

Aus der Neurologischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. H.-P. Hartung

**Einfluss von L-Dopa und der Stimulation des
Nucleus subthalamicus auf qualitative und
quantitative Bewegungsparameter bei Parkinson-
Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
vorgelegt von**

Martin Simon Braun

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. J. Windolf
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schnitzler
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vesper

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Timmermann L, Braun M, Groiss S, Wojtecki L, Ostrowski S, Krause H, et al. Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 218-27.

Meiner Familie

Kristin

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler für die sehr gute Betreuung meiner Arbeit. Zusammen mit Prof. Dr. med. Lars Timmermann war er Garant für eine ständige Unterstützung und somit letztlich für den Erfolg der Arbeit.

Ein sehr großer Dank geht an das Team des MEG-Labors Düsseldorf, das mir stets eine große Hilfe und Motivation war. Namentlich möchte ich vor allem PD Dr. Bettina Pollok, Dr. Markus Butz, Prof. Dr. Joachim Gross, Stefan Ostrowski und Holger Krause erwähnen. Ein herzlicher Dank geht auch an Dr. Christiane Reck.

Von den ärztlichen Kollegen darf ich mich vor allem bei Dr. Lars Wojtecki, Stefan Groiss und Dr. Martin Südmeyer bedanken, die mich bei der Durchführung der Studie sehr gut unterstützten.

Auch all jenen Patienten und Probanden möchte ich meinen Dank aussprechen, die durch ihre unentgeltliche Teilnahme diese Studie erst möglich machten.

Zu großem Dank für ihre umfangreichen Korrekturen und Anmerkungen fühle ich mich auch Margit Gehrig, Marc Speicher und Dr. Karl-Heinz Reichert verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Morbus Parkinson	1
1.2	Terminologie der Parkinson-Syndrome.....	1
1.3	Epidemiologie der Parkinson-Krankheit	2
1.4	Symptome der Parkinson-Krankheit	2
1.5	Pathologie und Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit	5
1.6	Therapie der Parkinson-Krankheit	9
1.7	Bewegungsmuster zur Charakterisierung von Bewegungsstörungen.....	16
1.8	Ziel der Studie.....	17
2	Methodik	19
2.1	Patientenkollektiv	19
2.2	Kollektiv der Kontrollprobanden	23
2.3	Versuchsaufbau	23
2.4	Das Zebris-Messgerät.....	24
2.5	Paradigma	24
2.5.1	Bewegung 1: Diadochokinese	27
2.5.2	Bewegung 2: Schnellstmögliche Fingerbewegungen	28
2.6	Auswertung.....	29
2.6.1	Vorgehen	29
2.6.2	Berechnung des Winkels und der Winkelgeschwindigkeit	29
2.6.3	Berechnung der Frequenz	30
2.6.4	Berechnung der Gleichmäßigkeit.....	31
2.6.5	Statistische Analyse.....	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Lokalisation der Stimulationselektroden.....	33
3.2	UPDRS-Werte	33
3.3	Unterschiede zwischen rechter und linker Hand.....	35
3.4	Einzelwerte der Bewegungen bei Patienten und Kontrollen	35
3.5	Bewegungsparameter der Parkinson-Patienten in den vier Konditionen	36
3.6	Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden	38

3.7	Differenzieller Effekt von L-Dopa	41
3.8	Korrelationen der Bewegungsparameter mit dem klinischen Rating.....	42
4	Diskussion.....	44
4.1	Methodische Anmerkungen	44
4.2	Auswahl und Vorbereitung der Patienten.....	45
4.3	Kinese bei Gesunden und bei Parkinson-Patienten.....	47
4.4	Schlussfolgerung	52
4.5	Ausblick	52
5	Literaturverzeichnis	54
6	Zusammenfassung (Abstract).....	62

Abkürzungsverzeichnis

AMPL:	Maximale Amplitude der Bewegung
CAPIT:	Core assessment program of intracerebral transplantations
CBD:	Corticobasale Degeneration
COMT:	Catechol-O-Methyltransferase
DBS:	Deep brain stimulation (Tiefe Hirnstimulation)
EDC:	M. extensor digitorum communis
EMG:	Elektromyografie
FDI:	First dorsal interosseus (M. interosseus dorsalis I)
FDS:	M. flexor digitorum superficialis
FREQ:	Maximale Frequenz der Bewegung
GPe:	Globus pallidus externus
GPi:	Globus pallidus internus
IPS:	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-Dopa:	Levodopa (Levo-Dihydroxyphenylalanin)
M1:	Primär-motorisches Areal
MAO-B:	Mono-Amino-Oxidase-B
MCP-Gelenk:	Metacarpophalangealgelenk
MEG:	Magnetenzephalographie
MIBG:	Metaiodobenzylguanidine
MPTP:	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
(f)MRT:	(funktionelle) Magnetresonanztomografie
MSA:	Multisystem-Atrophie
MW:	Mittelwert
PEG:	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET:	Positronenemissionstomographie
PSP:	Supranukleäre Blickparese (Progressive supranuclear palsy)
RAB:	Rasch alternierende Bewegungen
SFB:	Schnellstmögliche Fingerbewegungen
SMA:	Supplementär-motorisches Areal
SN:	Substantia nigra

SNc:	Substantia nigra pars compacta
SNr:	Substantia nigra pars reticulata
SPECT:	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
STABW / SD:	Standardabweichung
STN:	Nucleus subthalamicus (Subthalamic nucleus)
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS:	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (unterteilt in I-IV)
VIM:	Nucleus ventralis intermedius thalami
V.a.:	Verdacht auf
ZNS:	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Koronarer Gehirnschnitt mit Darstellung subkortikaler Kerngebiete	6
Abbildung 2: Modell der motorischen Basalganglienschleife bei Gesunden	7
Abbildung 3: Modell der motorischen Basalganglienschleife bei Parkinson-Patienten	9
Abbildung 4: Normalisierung pathologisch veränderter Interaktionen durch STN-THS	13
Abbildung 5: Anatomische Position der Stimulationselektroden.....	22
Abbildung 6: Diadochokinese	27
Abbildung 7: Schnellstmögliche Fingerbewegungen (SFB)	28
Abbildung 8: UPDRS-III-Werte der Patienten in den vier Konditionen	33
Abbildung 9: UPDRS Akinese subscore der Patienten in den 4 Konditionen.....	34
Abbildung 10: Rohdaten eines Kontrollprobanden und zweier Parkinson-Patienten.	38
Abbildung 11: Gruppenergebnisse der Diadochokinese und der SFB bei Patienten und Kontrollprobanden.....	40
Abbildung 12: Effekt von STIM-OFF/MED-ON auf die Amplitude und die Frequenz der beiden Bewegungen	42
Abbildung 13: Korrelation Diadochokinese- vs. Akinese subscore.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten 20
Tabelle 2: Medikation der Patienten..... 21

Glossar

Akinese:	Bewegungshemmung, Bewegungsstarre oder Bewegungsarmut; betrifft willkürliche und unwillkürliche Bewegungen
Bradykinese:	Verlangsamung der Bewegungen
Diadochokinese	Pronation-Supinations-Bewegung
IBZM:	Postsynaptischer D2-Rezeptor Ligand, der bei der nuklearmedizinischen Diagnostik der Parkinson-Syndrome verwendet wird, um eine Parkinson-Krankheit auszuschließen
MED-ON/OFF:	Unter Medikation/Ohne Medikation
PARK:	Gene mit Einfluss auf die Parkinson-Krankheit
Rigor:	Erhöhung der Muskelspannung (Tonus)
STIM-ON/OFF:	Tiefe Hirnstimulation an/aus
Tracer:	Künstliche, oft radioaktiv markierte Substanz. Nimmt nach Einbringung in den lebenden Körper am Stoffwechsel teil und ermöglicht darüber unterschiedlichste Untersuchungen (z.B. Diagnostik der Parkinson-Krankheit)
Tremor:	Überbegriff für das Zittern eines Körperteils

1 Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson – auch idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) oder Parkinson-Krankheit genannt – gehört zur großen Gruppe der Parkinson-Syndrome. Darunter fallen alle Erkrankungen mit Symptomen der klassischen Parkinson-Erkrankung, unabhängig von ihrer Ursache. Die Erkrankung gehört zur Gruppe der neurodegenerativen Krankheiten und fällt hauptsächlich, aber nicht ausschließlich durch Bewegungsstörungen auf. Namensgeber war der englische Arzt James Parkinson, der diese Krankheit 1817 zuerst beschrieb (Parkinson, 1817). Vermutlich 1884 führte dann Jean-Martin Charcot die bis heute gültige Bezeichnung Parkinson-Krankheit ein (Götz, 2006).

Die klassische Symptom-Trias besteht aus Rigor, Tremor und Akinese, wobei Letzteres das wichtigste Symptom zur klinischen Diagnose der Parkinson-Krankheit ist (Oertel, 2008) und die Patienten im Alltag stark beeinträchtigt.

1.2 Terminologie der Parkinson-Syndrome

Man unterscheidet zum einen zwischen der klassischen, typischen oder auch primären Parkinson-Krankheit und den atypischen Parkinson-Syndromen, die auch Parkinson-Plus-Syndrome genannt werden (z.B. Multisystematrophie, corticobasale Degeneration). Daneben gibt es noch sekundäre Parkinson-Syndrome, bei denen eine definierte Krankheitsursache (z.B. medikamentös, toxisch oder traumatisch) vorliegt (Gerlach et al., 2007). Die Mehrzahl aller Parkinson-Syndrome (ca. 75%) tritt sporadisch auf, die restlichen 25% hingegen haben definierte genetische (PARK1-13) oder sekundäre Ursachen (Klein und Schlossmacher, 2007).

Gegenstand unserer Studie war die klassische Parkinson-Krankheit, welche klinisch in drei Haupttypen unterteilt werden kann: (I) Tremor-Dominanz-Typ, (II) akinetisch-rigider Typ (Akinese, schnellere Progression, ungünstigere Langzeitprognose und minimaler Tremor), (III) Äquivalenz-Typ (alle Kardinalsymptome vorhanden) (Gerlach et al., 2007).

Die Pathologie der beiden Hauptformen scheint sich dahingehend zu unterscheiden, dass jeweils unterschiedliche Anteile der Substantia nigra stärker von der Degeneration dopaminergener Neurone betroffen sind als andere. So ist beim Tremor-Dominanz-Typ die mediale Substantia nigra, v.a. die retrorubrale Area A8, stärker betroffen. Im Unterschied dazu findet sich die größte Degeneration beim akinetisch-rigiden Typ besonders in der lateralen Substantia nigra in der Area A9 (Bergman und Deuschl, 2002; Hirsch et al., 1992; Jellinger, 1999; Paulus und Jellinger, 1991).

1.3 Epidemiologie der Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit ist nach dem Morbus Alzheimer (Prävalenz von 8–13% über 65 Jahre) die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Hague et al., 2005). Die Prävalenz der Parkinson-Krankheit in der europäischen Bevölkerung beträgt 168 Parkinson-Patienten/100 000 Einwohner (0,168%). Schrag et. al. gehen wegen unerkannter Krankheitsfälle allerdings von einer wahren Prävalenz von etwa 200/100 000 aus (Schrag et al., 2000). In der Bevölkerung über 65 Jahre liegt die Prävalenz bei 1,8% und bei Personen über 85 Jahre bei etwa 2,6% (de Rijk et al., 2000). Sie ist also stark altersabhängig und nimmt mit steigendem Alter nahezu exponentiell zu (Porter et al., 2006). Wegen der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung ist in den nächsten Jahrzehnten mit einer steigenden Zahl von Patienten zu rechnen (Oertel, 2005). Alter ist bislang der einzige konsistente Risikofaktor. Im Mittel beginnt die Erkrankung um das 60. Lebensjahr mit einer Streuung von 35–80 Jahren. Die Erkrankung tritt auf der ganzen Welt in allen ethnischen und sozialen Gruppen auf, und auch das Geschlechterverhältnis ist ausgewogen (Lang und Lozano, 1998a).

1.4 Symptome der Parkinson-Krankheit

Um eine Parkinson-Krankheit diagnostizieren zu können, muss klinisch das Hauptsymptom Akinese mit mindestens einem weiteren Kardinalsymptom vorhanden sein (Oertel, 2008). Neben der bereits erwähnten klassischen Trias – Akinese, Rigor, Ruhetremor – gilt die Haltungsinstabilität als ein weiteres Kardinalsymptom. Unter Akinese oder auch Bradykinese versteht man eine Bewegungsarmut bzw. Bewegungs-

verlangsamung, die sowohl willkürliche als auch unwillkürliche Bewegungen betrifft. Besonders deutlich tritt diese bei schnellen, alternierenden Bewegungen auf, wie z.B. bei einer schnellen Pronations-Supinations-Bewegung (Diadochokinese).

Rigor zeigt sich im erhöhten Widerstand (Tonuserhöhung der Muskulatur) bei passiver Bewegung besonders in der vom Tremor betroffenen Extremität und Rigor verstärkt sich bei gleichzeitiger kontralateraler Bewegung oder bei geistiger Anspannung (z.B. Rückwärtszählen). Manchmal lassen erst diese Provokationen einen diskreten Rigor auftauchen.

Klassisch bei der Parkinson-Krankheit ist ein 4–6 Hertz Ruhetremor, der bei 70% der Patienten das erste Symptom der vier Kardinalsymptome darstellt. Auch hier gilt, dass kontralaterale motorische Aktivität oder geistige Anspannung die Symptomatik verstärkt. Zusätzlich ist bei vielen Patienten auch ein Haltetremor vorhanden (Gerlach et al., 2007).

Die Haltungsinstabilität als viertes Kardinalsymptom beruht auf gestörten posturalen Reflexen und kann zu Stürzen führen.

Weitere Charakteristika der Parkinson-Krankheit sind ein einseitiger Beginn mit persistierender Asymmetrie, ein gutes Ansprechen auf L-Dopa länger als 5 Jahre sowie ein Fortschreiten der Erkrankung mit einem Verlauf über 10 Jahre. Außerdem können L-Dopa-induzierte Dyskinesien (Störungen des Bewegungsablaufs) ein wichtiger Hinweis auf eine Parkinson-Krankheit sein (Oertel, 2008).

Manche Autoren schlagen als fünftes Kardinalsymptom die Riechstörung vor, die oft schon vor den ersten motorischen Symptomen vorhanden ist und im späteren Krankheitsverlauf bei nahezu allen Patienten auftritt (Berendse und Ponsen, 2006; Gerlach et al., 2007).

Ausschlusskriterien für die Diagnose Parkinson-Krankheit sind u.a. das Vorhandensein zusätzlicher neurologischer Symptome, wie z.B. Pyramidenbahnzeichen, zerebelläre Zeichen oder Blickparesen. Gegen die Diagnose Parkinson sprechen weiterhin frühe autonome Störungen, eine frühe Demenz, labormedizinische oder radiologische Veränderungen (Gerlach et al., 2007; Oertel, 2005).

Im Anfangsstadium der Krankheit ist es manchmal klinisch nicht möglich, die Unterscheidung zwischen der Parkinson-Krankheit und den atypischen Parkinson-Syndromen zu treffen. So schwankt nach einer Übersichtsarbeit von Clarke die Feh-

lerrate bei der Diagnose der Parkinson-Krankheit zwischen 47% (kein Spezialist) und 2–8% (Spezialist für Bewegungsstörungen) (Clarke, 2007). Gerade bei unklaren Krankheitsbildern ist es daher wichtig, die betroffenen Patienten an ein erfahrenes Zentrum für Bewegungsstörungen zu überweisen, das über eine Expertise in der Diagnose und Behandlung der Parkinson-Krankheit verfügt.

Weiterhin ist es wichtig, im Verlauf auf „atypische“ Symptome zu achten. So können z.B. früh auftretende Balancestörungen und Stürze ein Hinweis auf eine progressive supranukleäre Blickparese (PSP) sein und sollten dazu führen, die Diagnose Parkinson-Krankheit zu überdenken. Auch die spezialisierte nuklearmedizinische Bildgebung kann weiterhelfen. So zeigt die Metaiodobenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie bei der Parkinson-Krankheit eine deutlich verminderte kardiale Anreicherung (Spiegel et al., 2007). Die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) mit dem Gamma-Strahlen emittierenden Tracer Iod123-FP-CIT (DATScan®) kann eine Störung der präsynaptischen nigrostriatalen Dichte der Dopamin-Transporter im Striatum (Nucleus caudatus und Putamen) nachweisen und damit objektivieren, ob überhaupt ein Parkinson-Syndrom vorliegt (Spiegel et al., 2005). Bei der Parkinson-Krankheit fällt eine verminderte Bindung des Tracers auf, nicht jedoch bei differenzialdiagnostisch zu bedenkenden Erkrankungen wie essenzieller Tremor, neuroleptikainduzierter oder psychogener Parkinsonismus (Clarke, 2007). Eine postsynaptische Störung, d.h. ein atypisches Parkinson-Syndrom lässt sich mittels IBZM-SPECT oder Racloprid-Positronenemissionstomographie (PET) nachweisen (Schwarz, 2008).

Generell ist die Parkinson-Krankheit durch einen langsam progredienten Verlauf gekennzeichnet. Durchschnittlich dauert es etwa 20 Jahre, bis ein Parkinson-Patient pflegebedürftig wird (Hoehn, 1992).

Eine standardisierte Symptomerfassung bietet die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn et al., 1987). Sie ist in die Bereiche (I) kognitive Funktionen, (II) Aktivitäten des täglichen Lebens, (III) motorische Funktionen und (IV) Komplikationen unterteilt. Die Einordnung erfolgt durch Befragung und speziell im Bereich motorische Funktionen durch eine standardisierte klinische Testung (Rating). Besondere Beachtung finden dabei die Bewegungsamplitude, die Bewegungsfrequenz und die

Gleichmäßigkeit der Bewegung. Jedes Testkriterium wird daraufhin mit 0–4 Punkten bewertet, wobei 4 Punkte das schlechteste Ergebnis repräsentieren; das bedeutet, je niedriger der Punktwert der UPDRS, desto geringer ist die aktuelle Krankheitssymptomatik.

1.5 Pathologie und Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit

Ursache der Erkrankung ist eine Neurodegeneration mit neuronaler Akkumulation von Alpha-Synuklein in präsynaptischen dopaminergen Zellen der Substantia nigra pars compacta. Sogenannte Lewy-Körper und Lewy-Neuriten stellen eine Ansammlung von aggregierten Proteinen im Zytoplasma der Zelle dar, weisen eine hohe Konzentration von Alpha-Synuklein auf und sind charakteristisch für die Erkrankung (Hague et al., 2005).

Ein Nachweis der Parkinson-Erkrankung in vivo ist aktuell nicht möglich. Der Goldstandard für die Diagnose bleibt somit weiterhin die neuropathologische Untersuchung post mortem (Lang und Lozano, 1998a). Auch der genaue Grund für die Degeneration dopaminergener Zellen ist noch unklar. Als mögliche Ursachen kommen infrage: (I) genetische Veränderungen (Klein und Lohmann-Hedrich, 2007; Mueller et al., 2005; Pals et al., 2004), (II) oxidativer Stress (Hirsch et al., 1998; Jenner und Olanow, 1996), (III) proteosomale Dysfunktion (Abou-Sleiman et al., 2006; Mann et al., 1992; Schapira et al., 1992) und (IV) Umweltfaktoren, die aber weitgehend unbekannt sind (Klein und Schlossmacher, 2007). Zusammengefasst bedeutet dies, dass die Parkinson-Krankheit multifaktorielle Ursachen hat (Riess et al., 2006). Diese rufen nach Gerlach im Wechselspiel aus exogenen (Umweltfaktoren, Toxine) und endogenen (Chade et al., 2006; Mellick, 2006) Einflüssen die Erkrankung hervor (Gerlach et al., 2007).

Als Folge der Abnahme der Dopamin produzierenden Zellen kommt es zu einer Störung der Basalganglienfunktion, sodass die Parkinson-Krankheit als eine Erkrankung der Basalganglien (-schleife) verstanden wird (DeLong und Wichmann, 2007). Die Basalganglien sind ein Netzwerk verschiedener Kerngebiete im Gehirn mit vielfältigen Aufgaben, u.a. im motorischen Bereich (Brown und Marsden, 1998; Kopell et al.,

2006). Zur Verdeutlichung ist in Abbildung 1 ein Schnitt durch ein Gehirn schematisch dargestellt.

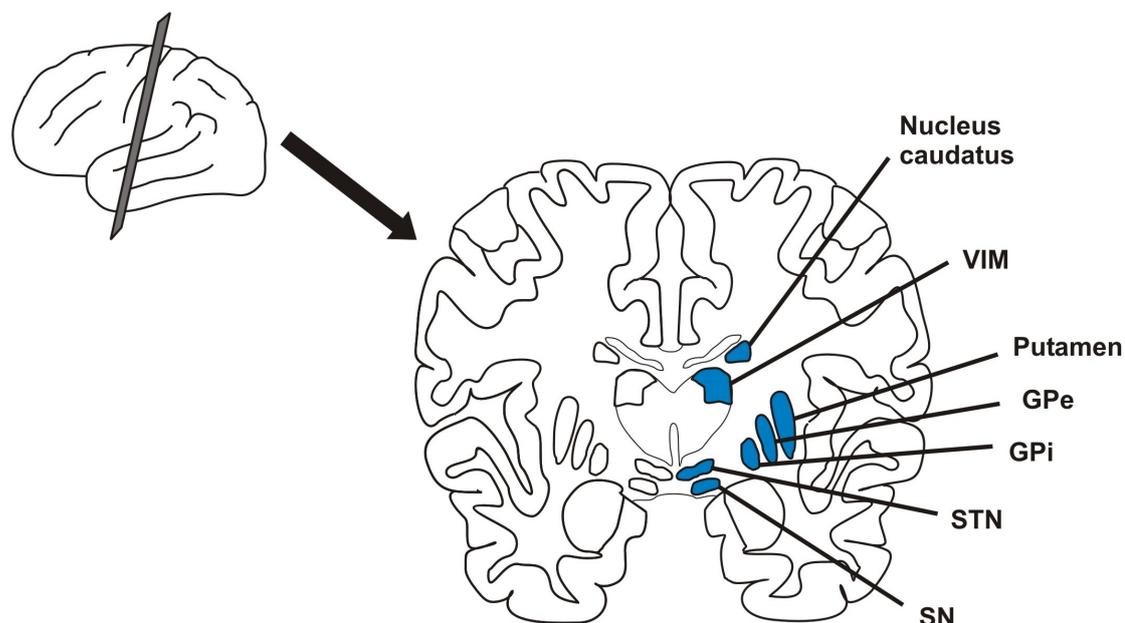


Abbildung 1: Koronarer Gehirnschnitt mit Darstellung subkortikaler Kerngebiete

In der Substantia nigra (SN) befinden sich die Dopamin produzierenden Zellen. Der darüber liegende Nucleus subthalamicus (STN) gehört ebenso wie der Globus pallidus internus (GPi) und der Globus pallidus externus (GPe) zur Basalganglienschleife. Der Nucleus caudatus bildet zusammen mit dem Putamen das Striatum. Der Nucleus ventralis intermedius (VIM) ist ein motorisches Kerngebiet des Thalamus.

Quelle: (Reck, 2008)

Die aktuelle pathophysiologische Erklärung der Symptome bei der Parkinson-Krankheit geht auf das Modell von Wichmann und DeLong zurück (DeLong, 1990; Wichmann und DeLong, 1999). Danach bedingt eine Abnahme der dopaminergen Projektionen von der Substantia nigra pars compacta (SNc) zu striatalen Dopaminrezeptoren (D1- und D2-Rezeptoren) ein Ungleichgewicht zwischen dem direkten und dem indirekten Basalganglienpfad. Der indirekte Basalganglienpfad, der von D2-Rezeptoren im Striatum über den Globus pallidus externus (GPe) zum Nucleus subthalamicus (STN) verläuft, ist in seiner Aktivität pathologisch gesteigert. Dadurch erfährt der STN eine reduzierte Inhibition durch den GPe, was im STN zu einer vermehrten oszillatorischen und synchronisierten Aktivität führt. Der STN selbst sendet unter anderem exzitatorische Efferenzen zum Globus pallidus internus (GPi) und zur Substantia nigra pars reticulata (SNr), den beiden Ausgabestrukturen der Basal-

ganglien. Resultat ist deren Überaktivität, die eine verstärkte Inhibition der motorischen Thalamuskern bewirkt. Folge daraus ist eine Hemmung der thalamischen Projektionen zum Cortex (Abbildung 2). Da diese Projektionen jedoch für die Aktivierung der kortikalen Areale zur Generierung von Bewegungen zuständig sind, ist vermutlich eine Hemmung dieser thalamischen Projektionen dafür verantwortlich, dass es über eine Reduktion der thalamocorticalen Interaktionen zu den klinischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung kommt (Abbildung 3) (Brown und Marsden, 1998; DeLong, 1990; Kuhn et al., 2006; Kuhn et al., 2005; Timmermann et al., 2004a; Timmermann et al., 2003; Volkman et al., 1996; Wichmann und DeLong, 1999).

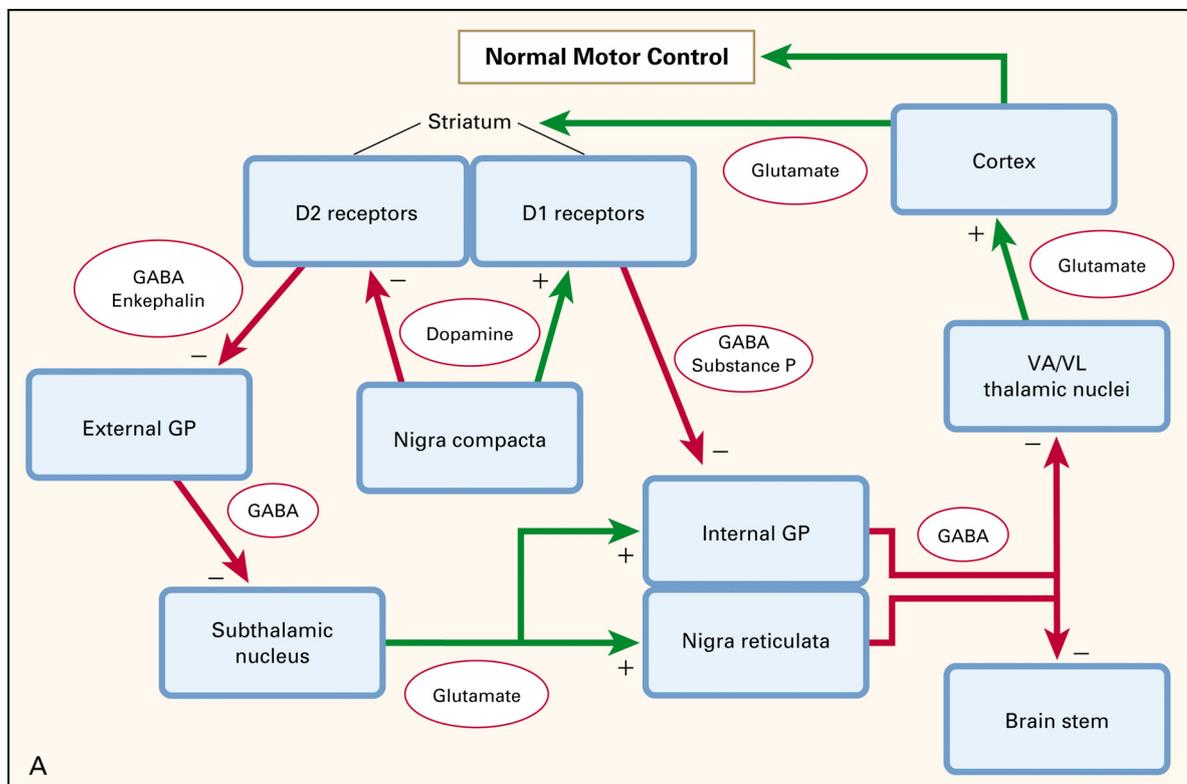


Abbildung 2: Modell der motorischen Basalganglienschleife bei Gesunden

Die dargestellten Strukturen/Verbindungen sind zur besseren Übersicht unvollständig. Erregende Verbindungen von Kerngebiet zu Kerngebiet (Rechtecke) sind mit einem Plus (+) versehen und in grün gezeichnet, hemmende Verbindungen mit einem Minus (-) und in rot dargestellt. Oval umkreist sind die Neurotransmitter.

Quelle: (Lang und Lozano, 1998b)

Der überwältigende therapeutische Effekt von L-Dopa durch den Ausgleich des Dopaminmangels ist im beschriebenen Modell durch eine Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen direktem und indirektem Basalganglienpfad zu erklären. Damit normalisieren sich auch die thalamocorticalen Interaktionen.

Pathophysiologisches Substrat der Erkrankung ist unter anderem wahrscheinlich eine pathologisch veränderte Synchronisation oszillatorischer Aktivität (Brown und Marsden, 1998; Kuhn et al., 2006; Kuhn et al., 2005; Timmermann et al., 2004a; Timmermann et al., 2003; Timmermann et al., 2004b; Volkmann et al., 1996). Insgesamt besteht eine gesteigerte Tendenz der an der Motorik beteiligten Areale, in bestimmten Frequenzbereichen zu oszillieren, und diese Situation scheint eine hemmende Wirkung auf die Ausführung von Bewegungen zu haben und zur Akinese zu führen (Brown, 2003; Fogelson et al., 2005; Hutchison et al., 2004; Schnitzler und Gross, 2005).

Einen Überblick über die Pathophysiologie des Morbus Parkinson geben zum Beispiel die Autoren Bergmann und Deuschl (Bergman und Deuschl, 2002).

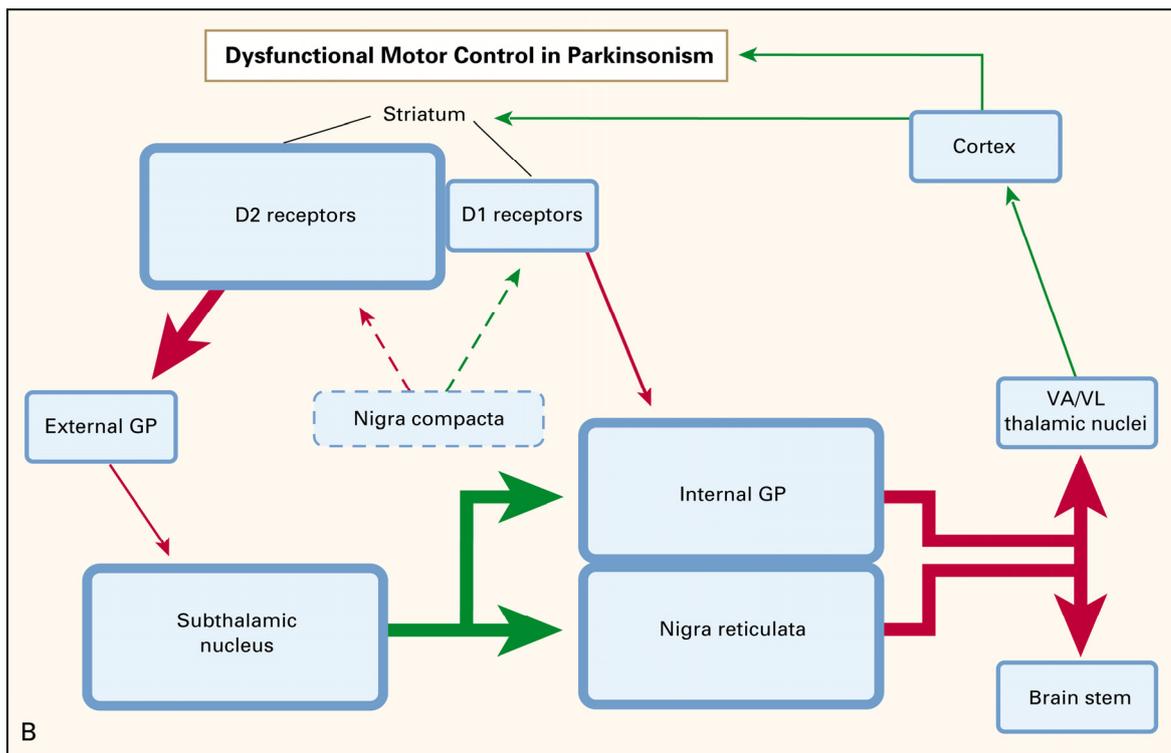


Abbildung 3: Modell der motorischen Basalganglienschleife bei Parkinson-Patienten

Gezeigt sind die pathophysiologischen Veränderungen bei der Parkinson-Krankheit. Der Neuronenverlust in der Substantia nigra pars compacta (Rand gestrichelt) bewirkt eine Veränderung der dopaminergen Projektionen ins Striatum (gestrichelte Pfeile). Vergleiche die Breite der Pfeile mit der physiologischen Situation in Abbildung 2. Die Breite eines Pfeils gibt die Veränderung seiner Aktivität in Bezug auf die Ausgangssituation wieder. Analog dazu wird die Veränderung in den Kerngebieten/Arealen durch die Größe und Umrahmung der Rechtecke dargestellt. Im Ergebnis kommt es durch den überaktiven STN (links unten) zu einer erhöhten Exzitation des GPi und der SNr und daraufhin zu einer gesteigerten Hemmung des motorischen Thalamus (VA/VL thalamic nuclei). Dessen exzitatorische Efferenzen zum Motorcortex werden dadurch reduziert und dies führt zur geschilderten Akinese.

Quelle: (Lang und Lozano, 1998b)

1.6 Therapie der Parkinson-Krankheit

Man unterscheidet eine medikamentöse von einer operativen Therapie (Tiefe Hirnstimulation). Daneben kommen ergänzende therapeutische Maßnahmen wie Physiotherapie zum Einsatz. Die medikamentöse Therapie verfolgt das Ziel, den pathologischen Dopaminmangel zu kompensieren. Bei der *Tiefen Hirnstimulation* wird in einem Kerngebiet – meist im Bereich des STN – eine Elektrode implantiert, über die dann eine hochfrequente Stimulation appliziert wird. Keine der heute existierenden Therapien ist jedoch kurativ.

Medikamentöse Therapie

Dopamin ist ein Neurotransmitter, der von den Neuronen der Substantia nigra pars compacta freigesetzt wird. Bei der Parkinson-Erkrankung liegt ein Dopaminmangel vor, da die Dopamin produzierenden Zellen degeneriert sind. L-Dopa ist die Blut-Hirn-Schranke-gängige Vorstufe von Dopamin und moduliert die Aktivität der Zellen im Striatum und hat dadurch auch Wirkungen auf die motorische Basalganglienschleife (Abbildung 1 und 2).

Eine Kompensation des Dopaminmangels ist durch verminderten Abbau von vorhandenem Dopamin (MAO-B Hemmstoffe Selegilin oder Rasagilin), durch die Gabe der Dopaminvorstufe L-Dopa plus eventuell einen Hemmstoff der Catechol-O-Methyltransferase (COMT-Hemmer, wie z.B. Entacapon oder Tolcapon) und nicht zuletzt durch Verabreichung von Dopaminagonisten (Non-Ergot-Präparate wie Pramipexol oder Ergot-Dopaminagonisten wie Cabergolin) möglich. Dopaminagonisten sind heute im Anfangsstadium der Erkrankung bei Patienten unter 70 Jahren Mittel der Wahl (Wojtecki et al., 2007).

Der Einsatz von L-Dopa wird vor allem deswegen herausgezögert, weil die meisten Parkinson-Patienten nach Jahren der L-Dopa-Therapie ein L-Dopa-Langzeitsyndrom mit Wirkungsfluktuationen, Dyskinesien (meist Peak-dose Dyskinesien mit stereotypen, choreatischen Bewegungen) oder auch Dystonien entwickeln (Jankovic, 2005). Nach 5 Jahren Therapiedauer mit L-Dopa zeigen ca. 30% der Parkinson-Patienten motorische Wirkungsfluktuationen (Schrag und Quinn, 2000). Ursache der Dyskinesien könnte die kurze Halbwertszeit von L-Dopa und die damit verbundene pulsatile Stimulation am Dopaminrezeptor sein, die wahrscheinlich zu postsynaptischen Umbauvorgängen führt. Die postsynaptischen Veränderungen sind wiederum verantwortlich für das Entstehen des L-Dopa-Langzeitsyndroms (Chase et al., 1998; Fabbrini et al., 1988; Stocchi und Olanow, 2004). Dieser Nachteil der kurzen Halbwertszeit von L-Dopa kommt erst bei der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung zum Tragen, wenn die Anzahl der Dopamin speichernden Neurone einen kritischen Wert unterschritten hat. Damit ist keine kontinuierliche Dopamin-Rezeptorstimulation mehr möglich, sondern eine pulsatile mit meist zu niedrigen oder zu hohen Dopaminkonzentrationen und daraus resultierenden hypo- oder hyperkinetischen Phasen der Beweglichkeit (Stocchi und Olanow, 2004). Auch im fortgeschrittenen Stadium der

Parkinson-Krankheit bleibt die Langzeitwirkung von L-Dopa jedoch erhalten (Wider et al., 2006).

Dopamin lässt sich nicht direkt verwenden, um den Dopamingehalt im Striatum zu erhöhen, da es nicht die Blut-Liquor-Schranke passieren kann. Die physiologische Vorstufe L-Dopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) ist jedoch dazu in der Lage und gelangt als Aminosäure über den Aminosäuretransportmechanismus vom Blut in den Liquor. Um zu verhindern, dass L-Dopa durch die ubiquitär vorhandene Dopa-Decarboxylasen vor Erreichen des Gehirns zu Dopamin umgewandelt wird, kombiniert man L-Dopa stets mit Decarboxylase-Hemmstoffen, die allerdings nicht ZNS-gängig sein dürfen.

In letzter Zeit sind einige neue Ansätze zur kontinuierlichen Rezeptorstimulation bei der Parkinson-Krankheit aufgekommen: Die kontinuierliche Levodopa (Duodopa)-Applikation plus Bolusgaben bei Bedarf über eine perkutane endoskopische Gastrostomie mit dem Ziel, konstante Plasmaspiegel zu erreichen (Nilsson et al., 1998). Der Dopaminagonist Rotigotin ist Wirkstoff eines transdermalen therapeutischen Systems, das eine kontinuierliche Applikation über die Haut erlaubt und eine hohe Bioverfügbarkeit bietet.

Neuroprotektive Mechanismen zum Erhalt der Neurone konnten bisher nicht eindeutig belegt werden, wobei es Hinweise für eine krankheitsmodifizierende Wirkung von Rasagilin gibt (Olanow et al., 2009).

Die Tiefe Hirnstimulation (THS)

Die Tiefe Hirnstimulation im Bereich des Nucleus subthalamicus (STN-THS) ist in den letzten Jahren eine zunehmend verbreitete und offiziell zugelassene Therapie der Parkinson-Krankheit geworden (Deuschl et al., 2006; Kleiner-Fisman et al., 2006; Krack et al., 2003; Krack et al., 1998a; Limousin et al., 1998; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Rodriguez-Oroz et al., 2004). Der STN wurde als Ziel für eine Implantation von Elektroden gewählt, aufgrund der Idee, den pathologisch überaktiven Kern mittels elektrischer Hochfrequenzstimulation zu blockieren (Bergman et al., 1998; Bergman et al., 1990). Die Schlüsselrolle des STN in der Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit ließ sich in einem Tiermodell nachweisen: Affen, die durch die Gabe von 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) – einem Stoff, der eine Degenera-

tion der dopaminergen Neurone der Substantia nigra pars compacta hervorruft – ein experimentell hervorgerufenes Parkinson-Syndrom hatten, konnten durch eine Läsion des STN eine Besserung ihrer Symptomatik erfahren (Bergman et al., 1990). Beim Menschen wird die Parkinson-Symptomatik durch die THS positiv beeinflusst, ohne aber die Krankheit kausal zu stoppen. Die Degeneration dopaminergere Neurone schreitet auch unter THS weiter fort (Hilker et al., 2005).

THS wurde 1987 im Bereich des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM) erstmals eingesetzt, um den klassischen Parkinson-(Ruhe-)Tremor zu lindern und ersetzte bald darauf die Thalamotomie (Benabid et al., 1991; Benabid et al., 1987; Schuurman et al., 2000). Nachfolgend wurde die neue Technik dann für die Stimulation des Pallidum und des STN verwendet (Abbildung 4), und es zeigte sich eine große therapeutische Wirkung auf die Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung.

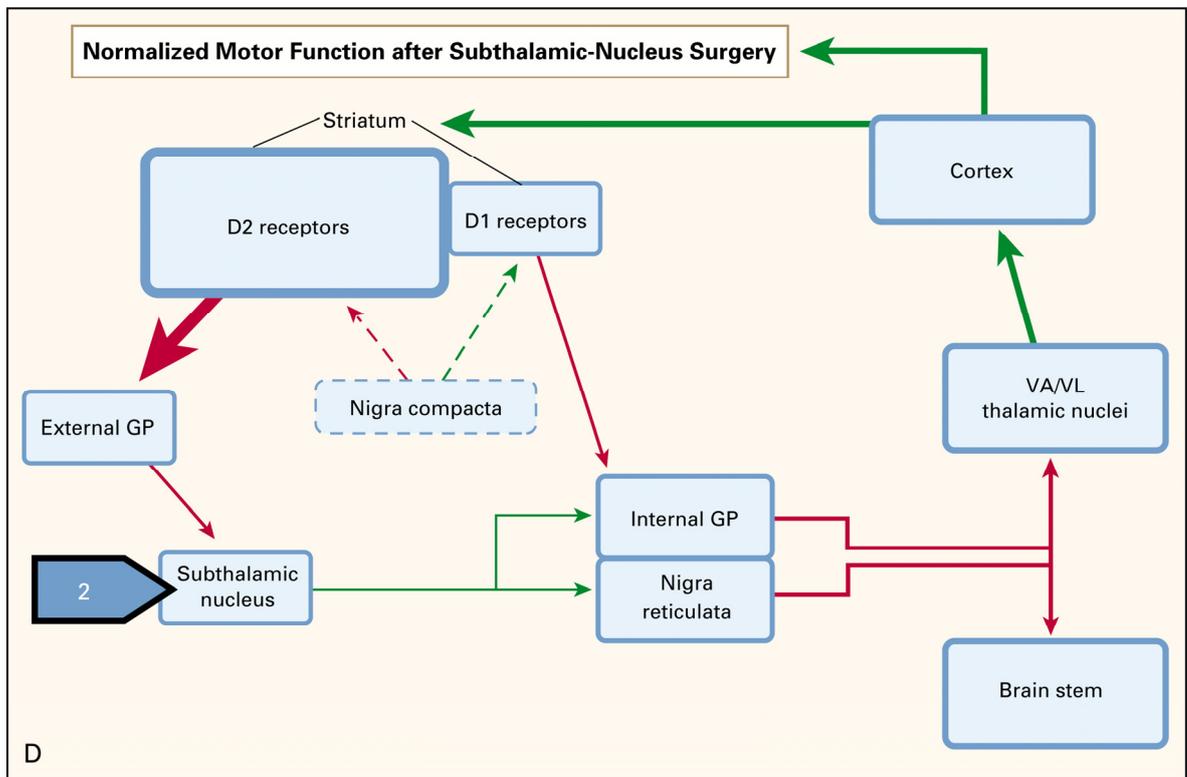


Abbildung 4: Normalisierung pathologisch veränderter Interaktionen durch STN-THS

STN-THS normalisiert die pathologisch veränderte Basalganglienschleife bei der Parkinson-Krankheit, indem der überaktive STN durch THS (hier durch 2 markiert) gehemmt wird. Dadurch vermindert sich die Hemmung des motorischen Thalamus (durch Globus pallidus internus und Substantia nigra reticulata) und die Projektionen vom motorischen Thalamus zum Motorcortex nähern sich dem Normalzustand (vgl. Abbildung 2 und 3).

Quelle: (Lang und Lozano, 1998b)

Die Wirkungsweise der THS erscheint komplexer als die Wirkung von Läsionsverfahren, die nur zu einer Unterbrechung der veränderten Aktivität führen (DeLong und Wichmann, 2007). Die genauen neurophysiologischen Grundlagen der THS sind allerdings immer noch unklar. Man vermutet nach McIntyre eine Modulation pathologischer Netzwerke, die ursächlich mit der Parkinson-Erkrankung zusammenhängen (McIntyre et al., 2004).

In der Tat konnten verschiedene Arbeiten eine Normalisierung kortikaler Aktivierungsmuster bei der Bewegungsausführung zeigen (Devos et al., 2004; Grafton et al., 2006; Hutchison et al., 2004; Schnitzler und Gross, 2005). Wie bereits beschrieben, liegt bei der Parkinson-Krankheit ein Ungleichgewicht zwischen dem direkten und dem hyperaktiven indirekten Basalganglienpfad vor. Durch STN-THS versucht

man, das Gleichgewicht wiederherzustellen und die Überaktivierung des STN wieder zu hemmen (Abbildung 4).

Jede implantierte Elektrode hat vier einzeln ansteuerbare Kontakte, durch die die Stimulationsenergie appliziert wird. Ein implantierter Stimulationsgenerator ist subkutan unter der Clavikula eingenäht, über ebenfalls subkutan verlegte Kabel mit den Elektroden verbunden und kann durch ein externes Gerät gesteuert und auch – wie im Rahmen unserer Untersuchung – zeitweise ausgestellt werden. Der Stimulationsgenerator ist batteriebetrieben und auch bei der häufiger vorgenommenen bilateralen STN-THS nur einseitig vorhanden. Der Batteriestatus lässt sich von außen überprüfen.

Da bei der THS im Allgemeinen keine irreversible Schädigung des Hirngewebes bzw. der Kerngebiete stattfindet, besteht jederzeit die Möglichkeit, den ursprünglichen Zustand wiederherzustellen. Man behält sich so zukünftige Therapieansätze vor, die durch Läsionsverfahren verschlossen wären. Außerdem traten bei Läsionsverfahren im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation größere Nebeneffekte in Bezug auf Gang, Gedächtnis und Sprache auf (Gerlach et al., 2007; Schuurman et al., 2000). Lediglich Setzeffekte sind nach der Implantation üblich. Unter Setzeffekten versteht man die unmittelbaren Folgen geringer mechanischer Schäden während der Implantation. Diese Effekte halten normalerweise mehrere Tage bis zu 3 Monate lang an und sind unabhängig von der eigentlichen Wirkung der THS.

Geeignete Kandidaten für die Tiefe Hirnstimulation haben eine typische Parkinson-Krankheit und ein immer noch hervorragendes Ansprechen auf L-Dopa. Weiterhin sollten sie eine erhaltene Gehfähigkeit (Hoehn und Yahr mindestens Stadium III oder besser) in der Phase der optimalen Medikamentenwirkung (Hoehn und Yahr, 1967) – sogenannte ON-Phase – und eine trotz optimaler medikamentöser Therapie bestehende Behinderung (hypokinetische Fluktuationen und/oder Dyskinesien und/oder schwerer Tremor) aufweisen (Volkman, 2004).

Das Ziel der Tiefen Hirnstimulation ist die Erzeugung eines dauerhaften ON-Zustandes ohne L-Dopa-induzierte Dyskinesien oder Wirkungsfluktuationen mit ON/OFF-Phasen (L-Dopa-Langzeitsyndrom). Nach heutigem Kenntnisstand führt die STN-THS zu einer effektiven Besserung aller OFF-Phasen-Symptome und der medikamenteninduzierten Dyskinesien. Sie stellt die einzige gängige Behandlungsmetho-

de dar, unter der eine Reduktion der dopaminergen Medikation möglich ist. Einsparungen bei der Medikation durch erfolgreiche THS betragen bei Moro et al. 65% (Moro et al., 1999). Auch die motorischen Komplikationen (Dyskinesien und Fluktuationen) werden laut Metman et al. einerseits durch die reduzierte Medikation und andererseits durch die Stimulation direkt verbessert (Metman und O'Leary, 2005).

Der bestmögliche ON-Zustand vor der Operation ist ein guter Hinweis auf das Behandlungsergebnis nach der Implantation (Pahwa et al., 2006). Daher findet präoperativ stets ein Levodopa-Test statt, um die Auswahl der Patienten abzusichern. Dabei wird der Patient nach einer 12-h-Levodopa-Karenz über Nacht (definiertes stabiles OFF) meist am folgenden Morgen getestet. Lang wirksame Dopaminagonisten sollten 3–5 Tage vorher abgesetzt und durch L-Dopa-Äquivalente ersetzt worden sein. Nach der Testung im stabilen OFF wird das 1,5-Fache der regulären Morgendosis als Provokationsdosis verabreicht. Wenn die Wirkung der Provokationsdosis eintritt, wird der motorische Teil des UPDRS durchgeführt. Eine deutliche motorische Verbesserung sollte vorhanden sein.

Kontraindikationen für die THS sind unter anderem atypische Parkinson-Syndrome, Demenz, strukturelle Hirnläsionen (Hirnatrophie, hypertensive Vaskulopathie), psychiatrische Krankheitsbilder (Depressionen, Psychosen), schlechter Allgemeinzustand, Blutungsneigung oder Immunsuppression.

Symptome, die nicht auf Levodopa reagieren, wie z.B. Hypophonie, Mikrographie, Speichelfluss und autonome Dysfunktion, sprechen auch meist nicht auf die THS an. Hinsichtlich ökonomischer Faktoren erweist sich die STN-THS bereits im 2. Jahr nach der Implantation des Stimulators als günstiger als die alleinige medikamentöse Therapie (Meissner et al., 2005). Dennoch besteht noch keine Einigkeit darüber, wann im Krankheitsverlauf der optimale Implantationszeitpunkt ist. Meist kommt die THS erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zum Einsatz. Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass der therapeutische Effekt der THS auch im Langzeitverlauf bestehen bleibt (Krack et al., 2003; Rodriguez-Oroz et al., 2005) und dass sorgfältig ausgewählte Patienten auch im höheren Alter von einer THS profitieren (Vesper et al., 2007).

Zu erwähnen sind noch die bei einem neurochirurgischen Eingriff stets bestehenden Risiken wie Blutung und Infektion. Ernstere Komplikationen traten bei den mit STN-

THS behandelten Parkinson-Patienten zu 13% im Vergleich zu nur 4% bei ausschließlich medikamentös Behandelten auf (Deuschl et al., 2006). Wegen der Komplexität des Krankheitsbildes und der neuen Behandlungsart ist es unerlässlich, die Patienten in mit der THS erfahrenen Zentren zu betreuen.

1.7 Bewegungsmuster zur Charakterisierung von Bewegungsstörungen

Alle Bewegungen, die einen Wechsel zwischen Agonist und Antagonist darstellen und mit der maximal möglichen Geschwindigkeit ausgeführt werden, nennt man *rasch alternierende Bewegungen* (RAB). Dieser Begriff schließt *schnellstmögliche Fingerbewegungen* (SFB) des Zeigefingers ebenso wie die Diadochokinese ein. Die maximal zu erreichende Geschwindigkeit oder Frequenz unterliegt dabei nicht ausschließlich der willkürlichen Kontrolle, sondern richtet sich nach den Limitierungen des motorischen Systems. Zu nennen sind hier vor allem zentrale Prozesse, deren Weiterverarbeitung und Weitergabe sowie der kontraktile Apparat der ausführenden Muskeln.

Die RAB zeigen bezüglich ihrer Eigenschaften eine große Konstanz unabhängig davon, wie viel Kraft aufgewendet werden muss oder in welchem Winkel die Bewegung ausgeführt wird. Es ist kaum möglich, die Korrelation zwischen Amplitude und Dauer der in der Elektromyografie (EMG) gemessenen Kontraktionen durch Training zu verändern. Die maximal mögliche Frequenz, mit der RAB von Gesunden ausgeführt werden können, liegt bei ca. 8 Hz (Freund, 1983). Logigian et al. zeigten, dass die maximale Bewegungsfrequenz, die Parkinson-Patienten erreichen können, durch ihre Tremorfrequenz vorgegeben ist (Logigian et al., 1991).

Diadochokinese bezeichnet eine Bewegung, die bei jeder neurologischen Untersuchung routinemäßig geprüft wird und relativ schnell Störungen im motorischen System offenbart. Man kann sie als Pronations-Supinations-Bewegung beschreiben, d.h. eine Bewegung, die z.B. beim Einschrauben einer Glühbirne in ihre Fassung stattfindet. Um als Normalbefund zu gelten, sollte die Diadochokinese schnell, gleichmäßig und mit ausreichender Amplitude durchgeführt werden können.

Die formale, qualitative Beurteilung der Bradykinese im klinischen Alltag konzentriert sich im Wesentlichen auf die Bewegungsgeschwindigkeit (Frequenz) und die Ampli-

tude der Bewegung. Berücksichtigt wird dabei auch die gleichmäßige und korrekte Ausführung der Diadochokinese. Diese wird auch im Rahmen des UPDRS geprüft und bewertet (Fahn et al., 1987). Der spezifische Effekt von L-Dopa und der STN-THS auf die Diadochokinese ist nur unvollständig untersucht. Dabei könnten Diadochokinese-Messungen ein einfaches Maß für die Bradykinese sein. Eine quantitative Auswertung motorischer Fähigkeiten kann auf der Basis der Diadochokinese erfolgen und erlaubt eine Unterscheidung zwischen normaler und pathologischer Ausführung (Beuter et al., 1999a; Beuter et al., 1999b; Schroder et al., 1999).

Die Testung auf Bradykinese ist laut Watts et al. ein sensitives Instrument, um frühe Stadien der Parkinson-Krankheit zu erkennen (Watts et al., 1991). Die PC-gestützte Diadochokinese-Beurteilung mit einer automatisierten Auswertung, wie sie in unserer Studie zum Einsatz kam, könnte somit ein kostengünstiges Screening-Instrument werden und auch bei der Bewertung der Therapie der Parkinson-Krankheit eine wichtige Rolle spielen. Generell betrachtet, wären nach Beuter et al. verbesserte quantitative Messungen von RABs ein bedeutendes Hilfsmittel bei der Differenzialdiagnose von Parkinson-Erkrankungen (Beuter et al., 1994).

Laut Hermsdörfer et al. ist die Frequenz der Diadochokinese ein geeigneter Parameter, um Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen (dominante Hand vs. nicht dominante, alt vs. jung, Männer vs. Frauen, gesund vs. krank) festzustellen (Hermsdorfer et al., 1999).

Neben der Diadochokinese wurden *schnellstmögliche Fingerbewegungen* als zweiter Marker für die Bradykinese und eine im Vergleich zur Diadochokinese mehr distale Bewegung gewählt.

1.8 Ziel der Studie

Bei akinetisch-rigiden Parkinson-Patienten sind Willkürbewegungen verändert und lassen sich sowohl durch die Tiefe Hirnstimulation (THS) als auch mit Medikamenten verbessern. Interessanterweise zeigte sich bisher in den meisten Studien, die den Effekt der THS auf die Kinese untersuchten, dass es einen ähnlichen Effekt wie im besten ON durch L-Dopa gibt (Fogelson et al., 2005; Krack et al., 1998b; Vaillancourt et al., 2004).

Diese postulierte Übereinstimmung der Wirkung von THS und L-Dopa auf die Kinase wird jedoch durch die klinische Erfahrung kontrastiert: Mit THS behandelte Patienten erfahren meist eine bemerkenswerte Verbesserung ihrer Kinase. Distale Fingerbewegungen scheinen jedoch oft durch (zusätzliches) L-Dopa deutlicher verbessert zu werden (Wenzelburger et al., 2003).

Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Hypothese eines differenziellen Einflusses von L-Dopa und der THS auf verschiedene qualitative Bewegungsparameter (Frequenz, Amplitude und Gleichmäßigkeit) einer distalen und einer mehr proximalen Bewegung bei Parkinson-Patienten zu überprüfen.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 8 Parkinson-Patienten, die unabhängig von dieser Studie bereits eine bilaterale Implantation von Stimulationselektroden in den Nucleus subthalamicus erhalten hatten. Es handelte sich ausschließlich um Parkinson-Patienten vom akinetisch-rigiden Typ. Um Setzeffekte zu vermeiden, lag der Untersuchungszeitpunkt mindestens 3 Monate nach der Operation (Tabelle 1).

Alle Parkinson-Patienten erhielten zusätzlich eine medikamentöse Dauertherapie (Tabelle 2), die jedoch am Vorabend des Messtages abgesetzt wurde, damit mindestens 12 Stunden ein OFF gemäß CAPIT-Kriterien (Defer et al., 1999; Langston et al., 1992) bestand. Während der Untersuchung wurde mit der 1,5fachen Morgendosis und mindestens 200 mg L-Dopa gearbeitet, um eine kontrollierte und ausreichende Wirkung des L-Dopa zu erzielen.

Die Gruppe der Parkinson-Patienten bestand aus 4 Frauen und 4 Männern, darunter 7 Rechts- und 1 Linkshänder. Die Händigkeit wurde mittels Händigkeitstest nach Annett überprüft (Annett, 1970). Das Durchschnittsalter betrug 60,6 Jahre (Standardabweichung 6,6 Jahre), und die mittlere Krankheitsdauer lag bei 16,3 Jahren (Standardabweichung 4,9 Jahre).

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten

Pat.-Nr.	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
Alter	62	66	49	65	63	59	68	53
Geschlecht	M	M	M	M	W	W	W	W
Händigkeit	R	R	R	L	R	R	R	R
Initiale Seite (zu Symptombeginn)	R	R	L	R	L	L	L	L
Krankheitsdauer (Jahre)	7	20	16	14	13	18	23	19
THS-Parameter	R: 1- 3.5 V 60 µs 130 Hz L: 6- 4.1 V 60 µs 130 Hz	R: 5- 2.9 V 60 µs 150 Hz L: 0- 2.9 V 60 µs 150 Hz	R: 5- 2.7 V 60 µs 130 Hz L: 2- 3.3 V 60 µs 130 Hz	R: 6- 4.4 V 60 µs 130 Hz L: 1- 4.4 V 60 µs 130 Hz	R: 3- 3.7 V 120 µs 160 Hz L: 2-,3- 3.5 V 90 µs 160 Hz	R: 7- 2.3 V 60 µs 130 Hz L: 3- 3.6 V 60 µs 130 Hz	R: 5- 3.3 V 60 µs 130 Hz L: 1- 3.3 V 60 µs 130 Hz	R: 1- 2.9 V 60 µs 150 Hz L: 5- 4.0 V 60 µs 150 Hz
Monate seit OP	12	48	37	9	34	3	11	32
UPDRS STIM-ON/ MED-ON	11	20	13	16	19	7	31	16
UPDRS STIM-ON/MED- OFF	23	25	15	22	36	17	43	30
UPDRS STIM-OFF/MED- ON	27	51	17	36	39	25	29	23
UPDRS STIM-OFF/MED- OFF	31	56	52	38	50	43	77	73

Legende zu Tabelle 1: Gezeigt sind in Tabelle 1 von links nach rechts Angaben zu den 8 Parkinson-Patienten inklusive der regulären Stimulationsparameter für den rechten und linken Nucleus subthalamicus sowie der UPDRS-Werte durch die 4 Konditionen. Die Stimulationsparameter sind jeweils für beide Seiten getrennt angegeben in der Reihenfolge Kontakt, Amplitude, Impulsdauer und Stimulationsfrequenz. THS: Tiefe Hirnstimulation. UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. STIM-ON: Tiefe Hirnstimulation eingeschaltet. STIM-OFF: Tiefe Hirnstimulation ausgeschaltet. MED-ON: L-Dopa erhalten. MED-OFF: L-Dopa nicht erhalten. R: rechts. L: links. V: Volt. µs: Mikrosekunden. Hz: Hertz. M: männlich. W: weiblich.

Tabelle 2: Medikation der Patienten

Pat.	Reguläre Parkinson-Medikation
1	L-Dopa/Benserazid 50/12,5 mg 4x/d Quetiapin 25 mg 1x/d
2	Cabergolin 3 mg 1x/d Biperiden 4 mg 2x/d; Biperiden ret. 4 mg 1x/d
3	L-Dopa/Carbidopa 100/25 mg 2x/d Cabergolin 4 mg 1x/d L-Dopa/Carbidopa/Entacapon 100/25/200 mg 1x/d
4	L-Dopa/Carbidopa ret. 100 mg 1x/d Amantadin 100 mg 5x/d Cabergolin 4 mg 1,5x/d L-Dopa/Carbidopa/Entacapon 150/37,5/200 mg 5x/d
5	L-Dopa/Carbidopa ret. 200 mg 2x/d L-Dopa/Carbidopa/Entacapon 50/12,5/200 mg 4x/d Amantadin 100 mg 2x/d Clozapin 25 mg 2x/d
6	Pramipexol 0,18 mg 3/d
7	Pramipexol 0,35 mg 3/d
8	L-Dopa/Carbidopa 100/25 mg 4x/d L-Dopa/Carbidopa ret. 100 mg 1x/d Cabergolin 5 mg 1x/d Entacapon 200 mg 4x/d

Legende zu Tabelle 2: Es sind von oben nach unten (Pat. 1-8) die regulären Parkinson-Medikamente aufgeführt. mg: Milligramm. Ret.: retardiert. d: Tag

Die Implantation basierte auf einem stereotaktischen computertomografischen Bild des Schädels und einer nicht stereotaktischen Magnetresonanztomografie (MRT) des Schädels. Die Fusion der beiden Bilder erfolgte auf der Basis von 10–15 anatomischen Orientierungspunkten (Ende et al., 1992). Die Lokalisation der aktiven Elektrode zum stereotaktischen Bild wurde durch intraoperatives Röntgen des Schädels (anterior-posterior und seitliche Aufnahme) vorgenommen, nachdem die permanente Stimulationselektrode mit vier potenziell aktiven Kontakten zum STN implantiert war. Die anatomische Position der aktiven Elektrode wurde postoperativ bestimmt, indem die intraoperativen stereotaktischen Röntgenbilderkoordinaten auf das individuelle MRT projiziert wurden. Dabei fand die individuelle Zuordnung zu einem anatomischen Gebiet auf Grundlage des T2-gewichteten MRT statt (exemplarische Darstellung in Abbildung 5). Das Kreuz markiert das Zielgebiet, den STN, und die Linien markieren die Trajektorien, d.h. den Weg, auf dem die Elektroden vorgeschoben und in Position gebracht werden.

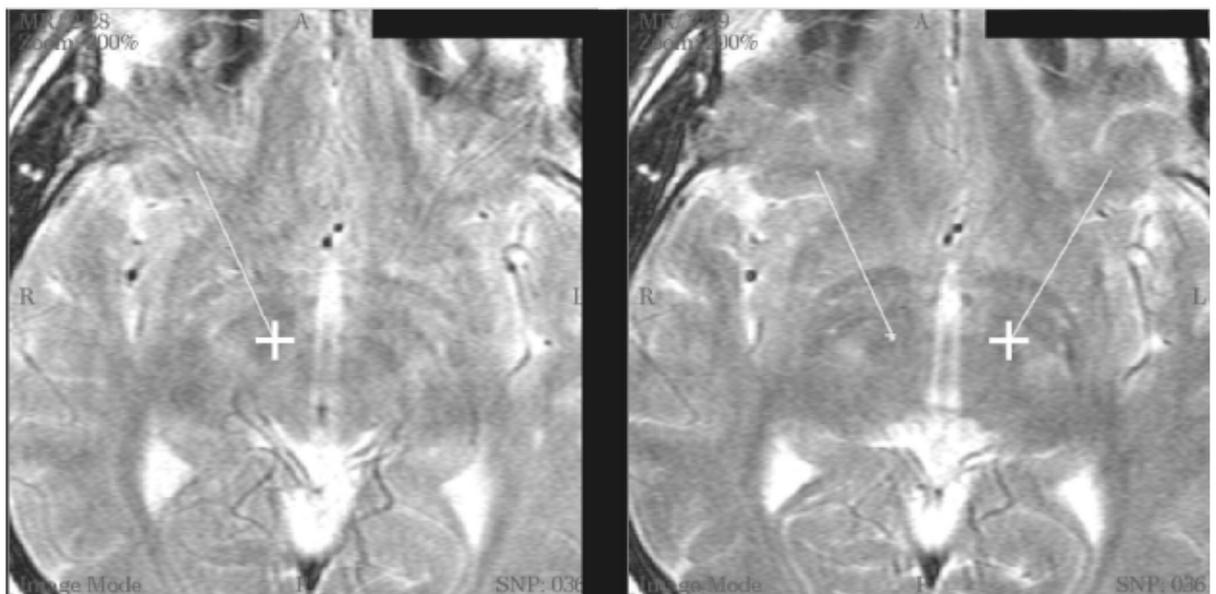


Abbildung 5: Anatomische Position der Stimulationselektroden

Zu sehen ist ein Transversalschnitt eines T2-gewichteten Magnetresonanztomografiebildes des Gehirns. Darin eingezeichnet sind die typische Lage der Stimulationselektroden im Nucleus subthalamicus (Kreuz) und die Trajektorien, d.h. der Weg, auf dem die Stimulationselektroden ihren Zielort erreichen.

Alle Patienten wurden bilateral, d.h. sowohl im Bereich des rechten als auch des linken STN stimuliert. Diese Stimulation erfolgte mit einem unilateralen Stimulationsge-

rät (Kinetra™, Firma Medtronic, Minneapolis, USA), das beide Stimulationselektroden versorgt. Nur ein Patient hatte ein bilaterales Stimulationsgerät (Solettra™, Firma Medtronic, Minneapolis, USA), bei dem jeweils ein Stimulator unter jedem Schlüsselbein sitzt und die Elektrode der entsprechenden Gehirnhälfte versorgt.

Eine Überprüfung der Impedanzwerte und des Batteriestatus vor Beginn der Messung zeigte jeweils ein intaktes Stimulationssystem an.

2.2 Kollektiv der Kontrollprobanden

Die Kontrollgruppe bildeten 14 neurologisch gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (Standardabweichung 9,9 Jahre), darunter 5 Probandinnen. Alle Testpersonen waren Rechtshänder, was mittels Annett-Test überprüft wurde. Die Rekrutierung fand durch einen Artikel in einer lokalen Zeitung statt. Sowohl die Kontrollprobanden als auch die Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.3 Versuchsaufbau

Wir untersuchten die Diadochokinese und die SFB bei Parkinson-Patienten mit THS und bei den Kontrollprobanden mithilfe eines 3D-Ultraschall-Bewegungsmesssystems der Firma Zebris, Isny. Die Probanden saßen während der Messung entspannt in einem Versuchssessel mit Armlehnen. Zwei (SFB) bzw. drei Ultraschallmarker (Diadochokinese) lieferten 6 bzw. 9 Kanäle, da jeder Marker Bewegungen in allen drei Raumrichtungen wiedergibt. Bei der Analyse der jeweiligen Bewegung wurden stets alle Marker berücksichtigt.

Zusätzlich wurden zwei Elektromyografieableitungen (EMG) vorgenommen. Mittels Oberflächenelektroden (Firma Ambu, Bad Nauheim) wurde jeweils als Beugemuskel der M. interosseus dorsalis I (First dorsal interosseus [FDI]) und als Streckmuskel der M. extensor digitorum communis (EDC) abgeleitet. Die Abtastrate des EMG lag bei 1.000 Hz, die der Zebris-Marker bei 100 Hz bei zwei Markern (SFB) und bei 66 Hz, wenn drei Marker verwendet wurden (Diadochokinese).

Die Ultraschallmarker waren für die Messung der Diadochokinese fest auf einer Plexiglasscheibe angebracht. Für die Messung der SFB wurden die 2 Ultraschallmarker radiallyseitig auf dem Zeigefinger (Endglied und Metacarpophalangealgelenk [MCP]) aufgeklebt. Die richtige Position der EMG-Elektroden wurde durch Anspannen der betreffenden Muskeln und deren Palpation herausgefunden und mit Oberflächen-elektroden beklebt.

2.4 Das Zebris-Messgerät

Verwendet wurde das Messsystem CMS70P (CMS 70P4-A16-V5) der Firma Zebris (Isny). Dabei handelt es sich um ein Gerät zur 3D-Echtzeit-Bewegungsanalyse mit optionalen Analogkanälen, die in dieser Untersuchung zur Aufzeichnung des EMG verwendet wurden. Das Messsystem besteht aus einem Messaufnehmer mit Stativ, einem Grundgerät sowie den entsprechenden Markern. Das Messverfahren basiert auf der Bestimmung der räumlichen Koordinaten von Miniaturultraschallsendern, die mit einer Schallfrequenz von 40 kHz senden. Es erfolgt eine Laufzeitmessung der Schallimpulse zwischen den Sendern und den im Messaufnehmer integrierten drei Mikrofonen. Dadurch kommt es zu einer hohen räumlichen (1 mm) und zeitlichen Auflösung.

Das Grundgerät ist mit der parallelen Druckerschnittstelle eines Computers verbunden. Die kinematischen Messdaten (Laufzeiten) wurden zusammen mit den Analogdaten zeitsynchron übertragen und von einer speziellen Software (Windata Version 2.19.44) aufgezeichnet. Die EMG-Daten wurden mit einem Bandpassfilter von 7,5–1000 Hz gefiltert.

2.5 Paradigma

Aus der Kombination von Stimulation an/aus (STIM-ON/-OFF) und Medikation erhalten/nicht erhalten (MED-ON/-OFF) ergeben sich vier unterschiedliche Konditionen. Die experimentellen Bedingungen sahen wie folgt aus:

1. **STIM-ON/MED-OFF:** Die Stimulation war eingeschaltet, die Medikamente waren seit 12 Stunden abgesetzt.
2. **STIM-OFF/MED-OFF:** Der Stimulator wurde ausgeschaltet und nach einer Stunde Wartezeit wurde gemessen. Der Patient war ohne Medikation.
3. **STIM-OFF/MED-ON:** Eine Standarddosis L-Dopa wurde verabreicht. Die Dosis bestand aus der Gabe von löslichem L-Dopa in der 1,5fachen Morgendosis (mindestens 200 mg wasserlösliches L-Dopa/Benserazid, wie z.B. Madopar LT™, Firma Hoffmann La Roche). Dann wurde ca. 30–45 Minuten gewartet, bis der Patient klinisch ein Ansprechen auf die Medikation zeigte. Der Stimulator war aus.
4. **STIM-ON/MED-ON:** Sowohl die L-Dopa-Wirkung als auch die Stimulationswirkung waren in dieser Kondition vorhanden. Gemessen wurde ca. eine Stunde nach Einschalten des Stimulators.

Vor jeder Kondition wurde ein UPDRS-Rating (Teil III) durchgeführt. Jede UPDRS-Testung, die Ganganalyse und die Bewegungsmessungen wurden komplett auf Video aufgezeichnet.

Alle Patienten waren durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen in der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf mit dem Ablauf der UPDRS-Testung vertraut. Patient und beurteilende Neurologen (*Rater*) waren hinsichtlich der aktuellen Stimulationsparameter verblindet. Sie wurden um die Beurteilung (*Rating*) des Probanden/Patienten bzw. durch einen zweiten Neurologen um die Beurteilung der Videoaufnahmen gebeten. Diese zwei Beurteilungen wurden dann hinsichtlich ihrer Variabilität untersucht. Da sich bei einem reinen *Video-Rating* der Rigor nicht beurteilen lässt, verwendeten wir für die weitere Analyse das *Original-Rating*. Außerdem wurde ein *Akinese-Punktwert* aus den Items 23–26 des UPDRS Teil III gebildet, der sogenannte *Akinese subscore*.

Vor jeder einzelnen Messung wurden die Patienten und Probanden instruiert. Hierzu wurde jede Bewegung einmal durch den Experimentleiter vorgeführt. Danach fand ein Testdurchgang mit korrigierenden Hinweisen seitens des Experimentleiters statt. Anschließend erfolgte der Start der Aufzeichnung und mit dem Startsignal an die

Probanden auch das Starten der Uhr. Nach Ende des Intervalls erging die Aufforderung, 10 Sekunden zu pausieren, um nach Ablauf der Pause wieder ein Startsignal zu geben.

Um eine ausreichend lange Rohdatensequenz zu produzieren, sodass auch nach Artefaktbereinigung noch genug Datenmaterial zur Weiterverarbeitung zur Verfügung stand, betrug die gesamte Messzeit für jede Bewegung 90 Sekunden inklusive Pausen. Die Patienten sollten 10 Sekunden lang so schnell wie möglich eine Diadochokinese-Bewegung durchführen, dann 10 Sekunden pausieren, um dann noch mindestens viermal jeweils 10 Sekunden die Bewegung zu wiederholen.

Nachdem die beiden Bewegungen zur Charakterisierung von Bewegungsstörungen (Diadochokinese, *schnellstmögliche Fingerbewegungen*) gemessen waren, erfolgte zunächst eine Messung in Ruhe und dann eine Leermessung. Die Ruhemessung diente dazu, Ruhetremores zu detektieren. Hierfür leiteten wir zwei Minuten bei entspannt und ruhig aufliegender Hand ab. Die Leermessung fand ohne Patienten oder Probanden statt und diente der Artefaktkontrolle (z.B. Wechselstromartefakt).

2.5.1 Bewegung 1: Diadochokinese

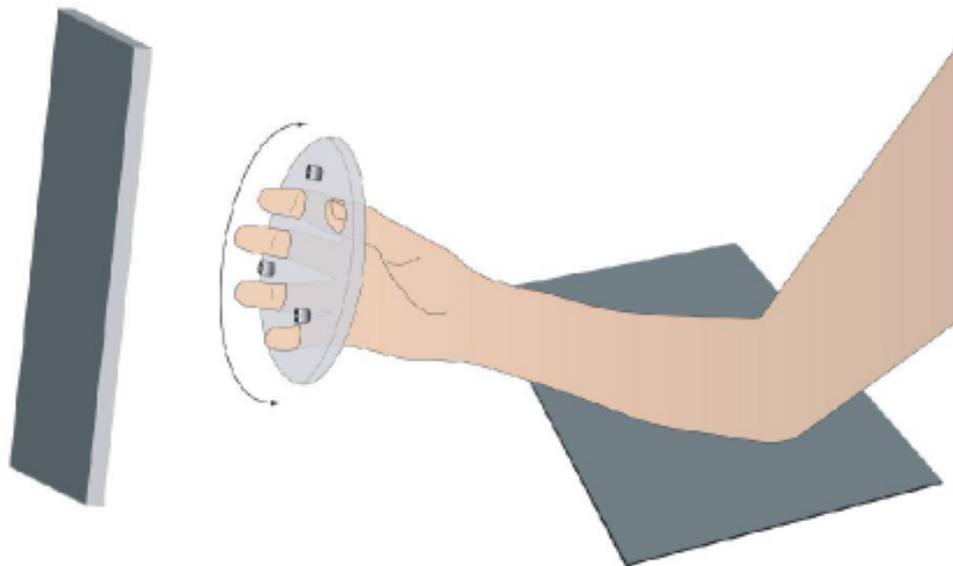


Abbildung 6: Diadochokinese

Gezeigt ist die Durchführung der Diadochokinese mit einer Plexiglasscheibe, auf der sich die drei Ultraschallsender befinden. Deren Signal wird vom Messaufnehmer (im Bild links), der frontal zur Plexiglasscheibe steht, aufgenommen und an die Grundeinheit (nicht gezeigt) des 3D-Ultraschallbewegungssystems weitergeleitet. Dort werden die Laufzeiten der drei Schallsignale aufgezeichnet. Der Ellenbogen war während der Durchführung der Diadochokinese stets aufgestützt.

Patienten und Kontrollprobanden wurden instruiert, eine runde Drehscheibe (Radius 8,5 cm, Dicke 1 cm, Gewicht ca. 200 g) mit Grifföchern möglichst schnell – analog der klinischen Testung der Diadochokinese – hin- und herzdrehen. Der Ellenbogen des ausführenden Armes lag dabei auf der Armlehne auf, und die Drehscheibe stand in der Frontalebene zum Messaufnehmer, der für diese Kondition ebenfalls in der Frontalebene ausgerichtet 1 Meter entfernt war. Auf der Drehscheibe befanden sich drei fest installierte Ultraschallmarker (Abbildung 6). Die Diadochokinese wurde jeweils mit dem rechten und dem linken Arm durchgeführt. Es wurde keine EMG-Messung vorgenommen.

Als Bewegungsparameter wurden die Frequenz der maximalen Bewegungsgeschwindigkeit (FREQ), die maximale Amplitude (AMPL) sowie die Gleichmäßigkeit der Bewegung analysiert.

2.5.2 Bewegung 2: Schnellstmögliche Fingerbewegungen

Schnellstmögliche Fingerbewegungen wurden ausschließlich mit dem rechten Zeigefinger und unter visueller Kontrolle durchgeführt. Die Hand lag dabei entspannt ulnar auf der breiten Armlehne des Versuchsstuhls auf. Die Finger 3–5 waren flektiert, und der Daumen lag locker auf ihnen auf. Die Bewegung mit dem ausgestreckten Zeigefinger fand nur im MCP-Gelenk des 2. Strahls statt. Die Auslenkung erfolgte individuell anhand der Instruktion „so schnell und gleichmäßig wie möglich den ausgestreckten Zeigefinger hin- und herbewegen“.

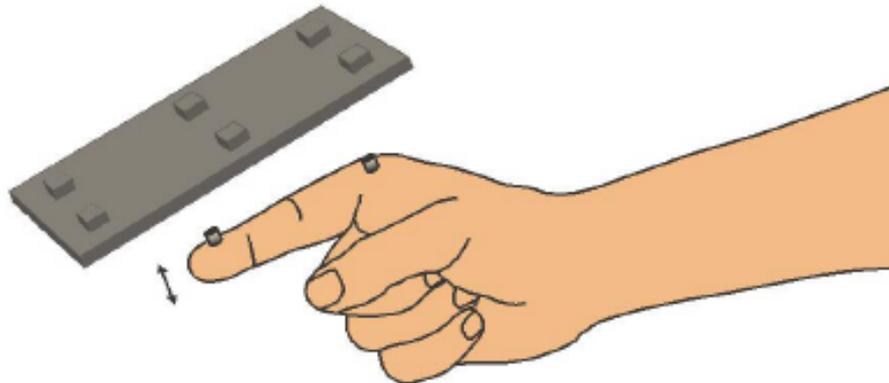


Abbildung 7: Schnellstmögliche Fingerbewegungen (SFB)

Zu sehen sind die auf der Radialseite des Zeigefingers befestigten zwei Ultraschallsender. Deren Signale werden vom Messaufnehmer oberhalb des Zeigefingers aufgenommen.

Der Ultraschallmarker 1 (Sender) befand sich radial auf dem Endglied des rechten Zeigefingers, der Marker 2 saß ebenso radial auf dem MCP-Gelenk des 2. Strahls. Der Ultraschallmessaufnehmer (Empfänger) war 1 Meter oberhalb und parallel zur Radialseite des Zeigefingers angebracht (Abbildung 7).

Oberflächen-EMGs wurden vom M. interosseus dorsalis I (First dorsal interosseus [FDI]) und vom M. extensor digitorum communis (EDC) abgeleitet.

2.6 Auswertung

2.6.1 Vorgehen

Die Rohdaten wurden auf dem mit dem Zebris-Grundgerät verbundenen PC gespeichert, der die Daten aufzeichnete. Dort erfolgte zusätzlich zur Kontrolle während der Messung später stets eine erste Durchsicht der Rohdaten auf Artefakte. Darauf folgten der Export in ASCII-Dateien und der Import in Matlab™ (Version 7.1). Unter Matlab wurden die ASCII-Dateien mithilfe einer von unserer Arbeitsgruppe erstellten Auswerteroutine (siehe Kapitel 2.6.2 ff) verarbeitet. Jeder Datensatz wurde auf Artefakte (Reflexionen des Ultraschallsignals) und fehlerhafte Abschnitte (z.B. ein fehlendes Signal eines Markers) durchsucht. Entsprechende Episoden wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Berechnet wurden die maximale Frequenz (FREQ), die maximale Amplitude (AMPL) und die Gleichmäßigkeit der jeweiligen Bewegung (siehe folgende Kapitel). Diese Bewegungsparameter wurden über die 4 Konditionen statistisch verglichen (Kap. 2.6.5).

2.6.2 Berechnung des Winkels und der Winkelgeschwindigkeit

Der Winkel sowie die Winkelgeschwindigkeit beider Bewegungen wurden durch eine Auswerteroutine unter Matlab™ berechnet. Dazu waren bei der Auswertung der Diadochokinese folgende Schritte nötig: Berücksichtigt wurden nur Datensätze mit mindestens 10 Sekunden ohne Artefakte. Die Position der drei auf der Drehscheibe befestigten Ultraschallmarker wurde mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 66 Hz in den drei Raumebenen bestimmt. Für jeden einzelnen Datenpunkt wurde ein Schwerpunkt aus den Positionen der drei Ultraschallmarker gebildet. Daraus ergab sich die Ebene der Drehscheibe mit dem Schwerpunkt als Ursprung des Koordinatensystems. Nun wurde für jeden Datenpunkt der Winkel in der entsprechenden Ebene zwischen dem aktuellen und dem vorhergehenden Ultraschallmarker 1 in Grad/Datenpunkt berechnet. Die Multiplikation dieses Werts mit der Aufzeichnungsfrequenz ergab die Winkelgeschwindigkeit der Bewegung (Grad/s), die Integration der Winkelgeschwindigkeit den Winkel. Ein Bandpass im Bereich von 0,5–10 Hz diente dazu, eine räumliche

Verschiebung des Schwerpunktes der Bewegung im Sinne einer Verkipfung der Drehscheibe zu detektieren sowie artifizielle Bewegungen über 10 Hz zu verwerfen. Anschließend wurde durch Ableiten wieder die Winkelgeschwindigkeit berechnet. Bei den SFB waren im Gegensatz zur Diadochokinese nur 2 Ultraschallmarker im Einsatz. Die Position des ersten Ultraschallmarkers (M1) auf dem MCP-Gelenk des Zeigefingers wurde als Ursprung des Koordinatensystems gewählt. Der Ultraschallmarker 2 (M2) war an der Spitze des Zeigefingers angebracht. Die Richtung von M1 zu M2 wurde als y-Achse des Koordinatensystems mit Ursprung in M1 definiert. Dann wurde die maximale Abweichung von M2 in Bezug auf M1 in der Ebene der y-Achse berechnet. Die x-Achse lag orthogonal zur y-Achse im Bereich der maximalen Abweichung von M2. Die z-Achse stand orthogonal zu den beiden anderen Achsen. Anschließend erfolgte die Analyse der durchgeführten Bewegungen durch die Berechnung des Winkels zwischen der y-Achse und der Strecke zwischen M1 und M2. Das weitere Vorgehen entsprach demjenigen bei der Diadochokinese.

2.6.3 Berechnung der Frequenz

Indem das Bewegungssignal über die Zeit aufgetragen und die Zeit zwischen zwei benachbarten Nulldurchgängen bestimmt wurde, konnte die Frequenz der Bewegung berechnet werden. Um nur korrekte Bewegungsdurchführungen zu erfassen, wurde ein Bereich für die Winkelgeschwindigkeit definiert, der sich aus der mittleren Winkelgeschwindigkeit ± 2 Standardabweichungen (SD) berechnete. Alle Nulldurchgänge mit einer Winkelgeschwindigkeit außerhalb dieses Vertrauensintervalls wurden verworfen. Zusätzlich wurde willkürlich eine untere Grenze für die Winkelgeschwindigkeit definiert. Diese lag bei der Diadochokinese bei 10 Grad/Sekunde und bei den SFB bei 1 Grad/Sekunde, da die SFB eine deutlich geringere Amplitude haben. Weiterhin wurden alle Nulldurchgänge von der weiteren Analyse ausgeschlossen, die entweder einen bereits verworfenen benachbarten Datenpunkt (Nachbarn) hatten oder deren korrespondierende Frequenzen bereits verworfen worden waren, d.h. alle Datenpunkte ohne gültigen Nachbarn und alle, deren Frequenzen außerhalb des definierten Bereichs lagen. Schließlich wurden alle gültigen Nulldurchgänge bzw. die Frequenzen anhand ihrer Nachbarn eingeteilt. Eine hohe Güte besaßen die Daten-

punkte, wenn sie möglichst viele gültige Nachbarn hatten. Das Ergebnis dieser Gütequantifizierung wurde farblich kodiert (siehe folgendes Kapitel). Nur die Datenpunkte mit mindestens 2 gültigen Nachbarn wurden zur Berechnung der Frequenz und der Amplitude verwendet.

2.6.4 Berechnung der Gleichmäßigkeit

Alle Datenpunkte wurden wie folgt kategorisiert: Kategorie grün waren Datenpunkte mit mindesten 2 gültigen Nachbarn, Kategorie gelb mit einem gültigen Nachbarn und Kategorie rot ohne einen gültigen Nachbarn. Zur Berechnung der Gleichmäßigkeit einer Bewegung wurden alle Datenpunkte einer Kategorie gezählt und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Datenpunkte bestimmt. Dieser Prozentwert wurde nun mit einem Faktor gewichtet, der zwischen 0 bei der roten Kategorie, über 0,5 bei der gelben und 1 bei der grünen Kategorie lag. Im Ergebnis kam es dann zu einem individuellen Wert zwischen 0, der aufgrund weniger gültiger benachbarter Datenpunkte eine ungleichmäßige Bewegungsausführung anzeigte und 1, der durch viele gültige Nachbarn eine flüssige und gleichmäßige Bewegungsausführung belegte. Dieser Gleichmäßigkeitsindex wurde als objektives Gütemaß für die getesteten Bewegungen verwendet, um neben den beiden Parametern Frequenz und Amplitude auch einen Parameter zu haben, der etwas über die Qualität der Bewegungsausführung aussagt.

2.6.5 Statistische Analyse

Die geringe Zahl der Patienten und die Annahme, dass die erhobenen Werte nicht normalverteilt sein würden, machte die Verwendung von nicht parametrischen Verfahren erforderlich. Diese stellen keinerlei Voraussetzungen an die Verteilung der Daten.

Die statistischen Tests wurden mit SPSS™ 12.0 berechnet. Um den Konditionsvergleich abzusichern, verwendeten wir den Friedman-Test mit einer Post-hoc-Analyse. Die Unterschiede zwischen Patienten und Probanden rechneten wir mit dem Mann-Whitney-U-Test mit sequenzieller Alpha-Korrektur für multiple Tests. Ob es Effekte

der dominanten gegenüber der nicht dominanten Hand oder der stärker betroffenen gegenüber der weniger stark betroffenen gibt, überprüften wir mit dem Wilcoxon-Test. Ebenso berechneten wir, ob es einen differenziellen Einfluss von L-Dopa auf die zwei Bewegungen gibt.

Die Berechnung der Korrelationen zwischen der klinischen Beurteilung (UPDRS-III und Akinese subscore) und den Bewegungsparametern erfolgte durch den Spearmans-Korrelationskoeffizienten in SPSS™.

3 Ergebnisse

3.1 Lokalisation der Stimulationselektroden

Die Lokalisierung der aktiven Stimulationselektroden bei den Parkinson-Patienten ergab, dass diese hauptsächlich im rostr dorsalen Anteil des STN oder in der benachbarten Zona incerta liegen. Exemplarisch ist die Lokalisation bei einem Patienten in Abbildung 5 gezeigt.

3.2 UPDRS-Werte

Die hohen UPDRS-III-Werte aller Patienten während des STIM-OFF/MED-OFF (Mittelwert 52,5 Punkte) spiegeln die schwere Klinik wider. Durch STIM-OFF/MED-ON (Mittelwert 26,4 Punkte) und durch STIM-ON/MED-ON (Mittelwert 16,7 Punkte) kam es jeweils zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Verbesserung im UPDRS-III von ähnlichem Ausmaß (Abbildung 8).

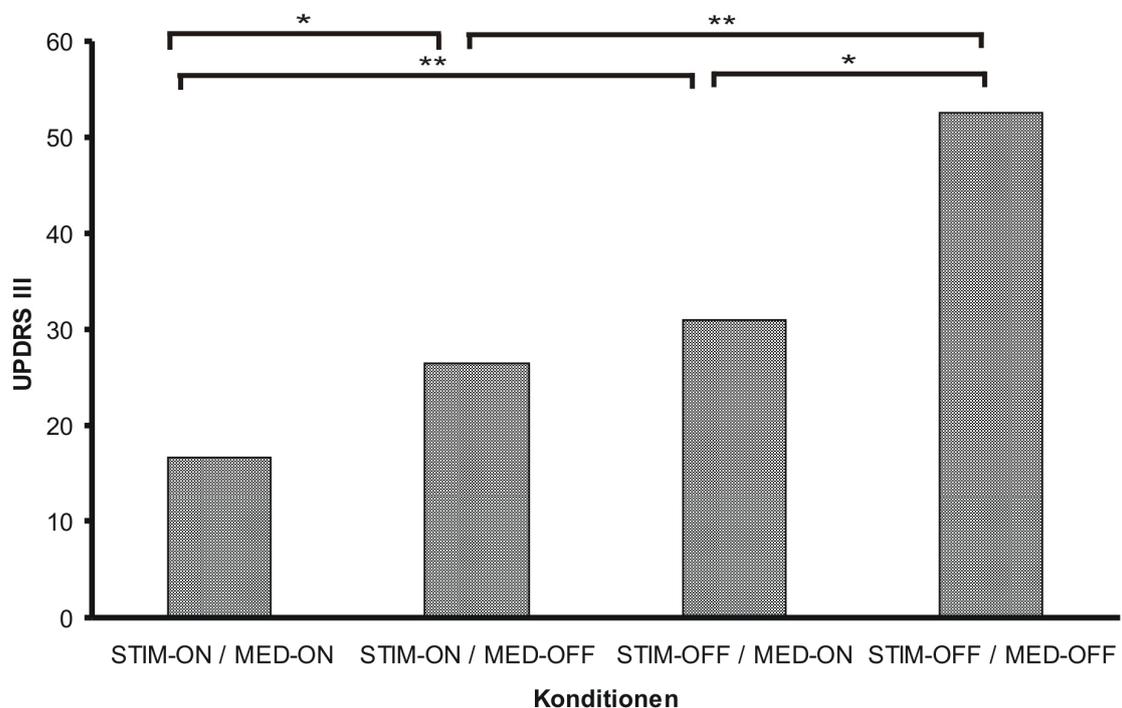


Abbildung 8: UPDRS-III-Werte der Patienten in den vier Konditionen

Gezeigt sind die UPDRS-III-Werte der Patienten während der vier Konditionen. Die Gruppe der Kontrollprobanden hat einen UPDRS-III-Wert von 0 (keine motorische Beeinträchtigung) und ist daher nicht gezeigt. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$

Die beiden Therapieformen unterschieden sich im direkten Vergleich untereinander nicht signifikant. Im STIM-ON/MED-ON (Mittelwert 16,6 Punkte) kam es jedoch zu einem signifikant ($p < 0,05$) besseren UPDRS-Wert als eine der beiden Therapien allein hervorrufen konnte (Tabelle 1, Abbildung 8).

Ein ähnliches Ergebnis fanden wir auch im Akinese subscore, mit dem einzigen Unterschied, dass es einen Trend zugunsten von STIM-ON/MED-OFF gibt. Denn es zeigte sich zum einen ein hoch signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied zwischen STIM-ON/MED-OFF und STIM-OFF/MED-OFF, wohingegen zwischen STIM-OFF/MED-ON und STIM-OFF/MED-OFF lediglich ein signifikanter Unterschied zu finden war. Im direkten Vergleich zwischen den beiden experimentellen Bedingungen und ihren Auswirkungen auf den Akinese subscore ergab sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 9).

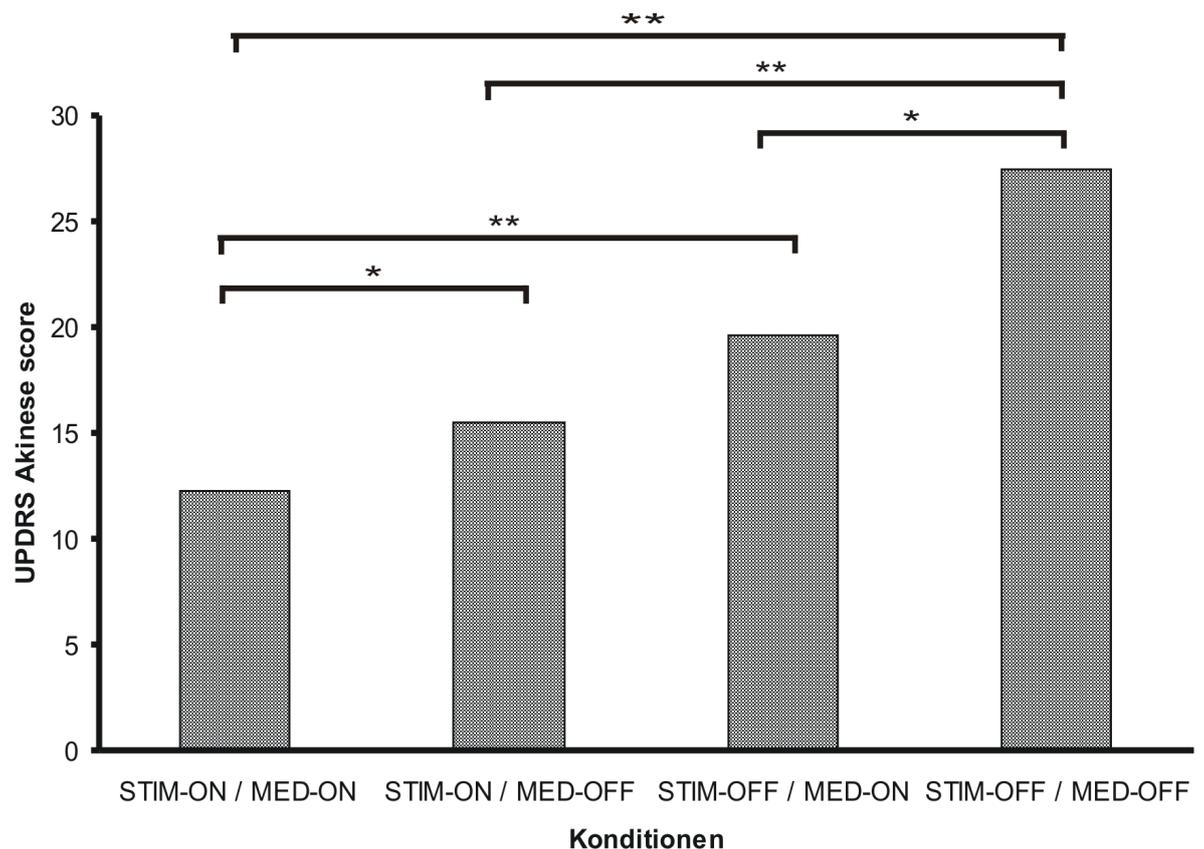


Abbildung 9: UPDRS Akinese subscore der Patienten in den 4 Konditionen

Gezeigt sind die UPDRS-Akinese-Werte der Patienten während der vier Konditionen. Die Gruppe der Kontrollprobanden hat einen UPDRS-III-Wert von 0 (keine Beeinträchtigung) und ist daher nicht gezeigt. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$

3.3 Unterschiede zwischen rechter und linker Hand

Die Kontrollprobanden zeigten über die ganze Gruppe schnelle Diadochokinese-Bewegungen (Mittelwert 5,1 Hz). Frühere Studien belegen, dass es bei Gesunden einen Unterschied zwischen der dominanten und der nichtdominanten Hand bei der maximalen Frequenz (FREQ) gibt (Agnew et al., 2004). Diesen Unterschied konnten wir replizieren.

In unserer Patientengruppe fand sich jedoch weder zwischen der dominanten und der nichtdominanten Hand noch zwischen der stärker betroffenen und der weniger betroffenen Körperseite ein Unterschied. Also hatte weder die stärker betroffene Seite (initialer Beginn der Symptomatik) noch die Händigkeit einen signifikanten Einfluss auf die ermittelten Parameter. Dieses Ergebnis erlaubte es, Mittelwerte zwischen rechter und linker Hand für die weitere Auswertung der Diadochokinese zu bilden. Es wurde für jeden Patient ein Mittelwert pro Kondition und Parameter gebildet, mit dem dann die weiteren Berechnungen vorgenommen wurden. Um eine gleiche Behandlung bei den Probanden und Patienten zu gewährleisten, bildeten wir auch bei den Probanden Mittelwerte zwischen beiden Händen.

3.4 Einzelwerte der Bewegungen bei Patienten und Kontrollen

Die Parkinson-Patienten erreichten bei der Diadochokinese folgende Mittelwerte: FREQ liegt im STIM-ON/MED-ON bei 3,4 Hz, im STIM-ON/MED-OFF bei 3,2 Hz, unter STIM-OFF/MED-ON bei 2,4 Hz und im STIM-OFF/MED-OFF bei 1,2 Hz. Die Kontrollprobanden haben einen Mittelwert von 5,1 Hz, das bedeutet einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Wert der Kontrollgruppe und allen vier Konditionen der Parkinson-Patienten (Kapitel 3.5 und 3.6). AMPL stellt sich wie folgt dar: Kontrollen 130,3 Grad, Parkinson-Patienten im STIM-ON/MED-ON 120,6 Grad, unter STIM-ON/MED-OFF 102,6 Grad, unter STIM-OFF/MED-ON 68,3 Grad und im STIM-OFF/MED-OFF 33,4 Grad. Beim Parameter Gleichmäßigkeit erreichen die Kontrollprobanden 0,95 (von 1). Die Parkinson-Patienten erzielen im STIM-ON/MED-ON sogar 0,98, im STIM-OFF/MED-OFF dagegen nur 0,32.

Bei den SFB registrierten wir diese Mittelwerte: Die Kontrollprobanden schaffen bei **FREQ** 6,7 Hz, die Patienten im **STIM-ON/MED-ON** 5,6 Hz und im **STIM-OFF/MED-OFF** 2,5 Hz. Bei **AMPL** liegen die Kontrollprobanden bei 32,9 Grad, die Patienten im **STIM-ON/MED-ON** bei 28,4 Grad, unter **STIM-OFF/MED-ON** mit 22,8 Grad höher als unter **STIM-ON/MED-OFF** (19 Grad). Gleichmäßigkeit bewegt sich zwischen 0,56 für die Kontrollprobanden und 0,60 für Patienten unter **STIM-ON/MED-OFF** sowie 0,4 für Patienten im **STIM-OFF/MED-OFF**.

3.5 Bewegungsparameter der Parkinson-Patienten in den vier Konditionen

In der **Ruhemessung** zeigte sich bei allen Patienten und Probanden keine Bewegungsaktivität, insbesondere kein Ruhetremor.

Relevante **Artefakte** waren weder in der Ruhe- noch in der Leermessung zu sehen. Artefakte traten allerdings während der Messung durch Reflexionen auf. Diese Datensegmente wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Im **STIM-OFF/MED-OFF-Zustand** hatten die Patienten große Schwierigkeiten, schnelle, große und flüssige Diadochokinese-Bewegungen durchzuführen. Dies ist an den niedrigen **FREQ**- und Amplitude (**AMPL**)-Werten zu erkennen (Abbildung 10). Auch der Parameter Gleichmäßigkeit zeigt dies deutlich. Für die SFB ergab sich ein ähnliches Bild, d.h. im **STIM-OFF/MED-OFF** ebenfalls eine niedrige **FREQ**, eine geringe **AMPL** sowie eine reduzierte Gleichmäßigkeit (Abbildung 11).

STIM-OFF/MED-ON führte bei der Diadochokinese nur zu geringen Verbesserungen. Der Effekt auf die **AMPL** war relativ hoch, wenn auch nicht signifikant (Abbildung 10 und 11).

Die Verbesserungen der Diadochokinese gegenüber der **STIM-OFF/MED-OFF**-Kondition durch **STIM-ON/MED-OFF** war größer: Die Parkinson-Patienten hatten in allen drei Bewegungsparametern signifikante ($p < 0,05$) Verbesserungen durch **STIM-ON/MED-OFF** gegenüber der **STIM-OFF/MED-OFF**-Kondition. Da wir bei **STIM-OFF/MED-ON** keine signifikanten Verbesserungen fanden, liegt hier ein Unterschied zwischen **STIM-ON/MED-OFF** und **STIM-OFF/MED-ON** vor. Im Gegensatz dazu fanden sich bei den SFB keine signifikanten Unterschiede durch **STIM-ON/MED-OFF** (Abbildung 11).

Bei der **STIM-ON/MED-ON** ergab sich eine signifikante Verbesserung gegenüber der STIM-OFF/MED-ON-Kondition bei den Parametern AMPL ($p < 0,01$) und FREQ ($p < 0,05$) (Abbildung 10 und 11). STIM-ON/MED-OFF führte also zusätzlich zu STIM-OFF/MED-ON zu signifikanten Verbesserungen der Bewegungsparameter der Diadochokinese. Die geschilderten Verbesserungen beziehen sich hauptsächlich auf eine schnellere und größere Bewegung und weniger auf eine flüssigere Bewegungsausführung (Gleichmäßigkeit). Unterschiede zwischen der STIM-ON/MED-ON-Kondition und der STIM-ON/MED-OFF-Kondition in Bezug auf AMPL und Gleichmäßigkeit zeigen nur einen Trend ($p < 0,1$). Signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede fanden sich bei der Diadochokinese jedoch zwischen STIM-ON/MED-ON und STIM-ON/MED-OFF. Bei den SFB wiesen die Patienten im STIM-ON/MED-ON keinen weiteren Anstieg der Parameter FREQ, AMPL und Gleichmäßigkeit auf, verglichen mit der STIM-ON/MED-OFF-Kondition sowie der STIM-OFF/MED-ON-Kondition (Abbildung 10.). Die Unterschiede von der STIM-OFF/MED-OFF- zur STIM-ON/MED-ON-Kondition zeigen sich bei beiden Bewegungen in signifikanten ($p < 0,05$) Veränderungen aller drei Parameter. Eine Ausnahme davon blieb lediglich Gleichmäßigkeit bei den SFB. Es ergaben sich hoch signifikante ($p < 0,01$) Effekte bei AMPL und Gleichmäßigkeit (Diadochokinese) sowie signifikante ($p < 0,05$) Effekte bei der FREQ beider Bewegungen und der AMPL der SFB.

Die SFB zeigten bei STIM-ON/MED-ON dagegen keine signifikante Verbesserung gegenüber den beiden einzelnen Therapien (Abbildung 11).

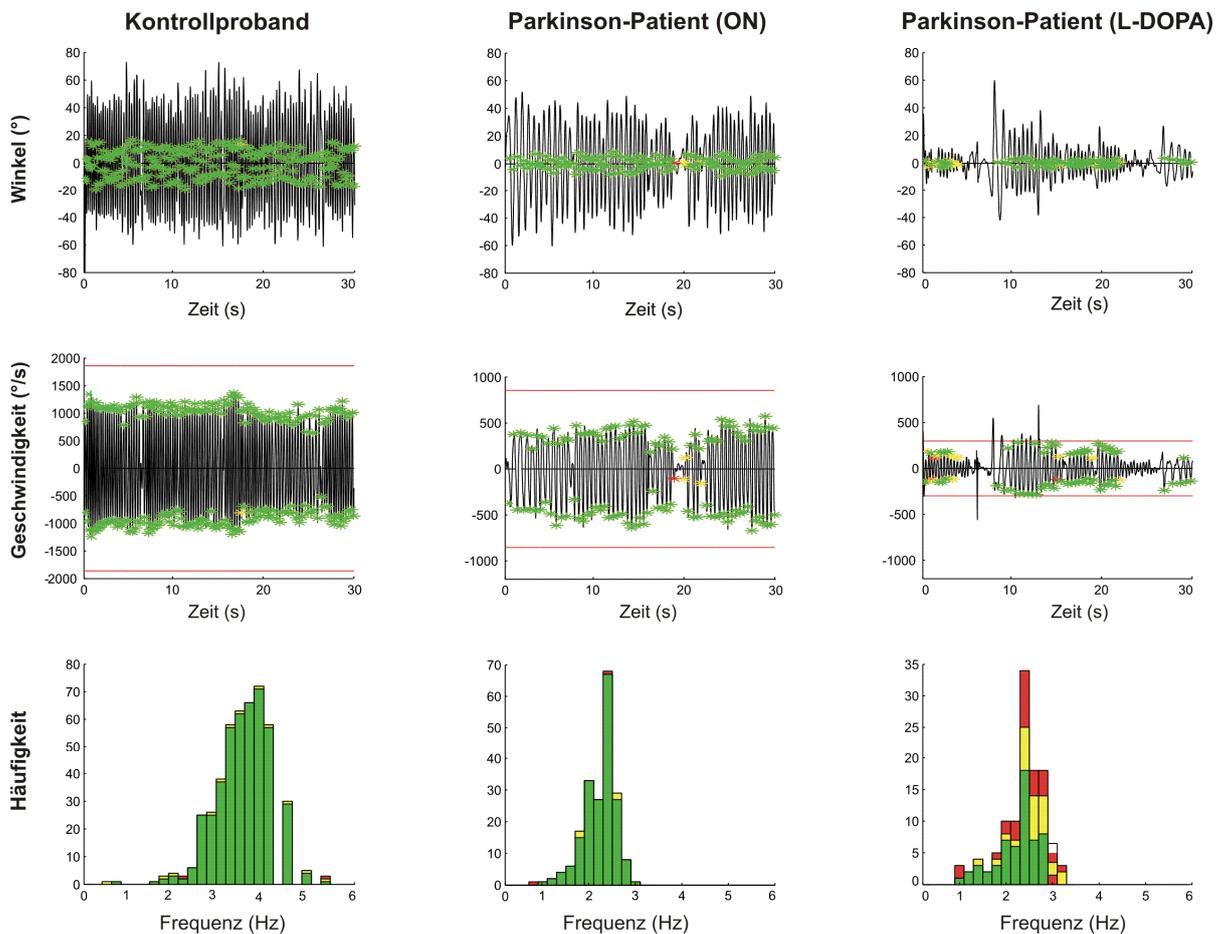


Abbildung 10: Rohdaten eines Kontrollprobanden und zweier Parkinson-Patienten

Ausschnitte (30 Sekunden) verschiedener Diadochokinese-Rohdatensätze: In der linken Spalte ist ein Kontrollproband, in der Mitte ein Parkinson-Patient in der STIM-ON/MED-ON-Kondition und rechts ein Parkinson-Patient in der STIM-OFF/MED-ON-Kondition gezeigt. In der oberen Reihe ist die Amplitude der Bewegung in Grad angegeben, in der mittleren Reihe die Geschwindigkeit der Bewegung in Grad/Sekunde und unten ein Histogramm der Bewegungsfrequenzen über die gesamte Rohdatendauer. Zusätzlich ist in der unteren Reihe die Gleichmäßigkeit farblich kodiert, wobei grün für eine flüssige, gelb für eine mäßig flüssige und rot für eine wenig flüssige Bewegung steht. Beachte die unterschiedlichen Skalierungen. Die roten Linien in der mittleren Reihe zeigen die zweifache Standardabweichung an.

3.6 Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden

Der Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden erbrachte folgende Ergebnisse (Abbildung 11): Die Parkinson-Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollen sowohl im STIM-OFF/MED-OFF ($p < 0,01$) als auch unter STIM-OFF/MED-ON ($p < 0,05$) signifikant schlechtere Bewegungsparameter. Interessanterweise war jedoch nur bei FREQ ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollprobanden und

Patienten bei der Diadochokinese unter STIM-ON/MED-OFF nachzuweisen ($p < 0,05$). Die Parameter AMPL und Gleichmäßigkeit wiesen diesen Unterschied bei der Diadochokinese und den SFB nicht auf.

Während der STIM-ON/MED-ON-Kondition war auch wieder die FREQ signifikant verlangsamt gegenüber Kontrollen ($p < 0,05$). Dies galt für beide Bewegungen. Es fanden sich bei beiden Bewegungen keine Unterschiede hinsichtlich der Gleichmäßigkeit oder der AMPL im Vergleich zur Kontrollgruppe.

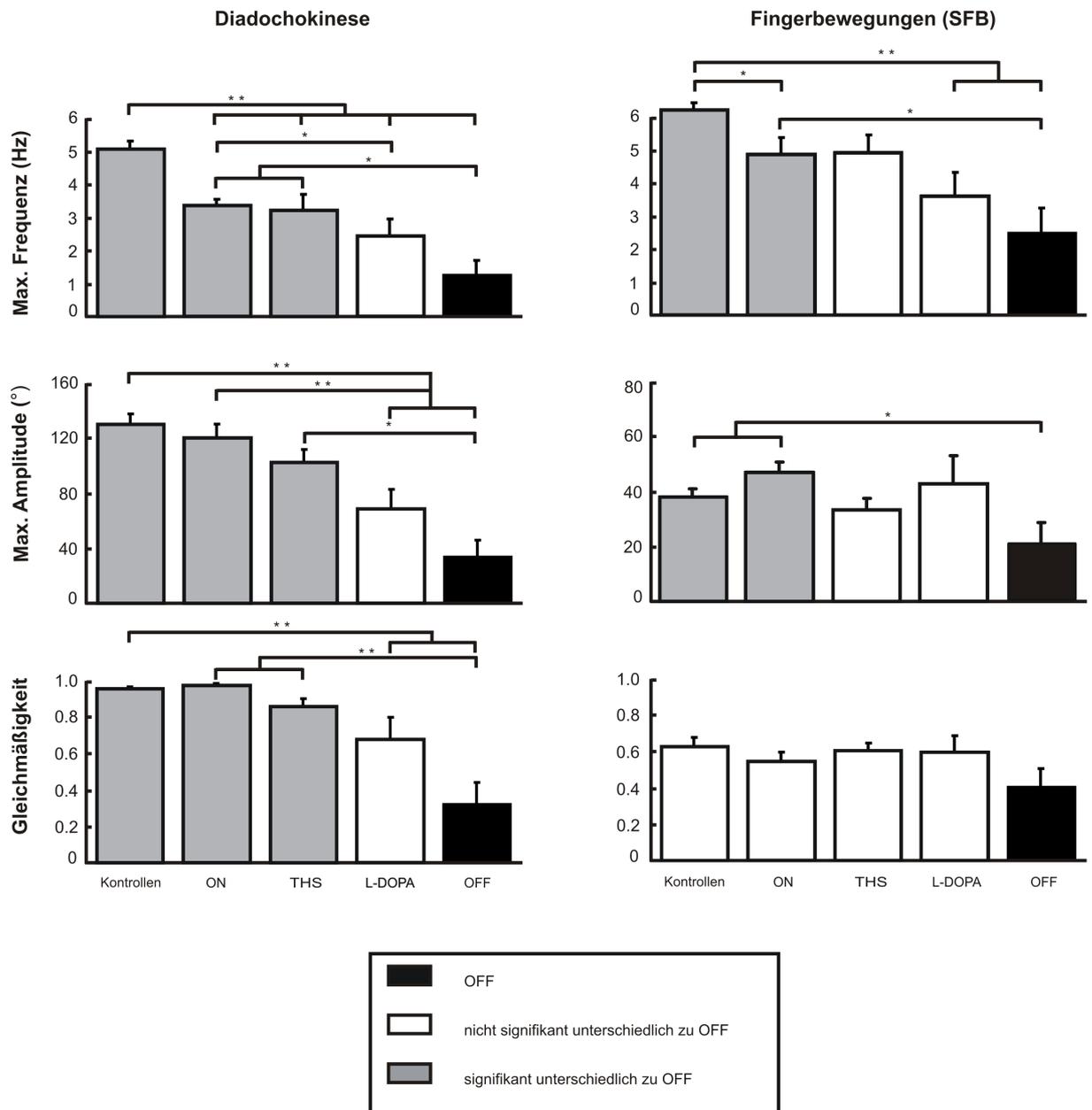


Abbildung 11: Gruppenergebnisse der Diadochokinese und der SFB bei Patienten und Kontrollprobanden

Gezeigt sind Mittelwerte und Standardfehler der drei Bewegungsparameter für die Diadochokinese (linke Seite) und die SFB (rechte Seite). In jedem einzelnen Balkendiagramm steht der linke Balken für die Kontrollgruppe und die vier Balken rechts davon für die Parkinson-Patienten in den vier Konditionen (von links nach rechts ON für STIM-ON/MED-ON, THS für STIM-ON/MED-OFF, L-DOPA für STIM-OFF/MED-ON und OFF für STIM-OFF/MED-OFF). Graue Balken zeigen einen signifikanten Unterschied zur STIM-OFF/MED-OFF-Kondition (schwarze Balken) an. Weiße Balken signalisieren, dass kein signifikanter Unterschied zum STIM-OFF/MED-OFF vorliegt.

Links oben: Der Parameter FREQ der Diadochokinese ist bei den Kontrollprobanden hoch signifikant schneller als bei den Parkinson-Patienten und zwar unabhängig von der Kondition. Zwischen STIM-ON/MED-ON und STIM-ON/MED-OFF findet sich kein signifikanter Unterschied.

Links Mitte: Beim Parameter AMPL besteht dagegen kein Unterschied mehr zwischen den Kontrollprobanden und den Patienten in der STIM-ON/MED-ON-Kondition. **Links unten:** Auch bei Gleichmäßigkeit ergibt sich kein Unterschied zwischen Kontrollen und der STIM-ON/MED-ON-Kondition. **Rechts oben:** Auch bei den SFB ist der Parameter FREQ in der Gruppe der

Kontrollprobanden signifikant schneller als in der STIM-ON/MED-ON-Kondition der Parkinson-Patienten. **Rechts Mitte:** Beim Parameter AMPL findet sich in der STIM-ON/MED-ON-Kondition sogar ein höherer Mittelwert als in der Kontrollgruppe. Interessanterweise führt STIM-OFF/MED-ON im Vergleich zu STIM-ON/MED-OFF zu einer höheren AMPL (Trend von $p < 0,1$; weitere Analyse in Abbildung 12). **Rechts unten:** Der Parameter Gleichmäßigkeit zeigt bei den SFB keine signifikanten Unterschiede. (**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$).

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die maximale FREQ selbst unter der Kombinationstherapie (STIM-ON/MED-ON) als einziger Parameter bei beiden Bewegungen signifikant vermindert blieb.

3.7 Differenzieller Effekt von L-Dopa

Es zeigte sich ein signifikant stärkerer Effekt von STIM-OFF/MED-ON auf die AMPL der SFB als auf die AMPL der Diadochokinese. Dieses Ergebnis entstand durch Normalisierung der individuellen Bewegungsparameter der STIM-OFF/MED-ON-Kondition in Bezug auf die individuellen Bewegungsparameter der STIM-ON/MED-ON-Kondition jeder Bewegung und Berechnung der Differenz zwischen beiden Bewegungen. Dann wurde der STIM-OFF/MED-ON-Effekt auf die einzelnen Bewegungsparameter der Diadochokinese und der SFB verglichen. Dargestellt ist in der Abbildung 12, dass der Effekt von STIM-OFF/MED-ON auf AMPL der beiden Bewegungen signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich ist. Bei FREQ findet sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bewegungen. Ebenso beim Parameter Gleichmäßigkeit, bei dem der Effekt von STIM-OFF/MED-ON auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bewegungen aufwies. Dieses Vorgehen wurde aufgrund einer hohen Varianz zwischen den einzelnen Patienten und den Konditionen gewählt und weil ein Interesse an relativen Veränderungen der Bewegungsparameter durch die Therapie besteht. In Abbildung 12 ist dieser Effekt der differenziellen L-Dopa-Wirkung auf die Amplitude der beiden Bewegungen gezeigt. Die AMPL der distalen SFB wird signifikant stärker vergrößert als die AMPL der eher proximalen Diadochokinese.

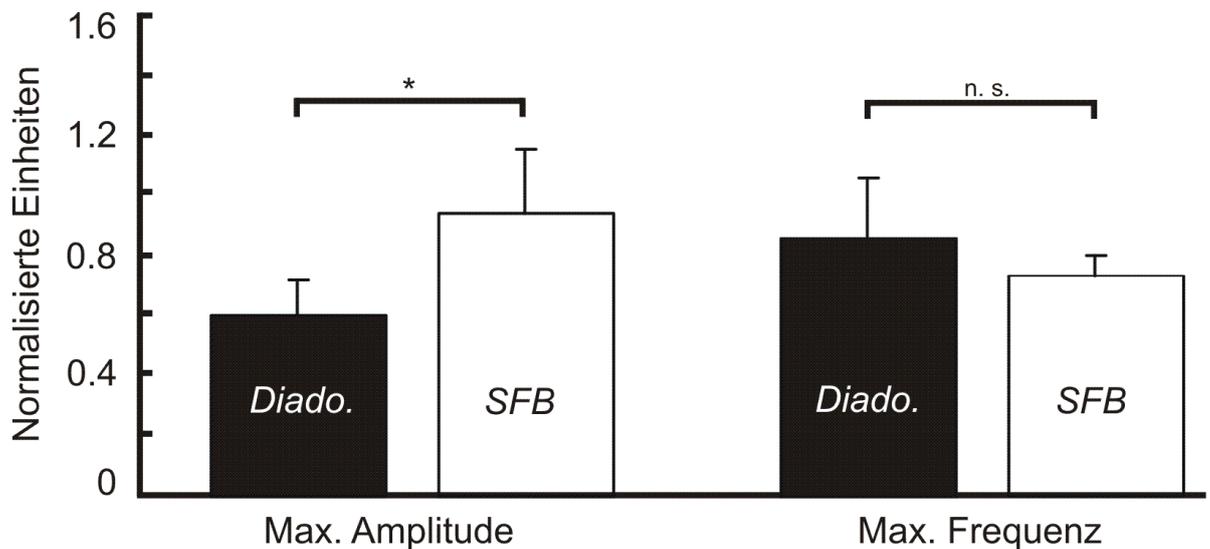


Abbildung 12: Effekt von STIM-OFF/MED-ON auf die Amplitude und die Frequenz der beiden Bewegungen

Gezeigt ist der Einfluss von STIM-OFF/MED-ON auf die normalisierte maximale Amplitude auf der linken Seite und auf die normalisierte maximale Frequenz auf der rechten Seite. Die schwarzen Balken stehen für die Diadochokinese-Bewegung (Diado.), die weißen Balken für die SFB. Es ist ein signifikanter Unterschied bei der Amplitude zu sehen (*: $p < 0,05$).

3.8 Korrelationen der Bewegungsparameter mit dem klinischen Rating

Der Vergleich der beiden Ratings zeigte eine hohe Übereinstimmung (0,961; Spearman's Rho $p < 0,01$) zwischen dem am Messtag vorgenommenen *Rating* und dem nachträglich per Videobetrachtung durchgeführten *Rating*. Daher konnte für die weitere Analyse das Original-*Rating* verwendet werden.

Eine weitere Frage war, ob einer der getesteten Bewegungsparameter besonders gut die klinische Einschätzung, also den UPDRS-Score oder den Akinese subscore widerspiegelt. Es zeigte sich, dass die beiden Parameter AMPL und Gleichmäßigkeit hoch signifikant negativ mit dem Akinese subscore korrelieren und 41% (AMPL vs. Akinese subscore) bzw. 43% (Gleichmäßigkeit vs. Akinese subscore) der Varianz erklären ($p < 0,01$). Im Gegensatz dazu erklärt die maximale FREQ nur 17% der Varianz und trägt so offensichtlich viel weniger als die beiden anderen Parameter zur klinischen Beurteilung bei ($p < 0,05$) (Abbildung 13).

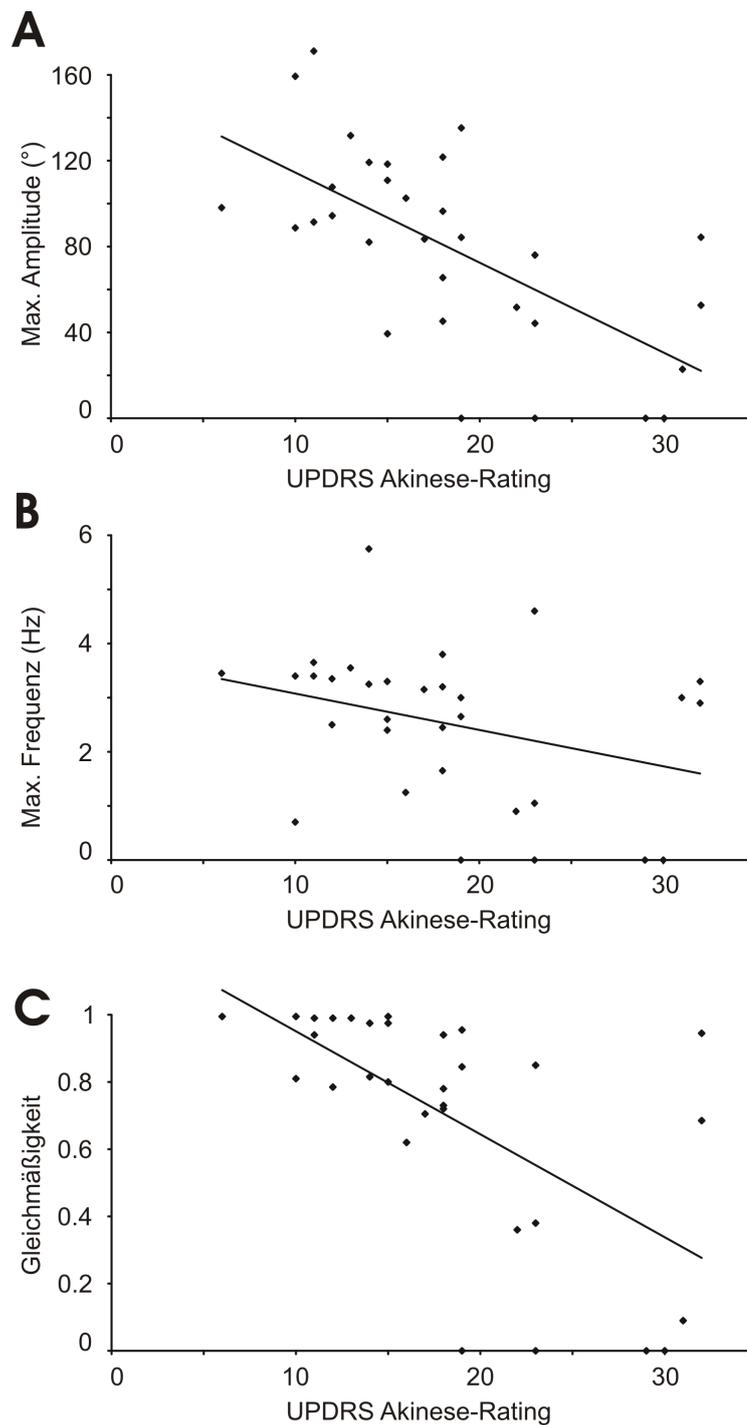


Abbildung 13: Korrelation Diadochokinese- vs. Akinese subscore

A: AMPL der Diadochokinese zeigt eine hoch signifikante negative Korrelation mit dem UPDRS Akinese subscore ($p < 0,01$; $Rho = 0,693$). Das heißt, je höher der Parameter AMPL ist, desto niedriger der Akinese subscore (klinisch weniger Akinese) im Rating. **B:** Die Korrelation der FREQ ist dagegen niedrig ($p < 0,05$; $Rho = 0,412$). **C:** Gleichmäßigkeit korreliert analog zu AMPL hoch signifikant negativ mit dem Akinese subscore ($p < 0,01$; $Rho = 0,658$; alle Korrelationen Spearmans Rho)

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie untersuchten wir 8 hypokinetisch-rigide Parkinson-Patienten mit Stimulationselektroden im STN in 4 Konditionen: THS in Kombination mit L-Dopa (STIM-ON/MED-ON), THS allein (STIM-ON/MED-OFF), L-Dopa allein (STIM-OFF/MED-ON) und ohne Therapie (STIM-OFF/MED-OFF). 14 gesunde Probanden bildeten die Kontrollgruppe. Aufgabe für beide Gruppen war es, so schnell wie möglich (1) eine Pronations-Supinations-Bewegung des Unterarmes (Diadochokinese) und (2) eine Beuge-Streck-Bewegung des ausgestreckten Zeigefingers durchzuführen. Dabei wurden mittels eines 3-D-Ultraschall-Systems folgende Bewegungsparameter detektiert: Frequenz, Amplitude und Gleichmäßigkeit der Bewegungen.

Als wichtigste Ergebnisse fanden wir einen differenziellen Effekt der beiden Therapiemodalitäten: THS verbesserte signifikant die proximale Diadochokinese, STIM-OFF/MED-ON dagegen nicht. STIM-OFF/MED-ON steigerte allerdings die maximale Amplitude bei den distalen SFB viel stärker als bei der proximalen Diadochokinese. Außerdem war die Kombination beider Therapien immer besser als eine der beiden Therapien allein. Zusätzlich konnten wir bei den Bewegungsparametern Amplitude und Gleichmäßigkeit weder bei der Diadochokinese noch bei den SFB einen Unterschied zwischen der Gruppe der Parkinson-Patienten im STIM-ON/MED-ON und den Kontrollprobanden nachweisen. In Bezug auf die Frequenz blieben jedoch alle Patienten bei beiden Bewegungen hinter der Kontrollgruppe zurück.

4.1 Methodische Anmerkungen

Die objektive Erfassung von Bewegungen bzw. Bewegungsstörungen durch ein 3D-Ultraschall-System ist gut belegt und evaluiert (Hermann et al., 2002; Hermsdorfer et al., 1999; Joebges et al., 2003a; Joebges et al., 2003b). Im klinischen Alltag fehlt es jedoch bislang an leicht anwendbaren, aber gleichzeitig präzisen Methoden, Bewegungen zu analysieren und somit die Wirksamkeit einer Therapie auf die Kinese zu evaluieren. Wie unter anderem Fimbel et. al. legten wir eine automatisierte Auswer-

tung von schnellstmöglichen Bewegungen (Diadochokinese, SFB) vor, die es ermöglicht, Bewegungsstörungen objektiv zu charakterisieren (Fimbel et al., 2005). Unsere Arbeitsgruppe entwickelte für diese Studie eine neue Auswerteroutine, die auch Bewegungsparameter wie die Frequenz und die Amplitude einer Bewegung erfasst. Alle Bewegungen wurden unmittelbar auf Abweichungen von der eigentlichen Bewegungsebene korrigiert, sodass die Auswirkungen dieser fehlerhaften Bewegungsausführung minimiert werden konnten. Insbesondere bei der Messung der Gleichmäßigkeit sind solche Korrekturen wichtig, da Abweichungen in der Bewegungsebene trotz akkurater Durchführung der Bewegung sonst als Unregelmäßigkeit berechnet werden. Durch diese Korrekturen ist eine objektive und exakte Bewertung von Bewegungen möglich geworden. Die Methode könnte in Zukunft auch im klinischen Alltag eine schnelle und objektive Bewertung von Bewegungsstörungen und deren Therapien ermöglichen.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist eine höhere Korrelation zwischen dem Akinese subscore, also der standardisierten klinischen Beurteilung, und den Parametern Amplitude und Gleichmäßigkeit, die objektiv durch die automatisierte Analyse berechnet wurden, als die Korrelation zu dem Parameter Frequenz. Daraus lässt sich schließen, dass erfahrene *Rater* bei der Beurteilung der Diadochokinese mehr auf eine ausreichende Amplitude und eine flüssige Bewegung achten und weniger auf die Frequenz. Im Alltag der Patienten sind diese beiden Parameter auch deutlich wichtiger als eine schnelle Bewegungsausführung und daher ist die Bewertung entsprechend gewichtet. Die starke Korrelation zwischen dem klinischen Rating und der Amplitude sowie der Gleichmäßigkeit sprechen dafür, die beiden Parameter in künftigen Studien als leicht zu erhebende quantitative Parameter der Bradykinese zu wählen.

4.2 Auswahl und Vorbereitung der Patienten

Die vorgenommenen Ruhemessungen zeigten bei allen Probanden und Patienten ein normales Ergebnis. Somit wurde bestätigt, dass kein Ruhetremor vorhanden war und es sich bei der Patientengruppe um Parkinson-Patienten vom akinetisch-rigiden Typ handelte. In der Gruppe der Kontrollprobanden war klinisch eine Bewegungsstörung wie z.B. der Essenzielle Tremor ausgeschlossen worden.

Die insgesamt etwas schwache Wirkung der Provokationsdosis STIM-OFF/MED-ON lässt sich durch folgende Überlegungen erklären: Zum einen ist es nicht unwahrscheinlich, dass einige Patienten, die regulär Dopaminagonisten einnehmen (Tabelle 1), zum Zeitpunkt der Messung noch eine Wirkung dieser Medikamente hatten, obwohl wir alle Patienten einer mindestens 12-stündigen Medikationspause unterzogen. Denn die Halbwertszeit des Cabergolin liegt bei ungefähr 65 Stunden und die des Pramipexol bei ca. 8–12 Stunden (Kuniyoshi und Jankovic, 2005), sodass andauernde Effekte angenommen werden können. Hier liegt sicherlich ein Schwachpunkt unserer Studie. Andererseits gehen wir nicht davon aus, dass dadurch die differenziellen Effekte von STIM-OFF/MED-ON auf die Diadochokinese und die SFB erklärt werden können.

Zum anderen könnte die STIM-OFF/MED-ON-Wirkung bei Parkinson-Patienten mit langjähriger THS-Therapie reduziert sein. Der Effekt des STIM-OFF/MED-ON scheint 3–4 Jahre nach Implantation des Stimulators verglichen zur Ausgangssituation schwächer zu sein (Rodriguez-Oroz et al., 2005). Auch der zusätzliche Nutzen des STIM-OFF/MED-ON zur THS ist nach 5 Jahren geringer als 1 Jahr nach Implantation (Krack et al., 2003). Möglicherweise könnte dies mit Veränderungen im striatalen dopaminergen System zusammenhängen, worauf eine PET-Studie an Parkinson-Patienten hinweist. Nimura et. al. untersuchten die Dopaminbindung im Striatum vor und nach der Implantation des Stimulators und fanden unter anderem eine viermal höhere L-Dopa induzierte Erhöhung der Dopaminkonzentration vor der Operation im Vergleich zur postoperativen Situation (Nimura et al., 2005). Ein weiterer wichtiger Punkt könnte sein, dass die Parkinson-Patienten in unserer Studie im Vergleich zu denen einer kürzlich veröffentlichten Studie, in der ein größerer L-Dopa-Effekt gemessen wurde, in der STIM-OFF/MED-OFF-Kondition schwerer beeinträchtigt waren (Taylor Tavares et al., 2005). Möglicherweise ist daher der L-Dopa-Effekt in unserer Studie geringer ausgefallen. Letztlich ist die Frage, ob und in welchem Ausmaß THS und die Krankheitsprogression die L-Dopa-Wirkung beeinflussen, zurzeit noch nicht befriedigend geklärt.

Die Wirkung der THS überdauert generell die Stimulation. Nach Ausschalten des Stimulators dauert es 60 Minuten, bis sich Bradykinese, Rigor und Tremor auf bis zu 90% des kompletten OFF-Zustandes verschlechtern (Temperli et al., 2003). Daher muss für die STIM-OFF/MED-OFF-Kondition, in der 60 Minuten nach Ausschalten des Stimulators getestet wurde, von einer Restwirkung der THS ausgegangen werden. Sie dürfte jedoch höchstens 10% betragen und so nur zu einer geringen Überbewertung der STIM-OFF/MED-OFF-Kondition geführt haben. Ganz anders dagegen die STIM-ON/MED-ON-Kondition, die in unserem Studienprotokoll immer als letztes getestet wurde. Zu diesem Zeitpunkt könnte eine Ermüdung zur Unterschätzung der Kondition geführt haben. Der Trainingseffekt in der Studie ist als vernachlässigbar anzusehen, da die Patienten die durchgeführten Bewegungen durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen sehr gut kannten. Trotz des Wissens um Lern- oder Ermüdungseffekte entschieden wir uns im Vorfeld der Studie für eine standardisierte Sequenz der zu testenden Konditionen. Dieses Vorgehen wird durch folgende zwei Argumente gestützt: Eine randomisierte Reihenfolge der Konditionen hätte einen weiteren Messtag und damit eine zusätzliche Belastung der Patienten bedeutet. Außerdem zeigen Patienten nach einer zweiten Nacht mit Medikamentenpause in Folge erfahrungsgemäß meist eine sehr schlechte Beweglichkeit und Kooperation.

4.3 Kinese bei Gesunden und bei Parkinson-Patienten

In einer vorhergehenden Studie an gesunden Kontrollprobanden konnte gezeigt werden, dass die Frequenz der Diadochokinese der beste Parameter ist, um Unterschiede wie Alter, Geschlecht sowie dominante/nicht dominante Hand herauszufinden (Hermsdorfer et al., 1999). Dabei war die dominante schneller als die nicht dominante Hand. Auch dieses Ergebnis war innerhalb der Kontrollgruppe replizierbar, interessanterweise jedoch nicht in der Gruppe der Parkinson-Patienten. Innerhalb der Patientengruppe finden sich keine Unterschiede zwischen rechter und linker Hand bei der Diadochokinese oder zwischen der Hand der stärker betroffenen Seite und der Gegenseite. Dies könnte daran liegen, dass sich die anfangs vorhandenen Seitendifferenzen im Krankheitsverlauf deutlich abschwächen. Beuter et. al fanden bei Patienten, die eine kürzere Krankheitsdauer als die Patienten in unserer Studie

aufwiesen, einen Seitenunterschied in der Durchführung der Diadochokinese selbst unter L-Dopa-Therapie (Beuter et al., 1994). Die im Durchschnitt über 16 Jahre dauernde Krankheit der teilnehmenden Patienten könnte den nicht nachweisbaren Seitenunterschied zwischen der stärker betroffenen Seite und der Gegenseite erklären. Die Unterschiede zwischen der dominanten und der nicht dominanten Hand gehen wohl durch die allgemeine Beeinträchtigung und Verlangsamung der Bewegung verloren bzw. konnten in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

Die Wirkung von L-Dopa auf die Diadochokinese bei Parkinson-Patienten wurde bereits von Joebgas et al. untersucht. Die Autoren fanden im STIM-OFF/MED-OFF eine signifikant reduzierte Frequenz, Amplitude und Gleichmäßigkeit der Bewegung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Die Gabe von L-Dopa führte zu einer Verbesserung der Parameter Frequenz und Gleichmäßigkeit, jedoch nicht der Amplitude (Joebgas et al., 2003b). Darin übereinstimmend stellten wir in unserer Studie lediglich einen Trend zugunsten einer Verbesserung der Diadochokinese in allen drei Bereichen von der STIM-OFF/MED-OFF- zu der STIM-OFF/MED-ON-Kondition fest. Der Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte aber, dass in allen gemessenen Parametern der Bewegung Defizite bestehen bleiben. Bei den SFB ergab sich als einzige Verbesserung ein Trend zu einer höheren Amplitude.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die positive Wirkung von L-Dopa auf die Bewegungsparameter in dieser Studie bestätigt werden konnte. Allerdings könnten diese positiven Effekte von L-Dopa – wie bereits erwähnt und von anderen Autoren beschrieben – durch die THS-Therapie und im Zuge der Krankheitsprogression nachgelassen haben (Krack et al., 2003; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Taylor Tavares et al., 2005).

Ein detaillierter Vergleich zwischen den Auswirkungen der L-Dopa-Medikation allein und deren Kombination mit der THS ist bisher nicht erfolgt. Die Verbesserungen durch THS auf die Kinese der Parkinson-Patienten sind jedoch schon in einigen Studien beschrieben worden. Bei einfachen motorischen Aufgaben schaffte die THS eine ähnliche Verbesserung wie L-Dopa (Krack et al., 1998b). Fogelson et al. beschrieben die Verbesserung in einer Tapping-Aufgabe durch die beiden Therapien als ähnlich (Fogelson et al., 2005). Demzufolge gibt es die Hypothese, dass beide

Therapiemodalitäten zu einer vergleichbaren Besserung der Bradykinese führen. Eine Studie von Vaillancourt et al. belegte den Vorteil der Kombination beider Therapien gegenüber den Einzeltherapien, doch blieben die Patienten auch in dieser Studie langsamer in ihren Bewegungen als die Kontrollprobanden. Die Kombinationstherapie zeigte auch eine Veränderung der EMG-Muster hin zum physiologischen Muster, in dem die Bursts weniger fraktioniert als bei unbehandelten Parkinson-Patienten auftraten. Bei den Einzeltherapien konnte dies nicht beobachtet werden, ebenso wenig ein Unterschied in der Wirkung der beiden Einzeltherapien auf das pathologische EMG-Muster. Somit gab es in dieser Studie keinen Anhalt für differenzielle Effekte von THS und L-Dopa (Vaillancourt et al., 2004).

Flament et. al. wiesen nach, dass es bei Parkinson-Patienten einen ähnlichen Trainingseffekt hinsichtlich einer bestimmten Bewegung wie bei Gesunden gibt. Allerdings blieben auch in ihrer Studie, was die Geschwindigkeit angeht, die Werte der Parkinson-Patienten unter Therapie hinter den Kontrollprobanden zurück. Dieses Ergebnis fanden wir auch in unserer Studie: Selbst unter Kombination beider Therapien blieb die maximale Frequenz der beiden Bewegungen verlangsamt. Ein Grund dafür könnte das stets pathologische Aktivierungsmuster der an der Bewegung beteiligten Muskeln bei Parkinson-Patienten sein, welches bisher noch durch keine Therapie wieder normalisiert werden konnte (Flament et al., 2003). Ein Grund für die dennoch weiterhin vorhandene reduzierte Gleichmäßigkeit könnte laut Hallett und Khoshbin die Unfähigkeit von Parkinson-Patienten sein, eine gezielte ballistische Bewegung während eines triphasischen EMG-Musters auszuführen. Die Patienten bräuchten mehr Burst-Zyklen und das führe zu einer nicht ganz flüssigen Bewegung (Hallett und Khoshbin, 1980).

Im Gegensatz dazu zeigt eine Studie, die getrennt stammnahe (axiale) und distale Bewegungen untersuchte, dass die axialen durch THS mehr verbessert wurden als die distalen Bewegungen durch L-Dopa (Bejjani et al., 2000). Andere Untersuchungen kommen auch zu dem Ergebnis, dass die proximale Motorik besser auf THS reagiert als die distale Motorik, die eher durch L-Dopa positiv beeinflusst wird (Blin et al., 1991; Wenzelburger et al., 2003). Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen

diese Hypothese, indem sie eine signifikante Verbesserung der proximalen Diadochokinese durch THS belegen und eine fehlende durch STIM-OFF/MED-ON nachweisen.

Ganz anders dagegen die distalen SFB, bei denen STIM-OFF/MED-ON im Vergleich zur Diadochokinese eine signifikante Verbesserung der Amplitude bewirkte. Dies spricht für eine bessere Wirksamkeit des STIM-OFF/MED-ON auf die distalen Fingerbewegungen.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse einen differenziellen Einfluss des L-Dopa auf distale Fingerbewegungen und der THS auf die proximale Diadochokinese.

Vergleicht man die Kombination beider Einzeltherapien mit alleiniger L-Dopa-Gabe, dann ergeben sich eine signifikant größere Amplitude und eine höhere Frequenz der Diadochokinese sowie eine Tendenz zu einer höheren Gleichmäßigkeit. Diese Hinweise auf einen komplementären Effekt der beiden Therapien finden sich auch bei den Ergebnissen der SFB und werden zugleich von einer Studie Vaillancourts unterstützt (Vaillancourt et al., 2004).

Die Gründe für die von anderen Autoren und von uns gezeigten differenziellen und komplementären Wirkungen sind allerdings bisher unklar. Es ist bekannt, dass für feine Fingerbewegungen eine Aktivität im primär-motorischen Kortex (M1) vorhanden sein muss. Dies konnte sowohl an Affen (Lemon et al., 1998) als auch an Menschen nachgewiesen werden (Colebatch et al., 1991; Deiber et al., 1991; Lemon et al., 1996). Die Aktivierung von M1 während einer Bewegung ist jedoch durch die OFF-Situation erschwert, sie wird aber durch die dopaminerge Medikation wieder dem Normalzustand angenähert (Rascol et al., 1992). Bei THS fehlt diese Wirkung bzw. die M1-Aktivierung erhöht sich nicht signifikant (Ceballos-Baumann et al., 1999). Im Unterschied dazu ließ sich bei der Aktivierung des supplementär-motorischen Areals (SMA) ein Effekt beider Therapien nachweisen (Ceballos-Baumann et al., 1999; Hilker et al., 2002). In einer kürzlich erschienenen MEG-Studie an gesunden Probanden konnte bei der Untersuchung repetitiver Bewegungen eine entscheidende Rolle oszillatorischer Kopplungen belegt werden. Diese oszillatorischen Kopplungen konnten zwischen dem SMA und M1 bei Bewegungen nachgewiesen werden (Gross et al., 2005). Daraus lässt sich ableiten, dass für eine normale Bewegungsausführung die

Integrität von M1 und SMA sowie besonders deren oszillatorische Kopplung gegeben sein müssen. Da bei Parkinson-Patienten die Integrität von M1 und SMA gestört ist und sich weder durch L-Dopa noch durch THS allein wiederherstellen lässt, kommt wohl der Kombinationstherapie insbesondere dahingehend eine hohe Bedeutung zu, dass gerade die wichtige Kopplung beider Areale erst dadurch wieder möglich wird. So erklärt sich auch die höhere Effektivität der Kombinationstherapie im Vergleich zu den beiden Therapien allein. Die in der vorliegenden Studie beobachteten differenziellen und komplementären Effekte der Therapien könnten also ihre Ursache in der Wiederherstellung der funktionell äußerst wichtigen M1-SMA-Schleife haben.

Wie bei anderen Untersuchungen auch (Vaillancourt et al., 2004), blieben die maximalen Frequenzen der von uns untersuchten Bewegungen selbst in der STIM-ON/MED-ON-Kondition hinter denen der Kontrollgruppe zurück. Generell bestehen mindestens zwei Mechanismen, die zur Verlangsamung der Bewegungen führen können, zum einen die Bradykinese und zum anderen die Interaktion mit dem Aktionstremor (Logigian et al., 1991). Weiterhin ist bekannt, dass das EMG-Muster trotz Kombinationstherapie verändert bleibt (Vaillancourt et al., 2004), ebenso die Steuerung der Kraft (Nowak et al., 2005). Dadurch lässt sich vermuten, dass selbst im STIM-ON/MED-ON wichtige Aspekte der Motorik wie das Aktivierungsmuster der Muskulatur oder die Feinabstimmung der für eine Aufgabe benötigten Kraft beeinträchtigt bleiben. Umso mehr ist eine weitere Optimierung der Therapie in der Zukunft nötig.

Grund für die geringere maximale Frequenz in der Parkinson-Gruppe könnte die gestörte Modulation der Agonisten-Entladungsdauer, die erhöhte Anzahl von Agonisten-Entladungen oder die verminderte Amplitude sein, wie sie von Pfann et. al in einer EMG-Studie festgestellt wurden. Sie berichteten weiterhin, dass Bewegungen mit geringer Amplitude weniger beeinträchtigt werden als solche mit einer großen Amplitude (Pfann et al., 2001). Wir fanden in unserer Studie keinen Unterschied hinsichtlich der maximalen Frequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Beide Bewegungen waren in ihren maximalen Frequenzen bei Parkinson-Patienten signifikant verlangsamt.

4.4 Schlussfolgerung

Anhand von Untersuchungen der Kinese bei Parkinson-Patienten lässt sich feststellen, dass THS und L-Dopa diese einzeln verbessern, aber erst die Kombination der Therapien zu flüssigen, wenn auch weiterhin verlangsamten Bewegungen führt. Unsere Ergebnisse legen einen differenziellen und komplementären Einfluss der beiden Therapien auf die Kinese nahe. Die Ansicht, dass kein wesentlicher Unterschied zwischen der L-Dopa-Wirkung und der THS-Wirkung auf die Motorik der Patienten besteht, wird zunehmend hinterfragt. Weitere Studien sind nötig, um die Unterschiede der beiden Therapien herauszuarbeiten.

Die Wirksamkeit der individuellen Parkinson-Therapie auf die Motorik könnte durch die in der vorliegenden Studie angewandte Methode beurteilt werden und somit die weiterhin sehr wichtige klinische Einschätzung unterstützen sowie objektivieren und quantifizieren. Die 3D-Ultraschall-Bewegungsanalyse liefert eine einfache, objektive und differenzierte Analyse von Bewegungen. Künftige therapeutische Interventionen zur Verbesserung der Motorik bei Parkinson-Patienten könnten so mitbeurteilt werden. Auch eine Evaluation der Methode im Rahmen einer Studie zur Früherkennung von Parkinson-Kranken ist denkbar. Eine kostengünstige und sensitive Früherkennung wäre umso wichtiger, je mehr Fortschritte im Bereich der pharmakologischen Neuroprotektion gemacht werden.

4.5 Ausblick

Die in dieser Studie demonstrierten differenziellen Effekte des L-Dopa und der Tiefen Hirnstimulation im Bereich des Nucleus subthalamicus können dazu führen, die Feinjustierung zwischen den beiden Therapieverfahren beim individuellen Patienten zu verbessern. Je nachdem, ob eher distale oder mehr proximale motorische Defizite vorherrschen, könnte dann versucht werden, das Therapieregime dahingehend zu optimieren.

Eine weitere Möglichkeit zur Nutzung der vorgestellten Methode könnte der Einsatz als Diagnosehilfe dort sein, wo keine oder nur wenig neurologische Expertise vorhanden ist. Dazu müsste allerdings vorher an einem größeren Kollektiv eine Evaluation stattfinden, um den Normbereich der Bewegungsparameter zu definieren.

Eine dritte künftige Nutzungsmöglichkeit ist die Anwendung auf andere Krankheitsbilder, die mit Bewegungsstörungen einhergehen. In unserer Arbeitsgruppe wurden dahingehend im Rahmen von Pilotprojekten Patienten mit Chorea Huntington, Multipler Sklerose und Essenziellem Tremor untersucht. Eine kürzlich von unserer Arbeitsgruppe abgeschlossene Studie testete Patienten mit einer Hepatischen Enzephalopathie und deren feinmotorische Beeinträchtigungen. Die 3D-Ultraschall-Bewegungsanalyse zeigte sich hierbei als gut geeignet, schon sehr frühe Stadien der Hepatischen Enzephalopathie zu detektieren (Butz et al., 2009).

Ferner könnte eine Kombination der Bewegungsanalyse mit bildgebenden Verfahren (MEG, PET, fMRT) und mit der Elektroenzephalografie zu neuen Erkenntnissen in der Pathophysiologie und im Therapiemonitoring führen.

5 Literaturverzeichnis

- Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 207-19.
- Agnew JA, Zeffiro TA, Eden GF. Left hemisphere specialization for the control of voluntary movement rate. *Neuroimage* 2004; 22: 289-303.
- Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol* 1970; 61: 303-21.
- Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, Papadopoulos S, Demeret S, Bonnet AM, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 595-600.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403-6.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 344-6.
- Berendse HW, Ponsen MM. Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract. *J Neural Transm Suppl* 2006: 321-5.
- Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3: S28-40.
- Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998; 21: 32-8.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-8.
- Beuter A, de Geoffroy A, Edwards R. Analysis of rapid alternating movements in Cree subjects exposed to methylmercury and in subjects with neurological deficits. *Environ Res* 1999a; 80: 64-79.
- Beuter A, Edwards R, deGeoffroy A, Mergler D, Hundnell K. Quantification of neuro-motor function for detection of the effects of manganese. *Neurotoxicology* 1999b; 20: 355-66.
- Beuter A, Mergler D, de Geoffroy A, Carriere L, Belanger S, Varghese L, et al. Diadochokinesimetry: a study of patients with Parkinson's disease and manganese exposed workers. *Neurotoxicology* 1994; 15: 655-64.
- Blin O, Ferrandez AM, Pailhous J, Serratrice G. Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1991; 103: 51-4.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 357-63.
- Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet* 1998; 351: 1801-4.
- Butz M, Timmermann L, Braun M, Groiss SJ, Wojtecki L, Ostrowski S, et al. Motor impairment in liver cirrhosis without and with minimal hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2009.

- Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Bartenstein P, von Falkenhayn I, Riescher H, Conrad B, et al. A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Arch Neurol* 1999; 56: 997-1003.
- Chade AR, Kasten M, Tanner CM. Nongenetic causes of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006: 147-51.
- Chase TN, Oh JD, Blanchet PJ. Neostriatal mechanisms in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: S30-5.
- Clarke CE. Parkinson's disease. *Bmj* 2007; 335: 441-5.
- Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol* 1991; 65: 1392-401.
- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54: S21-3.
- Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14: 572-84.
- Deiber MP, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RS. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1991; 84: 393-402.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-5.
- DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007; 64: 20-4.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
- Devos D, Labyt E, Derambure P, Bourriez JL, Cassim F, Reyns N, et al. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 408-19.
- Ende G, Treuer H, Boesecke R. Optimization and evaluation of landmark-based image correlation. *Phys Med Biol* 1992; 37: 261-71.
- Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part I. *Ann Neurol* 1988; 24: 366-71.
- Fahn S, Elton R, Committee MoUD. The unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB and Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's disease*. Vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, 1987: 153-163, 293-304.
- Fimbel EJ, Domingo PP, Lamoureux D, Beuter A. Automatic detection of movement disorders using recordings of rapid alternating movements. *J Neurosci Methods* 2005; 146: 183-90.

- Flament D, Vaillancourt DE, Kempf T, Shannon K, Corcos DM. EMG remains fractionated in Parkinson's disease, despite practice-related improvements in performance. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2385-96.
- Fogelson N, Kuhn AA, Silberstein P, Limousin PD, Hariz M, Trottenberg T, et al. Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2005; 382: 5-9.
- Freund HJ. Motor unit and muscle activity in voluntary motor control. *Physiol Rev* 1983; 63: 387-436.
- Gerlach M, Reichmann H, Riederer P. *Die Parkinson-Krankheit*. 4. Auflage. Wien: Springer Verlag, 2007.
- Götz W. [History of treatment of Parkinson disease]. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 35: 190-7.
- Grafton ST, Turner RS, Desmurget M, Bakay R, DeLong M, Vitek J, et al. Normalizing motor-related brain activity: subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1192-9.
- Gross J, Pollok B, Dirks M, Timmermann L, Butz M, Schnitzler A. Task-dependent oscillations during unimanual and bimanual movements in the human primary motor cortex and SMA studied with magnetoencephalography. *Neuroimage* 2005; 26: 91-8.
- Hague SM, Klaffke S, Bandmann O. Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1058-63.
- Hallett M, Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 1980; 103: 301-14.
- Hermann W, Villmann T, Wagner A. Evaluierung feinmotorischer Störungen bei Patienten mit Morbus Wilson durch den dreidimensionalen Bewegungsmessplatz "Zebris". *Klinische Neurophysiologie* 2002; 33: 42-47.
- Hermsdorfer J, Marquardt C, Wack S, Mai N. Comparative analysis of diadochokinetic movements. *J Electromyogr Kinesiol* 1999; 9: 283-95.
- Hilker R, Portman AT, Voges J, Staal MJ, Burghaus L, van Laar T, et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1217-21.
- Hilker R, Voges J, Thiel A, Ghaemi M, Herholz K, Sturm V, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus levodopa challenge in Parkinson's disease: measuring the on- and off-conditions with FDG-PET. *J Neural Transm* 2002; 109: 1257-64.
- Hirsch EC, Hunot S, Damier P, Faucheux B. Glial cells and inflammation in Parkinson's disease: a role in neurodegeneration? *Ann Neurol* 1998; 44: S115-20.
- Hirsch EC, Mouatt A, Faucheux B, Bonnet AM, Javoy-Agid F, Graybiel AM, et al. Dopamine, tremor, and Parkinson's disease. *Lancet* 1992; 340: 125-6.
- Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin* 1992; 10: 331-9.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.

- Hutchison WD, Dostrovsky JO, Walters JR, Courtemanche R, Borraud T, Goldberg J, et al. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J Neurosci* 2004; 24: 9240-3.
- Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 11: S11-6.
- Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56: 1-29.
- Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: S161-70.
- Joebges EM, Heidemann M, Schimke N, Hecker H, Ennen JC, Weissenborn K. Bradykinesia in minimal hepatic encephalopathy is due to disturbances in movement initiation. *J Hepatol* 2003a; 38: 273-80.
- Joebges M, Mrowka M, Schimke N, Shing M, Dengler R, Odin P. Three-dimensional computerized analysis of diadochokinetic movements of Parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 2003b; 108: 415-23.
- Klein C, Lohmann-Hedrich K. Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 453-64.
- Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution. Multiple clues to a complex disorder. *Neurology* 2007.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S290-304.
- Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S238-46.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-34.
- Krack P, Benazzouz A, Pollak P, Limousin P, Piallat B, Hoffmann D, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 1998a; 13: 907-14.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998b; 121 (Pt 3): 451-7.
- Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1956-60.
- Kuhn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005; 194: 212-20.
- Kuniyoshi S, Jankovic J. Dopamine agonists in Parkinson's disease. In: Ebadi M and Pfeiffer R, editors. *Parkinson's disease*. Boca Raton: CRC Press, 2005.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998a; 339: 1044-53.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998b; 339: 1130-43.

- Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992; 7: 2-13.
- Lemon RN, Baker SN, Davis JA, Kirkwood PA, Maier MA, Yang HS. The importance of the cortico-motoneuronal system for control of grasp. *Novartis Found Symp* 1998; 218: 202-15; discussion 215-8.
- Lemon RN, Johansson RS, Westling G. Modulation of corticospinal influence over hand muscles during gripping tasks in man and monkey. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74: 547-58.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-11.
- Logigian E, Hefter H, Reiners K, Freund HJ. Does tremor pace repetitive voluntary motor behavior in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 1991; 30: 172-9.
- Mann VM, Cooper JM, Krige D, Daniel SE, Schapira AH, Marsden CD. Brain, skeletal muscle and platelet homogenate mitochondrial function in Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115 (Pt 2): 333-42.
- McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL. How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 40-50.
- Meissner W, Schreiter D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider GH, Sturm V, et al. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 2005; 252: 218-23.
- Mellick GD. CYP450, genetics and Parkinson's disease: gene x environment interactions hold the key. *J Neural Transm Suppl* 2006: 159-65.
- Metman LV, O'Leary ST. Role of surgery in the treatment of motor complications. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 11: S45-56.
- Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53: 85-90.
- Mueller JC, Fuchs J, Hofer A, Zimprich A, Lichtner P, Illig T, et al. Multiple regions of alpha-synuclein are associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 535-41.
- Nilsson D, Hansson LE, Johansson K, Nystrom C, Paalzow L, Aquilonius SM. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 175-83.
- Nimura T, Yamaguchi K, Ando T, Shibuya S, Oikawa T, Nakagawa A, et al. Attenuation of fluctuating striatal synaptic dopamine levels in patients with Parkinson disease in response to subthalamic nucleus stimulation: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 2005; 103: 968-73.
- Nowak DA, Topka H, Tisch S, Hariz M, Limousin P, Rothwell JC. The beneficial effects of subthalamic nucleus stimulation on manipulative finger force control in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005; 193: 427-36.
- Oertel H. Parkinson-Syndrom. In: Diener HC, editor. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005: 48-71.

- Oertel H. Parkinson-Syndrome. In: Diener HC and Putzki N, editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008: 82-112.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-78.
- Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 983-95.
- Pals P, Lincoln S, Manning J, Heckman M, Skipper L, Hulihan M, et al. alpha-Synuclein promoter confers susceptibility to Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 591-5.
- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London, 1817.
- Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50: 743-55.
- Pfann KD, Buchman AS, Comella CL, Corcos DM. Control of movement distance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 1048-65.
- Porter B, Macfarlane R, Unwin N, Walker R. The prevalence of Parkinson's disease in an area of North Tyneside in the North-East of England. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 156-61.
- Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Celsis P, Montastruc JL, Marc-Vergnes JP, et al. Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. *Arch Neurol* 1992; 49: 144-8.
- Reck C. Charakterisierung oszillatorischer Aktivität im Nucleus subthalamicus und Nucleus ventralis intermedius thalami bei Patienten mit Bewegungsstörungen, Seite 7. Mathematisch-naturwissenschaftliche Dissertation: Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, 2008.
- Riess O, Kruger R, Hochstrasser H, Soehn AS, Nuber S, Franck T, et al. Genetic causes of Parkinson's disease: extending the pathway. *J Neural Transm Suppl* 2006: 181-9.
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-9.
- Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1382-5.
- Schapira AH, Mann VM, Cooper JM, Krige D, Jenner PJ, Marsden CD. Mitochondrial function in Parkinson's disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol* 1992; 32 Suppl: S116-24.
- Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 285-96.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *Bmj* 2000; 321: 21-2.

- Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123 (Pt 11): 2297-305.
- Schroder J, Essig M, Baudendistel K, Jahn T, Gerdson I, Stockert A, et al. Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 1999; 9: 81-7.
- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461-8.
- Schwarz J. PET und SPECT in der Differenzialdiagnose von Patienten mit Parkinsonsyndrom. In: Jost W, editor. Diagnostik des Parkinson-Syndroms. Bremen: UNI-MED Verlag, 2008: S.79-83.
- Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G, Jost WH, Samnick S, Fassbender K, et al. Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1004-8.
- Spiegel J, Mollers MO, Jost WH, Fuss G, Samnick S, Dillmann U, et al. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 552-61.
- Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: S56-63.
- Taylor Tavares AL, Jefferis GS, Koop M, Hill BC, Hastie T, Heit G, et al. Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20: 1286-98.
- Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogouslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 2003; 60: 78-81.
- Timmermann L, Braun M, Groiss S, Wojtecki L, Ostrowski S, Krause H, et al. Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 218-27.
- Timmermann L, Gross J, Butz M, Kircheis G, Haussinger D, Schnitzler A. Pathological oscillatory coupling within the human motor system in different tremor syndromes as revealed by magnetoencephalography. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004a; 2004: 26.
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003; 126: 199-212.
- Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, et al. Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004b; 19: 1328-33.
- Vaillancourt DE, Prodoehl J, Verhagen Metman L, Bakay RA, Corcos DM. Effects of deep brain stimulation and medication on bradykinesia and muscle activation in Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 491-504.
- Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkhah G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients--analysis of outcome and complications. *BMC Neurol* 2007; 7: 7.
- Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 6-17.

- Volkman J, Joliot M, Mogilner A, Ioannides AA, Lado F, Fazzini E, et al. Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology* 1996; 46: 1359-70.
- Watts RL, Mandir AS, Ahn KJ, Juncos JL, Zakers GO, Freeman A. Electrophysiologic analysis of early Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 44-8; discussion 48-9.
- Wenzelburger R, Kopper F, Zhang BR, Witt K, Hamel W, Weinert D, et al. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease preferentially improves akinesia of proximal arm movements compared to finger movements. *Mov Disord* 2003; 18: 1162-9.
- Wichmann T, DeLong MR. Oscillations in the basal ganglia. *Nature* 1999; 400: 621-2.
- Wider C, Rusmann H, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Long-duration response to levodopa in patients with advanced Parkinson disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol* 2006; 63: 951-5.
- Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(37): A2513-2522.

6 Zusammenfassung (Abstract)

Die Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit (Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Instabilität) lassen sich gut durch die Gabe von L-Dopa und durch die Tiefe Hirnstimulation (THS) im Bereich des Nucleus subthalamicus (STN) behandeln. Ob die beiden Therapiearten jedoch einen differenziellen Effekt auf die Bradykinese haben, ist bislang unklar. In der vorliegenden Studie untersuchten wir daher 8 hypokinetisch-rigide Parkinson-Patienten mit Stimulationselektroden im STN in 4 Konditionen: THS in Kombination mit L-Dopa (STIM-ON/MED-ON), THS allein (STIM-ON/MED-OFF), L-Dopa allein (STIM-OFF/MED-ON) und ohne Therapie (STIM-OFF/MED-OFF). 14 gesunde Probanden bildeten die Kontrollgruppe. Aufgabe für beide Gruppen war es, so schnell wie möglich (1) eine Pronations-Supinations-Bewegung des Unterarmes (Diadochokinese) und (2) eine Beuge-Streck-Bewegung des Zeigefingers durchzuführen. Dabei wurden mittels eines 3-D-Ultraschall-Systems folgende Bewegungsparameter detektiert: Frequenz, Amplitude und Gleichmäßigkeit der Bewegungen.

Im STIM-OFF/MED-OFF waren alle Bewegungsparameter schlechter als in den 3 anderen Konditionen. Bei der Diadochokinese (relativ proximale Bewegung) verbesserte THS signifikant die Amplitude und die Frequenz, während STIM-OFF/MED-ON keinen signifikanten Effekt zeigte. Im Gegensatz dazu fand sich bei der Fingerbewegung (distale Bewegung) ein stärkerer Einfluss von STIM-OFF/MED-ON als von STIM-ON/MED-OFF auf die Amplitude. Beide Bewegungen wurden unter STIM-ON/MED-ON weiter verbessert, trotzdem blieb die maximale Frequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe verlangsamt. Amplitude und Gleichmäßigkeit beider Bewegungen zeigten hingegen keine Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Die Untersuchungen ergeben einen besseren Effekt von L-Dopa auf die distalen Fingerbewegungen und von THS auf die mehr proximale Diadochokinese. Zusätzlich zeigen die Ergebnisse, dass die Kombination aus THS und L-Dopa besser ist als eine der beiden Therapien allein. Es kann ein komplementärer Wirkmechanismus bei der Kombination der Therapien auf die an der Bradykinese beteiligten Hirnareale angenommen werden.