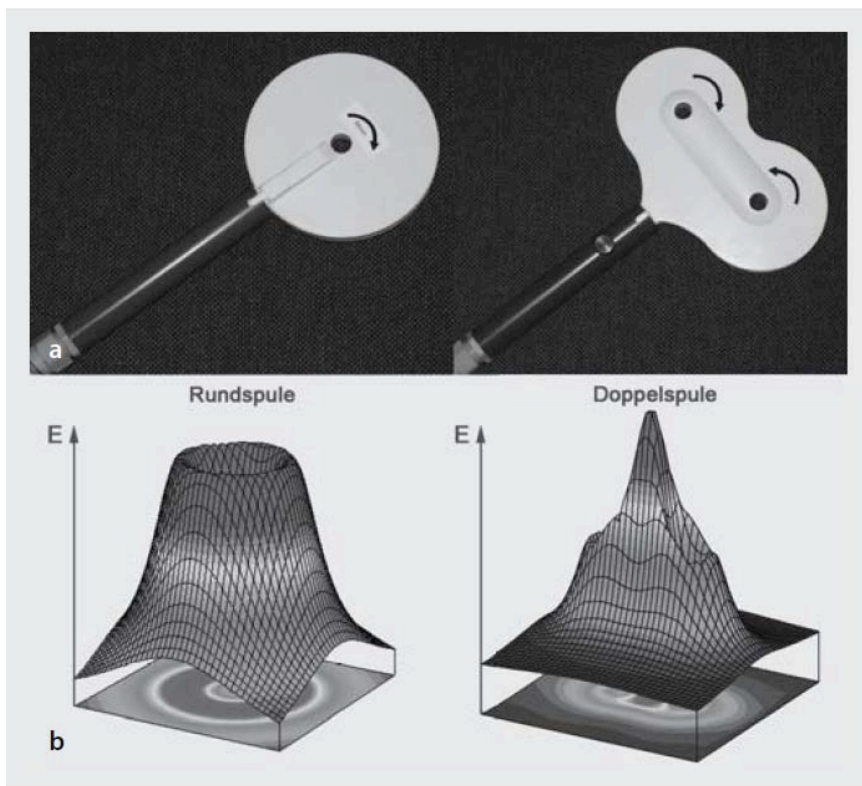


Abb. 1.2: a) Rund- und achtförmige Spule und die von ihnen erzeugten b) magnetischen Felder. (Weyh & Siebner, 2007)

### 1.2.2 Physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation

Das mittels elektromagnetischer Induktion erzeugte elektrische Feld sorgt für eine Depolarisation im Nervengewebe. Mittels epiduraler Ableitungen auf Höhe des Cervikalmarks konnte gezeigt werden, dass durch die transkranielle Magnetstimulation, ähnlich wie bei TES, eine Reihe deszendierender Erregungswellen in den kortikospinalen

Neuronen erzeugt werden (Di Lazzaro et al, 1998a). Diese Erregungswellen werden anhand ihrer zeitlichen Latenz in die früher auftretenden D-Wellen (direkte Wellen) und die wenige Millisekunden später auftretenden I-Wellen (indirekte Wellen) unterschieden.

Die D-Welle geht auf eine direkte Erregung des proximalen kortikospinalen Axons zurück, wohingegen die I-Wellen von Erregung kortikaler Interneurone herrühren und somit eine indirekte Aktivierung der kortikospinalen Axone darstellen (Rothwell, 1997). Daraus ergibt sich, dass D-Wellen im Gegensatz zu den I-Wellen durch Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit weniger beeinflussbar sind. So konnte z.B. gezeigt werden, dass durch willkürliche Kontraktion der kontralateralen Hand die Amplitude der I-Wellen faszilitiert oder supprimiert werden kann, wohingegen sich die D-Welle nicht veränderte (Di Lazzaro et al, 1998b, Di Lazzaro et al, 2003). Das bevorzugte Auftreten von D- oder I-Wellen hängt dabei u.a. von der Spulenorientierung und damit der elektrischen Flussrichtung und der Stärke des elektrischen Feldes ab. Bei lateral-medialer Flussrichtung kommt es bevorzugt zu Rekrutierung von D-Wellen, wohingegen es bei posterior-anteriorer Stromrichtung erst bei höheren Reizintensitäten zum Auftreten einer D-Welle kommt. Bei niedrigerer Stromstärke und posteriorer-anteriorer Ausrichtung kommt es lediglich zum Auftreten von I-Wellen (Di Lazzaro et al, 1998a). Der Einfluss der Stromrichtung auf das Auftreten von I- bzw. D-Wellen wird u.a. auf die verschiedene Ausrichtung der anatomischen Strukturen, die für die Entstehung der I- und D-Wellen verantwortlich sind, zurückgeführt. Da durch die TMS bevorzugt Aktionspotenziale in Axonen, die parallel zum induzierten elektrischen Feld verlaufen, ausgelöst werden, wird vermutet, dass die für die Entstehung der D-Wellen verantwortlichen Neurone lateromedial ausgerichtet sind, wohingegen die Interneurone, die die I-Wellen erzeugen, eine posteroantere Orientierung (I1-Welle) oder anteroposteriore Orientierung (I3-Welle) haben (Di Lazzaro et al, 1998a).

Bei überschreiten eines bestimmten Schwellenwerts werden diese Erregungswellen dann über das 1. und 2. Motoneuron zum Zielmuskel geleitet wo sie ein Motorisch Evoziertes Potenzial (MEP) auslösen.

### 1.2.3 TMS Parameter im Überblick

Die TMS erlaubt die Untersuchung verschiedener funktioneller Bereiche der Hirnrinde, wie die kortikospinale Erregbarkeit, aktivierende und hemmende neuronale kortikale Netzwerke, sensomotorische Integration und kortikale Plastizität. Auf die hierfür verwendeten

Messmethoden und Paradigmen, die hier schemenhaft beschrieben sind, wird in Abschnitt 3. Methodik im Detail eingegangen.

Zur Untersuchung der kortikospinalen Erregbarkeit dienen die motorische Reizschwelle in Ruhe (RMT) und, bei voraktiviertem Zielmuskel (AMT), die Stimulus-Antwort-Kurve und die postexzitatorische Innervationsstille. Die RMT, bzw. AMT gibt die minimale Stimulationsintensität zur Erzeugung eines MEPs im Zielmuskel (s. Kapitel 3.3.1). Die Stimulus-Antwort-Kurve stellt die Steigerung der MEP-Amplitude bei zunehmender Stimulationsintensität dar (s. Kapitel 3.3.2). Auch die durch einen TMS-Impuls bedingte Unterbrechung der willkürmotorischen Aktivität in einem tonisch voraktivierten Muskel (Postexzitatorische Innervationsstille (engl. Cortical silent period, CSP) kann Rückschlüsse auf die kortikospinale Erregbarkeit geben (s. Kapitel 3.3.3).

Mittels Doppelpulsparadigmen können intrakortikale neuronale Netzwerke untersucht werden. Dabei wird zuerst ein unterschwelliger Impuls appliziert und dann in kurzer zeitlicher Folge ein überschwelliger, MEP-auslösender Impuls. Die Länge des Interstimulusintervalls (ISI) ist dabei entscheidend, ob es zu einer Inhibition oder Faszilitierung kommt (s. Kapitel 3.4).

Eine ähnliche Vorgehensweise wird auch zur Untersuchung der sensomotorischen Integration herangezogen. Wieder wird ein konditionierender Reiz vor dem überschwelligen TMS-Impuls gesetzt. Im Gegensatz zur SICI und ICF ist der konditionierende Reiz jedoch kein TMS-Impuls, sondern eine durch eine bipolare Reizelektrode ausgelöste periphere Medianusreizung. Dabei kommt es sowohl bei kurzem ISI (SAI) als auch bei längerem ISI (LAI) zu einer Inhibition des TMS-Impulses (s. Kapitel 3.5).

Eine mehrfache Wiederholung der Kombination periphere Medianusreizung, gefolgt von einem überschwelligen TMS-Impuls (PAS), kann zur Induktion von LTP-ähnlicher Plastizität herangezogen werden und damit zur Bestimmung der Fähigkeit des Kortexes, diese zu generieren (s. Kapitel 3.6). LTP-ähnliche Plastizität spielt eine zentrale Rolle im Rahmen von motorischen Lernprozessen.

#### 1.2.4 TMS bei M. Parkinson

Mittels transkranieller Magnetstimulation lassen sich neurophysiologische Veränderungen bei IPS darstellen. Hierbei muss vor allem auch der Einfluss einer dopaminergen Medikation auf diese TMS-Parameter berücksichtigt werden (Cantello et al, 2002; Lefaucheur, 2005).

Bei IPS finden sich Hinweise auf eine gesteigerte Grundaktivität des Primärmotorischen Kortexes (M1). So kamen mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass das durch die transkranielle



Magnetstimulation ausgelöste MEP im Zielmuskel in Ruhe bei IPS erhöht ist (Valls-Solé et al, 1994; Cantello et al, 1991; Kandler, 1990), was in einem steileren Verlauf der Reiz-Antwort-Kurve zum Ausdruck kommt (Valls-Solé et al, 1994). Bei voraktiviertem Muskel ist der MEP-Zuwachs bei IPS-Patienten jedoch geringer im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Tremblay & Tremblay, 2002; Valls-Solé et al, 1994). Die MEP-Amplitude scheint unabhängig von einer dopaminergen Medikation zu sein (Dioszeghy et al, 1999; Pierantozzi et al, 2002; Ridding et al, 1995, Ziemann et al 1997). Jedoch traten bei zwei Studien nach Levodopa-Gabe eine Verminderung der MEP-Amplitude im Zielmuskel bei Ruhe auf, was auf eine Verminderung des Rigors zurückzuführen sein könnte (Lefaucheur et al, 2004; Lou, 2003).

Die postexzitatorische Innervationsstille ist bei M. Parkinson verkürzt (Cantello et al, 1991; Haug et al, 1992; Nakashima et al, 1995; Priori et al, 1994), was aber teilweise erst bei weiter fortgeschrittenem Krankheitsverlauf beobachtet werden kann (Valls-Solé et al, 1994). Durch dopaminerge Medikation kommt es zu einer Verlängerung, bzw. Normalisierung der CSP bei Patienten mit IPS (Lefaucheur et al, 2004; Nakashima et al, 1995; Priori et al, 1994; Ridding et al, 1995).

Die motorische Ruheschwelle ist beim M. Parkinson jedoch nicht verändert (Abbruzzese et al, 1997; Ridding et al, 1995; Strafella et al, 2000; Valls-Solé et al, 1994; Cantello et al, 2002). Steht jedoch der Rigor im Vordergrund, kann es auch zu einer erniedrigten RMT im Vergleich zu Gesunden kommen (Kandler, 1990; Lou 2003; Tremblay & Tremblay, 2002; Valls-Solé et al, 1994). Auch die AMT bei M. Parkinson war in mehreren Studien bei Parkinson unverändert, bei Vorherrschen von bradykinetischen Symptomen kann sie jedoch erhöht sein (Cantello et al, 2002; Lefaucheur et al, 2004). Sowohl die passive als auch die aktive motorische Reizschwelle werden durch dopaminerge und antidopaminerge Medikation nicht beeinflusst (Ridding et al, 1995; Strafella et al, 2000; Ziemann et al, 1997).

Bei IPS besteht neben der gesteigerten Grundaktivität in M1 eine verminderte Fähigkeit zur Umsetzung willkürlich-motorischer Bewegungsprogramme bei mangelnder Aktivität inhibitorischer Interneurone (Lefaucheur, 2005; Ridding et al, 1995).

Dies zeigt sich unter anderem darin, dass die intrakortikale Hemmung bei kurzen Stimulusintervallen (SICI), ein Parameter für die Erregbarkeit kortikaler inhibitorischer Netzwerke, bei IPS im Off-Zustand vermindert ist (Bares et al, 2003; Pierantozzi et al, 2001; Ridding et al, 1995; Strafella et al, 2000). Unter dopaminenger Medikation kommt es zu einer Normalisierung der SICI (Lefaucheur et al, 2004; Nakashima et al, 1995, Priori et al, 1994; Ridding et al, 1995). Auch die intrakortikale Bahnung (ICF) ist bei M. Parkinson vermindert

(Bares et al, 2003; Däuper et al, 2002; Lefaucheur et al, 2004), lässt sich jedoch durch dopaminerge Medikation nicht beeinflussen (Dioszeghy et al, 1999; Pierantozzi et al, 2002; Ridding et al, 1995, Ziemann et al, 1997).

Neben den beschriebenen motorischen Veränderungen spricht vieles dafür, dass es im Rahmen der IPS auch zu einer Beeinträchtigung der sensomotorischen Integration kommt.

Die SAI ist im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bei Parkinson-Patienten im OFF-Zustand nicht verändert, nach Gabe von Dopamin wurde jedoch eine Verminderung der SAI auf der klinisch stärker betroffenen Seite beobachtet (Sailer et al, 2003). Die LAI ist bei IPS vermindert unabhängig davon, ob sich die Patienten zum Zeitpunkt der Messung im ON- oder OFF-Zustand befanden (Sailer et al, 2003).

Auch motorische Lernprozesse scheinen sich im Rahmen der IPS zu verändern. Die PAS, die als Methode zur Induktion eine geeignete Methode zur Stimulation motorischer Lernprozesse darstellt, zeigt bei IPS widersprüchliche Ergebnisse. Bei einer Studie wurde ein gesteigerter PAS-Effekt im OFF-Zustand festgestellt (Bagnato et al, 2006), wohingegen andere Studien einen verminderten PAS-Effekt im OFF-Zustand beobachteten (Ueki et al, 2006; Morgante et al, 2006). In der Studie, die einen gesteigerten PAS-Effekt zum Ergebnis hatte, führte die Gabe von Dopamin zu einer Normalisierung, also zu einer Verminderung der PAS-induzierten Steigerung der MEP-Amplituden (Bagnato et al, 2006), wohingegen die Studien, die einen verminderten PAS-Effekt beschrieben, von einer Steigerung der PAS-induzierten Faszilitierung der MEP-Amplitude nach Dopamingabe berichteten (Ueki et al, 2006; Morgante et al, 2006).

### 1.2.5 Darstellung motorischer Lernprozesse mittels TMS

Die transkranielle Magnetstimulation erlaubt es, Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit zu untersuchen und ist damit eine geeignete Methode um motorische Lernprozesse darzustellen. Motorische Lernprozesse spiegeln sich in diversen physiologischen Veränderungen des ZNS wider.

Übungsabhängiges motorisches Lernen führt zu einer Veränderung der Repräsentation im primär motorischen Kortex. Dieses wird durch das 1998 von Classen et al. entwickelte Paradigma gestützt, wobei der motorische Lernerfolg als Veränderung der durch TMS ausgelösten Daumenbewegung dargestellt wird. Zuerst wurde die Richtung der durch TMS induzierten Daumenbewegung ermittelt. Danach wurde der Patient aufgefordert, 30 Minuten eine Daumenbewegung zu trainieren, die der durch TMS erzeugten Daumenbewegung entgegengesetzt war. Bei anschließender Stimulation mittels TMS konnte man nun eine

Daumenbewegung in Richtung der Trainingsbewegung beobachten. Dieser Befund spricht für eine trainingsinduzierte Veränderung der Repräsentation im primär motorischen Kortex (Classen et al, 1998). Zu der gleichen Schlussfolgerung kamen Pascual-Leone et al, die mittels cortical mappings zeigen konnten, dass es während des Erlernens einer bestimmten Bewegungssequenz zu einer Zunahme der kortikalen Repräsentation der trainierten Muskelgruppen kam. Ist die Bewegungssequenz erlernt, nimmt das Repräsentationsfeld wieder ab (Pascual-Leone et al, 1994).

Auch die kortikospinale Erregbarkeit ist durch motorische Lernprozesse beeinflussbar. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Art des Trainings einen entscheidenden Einfluss auf mögliche Veränderungen von TMS-Parametern hat. Mehrere Studien zeigten, dass motorisches Lernen zu einem Zuwachs der MEP-Amplitude in den an der erlernten Bewegung beteiligten Muskeln führt (Müllerbach et al, 2001; Delvendahl et al, 2011; Perez et al, 2004; Camus et al, 2009). Demgegenüber steht die Studie von Kidgell & Pearce, die keine Veränderung der MEP-Amplitude nach Krafttraining der intrinsischen Handmuskeln fand (Kidgell & Pearce, 2010). Zudem scheint es zu einer zeitlich beschränkten Suppression der MEP-Amplitude unmittelbar nach Beendigung eines sensomotorischen Trainings zu kommen (McDonnell & Ridding, 2006). Weder die motorische Ruheschwelle noch die aktive motorische Schwelle scheinen durch Training veränderbar zu sein (Müllerbach et al, 2001; Perez et al, 2004; Kidgell et al, 2010a; Kidgell & Pearce, 2010).

Die Umgebungsinhibition scheint ein wichtiger Mechanismus zur Ausführung einer fokalen, zielgerichteten Bewegung zu sein (Bütefisch et al, 2005; Perez et al, 2004). Diese lässt sich sowohl mittels Doppelpulsprotokollen als auch mittels der Paradigmen zur Bestimmung der sensomotorischen Integration untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass repetitives motorisches Üben zu einer Verminderung der intrakortikalen Inhibition in den an der Bewegung beteiligten Muskeln führt, es jedoch zu einer relativen Zunahme der SICI in den benachbarten, nicht an der Bewegungssequenz involvierten Muskeln kommt (Bütefisch et al, 2005; Perez et al, 2004). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Verminderung der SICI auch im ipsilateral, also nicht an der Bewegung beteiligten M1 auftritt (Camus et al, 2009). Bei Verwendung von sensomotorischem Training war jedoch eine Verminderung der SICI nicht zu beobachten (McDonnell & Ridding, 2006).

Auch SAI und LAI scheinen Mechanismen der Umgebungsinhibition und damit Bestandteil übungsabhängigen motorischen Lernens zu sein. Auch die SAI und LAI als Parameter der sensomotorischen Integration zeigten während einer Bewegung in einem benachbarten, nicht an der Bewegung beteiligten, Muskel eine Zunahme, wohingegen im trainierten Muskel keine

verstärkte Inhibition beobachtet werden konnte (Voller et al, 2006; Voller et al, 2005). Die ICF hingegen scheint weder durch cursorgeleitetes noch durch sensomotorisches oder prozedurales motorisches Training beeinflussbar zu sein (Perez et al, 2004; McDonnell & Ridding, 2006; Camus et al, 2009).

Die gepaarte assoziative Stimulation dient zur Induktion LTP-ähnlicher Plastizität, welcher eine zentrale Rolle im Rahmen übungsabhängigen motorischen Lernens zukommt (Stefan et al, 2006, Ziemann et al, 2004). Die zentrale Rolle der LTP-ähnlichen Plastizität wird u.a. durch die Beobachtung gestützt, dass kurz nach Erlernen einer neuen motorischen Sequenz es nicht möglich ist, einen PAS-Effekt im trainierten Muskel zu generieren. Sechs Stunden nach Beendigung des Trainings war der PAS-Effekt jedoch wieder gleich groß wie vor dem Training (Stefan et al, 2006; Ziemann et al, 2004). Auch war die kontralaterale, nicht in die motorische Übung involvierte Seite, nicht von dieser negativen Interaktion zwischen Training und PAS-Effekt betroffen (Stefan et al, 2006; Ziemann et al, 2004).

## 2. Herleitung der Aufgabenstellung, Ziele und Hypothesen

Die vorliegende Studie hat zum Ziel, den Einfluss der BIG-Physiotherapie auf die kortikale Erregbarkeit und Plastizität bei Patienten mit IPS zu untersuchen. In mehreren Studien konnte bereits ein positiver Effekt der BIG-Physiotherapie auf die klinische Symptomatik gezeigt werden. In dieser Studie soll unter Verwendung der TMS gezeigt werden, dass diesen klinischen Verbesserungen neuroplastische kortikale Veränderungen zu Grunde liegen.

Die TMS wurde gewählt, da sie eine nicht-invasive Methode zur funktionellen Untersuchung des zentralen Nervensystems darstellt. Dabei stehen etablierte TMS-Protokolle zur Untersuchung der kortikospinalen Erregbarkeit, kortikalen Doppelpulsprotokolle, der sensomotorischen Integration sowie der gepaarten assoziativen Stimulation zur Verfügung.

Des Weiteren gibt es eine breite Studienlage die Vergleiche und Einordnung der hier erhobenen Daten erlaubt. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass diese TMS-Parameter bei IPS spezifisch verändert sind und sich durch therapeutische Intervention, wie z. B. dopaminerge Medikation, beeinflussen lassen.

Es gibt darüber hinaus mehrere Studien, die Veränderungen der TMS-Parameter durch übungsabhängiges motorisches Lernen beschreiben. Da diese Studien zumeist bei gesunden Probanden durchgeführt wurden, erlaubt ein Vergleich mit Ergebnissen dieser Studie Rückschlüsse auf eventuell pathologisch veränderte motorische Lernprozesse bei IPS.

Basierend auf dem bestehenden Erkenntnisstand ergeben sich folgende Hypothesen, die im Rahmen dieser Studie überprüft werden sollen:

1. Wir nehmen an, dass die in dieser Studie untersuchten IPS-Patienten vor BIG-Physiotherapie charakteristische Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit, intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung, sensomotorischen Integration und induzierbaren Plastizität aufweisen, die bereits in anderen TMS-Studien bei IPS gezeigt wurden.
2. Unsere Haupthypothese ist, dass die BIG-Physiotherapie zu einer (partiellen) Normalisierung der o.g. bei IPS pathologisch veränderten TMS-Parameter führt, wobei wir insbesondere eine Normalisierung der kortikospinalen Erregbarkeit, sensomotorischen Integration und induzierbaren Plastizität erwarten.
3. Wir gehen davon aus, dass die Normalisierung der pathologisch-veränderten TMS-Parameter bei IPS-Patienten mit der klinischen Verbesserung nach BIG-Physiotherapie korreliert.

### 3. Methodik

#### 3.1 Versuchsteilnehmer

In der vorliegenden Studie wurden 16 Personen mit IPS vor und nach einer 2- bzw. 4-wöchigen BIG-Physiotherapie mittels TMS untersucht (siehe Tabelle 3.1). Die Physiotherapie fand an zwei Standorten statt, in der Praxis von Frau Heike Unger in Berlin-Wilmersdorf und im Neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson in Beelitz-Heilstätten und wurde dort von zertifizierten BIG-Physiotherapeuten durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte unter den Teilnehmer der BIG-Studie von Herrn Prof. Ebersbach in Beelitz unter Berücksichtigung der von Rossi et al (Rossi et al, 2009) formulierten Ausschluss- und Sicherheitskriterien der TMS (siehe Tabelle 3.2).

- Epilepsie oder epileptische Anfälle in der Vorgeschichte
- Innenohrprothesen
- Intrakranielle Gefäßclips
- Aluminium-Augenprothesen
- Andere intrakranielle Metallteile mit Ausnahme von THS-Elektroden
- Herzschrittmacher oder implantierte Medikamentenpumpen
- Vaskuläre, traumatische, neoplastische, infektiöse oder metabolische Schädigungen des Gehirns
- Schwangerschaft
- Akuter Herzinfarkt oder andere schwere Herzerkrankungen
- Deutliche Einschränkungen kognitiver Funktionen und der sprachlichen Äußerungsfähigkeit
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten

*Tab 3.2: Ausschluss- und Sicherheitskriterien der TMS nach Rossi et al. (Rossi et al, 2009)*

Im Vorfeld der Untersuchung wurden die Probanden in schriftlicher und mündlicher Form über den Versuchsablauf, Ausschlusskriterien und mögliche Risiken unterrichtet und die schriftliche Einwilligung wurde eingeholt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin genehmigt.

Nr.	Alter	Geschlecht	Krankheitsdauer (in Jahren)	Dauer der BIG-Physiotherapie	Untersuchte Seite	UPDRS Teil III vor BIG	UPDRS Teil III nach BIG	Medikation		
								L-Dopa (mg)	Dopaminagonisten (mg)	Sonstige
1	64	w	13	2	links	11	7	300	Pramipexol - 1,62	-
2	58	m	2	4	links	16	11	900	Ropinirol - 5	-
3	62	m	11	2	links	17	16	-	Pramipexol - 0,7	-
4	72	m	2	2	rechts	22	22	400	Pramipexol - 0,52	-
5	65	m	4	4	rechts	29	29	100	Rotigotin - 8	N
6	53	m	7	2	rechts	35	28	200	Pramipexol - 3.15 Rotigotin - 8	C
7	70	m	4	4	rechts	17	22	300	-	M
8	68	w	5	4	links	19	15	500	Ropinirol - 8	M
9	64	m	5	4	links	20	22	450	Ropinirol - 8 Piribedil - 150	N
10	69	m	7	4	links	22	18	500	Pramipexol - 3.15	M; C
11	70	m	10	4	links	29	25	300	-	N
12	72	m	5	4	rechts	16	16	300	Ropinirol - 16	-
13	74	m	7	2	rechts	22	15	-	Pramipexol - 3.15	M; N
14	70	w	5	4	links	15	10	500	Ropinirol - 9	-
15	68	m	3	2	rechts	16	14	-	-	-
16	60	m	4	2	links	32	20	-	Ropinirol - 4	-

Tab. 3.1: Patienten mit Morbus Parkinson: w = weiblich; m = männlich; C = COMT-Hemmer; M = MAO-B-Hemmer; N= NMDA-Antagonisten

Aus organisatorischen Gründen war es nicht möglich, die Patienten in einem definierten OFF-Zustand zu untersuchen. Um Beeinflussungen der Messergebnisse durch Fluktuationen der dopaminergen Medikation zu minimieren, wurde darauf geachtet, die Patienten stets zur gleichen Tageszeit und unter gleichbleibender Medikation zu untersuchen. Zudem wurden die Patienten aufgefordert, ihre Medikation während der Studie nicht zu verändern.

Die Kontrollgruppe bestand aus 10 alters- und geschlechts-gematchten Probanden ohne neurologische Erkrankungen in der Anamnese. Die Ableitung der MEPs erfolgte hierbei auf der Seite der individuellen Händigkeit.

### 3.2 Versuchsaufbau- und durchführung

Die TMS-Messungen fanden im Klinikum der Charité in Berlin statt. Während der ca. 90-minütigen Messung saßen die Versuchsteilnehmer aufrecht in einem gepolsterten Stuhl, die Unterarme auf den Armlehnen aufliegend und wurden gebeten ihre Hände entspannt nach unten hängen zu lassen und sich möglichst wenig zu bewegen. Der Untersucher stand hinter dem Versuchsteilnehmer und hielt die Spule über dem zuvor bestimmten und markierten hotspot, dem optimalen Reizort des Zielmuskels. Hierdurch war es dem Untersucher möglich, Bewegungen des Patienten und damit das Verrutschen der Spule vom hotspot auszugleichen.

Zur Erzeugung der Magnetimpulse wurden 2 MAGSTIM 200 Stimulatoren (Magstim Company, Whiteland, Wales, UK) verwendet, die über ein Y-Kabel (Magstim Company, Whiteland, Wales, UK) mit der Spule (Modell 9925-00 Magstim Company, Whiteland, Wales, UK) verbunden waren. Der von den Stimulatoren erzeugte monophasische Magnetimpuls hatte eine Spitzenanstiegszeit von 110  $\mu$ s, eine Gesamtpulsdauer von 1 ms und eine maximale magnetische Flussdichte von 2.2 Tesla. Die achterförmige Spule hatte einen Durchmesser von 70 mm. Die Aufzeichnung der MEPs erfolgte mittels Ag-AgCl-Oberflächenelektroden, auf die EC2 Elektrodenpaste (Grass Technologies, West Warwick, Rhode Island, USA) aufgetragen wurde. Die Elektroden wurden auf der Handoberfläche angebracht, die differente Elektrode über dem Muskelbauch des jeweiligen Zielmuskels, die indifferente über der Muskelsehne. Um den Hautwiderstand zu vermindern, wurden diese Stellen vor Anbringen der Elektroden mit einer Aufrauhpaste behandelt. Bei jeder Untersuchung wurden die MEPs vom Musculus interosseus dorsalis I (engl. First dorsal interosseus, FDI) und Musculus abductor pollicis brevis (engl. Abductor pollicis brevis, APB) der klinisch stärker betroffenen Seite abgeleitet. Die EMG-Signale wurden mittels eines



Vorverstärkers (CED 1902, Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, UK) gefiltert und verstärkt und anschließend mittels eines Analog-Digital-Wandlers (CED 1401-plus, Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, UK) digitalisiert. Diese digitalisierten Signale wurden dann mittels eines PCs und der Datenerfassungs- und Analysesoftware Signal4 (Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, UK) gespeichert und offline ausgewertet. Bei der Auswertung wurden Artefakte visuell detektiert und die entsprechenden Durchgänge entfernt. Für jeden Parameter wurden die erhobenen Daten pro Patient gemittelt und nachfolgend die Gruppendaten durch Mittlung berechnet. Die Applikation elektrischer Impulse für die afferente Konditionierung und die gepaarte assoziative Stimulation erfolgte anhand eines elektrischen Stimulators (Digitimer DS7A, Digitimer Ltd Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK), der elektrische Rechteckimpulse mit einer Dauer von 200 $\mu$ s generierte, welche mittels einer bipolaren Reizelektrode oberhalb des Handgelenks zur Reizung des N. medianus eingesetzt wurden.

Die TMS-Untersuchung nahm stets den gleichen Ablauf. Sie begann mit den Parametern der kortikospinalen Erregbarkeit, Reizschwellen, Reiz-Antwort-Kurve und den Doppelimpuls-Paradigmen. Anschließend erfolgte die Messung der afferenten sensomotorischen Hemmung und abschließend die gepaarte assoziative Stimulation. Die Bestimmung der einzelnen TMS-Parameter ist nachfolgend detailliert beschrieben.

Nach Beendigung der TMS wurden die Symptome anhand des UPDRS Teil III (Fahn et al, 1987) von einem klinisch erfahrenen Neurologen untersucht und dokumentiert.

### 3.3 Methoden zur Messung der kortikospinalen Erregbarkeit

#### 3.3.1 Motorische Reizschwelle

Die motorische Reizschwelle ist definiert als die minimale Stimulationsintensität, die aufgebracht werden muss, um ein MEP im Zielmuskel auszulösen. Dabei wird zwischen der Motorischen Ruheschwelle (engl. resting motor threshold, RMT) bei entspanntem Muskel und der Aktiven Motorischen Schwelle bei willkürlich tonischer Muskelaktivierung unterschieden (engl. active motor threshold, AMT) (Michelucci et al, 1996; Rossini et al, 1994). Es wurden mehrere Leitlinien zur Bestimmung der motorischen Reizschwelle verfasst (Rossini et al, 1994; Rothwell et al, 1999; Rossini et al, 1999). In der vorliegenden Studie erfolgte die Bestimmung der motorischen Reizschwellen den 1999 von Rossini et al formulierten Leitlinien entsprechend. Unter Verwendung einer deutlich überschwelligen

Stimulationsintensität (60% der maximalen Stimulator-Leistung) wurde der hot spot, die Position auf der Kopfhaut, an der es zu einer maximalen MEP-Antwort als Reaktion auf den applizierten Stimulus kommt, bestimmt. Daraufhin wurde die Stimulationsintensität schrittweise um jeweils 1% reduziert, bis es nur bei ungefähr 50% der applizierten Impulse zum Auftreten eines MEPs im Zielmuskel kam. Diese Stimulationsintensität wurde dann als motorische Reizschwelle festgelegt und als Prozent der maximalen Stimulatorleistung angegeben (Rossini et al, 1999).

Zur Bestimmung der AMT wurde der Patient aufgefordert zusätzlich einen Schaumstoffball mit einem Durchmesser von ca. 6 cm mit ca. 20% seiner Maximalkraft zwischen gestrecktem Daumen und Zeigefinger zusammenzudrücken.

### 3.3.2 Stimulus-Antwort-Kurve

Stimulus-Antwort-Kurven stellen eine Methode dar, um Informationen über die kortikospinale Erregbarkeit zu gewinnen (Sandbrink et al, 2000). Hierbei wird, ausgehend von der zuvor bestimmten Motorischen Reizschwelle in Ruhe (RMT), diese in 5 Schritten um jeweils 10% gesteigert. Pro Intensitätsstufe werden 7 MEP aufgezeichnet, gemittelt und in ein Achsendiagramm (x-Achse - Stimulusintensität; y-Achse - MEP-Anstieg) übertragen. Dabei ergibt sich ein charakteristischer sigmoider Verlauf. Mit zunehmender Stimulationsintensität nehmen die MEP-Amplituden zu bis ein Plateau erreicht wird, bei dem auch höhere Intensitäten zu keiner weiteren Steigerung der MEP-Amplitude führen (Devanne et al, 1997). Die Steilheit des Anstiegs der MEP-Amplitude sowie die Höhe des Plateaus der Kurve lassen dabei Rückschlüsse auf die kortikospinale Erregbarkeit zu (Rothwell, 1997; Ridding & Rothwell, 1997).

### 3.3.3 Postexzitatorische Innervationsstille

Unter der postexzitatorischen Innervationsstille (engl. cortical silent period, CSP) versteht man die Unterbrechung der willkürmotorischen Aktivität durch ein in der vorliegenden Studie mittels transkranieller Magnetstimulation erzeugten MEP in einem tonisch kontrahierten Muskel.

Der postexzitatorischen Innervationsstille liegt ein Zusammenspiel mehrerer physiologischer Mechanismen zu Grunde. Vieles spricht dafür, dass die ersten 50 ms der CSP auch auf Mechanismen auf spinaler Ebene zurückzuführen sind (Fuhr et al, 1991; Brasil-Neto et al, 1995). Die Anteile der CSP ab 100 ms hingegen werden ausschließlich auf kortikaler Ebene,

durch intrakortikale, inhibitorische GABAerge Netzwerk vermittelt (Chen et al, 1999; Fuhr et al, 1991; Inghilleri et al, 1993; Roick et al, 1993).

Um eine tonische Voraktivierung des Zielmuskels zu erreichen, wurden die Patienten aufgefordert, einen Schaumstoffball mit einem Durchmesser von ca. 6 cm zwischen gestrecktem Daumen und Zeigefinger im sog. „Pinzettengriff“ mit ca. 20% ihrer Maximalkraft konstant zusammenzudrücken. Als Stimulationsintensität wurden 150% der zuvor bestimmten RMT verwendet. In der hier vorliegenden Studie wurde zur Bestimmung der Dauer des CPS der Zeitraum vom Auftreten des Stimulationsartefaktes bis zum Wiedereinsetzen der willkürmotorischen Aktivität ausgemessen.

Die CSP ist interindividuell sehr variabel, intraindividuell sind die Werte jedoch deutlich konstanter (Fritz et al, 1997; Priori et al, 1999; Orth & Rothwell, 2004). Somit ist die CSP eine geeignete Methode, intraindividuelle Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit z.B. aufgrund von Intervention oder Krankheit zu messen. Die Dauer der CSP hängt u.a. von der Muskelgruppe ab, bei der sie gemessen wird. In größeren Extremitätenmuskeln, in axialen Muskeln oder in Gesichtsmuskeln ist die CSP kürzer, während sie in den kleinen Handmuskeln besonders stark ausgeprägt ist (Roick et al, 1993). Daneben korreliert die Stimulusintensität positiv mit der Dauer der CSP, wohingegen das Ausmaß der isotonen Muskelkontraktion/-anspannung die CSP-Dauer nicht wesentlich zu beeinflussen scheint (Haug et al, 1992; Roick et al, 1993; Inghilleri et al, 1993; Orth & Rothwell 2004).

### 3.4 Kortikale Doppelpulsprotokolle

Mittels Kortikaler Doppelpulsprotokolle können Rückschlüsse auf das funktionelle Gleichgewicht von inhibitorischen und exzitatorischen Mechanismen auf kortikaler Ebene gezogen werden. Bei den Doppelpulsprotokollen zur Untersuchung der kortikospinalen Erregbarkeit werden von einer Spule in kurzer zeitlicher Abfolge zwei Stimulationsimpulse abgegeben. Dabei ist der erste Reiz (S1) unterschwellig, sorgt also nicht für ein MEP im Zielmuskel, und konditioniert (beeinflusst) den folgenden zweiten Reiz (S2), der dann überschwellig ist und die Auslösung eines MEPs im Zielmuskel zur Folge hat. Ob der erste Reiz einen faszilitierenden oder inhibitorischen Einfluss auf den zweiten Reiz hat hängt dabei entscheidend von dem zeitlichen Abstand beider Impulse ab, dem sogenannten Interstimulusintervall (ISI). Bei einem ISI von 1-5 ms werden inhibitorische Effekte beobachtet, das folgende MEP wird also kleiner, wobei ein ISI von 10-15 ms zu einer Faszilitierung, einer Zunahme, des folgenden MEPs führt.

In dieser Studie haben wir uns an dem von Kujirai et al etablierten Protokoll zur Bestimmung der intrakortikalen Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen (engl. short-interval intracortical inhibition, SICI) und intrakortikaler Bahnung (engl. intracortical facilitation, ICF) orientiert (Kujirai et al, 1993).

Der erste Reiz (S1) betrug 80% der individuellen RMT, der zweite Reiz (S2) 130 % der RMT. Zur Bestimmung der SICI wurden Interstimulusintervalle von 2 und 3 ms gewählt, zur Bestimmung der ICF ein Interstimulusintervall von 15 ms (Kujirai et al, 1993).

Verschiedene Versuche sprechen dafür, dass intrakortikale Mechanismen für die SICI und ICF verantwortlich sind. Mittels epiduraler Ableitungen auf Höhe des cervikalen Myelon konnte bei einem ISI von 2-5 ms eine Verminderung der späten I-Wellen, die transsynaptisch im M1 generiert werden, nachgewiesen werden. Die I1-Welle zeigte jedoch keine Veränderung (Di Lazzaro et al, 1998c). Die Annahme, dass es sich bei SICI und ICF um intrakortikale Prozesse handelt, wird von der Beobachtung gestützt, dass inhibitorische Effekt bei TES, die ja im Gegensatz der TMS zu einer direkten Erregung kortikospinaler Axone führt, fehlen. (Kujirai et al, 1993; Ziemann et al, 1996).

### 3.5 Methoden zur Messung der sensomotorischen Integration

Die afferente sensomotorische Hemmung kurzer (engl. short-latency afferent inhibition, SAI) und langer Latenz (engl. long-latency afferent inhibition, LAI) stellen Methoden zur Untersuchung der sensomotorischen Integration dar, also des Einflusses (peripher) sensorischer Stimuli auf des zentralmotorische System.

Zur Untersuchung der sensomotorischen Hemmung wird über eine bipolare Reizelektrode ein sensorischer Stimulus durch periphere Nervenstimulation appliziert, gefolgt von einem überschwelligem Magnetimpuls über M1. In dieser Studie folgten wir dem von Tokimura et al. vorgeschlagenen Paradigma (Tokimura et al, 2000). Über die kurz oberhalb des Handgelenks der ipsilateralen Seite angebrachte bipolare Reizelektrode erfolgte die Reizung des N. medianus mittels eines Rechteckimpulses mit einer Dauer von 200 $\mu$ s. Als Reizintensität wurde das 3-fache der zuvor bestimmten sensorischen Reizschwelle verwendet, was ungefähr einer Intensität knapp überhalb der motorischen Reizschwelle entspricht. Die Magnetstimulation erfolgte am „hotspot“ (optimalen Reizort) des Zielmuskels, des M. interosseus dorsalis I. Die Stimulusintensität betrug 130% RMT. Zur Bestimmung der SAI wurde ein Interstimulusintervall von 20 ms gewählt. Die Messung der LAI erfolgte mit einem

ISI von 200ms. Dabei besteht eine Korrelation zwischen dem individuellen Ausprägungsgrad dieser zwei Parameter (Trompetto et al, 2001).

Als Maßstab für das Ausmaß der Inhibition wurden zusätzlich unkonditionierte magnetische Impulse ohne vorherige Reizung des N. medianus appliziert. Pro Patient und Messung wurden jeweils 15 der verschiedenen Stimulationsbedingungen aufgezeichnet (wobei der Abstand zwischen zwei Impulsen stets 5 Sekunden betrug). Um Ordnungseffekte zu vermeiden erfolgte dies in pseudorandomisierter Reihenfolge. Die Amplituden der MEPs der drei verschiedenen Stimulationsbedingungen wurden gemittelt, der Mittelwert von Spitze-zu-Spitze („peak-to-peak“) gemessen und in Relation zueinander gesetzt. Die gemittelten MEP-Amplituden bei vorheriger peripherer Reizung wurden als Prozent der gemittelten, unkonditionierten MEP-Amplitude angegeben.

Auch bei der afferent sensomotorischen Hemmung scheint es sich um kortikale Effekte zu handeln, die durch intrakortikal hemmende Interneurone vermittelt werden. Hierfür spricht wie bei der SICI ein Fehlen der SAI bei Auslösung der MEP-Amplitude mittels TES anstatt TMS (Bertolasi et al., 1998; Tokimura et al, 2000) sowie der supprimierende Einfluss der SAI auf die, durch die TMS ausgelösten späten deszendierenden Wellen (Tokimura et al, 2000). Auch das Fehlen der Beeinflussung der F-Welle, ein indirektes Maß für die Erregbarkeit spinaler Motoneurone spricht für eine intrakortikale Entstehung (Chen et al, 1999).

### 3.6 Gepaarte assoziative Stimulation

Die gepaarte assoziative Stimulation (engl. paired associative stimulation, PAS) ist eine Methode zur Erzeugung LTP-ähnlicher Plastizität. Vieles deutet darauf hin, dass LTP-ähnliche Plastizität eine zentrale Rolle bei motorischen Lernprozessen spielt (Stefan et al, 2006; Ziemann et al, 2004). Daher ist die Induktion LTP-ähnlicher Plastizität mittels PAS ein geeigneter Weg, um fehlerhafte motorische Lernprozesse im Rahmen verschiedener neurologischer Erkrankungen (z.B. M. Parkinson, Dystonie) zu untersuchen.

Bei der gepaart assoziierten Stimulation erfolgt eine ipsilaterale periphere Stimulation des N. medianus, gefolgt von einer kontralateralen Magnetstimulation über dem „hotspot“ des Zielmuskels (M. abductor pollicis brevis). Die periphere Nervenstimulation erfolgte wie bei der afferenten Konditionierung kurz oberhalb des Handgelenks mittels einer bipolaren Reizelektrode unter Verwendung eines Rechteckimpulses mit einer Dauer von 200 $\mu$ s und einer Reizintensität, die dem 3-fachen der individuellen sensorischen Reizschwelle entsprach. Das Interstimulusintervall wurde auf 25ms festgelegt. Die Magnetstimulation erfolgte mit

130% RMT. Insgesamt wurden 132 dieser Reizpaare pro Sitzung mit einer Frequenz von 0,2 Hz, also alle 5s ein Reizpaar, appliziert.

Da die Aufmerksamkeit einen entscheidenden Einfluss auf die Induktion von LTP-ähnlicher Plastizität mittels PAS hat (Stefan et al, 2006; Kujirai et al, 2006), wurden die Patienten vor Beginn der Untersuchung aufgefordert, sich auf den Stromimpuls über dem Handgelenk zu konzentrieren, die Anzahl der Stromimpulse leise mitzuzählen und nach jeweils 25 Stromimpulsen dem Untersucher laut die Anzahl der gezählten elektrischen Impulse mitzuteilen.

Der PAS-Effekt wurde anhand der Änderung der MEP-Amplitude bestimmt. Hierfür wurden unmittelbar vor Applikation des PAS-Protokolls sowie unmittelbar anschließend und jeweils 15 min und 30 min nach Beendigung des Protokolls 15 unkonditionierte Impulse mit einer Intensität von 130% RMT appliziert, die folgenden MEPs aufgezeichnet und gemittelt. Die Dauer der MEP-Amplitudenänderung beträgt üblicherweise 30-120 min (Stefan et al. 2000; Ziemann et al. 2004). Die Untersuchungen von F- und späten I-Wellen liefern deutliche Hinweise darauf, dass es sich bei PAS ebenfalls um einen Mechanismus auf kortikaler Ebene handelt (Stefan et al, 2000; Kujirai et al, 2006).

### 3.7 Statistik

Die statische Auswertung der erhobenen Messergebnisse erfolgte mittels Microsoft Excel (Version 14.1.0) sowie dem Statistikprogramm 'IBM Statistical Package for the Social Sciences' (SPSS, Version 6.3).

Nachdem mittels Prüfung durch Kolmogorow-Smirnow Test eine Normalverteilung aller Daten bestätigt werden konnte, wurden für die Analyse folgende parametrische statistische Tests durchgeführt.

T-Test für unabhängige Stichproben: Zur Beurteilung der statischen Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte der erhobenen Parameter zwischen Patienten- und Kontrollprobandengruppe wurde der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. P-Werte von  $< 0,05$  wurden dabei als statistisch signifikant angesehen.

T-Test für gepaarte Stichproben: Die Unterschiede der Mittelwerte der erhobenen Parameter der IPS-Patienten vor- und nach BIG-Physiotherapie wurden mittels dem t-Test für gepaarte Stichproben auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Um den Effekt der BIG-

Physiotherapie herauszustellen, wurden bei dem Vergleich der Patienten vor- und nach BIG-Physiotherapie die Patienten, die durch die BIG-Physiotherapie einen positiven klinischen Effekt zeigten, zusätzlich gesondert betrachtet. Auch hier wurde ein p-Werte von  $< 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

Pearson'sche Korrelation: Zur Beurteilung der Korrelation der Verbesserung der klinischen Symptomatik (gemessen anhand des UPDRS-III) und der Veränderung der Messwerte der Reiz-Antwort-Kurve sowie der gepaarten assoziativen Stimulation wurde die einfache lineare Korrelation, auch Pearson'sche Korrelation, herangezogen. Dabei beschreibt der Pearson'sche Korrelationskoeffizient ( $r$ ) die Stärke der untersuchten Korrelation. Der Korrelationskoeffizient kann dabei Werte von  $-1$  (negative Korrelation) bis  $1$  (positive Korrelation) annehmen. Je näher der Korrelationskoeffizient bei  $0$  liegt, desto schwächer ist die Korrelation zweier betrachteter Parameter. Der p-Wert beschreibt die statistische Signifikanz und wurde bei Werten von  $<0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

## 4. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden nur die statistisch signifikanten Ergebnisse graphisch dargestellt. Die statistisch nicht-signifikanten Ergebnisse finden ausschließlich in Textform Erwähnung.

Asteriske über den Abbildungen zeigen das jeweilige Signifikanzniveau an:

$p < 0,05$ : \*

$p < 0,01$ : \*\*

$p < 0,001$ : \*\*\*

### 4.1 Veränderungen der TMS-Parameter bei M. Parkinson

#### 4.1.1 Kortikospinale Erregbarkeit

##### 4.1.1.1 Motorische Reizschwellen

Die Gruppe der Parkinsonpatienten zeigte mit einem Wert von 40,3% der maximalen Stimulatorleistung im Durchschnitt eine signifikant geringere motorische Ruheschwelle als die Gruppe der Kontrollprobanden mit einem Wert von 45,6% der maximalen Stimulatorleistung (Abb. 4.1).

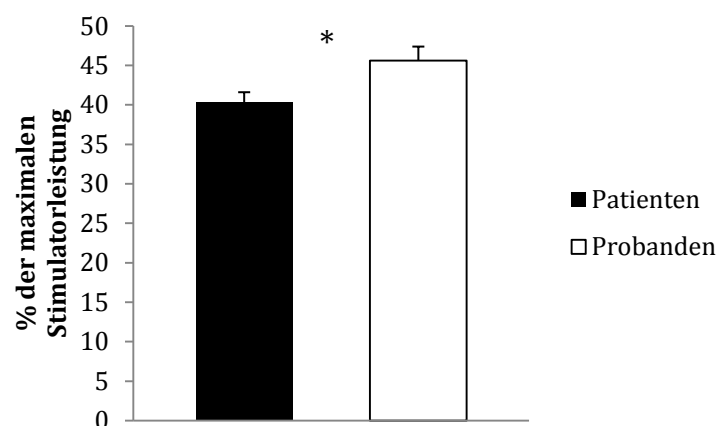


Abb. 4.1 Vergleich der Motorischen Ruheschwellen in Prozent der maximalen Stimulatorleistung der Patienten vor BIG-Physiotherapie mit denen der Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.  $p = 0,028$



Die Bestimmung der aktiven motorischen Schwelle zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten (35,8% der maximalen Stimulatorleistung) und Kontrollprobandengruppe (39,5% der maximalen Stimulatorleistung).

#### 4.1.1.2 Stimulus-Antwort-Kurve

Die Stimulus-Antwort-Kurve zeigte einen steileren Anstieg der MEP-Amplitude (in mV) in der Gruppe der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Der Unterschied der Mittelwerte von Patienten und Kontrollprobanden zeigte dabei Signifikanz für die Messungen mit der Stimulatorleistung von 100%, 110%, 130%, 140% und 150% der zuvor bestimmten individuellen motorischen Ruheschwelle (Abb 4.2).

% der ind. RMT	100	110	120	130	140	150
p-Wert	0,026	0,025	0,053	0,018	0,026	0,019

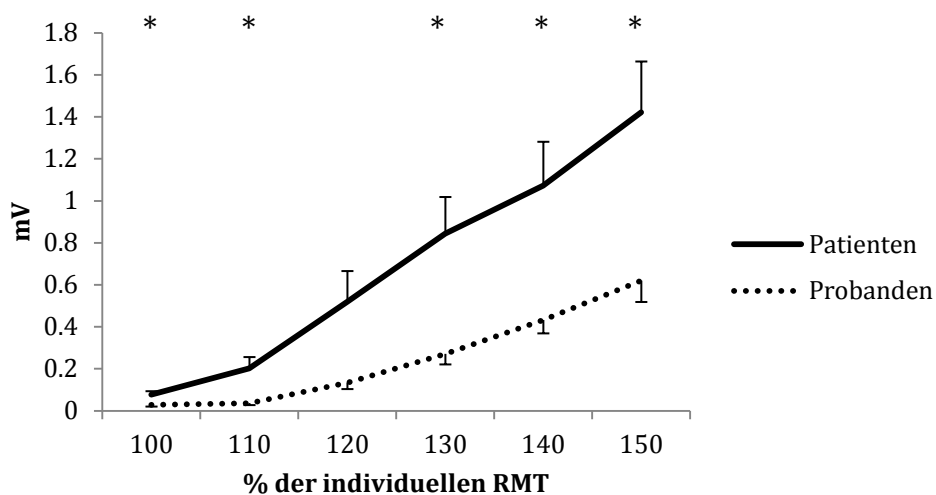


Abb. 4.2 Vergleich der Reiz-Antwort-Kurve von Patientengruppe und Kontrollprobandengruppe, dargestellt als Anstieg der MEP-Amplitude bei sukzessiver Erhöhung der Stimulatorleistung um 10% der zuvor ermittelten RMT. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.

### 4.1.1.3 Postexzitatorische Innervationsstile

Sowohl die Patienten- als auch die Probandengruppe zeigten mit einem Mittelwert von 192,2 ms in der Patientengruppe und 193,3 ms in der Kontrollprobandengruppe eine nahezu gleiche Dauer der postexzitatorischen Innervationsstile.

### 4.1.2 Kortikale Doppelpulsprotokolle

#### 4.1.2.1 SICI

In der Gruppe der Parkinsonpatienten zeigte sich eine signifikante Abnahme der SICI mit einem ISI von 2ms, bei einem Mittelwert der MEP-Amplitude von 71,7% der MEP-Amplitude ohne konditionierenden Impuls. Demgegenüber stand ein Mittelwert von 30,9% in der Gruppe der Kontrollprobanden (Abb. 4.3).

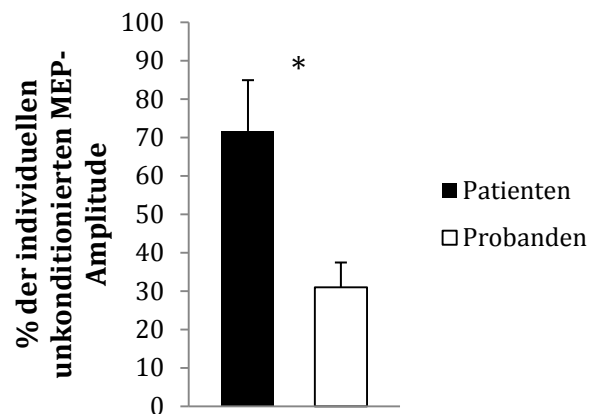


Abb. 4.3 Reduktion der MEP Amplitude in Prozent durch vorherige Abgabe eines konditionierenden, unter-schwelligem Impulses mit einem Interstimulusintervall von 2ms. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.  $p = 0,029$

Bei einem Interstimulusintervall von 3ms ergab sich in der Gruppe der Parkinsonpatienten mit einem Mittelwert von 70,3% der unconditionierten MEP-Amplitude ein fast identisches Bild wie mit der vorherigen Untersuchung bei einem Interstimulusintervall von 2 ms. Die Gruppe der Kontrollprobanden zeigte mit einem Mittelwert von 61,1% der unconditionierten MEP-Amplitude jedoch eine wesentlich geringere SICI. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Probanden-Gruppe gezeigt werden.

#### 4.1.2.2 ICF

Die ICF bei einem Interstimulusintervall von 15 ms war nicht signifikant stärker ausgeprägt in der Probandengruppe mit einem Mittelwert von 179,0% der unkonditionierten MEP-Amplitude im Vergleich zu einem Mittelwert von 134,0% der unkonditionierten MEP-Amplitude in der Patientengruppe.

#### 4.1.3 Sensomotorische Integration

##### 4.1.3.1 LAI

Die LAI ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einem Mittelwert von 73,2% in der Patientengruppe und 72,8% in der Kontrollprobandengruppe.

##### 4.1.3.2 SAI

Bei der SAI zeigte sich ein Fehlen des inhibitorischen Effekts des sensorischen Stimulus bei einem ISI von 20ms auf die MEP-Amplitude. Mit einem Mittelwert von 101,0% der unkonditionierten MEP-Amplitude in der Patientengruppe und einem Mittelwert von 48,9% in der Probandengruppe war dieser Effekt deutlich ausgeprägter (Abb. 4.4).

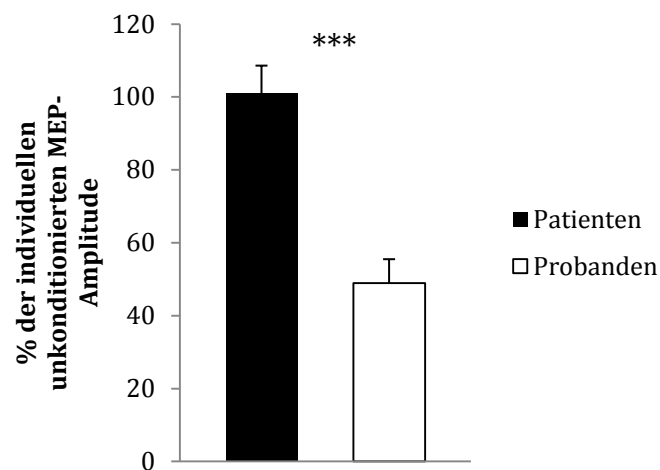
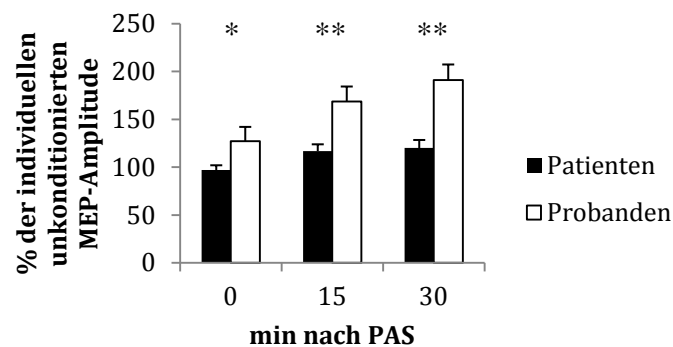


Abb. 4.4 Inhibition der MEP-Amplitude durch vorherige Abgabe eines sensorischen Stimulus mit einem Interstimulusintervall von 20ms. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.  $p = 0,000$

#### 4.1.4 Gepaarte assoziative Stimulation

Die Gruppe der Parkinsonpatienten zeigte einen wesentlich geringer ausgeprägten PAS-Effekt als die Gruppe der Kontrollprobanden. Für die Mittelwerte aller drei Messungen ergab sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied (Abb. 4.5).



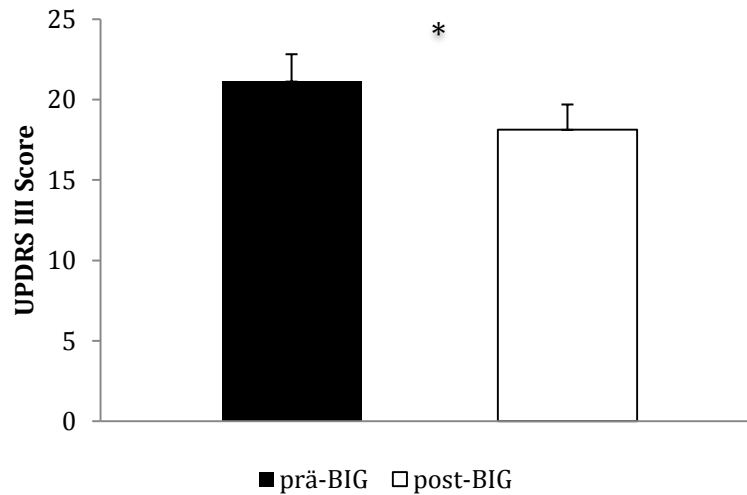
Min nach PAS	0	15	30
p-Wert	0,033	0,010	0,002

Abb. 4.5 Effekt der gepaarten assoziativen Stimulation auf die MEP-Amplitude von Kontrollprobanden und Patienten. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.

#### 4.2 Einfluss der BIG-Physiotherapie auf TMS-Parameter bei M. Parkinson

##### 4.2.1 Einfluss der BIG-Physiotherapie auf klinische Symptome (UPDRS)

Die BIG-Physiotherapie hatte einen positiven Effekt auf die klinischen Symptome der untersuchten Patienten und resultierte in einer signifikanten Verminderung des durchschnittlichen UPDRS III Wertes (Abb. 4.6). Dabei zeigten 11 der 16 untersuchten Patienten eine klinische Verbesserung zum Zeitpunkt der TMS Untersuchung.



*Abb. 4.6 Vergleich der klinischen Symptomatik (UPDRS III) aller untersuchten IPS-Patienten vor und nach Beendigung der BIG-Physiotherapie. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.  $p = 0,010$*

Um den Effekt der BIG-Physiotherapie auf Parameter kortikaler Erregbarkeit herauszuarbeiten, wurden bei dem Vergleich der Patienten vor- und nach BIG-Physiotherapie die Patienten, die durch die BIG-Physiotherapie einen positiven klinischen Effekt zeigten, zusätzlich gesondert als "Responder-Gruppe" betrachtet.

## 4.2.2 Kortikospinale Erregbarkeit

### 4.2.2.1 Motorische Reizschwellen

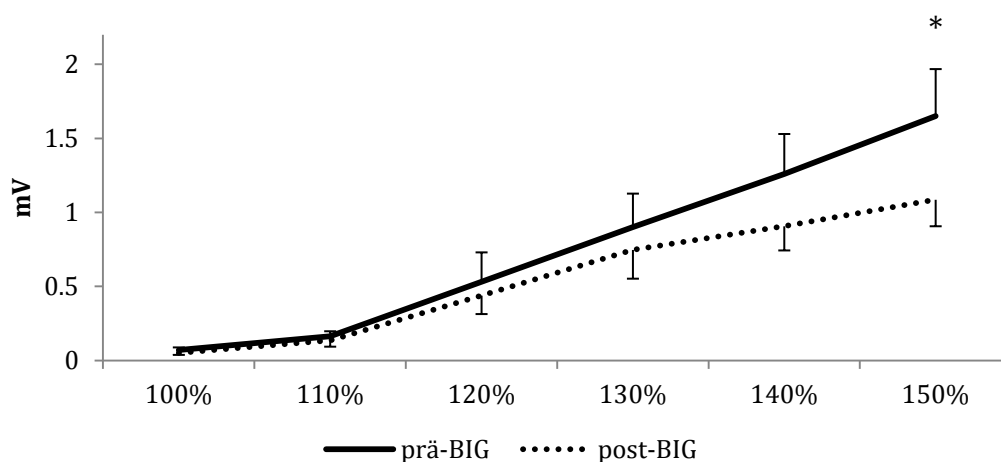
Die BIG-Physiotherapie hatte keinen erkennbaren Effekt auf die motorische Ruheschwelle, weder in der Gruppe der gesamten IPS-Patienten (40,3% preBIG vs. 39,5% postBIG) noch in der Gruppe der "Responder", die nach Beendigung der BIG-Physiotherapie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigten (39,3% preBIG vs. 38,6% postBIG).

Wie bei der motorischen Ruheschwellen konnte auch bei der aktiven motorischen Schwelle keine Veränderung in beiden Gruppen durch die BIG-Physiotherapie beobachtet werden

(Gesamt-IPS Gruppe: 35,8% preBIG vs. 34,9% postBIG; Responder-Gruppe: 34,5% preBIG vs. 33,4% postBIG).

#### 4.2.2.2 Stimulus-Antwort-Kurve

Der Anstieg der Stimulus-Antwort-Kurve in der gesamten Patientengruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied nach BIG-Physiotherapie. In der Gruppe der Responder hingegen war bei einer Stimulationsstärke von 150% der individuellen RMT ein signifikanter Unterschied zu beobachten (Abb. 4.7).



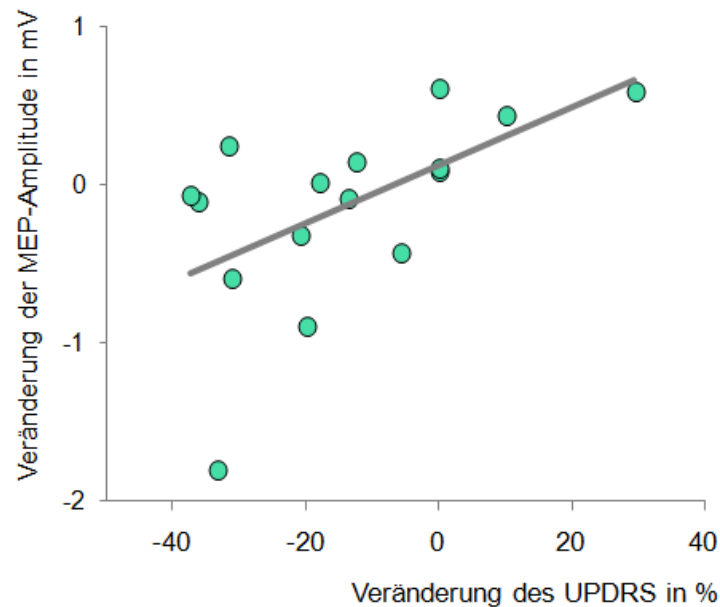
% der ind. RMT	100	110	120	130	140	150
p-Wert	0,202	0,554	0,571	0,468	0,074	0,010

Abb. 4.7 Vergleich der Reiz-Antwort-Kurve der Responder-Gruppe vor und unmittelbar nach Beendigung der BIG-Physiotherapie, dargestellt als Anstieg der MEP-Amplitude bei sukzessiver Erhöhung der Stimulatorleistung um 10% der zuvor ermittelten RMT. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.

Der Effekt der BIG-Physiotherapie auf die Reiz-Antwort-Kurve zeigte sich klarer durch eine Korrelation der klinischen mit den elektrophysiologischen Veränderungen der MEP-Amplitude nach der BIG-Physiotherapie im Vergleich zum Zustand vor der BIG-Physiotherapie. Dabei entspricht eine Reduktion des UPDRS-Wertes einer klinischen Verbesserung.

Bei einer Stimulationsintensität von 140% der zuvor bestimmten individuellen RMT zeigte sich eine deutliche positive Korrelation zwischen der Veränderung der UPDRS-Werten und der Veränderung der MEP-Amplitude nach BIG-Physiotherapie. Eine klinische Verbesserung (und damit Verminderung des UPDRS-Wertes) korrelierte mit einer Verminderung der MEP-Amplitude (Pearson-Koeffizient  $r = 0,569$ ;  $p$ -Wert =  $0,021$ ) (Abb. 4.8).

\*



*Abb. 4.8 Korrelation der prozentualen Veränderung der UPDRS-Werte mit der nominalen Veränderung der MEP-Amplitude (in mV) unmittelbar nach Beendigung der BIG-Physiotherapie bei einer Stimulationsintensität von 140% der individuellen RMT in der Gruppe der gesamt IPS-Patienten. Als Ausgangswert dienten dabei die vor Beginn der BIG-Physiotherapie erhobenen Werte.*

Auch bei einer Reizstärke von 150% der individuellen RMT zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Veränderung der klinischen (UPDRS-Werte) und elektrophysiologischen (MEP-Amplitude) Werte nach BIG-Physiotherapie (Pearson-Koeffizient  $r = 0,547$ ;  $p$ -Wert =  $0,028$ ) (Abb. 4.9).

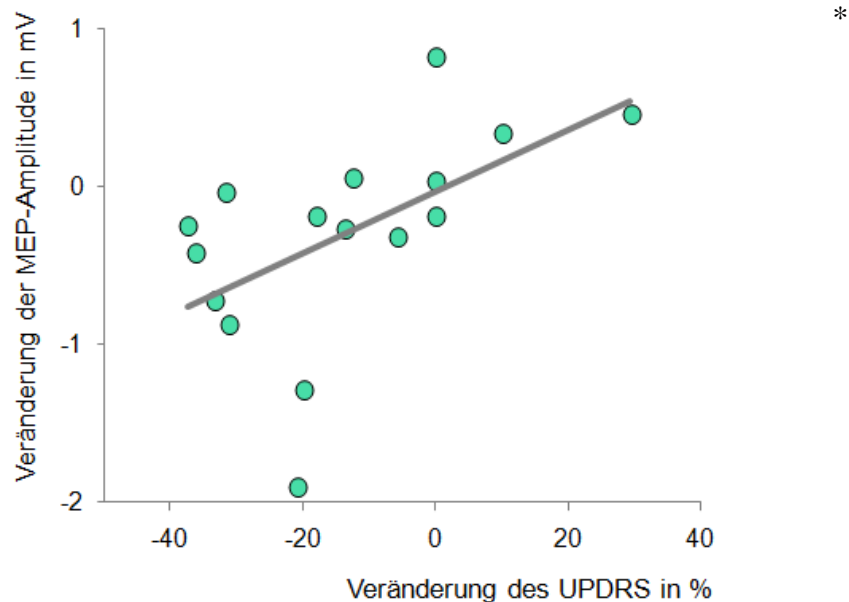


Abb. 4.9 Korrelation der prozentualen Veränderung der UPDRS-Werte mit der nominalen Veränderung der MEP-Amplitude (in mV) unmittelbar nach Beendigung der BIG-Physiotherapie bei einer Stimulationsintensität von 150% der individuellen RMT in der Gruppe der gesamt IPS-Patienten. Als Ausgangswert dienten dabei die vor Beginn der BIG-Physiotherapie erhobenen Werte.

#### 4.2.2.3 Postexzitatorische Innervationsstile

Bei der postexzitatorischen Innervationsstille ließ sich kein Effekt der BIG-Physiotherapie nachweisen. Dies traf sowohl auf die Gruppe aller untersuchten IPS-Patienten (preBIG: 192,2ms vs. postBIG: 181,3ms) zu als auch auf die Gruppe der Responder (preBIG: 179,5ms vs. postBIG: 179,6ms) (Abb. 4.9).

#### 4.2.3 Kortikale Doppelpulsprotokolle

##### 4.2.3.1 SICI

Nach Beendigung der BIG-Physiotherapie war die bei den Patienten beobachtete verminderte Inhibition bei einem Interstimulusintervall von 2ms sowohl in der Gesamt-Gruppe (preBIG: 71,7% vs. postBIG: 76,0%) als auch in der Responder-Gruppe (preBIG: 55,5% vs. postBIG: 61,2%) weiterhin vorhanden.



Auch bei einem ISI von 3ms war in beiden Gruppen (Gesamt-IPS Gruppe: 70,3% preBIG vs. 73,7% postBIG; Responder-Gruppe: 59,6% preBIG vs. 65,0% postBIG) kein Effekt nach Beendigung der BIG-Physiotherapie zu beobachten.

#### 4.2.3.2 ICF

Die intrakortikale Faszilitierung mit Interstimulusintervall von 15 ms zeigte nach der BIG-Physiotherapie eine signifikante Verminderung von 134,0% vor BIG-Physiotherapie auf 111,8% der zuvor bestimmten individuellen MEP nach BIG-Physiotherapie in der Gesamt-Gruppe (A). Auch in der Responder-Gruppe (B) kam es zu einer signifikanten Verminderung (138,5% preBIG vs. 116,2% postBIG) (Abb. 4.10).

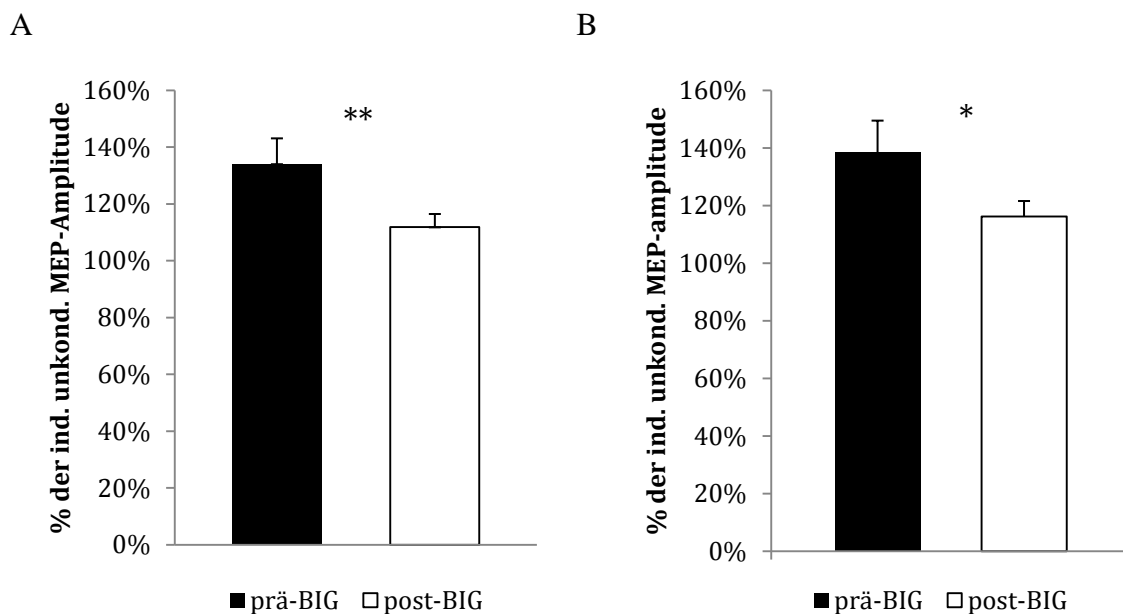


Abb. 4.10 Faszilitierung der MEP-Amplitude in Prozent durch vorherige Abgabe eines unterschwelligen, konditionierenden Impulses mit einem Interstimulusintervall von 15ms. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte. A: IPS-Patienten gesamt  $p = 0,008$ ; B: "Responder"  $p = 0,028$

#### 4.2.4 Sensomotorische Integration

##### 4.2.4.1 SAI

Die SAI, die im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert war, zeigte keine Veränderung nach BIG-Physiotherapie, weder in der Gesamt- (preBIG: 101,0% vs. postBIG: 100,0%) noch in der Responder-Gruppe (preBIG: 99,9% vs. postBIG: 99,9%).

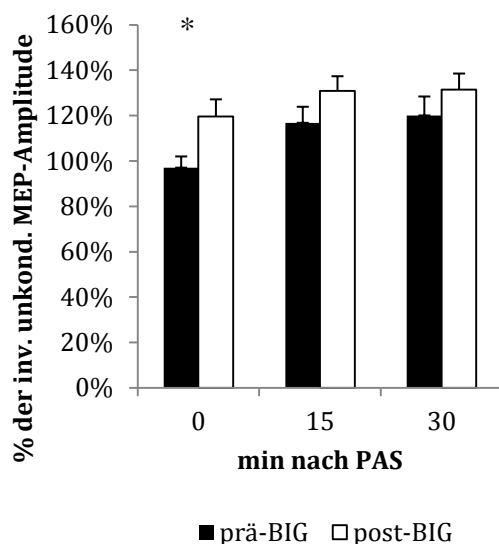
#### 4.2.4.2 LAI

Auch bei der LAI, die anders als die soeben besprochene SAI keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe vor BIG-Physiotherapie zeigte, konnte ebenso keine signifikante Veränderung beobachtet werden (Gesamt-IPS Gruppe: 73,2% preBIG vs. 68,1% postBIG; Responder-Gruppe: 69,1% preBIG vs. 65,1% postBIG).

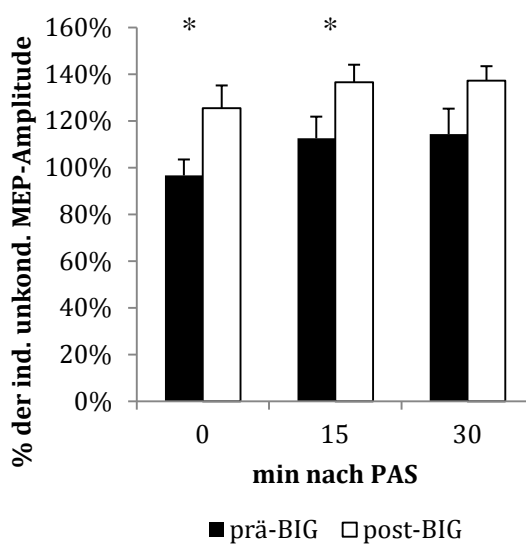
#### 4.2.5 Gepaarte assoziative Stimulation

Die Patienten zeigten vor Beginn der BIG-Physiotherapie eine signifikante Verminderung des PAS-Effektes im Vergleich zur Kontrollgruppe. Durch die BIG-Physiotherapie kam es zu einer partiellen Aufhebung dieser Verminderung und somit zu einer stärkeren, durch die gepaarte assoziierte Stimulation bedingten, relativen Zunahme der MEP-Amplitude. Dieser Unterschied war in der Gesamtgruppe (A) bei der Messung unmittelbar nach (0 min) der gepaart assoziierten Stimulation signifikant ausgeprägt. In der Gruppe der Responder (B) war dieser Unterschied bei den Messzeitpunkten 0 und 15 min zu beobachten sowie ein Trend mit  $p=0,056$  nach 30 min (Abb. 4.11).

A



B



Min nach PAS	0	15	30
p-Wert	0,016	0,138	0,277

Min nach PAS	0	15	30
p-Wert	0,018	0,038	0,056

Abb. 4.11 Effekt der gepaarten assoziativen Stimulation auf die MEP-Amplitude von Patienten vor und nach BIG-Physiotherapie. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte. A: IPS-Patienten gesamt; B: "Responder"

Um den Einfluss der BIG-Physiotherapie auf den Effekt der gepaarten assoziativen Stimulation genauer zu untersuchen, wurde die relative Zunahme der MEP-Amplitude mit den Veränderungen des UPDRS-Wertes korreliert. Eine negative Korrelation besteht, wenn eine klinische Verbesserung (und somit Reduktion des UPDRS-Wertes) mit einer größeren relativen Zunahme der MEP-Amplitude nach gepaarter assoziativer Stimulation einhergeht.

Zu den Messzeitpunkt 15 min und 30 min nach Beendigung der gepaarten assoziativen Stimulation ergab sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Veränderung des UPDRS-Wertes nach BIG-Physiotherapie und den Veränderungen der relativen PAS-assoziierten Zunahme der MEP-Amplitude nach BIG-Physiotherapie.

Messzeitpunkt 15 min: Pearson-Koeffizient  $r = -0,655$ ; p-Wert = 0,006) (Abb. 4.12).

Messzeitpunkt 30 min: Pearson-Koeffizient  $r = -0,567$ ; p-Wert = 0,022. (Abb. 4.13).

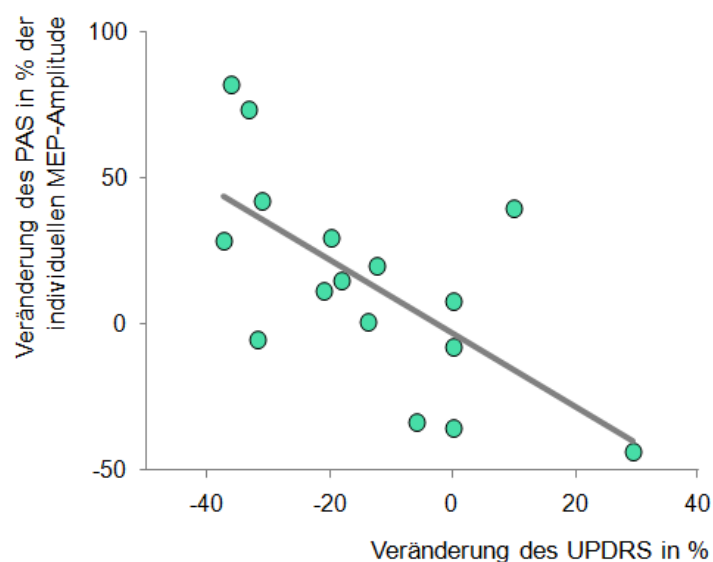


Abb. 4.12 Korrelation zwischen der relativen Veränderung des UPDRS-Wertes vor und nach BIG-Physiotherapie und den Veränderungen der durch PAS-bedingten relativen Veränderung der MEP-Amplitude vor und nach BIG-Physiotherapie in der Gruppe der IPS-Patienten. Messzeitpunkt: 15 min nach Beendigung der gepaart assoziativen Stimulation.

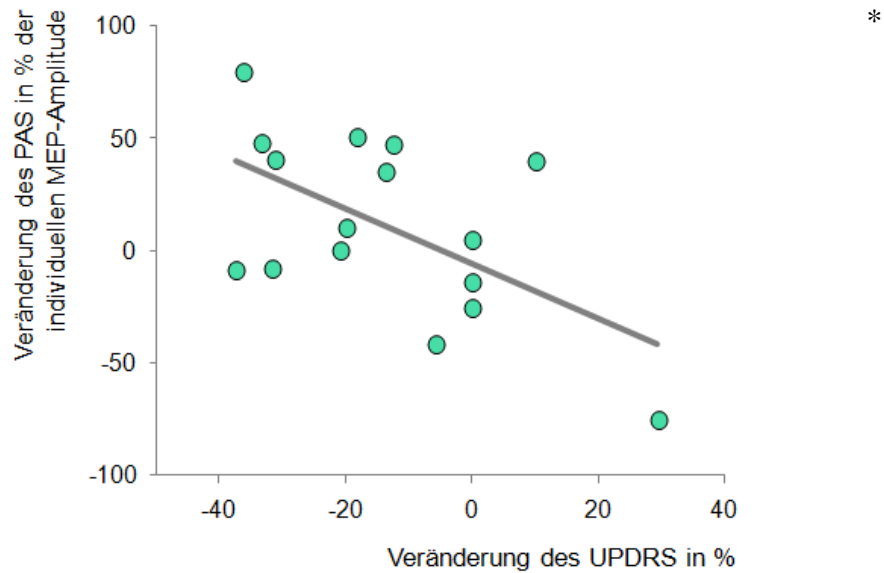


Abb. 4.13 Korrelation zwischen der relativen Veränderung des UPDRS-Wertes vor und nach BIG-Physiotherapie und der Veränderung der durch PAS-bedingten relativen Veränderung der MEP-Amplitude vor und nach BIG-Physiotherapie in der Gruppe der IPS-Patienten. Messzeitpunkt: 30 min nach Beendigung der gepaart assoziativen Stimulation.

## 5. Diskussion

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit, der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung, der sensomotorischen Integration und kortikalen Plastizität bei Patienten mit M. Parkinson vor und nach BIG-Physiotherapie und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe darzustellen, um so die pathophysiologische Grundlage der BIG-Physiotherapie zu untersuchen.

Hierbei zeigten die IPS-Patienten im Vergleich zur Gruppe der gesunden Kontrollprobanden krankheitsspezifische Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit mit einer steiler verlaufenden Stimulus-Antwort-Kurve in der Gruppe der IPS-Patienten und einer verminderten Ruheschwelle. Die kortikalen Doppelpulsprotokolle zeigten eine für IPS typische Verminderung der SICI bei einem ISI von 2ms und eine abnorme sensomotorische Integration. Zudem konnte, in Übereinstimmung mit den Studien von Morgante et al und Ueki et al, ein verminderter PAS-Effekt bei IPS gezeigt werden (Morgante et al, 2006; Ueki et al, 2006). Insgesamt zeigten sich also pathologische Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit, der intrakortikalen Inhibition und der Plastizität nach gepaarter assoziativer Stimulation bei IPS-Patienten.

Die BIG-Physiotherapie führte zu einer partiellen Normalisierung der kortikospinalen Erregbarkeit sowie der Plastizität nach gepaarter assoziativer Stimulation, die vor allem bei den Patienten ausgeprägt war, bei denen auch klinische Verbesserungen beobachtet werden konnten. Parameter der intrakortikalen Inhibition (SICI, LAI) waren nicht durch BIG-Therapie zu beeinflussen.

### **Allgemeine Limitationen der Studie**

Die Hauptlimitation dieser Studie besteht in dem Umstand, dass die Patienten nicht in einem definierten OFF-Zustand oder ON-Zustand untersucht werden konnten. Dies war nicht möglich, da es für die Patienten, auch vor dem Hintergrund des Aufwandes durch das BIG-Training, zu belastend gewesen wäre. Dadurch wird die Vergleichbarkeit mit anderen Studien eingeschränkt, da sich einige der hier untersuchten TMS-Parameter, wie bereits besprochen, durch eine dopaminerge Therapie signifikant beeinflussen lassen. Dies muss bei der folgenden Diskussion und den Schlussfolgerungen zwingend beachtet werden. Um die intraindividuelle Vergleichbarkeit der 1. und 2. Messung zu gewährleisten wurde darauf geachtet, dass die Medikation der Patienten nicht verändert wurde und die Messungen jeweils zum gleichen Tageszeitpunkt stattfanden.

Darüber hinaus lassen sich die in der Literatur beschriebenen Effekte übungsabhängigen Lernens nur eingeschränkt untereinander sowie mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie vergleichen, da in den jeweiligen Studien verschiedene Trainings- und Bewegungsprogramme verwendet werden. Die Art des Trainings scheint jedoch einen entscheidenden Einfluss auf Art und Umfang eventueller Veränderung bestimmter TMS-Parameter zu haben (Müllerbach et al, 2001; Fisher et al, 2008; Perez et al, 2004). Um pathologische Lernprozesse im Rahmen der IPS zweifelsfrei aufzeigen zu können, müsste man folglich den Einfluss der BIG-Physiotherapie auf die gemessenen TMS-Parameter bei IPS-Patienten mit dem Einfluss der BIG-Physiotherapie auf TMS-Parameter in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden vergleichen. Es war jedoch im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich, ein 2-, bzw. 4-wöchiges BIG-Trainingsprogramm in der Kontrollprobandengruppe durchzuführen. Dieser zweite limitierende Faktor muss Berücksichtigung finden bei möglichen Schlussfolgerungen, die auf Vergleichen der hier gewonnenen Ergebnisse mit früheren Studien zum Einfluss übungsabhängigen motorischen Lernens auf TMS-Parameter der kortikospinalen Erregbarkeit sowie der sensomotorischen Integration basieren. Der Schwerpunkt dieser Studie, der Vergleich der TMS-Parameter vor und nach BIG-Physiotherapie, bleibt hingegen von diesen Limitationen unberührt.

Weiterhin muss hierzu aber aufgeführt werden, dass aufgrund der limitierten Patientenzahl kein Gruppenunterschied für das 2- bzw. 4-wöchige BIG-Trainingsprogramm berechnet werden konnte, auch wenn in der Gesamtgruppe der klinischen Studie kein ausreichender Effekt des 2-wöchigen Trainingsprogramms gefunden wurde (Ebersbach et al., 2014). Es wurde hingegen eine Korrelation mit der klinisch meßbaren Verbesserung des UPDRS durchgeführt, die gruppenübergreifend und unabhängig von der Dauer des Trainings einen Effekt zeigte.

Letztlich wurde bei den statistischen Vergleichen mit Meßwiederholungen keine Korrektur für multiple Vergleiche hinzugezogen. Dies betrifft die Ergebnisse der Stimulus-Antwort-Kurve und PAS. In der Literatur wird häufig ähnlich verfahren bzw werden Mittelwerte oder Maxima der PAS Antworten über die Zeit verwendet, um der Limitation Rechnung zu tragen. Da unsere Ergebnisse für die jeweiligen Stufen der Meßwiederholung (% Stimulator-Output bzw Zeitpunkt nach PAS) konsistent signifikante Ergebnisse zeigen, die darüber hinaus durch die Korrelation mit der Verbesserung im UPDRS bestätigt werden, ist ein falsch positives Ergebnis auszuschließen.

## 5.1 Parameter der kortikospinalen Erregbarkeit

### 5.1.1 Motorische Reizschwellen

Mehrere Studien, welche die Motorischen Reizschwellen bei Patienten mit M. Parkinson untersucht haben, kamen zu dem Ergebnis, dass weder die AMT noch die RMT bei M. Parkinson verändert ist (Abbruzzese et al, 1997; Ridding et al, 1995; Strafella et al, 2000; Valls-Solé et al, 1994; Cantello et al, 2002; Lefaucheur 2004). Zudem konnte gezeigt werden, dass RMT wie AMT durch dopaminerge Medikation nicht beeinflusst werden (Ridding et al, 1995; Strafella et al, 2000; Ziemann et al, 1997; Davey et al, 1997), was einen problemlosen Vergleich mit den in unserer Studie erhobenen Werten erlaubt. Anders als in den Vorstudien zeigte sich in unserer Probandengruppe eine signifikante Verminderung der RMT, nicht jedoch der AMT. Einige Studien zeigten, dass die RMT erniedrigt sein kann, wenn der Rigor im Vordergrund steht (Kandler et al, 1990; Lou et al, 2003; Tremblay & Tremblay, 2002; Valls-Solé, 1994). Dieser Zusammenhang ließ sich aber in unserer Studie nicht darstellen, da Rigor (erhoben im Rahmen des UPDRS-III) und RMT nicht korrelierten. Somit bleibt dieser Widerspruch zur bestehenden Literatur zum jetzigen Zeitpunkt ungeklärt.

Veränderungen der RMT durch übungsabhängiges motorisches Lernen werden nur in wenigen Studien beschrieben. So ergab eine Studie eine Verminderung der RMT bei Patienten mit Schlaganfall nach einem 4-wöchigem körperrgewichtunterstütztem Laufbandtraining auf der vom Schlaganfall nicht betroffenen Seite (Yen et al, 2008). Demgegenüber stehen Studien von Müllerbach et al und Perez et al, die weder nach dem motorischen Erlernen einer ballistischen Handbewegung (Müllerbach et al, 2001) noch nach einem cursorgeleiteten Bewegungstraining der Beine (Perez et al, 2004) eine Veränderung der RMT feststellen können. Auch die AMT scheint nicht durch Training beeinflussbar zu sein. So zeigten zwei Studien, die den Einfluss von Krafttraining auf die AMT untersuchten, dass dadurch keine wesentliche Veränderung herbeigeführt wurde (Kidgell & Pearce, 2010; Kidgell et al, 2010). Den bisherigen Forschungsergebnissen entsprechend sind auch in unserer Studie keine trainingsbedingten Veränderungen der RMT oder der AMT durch BIG-Physiotherapie zu beobachten gewesen.

### 5.1.2 Stimulus-Antwort-Kurve

Die Stimulus-Antwort-Kurve erbrachte in der Gruppe der Parkinson-Patienten einen signifikanten steileren Anstieg im Vergleich zur Gruppe der Kontrollprobanden. Diese

Beobachtung steht in Einklang mit vorherigen Studien (Cantello et al, 1991; Valls-Solé et al, 1994; Chen et al, 2001). Da auch dieser Parameter dopaminunabhängig zu sein scheint (Dioszeghy et al, 1999; Pierantozzi et al, 2002; Ridding et al, 1995; Ziemann et al, 1996; Ziemann et al, 1997), ist der Vergleich unserer Studie mit den vorhergehenden zulässig und bestätigt diese in ihrer Aussage.

Interessanterweise zeigte sich in der hier vorliegenden Studie eine positive Korrelation zwischen der durch die BIG-Physiotherapie bedingten klinischen Verbesserung, dargestellt als Reduktion des UDPRS, und einer Reduktion der MEP-Amplitude nach BIG-Physiotherapie. Der Einfluss übungsabhängigen motorischen Lernens auf die MEP-Amplitude und somit auf den Verlauf der Reiz-Antwort Kurve wurde in mehreren vorherigen Studien bei gesunden Probanden untersucht. Dabei scheint die Form des Trainings eine entscheidende Rolle auf dessen Effekt auf die MEP-Amplitude zu haben. So ergaben Studien, die das Training von ballistischen Handbewegungen (Müllerbach et al, 2001; Delvendahl et al, 2011), cursorgeleiteten Beinbewegungen (Perez et al, 2004) oder prozedurales motorisches Lernen simulierten (Camus et al, 2009), eine MEP-Amplitudenzunahme direkt nach Beendigung des Trainings, bzw. einen steileren Verlauf der Reiz-Antwort-Kurve. Die Untersuchungen bezüglich der Anwendung von Krafttraining hingegen kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Eine Studie zum Einfluss von Krafttraining der intrinsischen Handmuskeln führte zu keinem Niederschlag in der MEP-Amplitude (Kidgell & Pearce 2010), wohingegen das Krafttraining des M. Biceps brachii sich in einer Zunahme der post-Training MEP-Amplitude ausdrückte (Kidgell et al, 2010). In allen diesen Studien wird festgestellt, dass trotz Verwendung unterschiedlichster Trainingsparadigmen und Bewegungsabläufen die MEP-Amplitude nach Beendigung des Trainingsprogramms entweder stationär bleibt oder ansteigt. Nur eine Studie beschreibt eine unmittelbar nach Beendigung eines sensomotorischen Trainings auftretende, weniger als zehn Minuten anhaltende, Verminderung der MEP-Amplitude (McDonnell & Ridding, 2006). Obwohl der direkte Vergleich dieser Ergebnisse mit den in unserer Studie erhobenen problematisch ist, da es sich um verschiedene Trainingsprogramme handelte, könnte diese Beobachtung doch auch auf veränderte Lernprozesse bei M. Parkinson hinweisen. Ein anderer Erklärungsansatz wäre ein Überlappungseffekt zwischen einer MEP-Reduktion durch die Verminderung der klinischen Symptome, die stärker ausgeprägt ist als eine gleichzeitig auftretende trainingsinduzierte Steigerung der MEP-Amplitude.



### 5.1.3 Postexzitatorische Innervationsstille

Im Off-Zustand ist die CSP bei Patienten mit M. Parkinson verkürzt (Cantello et al, 1991; Haug et al, 1992; Nakashima et al, 1995; Priori et al, 1994). Eine dopaminerge Medikation führt dabei zu einer partiellen oder vollständigen Normalisierung der CSP im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Lefaucheur et al, 2004; Nakashima et al, 1995; Priori et al, 1994; Ridding et al, 1995). In der vorliegenden Studie konnte kein Unterschied der CSP zwischen Patienten- und Kontrollprobandengruppe festgestellt werden, was damit erklärt werden kann, dass die Patienten nicht in einem definierten OFF-Zustand untersucht werden konnten und die dopaminerge Medikation für eine Normalisierung der CSP verantwortlich war.

In der hier vorliegenden Studie, bei der die IPS-typische Verkürzung aufgrund der dopaminergen Medikation der IPS-Patienten nicht dargestellt werden konnte, führte die BIG-Physiotherapie zu einer geringfügigen Verminderung der CSP. Diese war jedoch nicht signifikant und ist wohl eher als Messschwankung denn als physiologischer Effekt der BIG-Physiotherapie auf die kortikospinale Erregbarkeit bei Patienten mit M. Parkinson zu werten.

## 5.2 Kortikale Doppelpulsprotokolle

### 5.2.1 SICI

Um das funktionelle Gleichgewicht inhibitorischer und exzitatorischer kortikaler Mechanismen zu untersuchen wurde die SICI als Messwert der kortikalen Inhibition und die ICF als Messwert der kortikalen Faszilitierung unter Verwendung des von Kujirai etablierten Protokolls (Kujirai et al, 1993) bestimmt. Wie in der Literatur beschrieben, war die SICI bei einem ISI von 2ms in der Gruppe der Patienten signifikant vermindert (Bares et al, 2003; Ridding et al, 1995; Strafella et al, 2000), was sich in einer im Vergleich zur Kontrollprobandengruppe signifikant größeren MEP-Amplitude ausdrückte. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit M. Parkinson eine dopaminerge Medikation zu einer Normalisierung der SICI führt (Lefaucheur et al, 2004, Bares et al, 2003; Pierantozzi et al, 2001; Ridding et al, 1995; Strafella et al, 2000; Hanajima & Ugawa 2000; Hanajima et al, 1996) Obwohl in der vorliegenden Studie die Patienten sich nicht in einem definierten OFF-Zustand befanden, sondern nach der regulären Einnahme ihrer dopaminergen Medikation untersucht wurden, zeigte die SICI eine geringere Inhibition in derselben Größenordnung wie bei den IPS Patienten in vorherigen Studien im OFF-Zustand. Auch bei

einem ISI von 3ms war die durchschnittliche MEP-Amplitude in der Gruppe der Parkinson-Patienten nahezu identisch mit der MEP-Amplitude bei einem ISI von 2ms. Bei 3ms war jedoch die Hemmung in der Gruppe der Kontrollprobanden wesentlich schwächer ausgeprägt, weshalb sich bei einem ISI von 3ms kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollprobandengruppe ergab. Worauf diese geringere Inhibition zurückzuführen ist blieb unklar.

Mittels der SICI können motorische Lernprozesse dargestellt werden. So zeigten Bütetisch et al, dass repetitives motorisches Üben in Form von Daumenabduktionsbewegungen zu einer Verminderung der intrakortikalen Inhibition in den an der Bewegung beteiligten Muskeln und zu einer relativen Zunahme der SICI in benachbarten Muskelgruppen führt, die nicht an der Bewegung beteiligt waren (Bütetisch et al, 2005). Die Beobachtung, dass die SICI in an Bewegung beteiligten Muskeln vermindert ist, konnte auch in einer Studie unter gesunden Kontrollprobanden, die ein cursorgeleitetes Bewegungstraining der Beine absolvierten, festgestellt werden (Perez et al, 2004). Eine weitere Studie ergab, dass prozedurales motorisches Lernen nicht nur zu einer Verminderung der SICI des an den Bewegungen beteiligten motorischen Kortex führt, sondern auch im kontralateralen, nicht an der motorischer Bewegung beteiligten M1 eine Reduktion der SICI bewirkt (Camus et al, 2009). Demgegenüber steht die Studie von McDonnell & Ridding die keinen Einfluss eines sensomotorischen Trainingsprogrammes auf die SICI beobachten konnten (McDonnell & Ridding, 2006). Auch in der vorliegenden Studie konnte kein Effekt der BIG-Physiotherapie auf die SICI festgestellt werden. Weder die SICI mit einem ISI von 2ms noch mit einem ISI von 3ms ergaben eine nennenswerte Zunahme oder Abnahme nach BIG-Physiotherapie.

### 5.2.2 ICF

Die ICF war unter den Parkinson-Patienten geringer ausgeprägt als unter den Kontrollprobanden, was mit der vorhandenen Literatur in Einklang steht (Bares et al, 2003; Däuper et al, 2002; Lefaucheur et al, 2004). Anders als in den genannten Studien beschrieben war dieser Unterschied in der vorliegenden Studie jedoch nicht signifikant. Ein Einfluss der dopaminergen Medikation auf das Messergebnis ist dabei unwahrscheinlich, da mehrere Studien zu dem Ergebnis kommen, dass es sich bei der ICF um einen dopaminunabhängigen Parameter handelt (Dioszeghy et al, 1999; Pierantozzi et al, 2002; Ridding et al, 1995; Ziemann et al, 1996; Ziemann et al, 1997). Nach Beendigung der BIG-Physiotherapie zeigte sich eine signifikante Verminderung der ICF bei IPS im Vergleich zur Gruppe der IPS-

Patienten vor BIG-Physiotherapie. Auch in der Responder-Gruppe, also der Gruppe der IPS-Patienten mit klinischen Verbesserungen nach BIG-Physiotherapie, kam es zu einer signifikanten Verminderung. Mehrere Studien unter gesunden Probanden kamen zu dem Ergebnis, dass übungsabhängiges motorisches Lernen keinen Einfluss auf die ICF hat. So ergab eine Studie, die cursorgeleitetes Bewegungstraining der Beine untersuchte, keinen Einfluss auf die ICF (Perez et al, 2004). Desgleichen führte weder ein sensomotorisches Trainingsprogramm (McDonnell & Ridding, 2006) noch ein prozedurales motorisches Training (Camus et al, 2009) zu einer post-Training-Veränderung der ICF. Daher könnte es sich bei der hier beobachteten trainingsinduzierten ICF-Verminderung um einen im Rahmen der IPS pathologisch-veränderten Lernprozess handeln. Um dies jedoch zu klären sind weitere Studien erforderlich.

### 5.3 Parameter der sensomotorischen Integration

#### 5.3.1 LAI

Anders als in der Studie von Sailer beschrieben (Sailer et al, 2003), fanden sich bei uns kein Unterschied zwischen den Kontrollprobanden und der Patientengruppe bei der LAI. Da die LAI nicht von einer dopaminergen Therapie der Patienten beeinflusst wird (Sailer et al, 2003) ist dies als mögliche Ursache zur Erklärung der Diskrepanz zwischen bestehender Literatur und der hier vorliegenden Studie unwahrscheinlich. Auch methodische Unterschiede der beiden Studien sind als Ursache eher unwahrscheinlich, da bis auf die Dauer der Medianusreizung ein nahezu identisches Protokoll Verwendung fand. Eine Erklärung dieser widersprüchlichen Messergebnisse könnte jedoch in der gemessenen Patientenkohorte liegen. Von den zehn von Sailer gemessenen IPS Patienten klagten die Hälfte neben motorischen auch über sensorische Symptome. Da in der vorliegenden Studie sensorische Symptome nicht dokumentiert wurden, ist ein Vergleich der verschiedenen Patientengruppen anhand des Vorliegens sensorischer Symptome leider nicht möglich. Ein häufigeres Auftreten von sensorischen Symptomen in der von Sailer gemessenen Kohorte könnte jedoch einen möglichen Erklärungsansatz für die verschiedenen Resultate der beiden hier diskutierten Studien darstellen.

Auch nach BIG-Physiotherapie zeigte sich keine signifikante Veränderung der LAI. Studien zur Langzeitwirkung übungsabhängigen Lernens die als Vergleich herangezogen werden könnten lagen leider nicht vor. Eine Studie von Voller et al. berichtete, dass während einer selektiven Muskelbewegung eine Vermehrung des LAI-Effektes, als Mechanismus der Umgebungsinhibition, in benachbarten, nicht an der Bewegung beteiligten Muskeln auftritt

(Voller et al, 2005). In dem an der Bewegung beteiligten Muskel keine gesteigerte Inhibition zu beobachten war (Voller et al, 2005). Dabei wurde aber nur der unmittelbare, also während der eigentlichen Bewegung auftretende Effekt untersucht. Daher sind diese Beobachtungen nur eingeschränkt nützlich für die Interpretation der hier vorliegenden Ergebnisse. Ein weiterer Grund, warum sich aufgrund der in dieser Studie erhobenen Daten kein sicherer Aussage bezüglich des Einflusses der BIG-Physiotherapie auf die LAI bei IPS treffen lässt ist, dass wir in unserer Patientengruppe keine pathologisch verminderte Inhibition feststellen konnten und deshalb eine durch BIG-Physiotherapie bedingte Veränderung im Sinne einer Normalisierung der LAI nicht beobachtet hätte werden können.

### 5.3.1 SAI

Anders als die LAI ist die SAI durch dopaminerge Medikation beeinflussbar. So konnte gezeigt werden, dass die SAI im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im OFF-Zustand nicht vermindert ist (Sailer et al, 2003). Nach Gabe von Dopamin hingegen kommt es zu einer Verminderung der SAI, einer Disinhibition, die sich in einer im Vergleich zur Kontrollprobandengruppe größeren MEP-Amplitude widerspiegelte (Sailer et al, 2003). Dieser Einfluss dopaminerger Medikation auf die SAI könnte ein Mechanismus sein, der dem Auftreten von Nebenwirkungen der dopaminergen Medikation zu Grunde liegt (Sailer et al, 2003). In der vorliegenden Studie konnten die Patienten wie schon besprochen nicht im Off-Zustand untersucht werden. Die dopaminabhängige SAI zeigte hierbei, in Übereinstimmung mit der soeben besprochenen Literatur, eine Verminderung in der Patientengruppe.

Auch bei der SAI kam es zu keiner wesentlichen Veränderung nach Beendigung der BIG-Physiotherapie. Ähnlich wie die LAI scheint auch die SAI ein Mechanismus zu sein, der zur Umgebungsinhibition bei der Durchführung von Bewegungen beiträgt (Voller et al, 2006). So war wie die LAI auch die SAI in den nicht an der Bewegung beteiligten, benachbarten Muskeln gesteigert, wohingegen die Inhibition des an der Durchführung der Bewegung beteiligten Muskel keine Veränderung zeigte (Voller et al, 2006). Auch hierbei handelte es sich um einen unmittelbaren, während der Bewegung beobachteten Effekt (Voller et al, 2006). Schließlich bleibt auch hierbei zum jetzigen Zeitpunkt unklar, ob es sich bei den in der vorliegenden Studie beschriebenen Ergebnissen um ein Parkinson-spezifisches Phänomen handelt, oder ob es sich bei der SAI um ein durch übungsabhängiges motorisches Lernen nicht längerfristig beeinflussbares Phänomen handelt.

## 5.4 Gepaarte assoziative Stimulation

Die von Stefan et al. entwickelte PAS stellt eine Methode zur Induktion LTP-ähnlicher Plastizität im motorischen Kortex dar (Stefan et al, 2000). LTP-ähnliche Plastizität scheint eine zentrale Rolle beim Erlernen motorischer Bewegungsfolgen zu haben (Rioult-Pedotti et al, 1998; Ziemann et al, 2004; Pascual-Leone et al, 1995). Da bei IPS fehlerhafte motorische Lernprozesse vorliegen (Frith et al, 1986), ist es somit nicht verwunderlich, dass mehrere Studien von Veränderungen der durch PAS bedingten MEP-Amplitudenzunahme berichten (Bagnato et al, 2006; Morgante et al, 2006; Ueki et al, 2006). Die bisherige Forschung zum Effekt der PAS bei Patienten mit IPS ist allerdings widersprüchlich. Bagnato et al berichten von einem gesteigerten PAS-Effekt bei IPS-Patienten im OFF-Zustand (Bagnato et al, 2006). Die Gabe von Dopamin, d.h. die Untersuchung der IPS-Patienten im ON-Zustand, führte zu einer Normalisierung, zu einer Verminderung der durch PAS induzierten MEP-Amplitudensteigerung (Bagnato et al, 2006). Ueki et al und Morgante et al hingegen kamen zu einem genau entgegengesetzten Ergebnis. Beide Studien berichten von einem verminderten PAS-Effekt bei Parkinson-Patienten im OFF-Zustand (Morgante et al, 2006; Ueki et al, 2006). Die Einnahme dopaminergischer Medikamente führte in diesen Studien zu einer partiellen Normalisierung der durch PAS induzierten MEP-Amplitudenzunahme (Ueki et al, 2006; Morgante et al, 2006). Die in der vorliegenden Studie erhobenen Befunde stehen in Einklang mit den von Ueki et al und Morgante et al berichteten Ergebnissen. Es konnte ein statistisch signifikant geringerer PAS-Effekt zu allen drei Messzeitpunkten (0, 15 und 30 Minuten nach Beendigung der gepaart assoziierten Stimulation) im Vergleich zur Gruppe der Kontrollprobanden festgestellt werden. Worauf der bestehende Widerspruch in der Literatur zurückzuführen ist, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt offen. Die vorliegende Studie bestätigt zumindest die Ergebnisse der Studien von Morgante et al und Ueki et al.

Die PAS als Methode zur Induktion LTP-ähnlicher Plastizität stellt eine elektrophysiologische Möglichkeit dar, die Auswirkung motorischer Lernprozesse auf die Plastizität des motorischen Kortex zu untersuchen. So konnte Ziemann et al zeigen, dass schnelles, repetitives Daumenbewegen zu einem übungsabhängigen motorischen Lernprozess im primär motorischen Kortex führt (Ziemann et al, 2004). Aufgrund dieses Lernprozesses war es danach nicht möglich, mittels PAS eine LTP-ähnliche Plastizität im primär motorischen Kortex zu induzieren (Ziemann et al. 2004). Die Beobachtung, dass eine Induktion von LTP-ähnlicher Plastizität durch PAS im Anschluss an einen übungsabhängigen Lernprozess nicht möglich ist, wurde von einer weiteren Studie bestätigt (Stefan et al. 2006). Gemäß dieser Studie war es erst nach einem Zeitraum von 6 Stunden wieder möglich, mittels PAS LTP-

ähnliche Plastizität zu induzieren (Stefan et al, 2006). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es sich hierbei um ein Hemisphären-spezifisches Phänomen handelt (Stefan et al, 2006). Nach einem motorischen Training der rechten Hand unter Aktivierung der linken Hemisphäre war es möglich, in der rechten, nicht an dem Lernprozess direkt beteiligten Hemisphäre mittels PAS eine LTP-ähnliche Plastizität zu induzieren (Stefan et al, 2006).

In der hier vorliegenden Studie konnte eine partielle Normalisierung, d.h. eine Steigerung des bei IPS pathologisch verminderten PAS-Effektes nach Beendigung der BIG-Physiotherapie festgestellt werden. Der Unterschied war bei dem Messzeitpunkt 0 und 15 Minuten nach Beendigung der gepaarten assoziierten Stimulation in der Responder-Gruppe signifikant ausgeprägt. Die Messzeitpunkte 15 Minuten und 30 Minuten nach Beendigung der gepaarten assoziierten Stimulation zeigten eine signifikante negative Korrelation mit den bei jeder Messung erhobenen UDPRS-Werten. Eine Verminderung des UDPRS-Werts, also eine klinische Verbesserung, korrelierte demnach mit einer Steigerung des PAS-Effektes. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass es, anders als bei Ziemann et al. und Stefan et al. beschrieben, bei IPS-Patienten nicht zu einer, durch übungsabhängiges motorisches Lernen induzierten, von LTP-ähnlicher Plastizität vermittelten, Suppression des PAS-Effektes kommt (Stefan et al, 2006; Ziemann et al, 2004). Vielmehr scheint es hierbei zu einer teilweisen Normalisierung des bei M. Parkinson pathologisch verminderten PAS-Effektes zu kommen. Ueki et al und Morgante et al berichten dass sich der pathologisch verminderte PAS-Effekt bei M. Parkinson durch dopaminerge Medikation partiell beheben lässt (Morgante et al, 2006; Ueki et al, 2006). Die Ergebnisse unserer Studie liefern Hinweise darauf, dass dieser Effekt auch durch BIG-Physiotherapie bei konstanter Medikation erreicht werden kann. Es kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass diese Steigerung des PAS-Effektes nach Beendigung der BIG-Physiotherapie nicht auf eine intraindividuelle Schwankung des Dopaminspiegels zurückzuführen ist. Um dies zu vermeiden wurde zwar strikt darauf geachtet, dass die Patienten an den zwei Messtagen zur gleichen Uhrzeit untersucht wurden. Zudem hatte keiner der 16 Patienten seine Medikamente geändert. Trotzdem lassen sich Dopaminspiegelschwankungen aufgrund einer variablen Pharmakokinetik oder mangelnden Compliance der Patienten nicht gänzlich ausschliessen. Zudem könnte die BIG-Physiotherapie einen Einfluss auf den Dopaminmetabolismus gehabt haben, der zu unterschiedlichen Dopaminkonzentrationen im Gehirn des Patienten während der zwei Messungen geführt haben könnte. In Tierversuchen konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass körperliche Aktivität den Dopaminmetabolismus beeinflussen und zu einer Erhöhung des Dopaminspiegels in Gehirn führen kann (Freed & Yamamoto, 1985). Eine

weitere Studie untersuchte den Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Expression von Dopaminrezeptoren in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) Mäusen, ein häufig verwendetes Mausmodell zur Erforschung der Pathogenese der IPS (Vuckovic et al, 2010). Hierbei zeigte sich, dass intensives Laufradtraining zu einer vermehrten Expression von Dopamin-D2-Rezeptoren in den Basalganglien der MPTP-Mäusen führte (Vuckovic et al, 2010). Diese beiden Studien stützen die Theorie wonach die partielle Normalisierung des PAS-Effekts auf eine durch BIG-Physiotherapie bedingte Veränderung des Dopamin- und Dopaminrezeptormetabolismus zurückzuführen sein könnten. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich jedoch nicht mit abschließender Gewissheit sagen, worauf der beobachtete Effekt zurückgeht.

## 6. Literaturangabe

Abbruzzese, G. & Berardelli, A. (2003) Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord*, 18(3):231-40.

Abbruzzese, G., Marchese, R. & Trompetto, C. (1997) Sensory and motor evoked potentials in multiple system atrophy: a comparative study with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12(3):315-21.

Alexander, G.E., Crutcher M.D., DeLong M.R. (1990) Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. *Prog Brain Res*, 85:119-146.

Amabile, G., Fattapposta, F., Pozzessere, G., Albani, G., Sanarelli, L., Rizzo, P.A. & Morocutti, C. (1986) Parkinson disease: electrophysiological (CNV) analysis related to pharmacological treatment. *Electroencephalography*. *Clin Neurophysiol*, 64(6):521-4

Bagnato, S., Agostino, R., Modugno, N., Quartarone, A. & Berardelli, A. (2006) Plasticity of the motor cortex in Parkinson's disease patients on and off therapy. *Mov Disord*, 21(5):639-45.

Bares, M., Kanovský, P., Klajblová, H. & Rektor, I. (2003) Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol*, 10(4):385-9.

Barker, A.T., Jalinous, R. & Freeston, I.L. (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 11;1(8437):1106-7

Barker, A.T. (1999) The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 51: 3-21

Bertolasi, L., Priori, A., Tinazzi, M., Bertasi, V. & Rothwell, J.C. (1998) Inhibitory action of forearm flexor muscle afferents on corticospinal outputs to antagonist muscles in humans. *J Physiol*. 15;511 ( Pt 3):947-56.



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

Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Hallett, M. & Cohen, L.G. (1995) Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex. *Acta Neurol Scand*. 92(5):383-6.

Brown, L.L., Schneider, J.S. & Lidsky, T.I. (1997) Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, 7(2):157-63.

Bütefisch, C.M., Boroojerdi, B., Chen, R., Battaglia, F. & Hallett, M. (2005) Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia. *Mov Disord*, 20(5):545-51.

Buhmann, C., Glauche, V., Sturenburg, H.J., Oechsner, M., Weiller, C. & Buchel, C. (2003) Pharmacologically modulated fMRI—cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain*, 126(Pt 2):451-61.

Budde, T. & Meuth, S. (2003) *Fragen und Antworten zu den Neurowissenschaften*.  
Bern: Hans Huber, 1. Aufl.

Camus, M., Ragert, P., Vandermeeren, Y. & Cohen, L.G. (2009) Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clin Neurophysiol*, 120(10): 1859–1865.

Cantello, R., Tarletti, R. & Civardi, C. (2002) Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev*, 38(3):309-27. Review.

Cantello, R., Gianelli, M., Bettucci, D., Civardi, C., De Angelis, M.S. & Mutani, R. (1991) Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*, 41(9):1449-56.

Chen, R., Kumar, S., Garg, R.G. & Lang, A.E. (2001) Impairment of motor cortex activation and deactivation in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 112: 600-607

Chen, R., Lozano, A.M. & Ashby, P. (1999) Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res*, 128(4):539-42.

Classen, J., Liepert, J., Wise, S.P., Hallett, M. & Cohen, L.G. (1998) Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol*, 79(2):1117-23.

Däuper, J., Peschel, T., Schrader, C., Kohlmetz, C., Joppich, G., Nager, W., Dengler, R. & Rollnik, J.D. (2002) Effects of subthalamic nucleus (STN) stimulation on motor cortex excitability. *Neurology*, 10;59(5):700-6.

Davey, N.J., Puri, B.K., Lewis, H.S., Lewis, S.W. & Ellaway, P.H. (1997) Effects of antipsychotic medication on electromyographic responses to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63(4):468-73.

Deckert, M., Reifenberger, G., Riede, U.-N., Schlote, W., Thal, D.R. & Wiestler, O.D. (2004) Nervensystem. In: Riede, U.-N., Werner, M. & Schaefer, H.-E. (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5. Auflage. Stuttgart, Deutschland, Georg Thieme Verlag, pp. 1039-1114

Delvendahl, I., Kuhnke, N.G., Jung, N.H., Mainberger, F., Cronjaeger, M., Unterrainer, J., Hauschke, D. & Mall, V. (2011) The time course of motor cortex plasticity after spaced motor practice. *Brain Stimul*, 4(3):156-64.

Devanne, H., Lavoie, B.A. & Capaday C. (1997) Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*, 114(2):329-38.

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Tonali, P.A., Mazzone, P., Insola, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M. & Rothwell J.C. (2003) Direct demonstration of reduction of the output of the human motor cortex induced by a fatiguing muscle contraction. *Exp Brain Res*, (4):535-8.

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P. & Rothwell J.C. (1998a) Comparison of descending volleys evoked by transcranial

magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 109(5):397-401.

Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P. & Rothwell J.C. (1998b) Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol*, 508 ( Pt 2):625-33.

Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P. & Rothwell J.C. (1998c) Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res*, 119(2):265-8.

Dioszeghy, P., Hidasi, E. & Mechler F. (1999) Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 39(2):101-5.

Dubois, B., Pilon, B., Lhermitte, F. & Agid, Y. (1990) Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 28(2):117-21

Ebersbach, G., Grust, U., Ebersbach, A., Wegner, B., Gandor, F., Kühn, AA. (2014) Amplitude-oriented exercise in Parkinson's disease: a randomized study comparing LSVT-BIG and a short training protocol. *J Neural Transm.*, 2014 May 29.

Ebersbach, G., Ebersbach, A., Edler, D., Kaufhold, O., Kusch, M., Kupsch, A. & Wissel J. (2010) Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT®BIG study. *Mov Disord*, 25(12):1902-8.

Ebersbach, G., Heijmenberg, M., Kindermann, L., Trottenberg, T., Wissel, J. & Poewe W. (1999) Interference of rhythmic constraint on gait in healthy subjects and patients with early Parkinson's disease: evidence for impaired locomotor pattern generation in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 14(4):619-25.

Fahn, S., Elton, R.L. & Members of the UPDRS Development Committee. (1987) Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn, S., Marsden, C.D. & Goldstein, M. (eds.) *Recent developments in Parkinson's disease II*. New York, Macmillan, pp. 153-163

Farley, B.G. & Koshland, G.F. (2005) Training BIG to move faster: the application of the speed-amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 167(3):462-7.

Fisher, B.E., Wu, A.D., Salem, G.J., Song, J., Lin, C.H., Yip, J., Cen, S., Gordon, J., Jakowec, M. & Petzinger, G. (2008) The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(7):1221-9.

Forno, L. S. (1996) Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 55(3):259-72.

Freed, C.R. & Yamamoto, B.K. (1985) Regional brain dopamine metabolism: a marker for the speed, direction, and posture of moving animals. *Science*. 229(4708):62-5.

Freund, H.J. & Büdingen, H.J. (1978) The relationship between speed and amplitude of the fastest voluntary contractions of human arm muscles. *Exp Brain Res*. 1978 Jan 18;31(1):1-12.

Frith, C.D., Bloxham, C.A. & Carpenter, K.N. (1986) Impairments in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:661-668.

Fritz, C., Braune, H.J., Pylatiuk, C. & Pohl, M. (1997) Silent period following transcranial magnetic stimulation: a study of intra- and inter-examiner reliability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 105(3):235-40.

Fuhr, P., Agostino, R. & Hallett, M. (1991) Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 81(4):257-62.

Gerschlagner, W., Alesch, F., Cunnington, R., Deecke, L., Dirnberger, G., Endl, W., Lindinger, G. & Lang, W. (1999) Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves frontal cortex function in Parkinson's disease. An electrophysiological study of the contingent negative variation. *Brain*. 122 ( Pt 12):2365-73.

Hanajima, R. & Ugawa, Y. (2000) Intracortical inhibition of the motor cortex in movement disorders. *Brain*. 22 Suppl 1:S132-5.

Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Ogata, K. & Kanazawa, I. (1996) Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci* . 140: 109-116

Haslinger, B., Erhard, P., Kämpfe, N., Boecker, H., Rummeny, E., Schwaiger, M., Conrad, B. & Ceballos-Baumann, A.O. (2001) Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*. 124(Pt 3):558-70.

Haug, B.A., Schönle, P.W., Knobloch, C. & Köhne, M. (1992) Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 85(2):158-60.

Hess, C.W., Mills, K.R. & Murray, N.M. (1987) Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol*. 388:397-419.

Horak, F.B., Frank, J. & Nutt, J. (1996) Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone. *J Neurophysiol*. 75(6):2380-96.

Hornykiewicz, O. & Kish, S.J. (1987). Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 45:19-34.

Ikeda, A., Shibasaki, H., Kaji, R., Terada, K., Nagamine, T., Honda, M. & Kimura, J. (1997) Dissociation between contingent negative variation (CNV) and Bereitschaftspotential (BP) in patients with parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 102(2):142-51.

Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G. & Manfredi, M. (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol*. 466:521-34.

Jahanshahi, M., Jenkins, I.H., Brown, R.G., Marsden, C.D., Passingham, R.E. & Brooks, D.J. (1995). 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*. 118 ( Pt 4):913-33.

Jellinger, K.A. (1991) Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol*. 14(3):153-97.

Kandler, R.H., Jarratt, J.A., Sagar, H.J., Gumpert, E.J., Venables, G.S., Davies-Jones, G.A. & Jordan, N. (1990) Abnormalities of central motor conduction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 100(1-2):94-7.

Kidgell, D.J., Stokes, M.A., Castricum, T.J., & Pearce, A.J. (2010) Neurophysiological responses after short-term strength training of the biceps brachii muscle. *J Strength Cond Res*. 24(11):3123-32.

Kidgell, D.J. & Pearce, A.J. (2010) Corticospinal properties following short-term strength training of an intrinsic hand muscle. *Hum Mov Sci*. 29(5):631-41.

Klockgether, T., Borutta, M., Rapp, H., Spieker, S. & Dichgans, J. (1995) A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 10(4):460-5.

Kujirai, K., Kujirai, T., Sinkjaer, T. & Rothwell, J.C. (2006) Associative plasticity in human motor cortex during voluntary muscle contraction. *J Neurophysiol*. 96(3):1337-46. Epub 2006 May 24.

Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P. & Marsden, C.D. (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 471:501-19.

Lefaucheur, J.P. (2005) Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*. 116(2):244-53.

Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Von Raison, F., Menard-Lefaucheur, I., Cesaro, P. & Nguyen JP. (2004) Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by

repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 115(11):2530-41.

Lou, J.S., Benice, T., Kearns, G., Sexton, G. & Nutt, J. (2003) Levodopa normalizes exercise related cortico-motoneuron excitability abnormalities in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 114(5):930-7.

McDonnell, M.N. & Ridding, M.C. (2006) Transient motor evoked potential suppression following a complex sensorimotor task. *Clin Neurophysiol.* 117(6):1266-72.

Michelucci, R., Passarelli, D., Riguzzi, P., Buzzi, A.M., Gardella, E. & Tassinari, C.A. (1996) Transcranial magnetic stimulation in partial epilepsy: drug-induced changes of motor excitability. *Acta Neurol Scand.* 94(1):24-30.

Moore, A.P. (1987) Impaired sensorimotor integration in parkinsonism and dyskinesia: a role for corollary discharges? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 50(5):544-52.

Morgante, F., Espay, A.J., Gunraj, C., Lang, A.E. & Chen, R. (2006) Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain.* 129(Pt 4):1059-69.

Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., Cohen, L. & Hallett, M. (2001) Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res.* 136(4):431-8.

Nakashima, K., Wang, Y., Shimoda, M., Sakuma, K. & Takahashi, K. (1995) Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 130(2):209-14.

Orth, M. & Rothwell, J.C. (2004) The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol.* 115(5):1076-82.

Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A. & Hallett, M. (1995) Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol.* 74: 1037-1045

Pascual-Leone, A., Grafman, J. & Hallett, M. (1994) Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*. 263(5151):1287-9.

Perez, M.A., Lungholt, B.K., Nyborg, K. & Nielsen, J.B. (2004) Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans. *Exp Brain Res*. 159(2):197-205. Epub 2004 Jul 28.

Pfann, K.D., Buchman, A.S., Comella, C.L. & Corcos, D.M. (2001) Control of movement distance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 16(6):1048-65.

Picard, N. & Strick, P.L. (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*. 6(3):342-53.

Pierantozzi, M., Palmieri, M.G., Mazzone, P., Marciani, M.G., Rossini, P.M., Stefani, A., Giacomini, P., Peppe, A. & Stanzione, P. (2002) Deep brain stimulation of both subthalamic nucleus and internal globus pallidus restores intracortical inhibition in Parkinson's disease paralleling apomorphine effects: a paired magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol*. 113(1):108-13.

Playford, E.D., Jenkins, I.H., Passingham, R.E., Nutt, J., Frackowiak, R.S. & Brooks, D.J. (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*. 32(2):151-61.

Priori, A., Oliviero, A., Donati, E., Callea, L., Bertolasi, L. & Rothwell, J.C. (1999) Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period. *Exp Brain Res*. 128(3):390-6.

Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, M., Accornero, N. & Manfredi, M. (1994) Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain*. 117 ( Pt 2):317-23.



- Ramig, L.O., Countryman, S., O'Brien, C., Hoehn, M. & Thompson, L. (1996) Intensive speech treatment for patients with Parkinson's disease: short-and long-term comparison of two techniques. *Neurology*. 47(6):1496-504.
- Rascol, O., Sabatini, U., Brefel, C., Fabre, N., Rai, S., Senard, J.M., Celsis, P., Viallard, G., Montastruc, J.L. & Chollet, F. (1998) Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain*. 121 ( Pt 3):527-33.
- Rascol, O., Sabatini, U., Chollet, F., Celsis, P., Montastruc, J.L., Marc-Vergnes, J.P., Rascol, A. (1992) 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*. 49(2):144-8.
- Ridding, M.C. & Rothwell, J.C. (1997) Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. (5):340-4.
- Ridding, M.C., Inzelberg, R. & Rothwell, J.C. (1995) Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 37(2):181-8.
- Riout-Pedotti, M.S., Friedman, D., Hess, G. & Donoghue JP. (1998) Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci*. 1(3):230-4.
- Roick, H., von Giesen, H.J. & Benecke, R. (1993) On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res*. 94(3):489-98
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A. & Safety of TMS Consensus Group. (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. (12):2008-39.
- Rossini, P.M., Berardelli, A., Deuschl, G., Hallett, M., Maertens de Noordhout, A.M., Paulus, W. & Pauri, F. (1999) Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 52:171-85.

Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijević, M.R., Hallett, M., Katayama, Y. & Lücking, C.H. (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 91(2):79-92. Review.

Rothwell, J.C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P. & Paulus, W. (1999) Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 52:97-103.

Rothwell, J.C. (1997) Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* 27;74(2):113-22

Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Colonnese, C., Bozzao, L., Berry, I., Montastruc, J.L., Chollet, F. & Rascol O. (2000) Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain.* 123 ( Pt 2):394-403.

Sailer, A., Molnar, G.F., Paradiso, G., Gunraj, C.A., Lang, A.E. & Chen, R. (2003) Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain.* 126 (Pt 8):1883-94. Epub 2003 Jun 4.

Sandbrink, F., Syed, N.A., Fujii, M.D., Dalakas, M.C. & Floeter, M.K. (2000) Motor cortex excitability in stiff-person syndrome. *Brain.* 123 ( Pt 11):2231-9.

Stefan, K., Wycislo, M., Gentner, R., Schramm, A., Naumann, M., Reiners, K. & Classen, J. (2006) Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cereb Cortex.* 16(3):376-85.

Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L.G., Benecke, R. & Classen, J. (2000) Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain.* 123 Pt 3:572-84.

Stokes, M.G., Chambers, C.D., Gould, I.C., Henderson, T.R., Janko, N.E., Allen, N.B. & Mattingley, J.B. (1995) Simple metric for scaling motor threshold based on scalp-cortex distance: application to studies using transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol.* 94(6):4520-7.

Strafella, A.P., Valzania, F., Nasseti, S.A., Tropeani, A., Bisulli, A., Santangelo, M. & Tassinari, C.A. (2000) Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 111(7):1198-202.

Tokimura, H., Di Lazzaro, V., Tokimura, Y., Oliviero, A., Profice, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P. & Rothwell, J.C. (2000) Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol.* 523 Pt 2:503-13.

Tremblay, F. & Tremblay, L.E. (2002) Cortico-motor excitability of the lower limb motor representation: a comparative study in Parkinson's disease and healthy controls. *Clin Neurophysiol.* 113(12):2006-12.

Trompetto, C., Buccolieri, A. & Abbruzzese, G. (2001) Intracortical inhibitory circuits and sensory input: a study with transcranial magnetic stimulation in humans. *Neurosci Lett.* 297(1):17-20.

Ueki, Y., Mima, T., Kotb, M.A., Sawada, H., Saiki, H., Ikeda, A., Begum, T., Reza, F., Nagamine, T. & Fukuyama, H. (2006) Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 59(1):60-71.

Valls-Solé, J. (2000) Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes. *Neurophysiol Clin.* 30(6):352-67.

Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., McShane, L. & Hallett, M. (1994) Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 44(4):735-41.

Van Gemmert, A.W., Adler, C.H. & Stelmach, G.E. (2003) Parkinson's disease patients undershoot target size in handwriting and similar tasks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74(11):1502-8.

Voller, B., St Clair Gibson, A., Dambrosia, J., Pirio Richardson, S., Lomarev, M., Dang, N. & Hallett, M. (2006) Short-latency afferent inhibition during selective finger movement. *Exp Brain Res*. 169(2):226-31.

Voller, B., St Clair Gibson, A., Lomarev, M., Kanchana, S., Dambrosia, J., Dang, N. & Hallett, M. (2005) Long-latency afferent inhibition during selective finger movement. *J Neurophysiol*. 94(2):1115-9.

Vučković, M.G., Li, Q., Fisher, B., Nacca, A., Leahy, R.M., Walsh, J.P., Mukherjee, J., Williams, C., Jakowec, M.W. & Petzinger, G.M. (2010) Exercise elevates dopamine D2 receptor in a mouse model of Parkinson's disease: in vivo imaging with [<sup>18</sup>F]fallypride. *Mov Disord*. 25(16):2777-84.

Weyh, T. & Siebner, H.R. (2007) Hirnstimulation – Technische Grundlagen. In: Siebner, H., R. & Ziemann, U. (Hrsg.) *Das TMS-Buch - Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg, Deutschland, Springer Medizin Verlag, pp. 17-26

Yen, C.L., Wang, R.Y., Liao, K.K., Huang, C.C. & Yang, Y.R. (2008) Gait training induced change in corticomotor excitability in patients with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 22(1):22-30. Epub 2007 May 16.

Ziemann, U., Ilić, T.V., Pauli, C., Meintzschel, F. & Ruge, D. (2004) Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*. 24(7):1666-72.

Ziemann, U., Tergau, F., Bruns, D., Baudewig, J. & Paulus, W. (1997) Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and antidopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 105(6):430-7.

Ziemann, U., Rothwell, J.C. & Ridding, M.C. (1996) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol.* 496 ( Pt 3):873-81.

## 7. Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

AMT	Active motor threshold
APB	abductor pollicis brevis
CSP	Cortical Silent Period
EMG	Elektromyographie
FDI	first dorsal interosseus
GPe	Globus pallidus pars externus
GPi	Globus pallidus pars internus
ICF	intracortical facilitation
ISI	Interstimulusintervall
LAI	Long latency afferent inhibition
L-PMC	lateral prämotorischer Kortex
LTP	long-term potential
M1	Primärmotorischer Kortex
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
NST	Nucleus subthalamicus
PAS	paired-associative stimulation
PD	Parkinson's Disease
RMT	Resting motor threshold
SAI	Short latency afferent inhibition
SICI	Short latency cortical inhibition
SMA	Supplementärmotorischer Kortex
SNpc	Substantia nigra pars compacta
TES	transkranielle elektrische Stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## 7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

*Abb. 1.1: Vereinfachte Darstellung des Basalganglienschaltkreises und deren kortikalen Projektionen (Alexander et al, 1990)*

*Abb. 1.2: a) Rund- und achterförmige Spule und die von ihnen erzeugten b) magnetischen Felder. (Weyh & Siebner, 2007)*

*Tab. 3.1: Patienten mit Morbus Parkinson: w = weiblich; m = männlich; C = COMT-Hemmer; M = MAO-B-Hemmer; N= NMDA-Antagonisten*

*Tab 3.2: Ausschluss- und Sicherheitskriterien der TMS nach Rossi et al. (Rossi et al, 2009)*

*Abb. 4.1 Vergleich der Motorischen Ruheschwellen in Prozent der maximalen Stimulatorleistung der Patienten vor BIG-Physiotherapie mit denen der Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.  $p = 0,028$*

*Abb. 4.2 Vergleich der Reiz-Antwort-Kurve von Patientengruppe und Kontrollprobandengruppe, dargestellt als Anstieg der MEP-Amplitude bei sukzessiver Erhöhung der Stimulatorleistung um 10% der zuvor ermittelten RMT. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.*

*Abb. 4.3 Reduktion der MEP Amplitude in Prozent durch vorherige Abgabe eines konditionierenden, unterschwelligen Impulses mit einem Interstimulusintervall von 2ms. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.  $p = 0,029$*

*Abb. 4.4 Inhibition der MEP-Amplitude durch vorherige Abgabe eines sensorischen Stimulus mit einem Interstimulusintervall von 20ms. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.  $p = 0,000$*

*Abb. 4.5 Effekt der gepaarten assoziativen Stimulation auf die MEP-Amplitude von Kontrollprobanden und Patienten. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.*

*Abb. 4.6 Vergleich der klinischen Symptomatik (UPDRS III) aller untersuchten IPS-Patienten vor und nach Beendigung der BIG-Physiotherapie. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.  $p = 0,010$*

*Abb. 4.7 Vergleich der Reiz-Antwort-Kurve der Responder-Gruppe vor und unmittelbar nach Beendigung der BIG-Physiotherapie, dargestellt als Anstieg der MEP-Amplitude bei sukzessiver Erhöhung der Stimulatorleistung um 10% der zuvor ermittelten RMT. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte.*

*Abb. 4.8 Korrelation der prozentualen Veränderung der UPDRS-Werte mit der nominalen Veränderung der MEP-Amplitude (in mV) unmittelbar nach Beendigung der BIG-Physiotherapie bei einer Stimulationsintensität von 140% der individuellen RMT in der Gruppe der IPS-Patienten. Als Ausgangswert dienten dabei die vor Beginn der BIG-Physiotherapie erhobenen Werte.*

*Abb. 4.9 Korrelation der prozentualen Veränderung der UPDRS-Werte mit der nominalen Veränderung der MEP-Amplitude (in mV) unmittelbar nach Beendigung der BIG-Physiotherapie bei einer Stimulationsintensität von 150% der individuellen RMT in der Gruppe der IPS-Patienten. Als Ausgangswert dienten dabei die vor Beginn der BIG-Physiotherapie erhobenen Werte.*

*Abb. 4.10 Faszilitierung der MEP-Amplitude in Prozent durch vorherige Abgabe eines unterschwelligen, konditionierenden Impulses mit einem Interstimulusintervall von 15ms. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte. A: IPS-Patienten gesamt  $p = 0,008$ ; B: "Responder"  $p = 0,028$*

*Abb. 4.11 Effekt der gepaarten assoziativen Stimulation auf die MEP-Amplitude von Patienten vor und nach BIG-Physiotherapie. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern der jeweiligen Mittelwerte. A: IPS-Patienten gesamt; B: "Responder"*

*Abb. 4.12 Korrelation zwischen der relativen Veränderung des UPDRS-Wertes vor und nach BIG-Physiotherapie und den Veränderungen der durch PAS-bedingten relativen Veränderung der MEP-Amplitude vor und nach BIG-Physiotherapie in der Gruppe der IPS-Patienten. Messzeitpunkt: 15 min nach Beendigung der gepaart assoziativen Stimulation.*

*Abb. 4.13 Korrelation zwischen der relativen Veränderung des UPDRS-Wertes vor und nach BIG-Physiotherapie und der Veränderung der durch PAS-bedingten relativen Veränderung der MEP-Amplitude vor und nach BIG-Physiotherapie in der Gruppe der IPS-Patienten. Messzeitpunkt: 30 min nach Beendigung der gepaart assoziativen Stimulation.*



### 7.3 Aufklärungs- und Einverständniserklärung

#### **Patienteninformation**

##### ***Titel der Studie:***

##### ***Plastische Veränderungen des motorischen Kortex bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom – eine TMS-Studie.***

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir möchten Sie zur Teilnahme an der Studie „Plastische Veränderungen des motorischen Kortex bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom – eine TMS-Studie.“ Einladen. Die Studie wird an der Klinik für Neurologie der Charité, Campus Virchow Klinikum unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Andrea Kühn durchgeführt. Weiterhin sind als Studienärzte und Wissenschaftler Florian Restle, Daniel Kroneberg und Dr. Christine Huchzermeyer beteiligt. Die Studie wird in Kooperation mit Dr. Ebersbach in Beelitz begleitend zur BIG-Physiotherapie bei Morbus Parkinson durchgeführt.

Ziel der Studie ist es, mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) Veränderungen der Erregbarkeit der Hirnrinde zu messen, die durch die BIG-Physiotherapie hervorgerufen und zur Verbesserung Ihrer Beweglichkeit nach Physiotherapie führen werden. Hierbei werden wir speziell untersuchen, wie sich die BIG-Physiotherapie auf die Grundaktivität und die Lernfähigkeit des Gehirns auswirkt. Durch diese Studie erhoffen wir uns neue Einsichten in die Ursache der Parkinson-Krankheit und ein besseres Verständnis der Wirkungsweise einer parkinsonspezifischen Physiotherapie wie der BIG-Physiotherapie. Dies soll, neben den klinischen Ergebnissen der BIG-Studie, zur weiteren Akzeptanz der Physiotherapie zur Behandlung der Parkinson-Krankheit führen und kann Ansatzpunkte zur weiteren Verbesserung der Bewegungstherapie liefern.

Bei der transkraniellen Magnetstimulation handelt es sich um eine schmerzlose Reizung von Nervenzellen in der Hirnrinde. Hierbei wird eine mit Kunststoff ummantelte Spule auf den Kopf angelegt. Diese Spule erzeugt kurz dauernde Magnetimpulse, die zur Erregung der Nervenzellen in darunter liegenden Teilen der motorischen Hirnrinde führt. Resultat der Stimulation ist eine Muskelzuckung, die über auf der Hautoberfläche an Hand und Oberarm aufgeklebte Elektroden abgeleitet und auf einem Computer dargestellt und gespeichert wird.

Die Studie umfasst insgesamt drei Sitzungen, die in zeitlichem Zusammenhang mit der BIG-Physiotherapie im Rahmen der Studie von Herrn Dr. Ebersbach stattfinden werden.

Die erste Untersuchung erfolgt vor Beginn der Physiotherapie während der Evaluationsphase und soll die Ausgangsposition abbilden. Die zweite Messung erfolgt unmittelbar nach Beendigung der 2- bzw. 4-wöchigen Trainingsperiode und dient dazu, unmittelbare Trainingseffekte aufzudecken. Die dritte Messung findet ca. 3 Monate nach Beendigung der Physiotherapie statt und dient zum Nachweis länger anhaltender, durch die BIG-Physiotherapie hervorgerufener, Verbesserungen der Beweglichkeit und entsprechender plastischer Veränderungen in der motorischen Hirnrinde. Während jeder Sitzung werden folgende Messungen zur Bestimmung der Erregbarkeit der motorischen Hirnrinde durchgeführt:

#### Bestimmung der Reizschwelle

Es wird untersucht ab welcher Reizstärke eine motorische Antwort generiert werden kann. Die Reizschwelle ist bei jeder Person etwas anders und dient als Grundlage für die weiteren Messungen

#### Einzelreiztestung

Hierbei wird jeweils ein Reiz durch die TMS-Spule abgegeben und das Ausmaß der folgenden Muskelaktivität gemessen, welche wiederum Rückschlüsse auf die Erregbarkeit des Gehirns zulässt.

#### Doppelreiztestung

Bei der Testung mittels Doppelreizung werden zwei Reize von der TMS-Spule in kurzem zeitlichen Abstand abgegeben. Der erste Reiz ist ein konditionierender Reiz, durch den zweiten Reiz erfolgt dann die Muskelaktivierung. Bei der Parkinson Krankheit sind diese Werte charakteristisch verändert.

#### Paarig-assoziative Stimulation (PAS)

Hierbei wird ein sensibler Reiz am Handgelenk verabreicht und in kurzem zeitlichen Abstand ein Reiz durch die TMS-Spule generiert. Dieser Test dient dazu, den Einfluss des sensiblen Systems auf das Ausmaß der Muskelaktivierung durch transkranielle Magnetstimulation zu untersuchen.

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nicht invasives, schmerzloses Verfahren zur Messung der Erregbarkeit im motorischen System des Menschen. TMS mit Einzelreizen wird seit über 20 Jahren in der Klinik als Routinediagnostik und in der Forschung ohne Komplikationen angewendet. In seltenen Fällen (<10%) können unter der Behandlung leichte Kopfschmerzen auftreten, die meist nach Ende der Untersuchung spontan verschwinden oder gut mit Medikamenten (z.B. Aspirin) behandelbar sind.

In sehr seltenen Fällen (weniger als 1:10.000) ist in zeitlichem Zusammenhang mit der Magnetstimulation, besonders bei Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen, ein epileptischer Anfall aufgetreten. Aus diesem Grund gilt ein bekanntes „Krampfleiden“ als Ausschlusskriterium der Untersuchung.

Weitere Ausschlusskriterien entsprechend der TMS-Kontraindikationen sind:

Bekannte Epilepsie

Herzschrittmacher oder implantierte Medikamentenpumpen

Innenohrgehörprothesen

Aluminium-Augenprothese

Akuter Herzinfarkt

Intrakranielle Gefäßclips, sofern sie aus magnetisierbaren Metallen bestehen

Andere intrakranielle Metallteile mit Ausnahme von THS-Elektroden

Schwangerschaft

Deutliche Einschränkung kognitiver Funktionen und der sprachlichen Äußerungsfähigkeit

Fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten

Die Reizung erfolgt unter Berücksichtigung der aktuellen Richtlinien zur Anwendungssicherheit der Magnetstimulation.

Alle während der Studie erhobenen Daten werden pseudonymisiert und für 10 Jahre an der Klinik für Neurologie der Charité, Campus Virchow Klinikum aufbewahrt.

Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, hat nur die Leiterin der Studie (Frau Prof. A. Kühn) Zugriff. Im Umgang mit allen Studiendaten werden die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen eingehalten.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch Anrecht auf Korrektur eventueller Ungenauigkeiten in Ihren personenbezogenen Daten.

Sie haben das Recht, jederzeit Fragen zu den möglichen und/oder bekannten Risiken dieser Studie zu stellen. Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen irgendwelche Nachteile entstehen.

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte jederzeit an:

Prof. Dr. A. Kühn, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Tel. 450-560203 oder Florian Restle, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Tel. 450-560055

*Wir bedanken uns für Ihre Mitarbeit!*

-----  
Prof. A. Kühn (Studienleiterin)  
(Doktorand)

-----  
Florian Restle

Patienteneinverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie:

**Plastische Veränderungen des motorischen Kortex bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom.**

Ich habe die Patienteninformation gelesen, in der Art und Ziel der Untersuchung beschrieben sind. Ich willige ein, an dieser Untersuchung teilzunehmen. Ich hatte Gelegenheit, Fragen über die Untersuchung zu stellen. Es ist mir bewusst, dass ich jederzeit meine Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung zurückziehen kann, ohne Nachteile zu erleiden. Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und der Einverständniserklärung erhalten.

Ich \_\_\_\_\_ (Name des Patienten)  
\_\_\_\_\_ (Straße, Hausnummer)  
\_\_\_\_\_ (PLZ, Wohnort)

willige hiermit ein, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

**Mit den im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgten Aufzeichnungen von Krankheits- und Studiendaten sowie mit der anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige in- und ausländische Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde bin ich einverstanden. Soweit der Auftraggeber bzw. die zuständige Behörde Einzelangaben über meine persönlichen oder sachlichen Verhältnisse (personenbezogene Daten) benötigt, gestatte ich die Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte. Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.**

\_\_\_\_\_  
(Ort/Datum; Unterschrift des Patienten)

Die Patienten-/Probandeninformation wurde durchgeführt durch:

\_\_\_\_\_  
(Name des Informierenden)

\_\_\_\_\_  
(Ort/Datum; Unterschrift des Informierenden)

## 7.4 UDPRS-Score Teil III

### 18. Sprache

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

### 19. Gesichtsausdruck

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

### 20. Ruhetremor (*jeweils für Gesicht, rechte Hand, linke Hand, rechten Fuß und den linken Fuß ermitteln*)

0. Keine
1. Leicht und selten vorhanden
2. Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend
3. Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
4. Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

### 21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände (*separat für rechts und links erheben*)

0. Fehlt
1. Leicht; bei Bewegung vorhanden
2. Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden

3. Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden
4. Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend

**22. Rigidität** (*Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden. Es werden jeweils Nacken, rechte obere Extremität, linke obere Extremität, rechte untere Extremität, linke untere Extremität untersucht*)

0. Fehlt
1. Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
2. Leicht bis mäßig
3. Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht
4. Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen

**23. Fingerklopfen** (*Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger. Prüfung jeweils rechts und links*)

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

**24. Handbewegungen** (*Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. Jeweils rechts und links ermitteln*)

0. Normal
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden



3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

**25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände** (*Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig. Wird für jede Hand einzeln beurteilt.*)

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

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

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

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

0. Normal
1. Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen
2. Stößt sich an den Armlehnen hoch
3. Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne

Hilfe aufstehen

4. Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

## **28. Haltung**

0. Normal aufrecht

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

## **29. Gang**

0. Normal

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

**30. Haltungsstabilität** (*Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet*)

0. Normal

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

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

0. Keine

1. Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude

2. Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude

3. Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

4. Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

## Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Florian Restle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: 'Plastische Veränderungen des motorischen Kortex nach BIG-Physiotherapie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom – eine TMS-Studie' selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Danksagung

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Andrea Kühn für die Überlassung des Themas und die fortwährende Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Georg Ebersbach für die Kooperation mit dem Neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson in Beelitz bedanken.

Zudem möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe für die angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken - insbesondere bei Herrn Dr. Christof Brücke und Frau Dr. Eva Nickels für die Unterstützung bei der Erhebung der UPDRS-Werte im Rahmen dieser Arbeit sowie bei Frau Dr. Antje Bock und Frau Dr. Christine Huchzermeyer für ihre Freundschaft.

Nicht zuletzt danke ich meinem Vater für seine Unterstützung, Geduld und Vertrauen in allen Phasen dieser Arbeit.