

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Campus Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Ballistische und kontrollierte Bewegungen bei Morbus Parkinson im ON- und OFF-Zustand

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jens Claaßen

aus

Villingen-Schwenningen

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kai Bötzel

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Christoph Lücking

Priv. Doz. Dr. med. Christian La Fougère

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Johannes Levin

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
1.1 Pathogenese und Klinik des Morbus Parkinson	5
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Therapie des Morbus Parkinson	7
1.3.1 medikamentöse Therapie	7
1.3.2 Tiefe Hirnstimulation	8
1.4 Anatomie der Basalganglien	8
1.4.1 Striatum (Ncl.caudatus, Putamen)	8
1.4.2 Globus pallidus	9
1.4.3 Substantia nigra.....	9
1.4.4 Ncl. subthalamicus.....	10
1.5 Funktionelle Organisation der Basalganglien	10
1.5.1 Direkter Pfad.....	10
1.5.2 Indirekter Pfad	10
1.6 Physiologie der Willkürbewegung	11
1.6.1 Elemente der Bewegungsinitiative und Bewegungsausführung	12
1.7 Pathophysiologie der Bewegung bei Morbus Parkinson	19
1.8 Fragestellung.....	22
2. Material und Methoden	23
2.1 Probandenkollektiv	23
2.1.1 Auswahlkriterien	23
2.1.2 Eigenschaften der Probanden.....	24
2.2 Versuchsablauf.....	24
2.2.1 Allgemeiner Teil.....	24
2.2.2 UPDRS-Fragebogen.....	25
2.2.3 Bewegungsuntersuchung	26
2.3 Messtechnik, Software und Messeinstellungen.....	29
2.3.1 Messtechnik.....	29
2.3.2 Software	30
2.4 Matlab-Auswertung.....	31
2.5 Statistische Auswertung	31
3. Ergebnisse	34
3.1 Probanden und klinische Parameter	34
3.2 Ausgewertete Daten	37

3.3 Maximalgeschwindigkeit	38
3.3.1 Station Boxsack	38
3.3.2 Station Tisch	41
3.3.3 Schwerer betroffene und leichter betroffene Probanden im Vergleich	44
3.3.4 Geschlechtervergleich	47
3.4 Dauer	49
3.4.1 Boxsack	49
3.4.2 Station Tisch	50
4. Diskussion	52
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	52
4.1.1 Maximalgeschwindigkeit	52
4.1.2 Dauer	54
4.2 Ergebnisse anderer Autoren	54
4.3 Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren	58
4.4 Interpretation der Ergebnisse	60
5. Zusammenfassung	62
6. Anhang	64
7. Abkürzungsverzeichnis	70
8. Tabellenverzeichnis	71
9. Abbildungsverzeichnis	72
10. Literaturverzeichnis	74
11. Danksagung	78

1. Einleitung

1.1 Pathogenese und Klinik des Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson (MP) ist eine neurodegenerative Erkrankung. Die Parkinson-Syndrome werden in drei Gruppen eingeteilt: das primäre oder idiopathische Parkinson-Syndrom (MP), das symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrom und in Parkinsonsyndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (z.B.: Multisystematrophie).¹ Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der idiopathischen Form, weshalb unter MP im Folgenden diese gemeint ist.

Die Kardinalsymptome sind Rigor, Akinese und Tremor, wobei die klinische Ausprägung von Person zu Person unterschiedlich ist. Heutzutage unterscheidet man beim primären oder idiopathischen MP drei große Subgruppen: den tremordominanten, den akinetisch-rigiden und den Äquivalenztyp.¹

Die klinischen Charakteristika des MP können in motorische und nichtmotorische Defizite eingeteilt werden. Die Motorischen sind entweder hypokinetisch (z.B.: Rigidität, Akinesie, Verlust der normalen posturalen Reflexe) oder hyperkinetisch (z.B.: Tremor). Die nichtmotorischen Defizite beziehen sich u.a. auf kognitive Einschränkungen (z.B.: Demenz).²

Der Pathologie des MP liegt eine Degeneration der melaninhaltigen, dopaminergen Neurone der Substantia nigra pars compacta (SNPC) zu Grunde. Verbleibende nigrale Neuronen beinhalten intraplasmatische Lewy-Körperchen. Diese eosinophilen Einschlusskörperchen sind ein notwendiger Bestandteil der postmortalen Diagnosesicherung des MP.³

Der MP ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung und wird erst manifest, wenn mindestens 50% der dopaminergen Neurone der SNPC untergegangen sind oder der Dopamingehalt um 70-80% vermindert ist.⁴

Obwohl Ehringer und Hornykiewicz⁵ schon 1960 pathologische und biochemische Veränderungen des MP beschrieben haben, bleibt die Ursache der Degeneration der SNPC bis zum heutigen Forschungsstand ungeklärt.

Mehrere Hypothesen wurden aufgestellt, um die Degeneration der SNPC zu erklären. Zum einen hat man festgestellt, dass bei dem MP die Aktivität des Protein-Komplex 1 der Elektronentransportkette der nigralen Mitochondrien eingeschränkt ist.^{6 7}

Zum anderen haben Coyle und Puttfarcken⁸ festgestellt, dass die SNPC im Vergleich zu anderen Hirnarealen in einem höheren Maße oxidativem Stress ausgesetzt ist. Bei PP ist dieser Prozess verstärkt. Eine mögliche Ursache ist, dass das Antioxidant Glutathion in der Substantia nigra vermindert ist.^{9 10 11}

Des Weiteren wird die Toxizität des Glutamats diskutiert. Glutamat führt über NMDA-Rezeptoren zu einem massiven Einstrom extrazellulären Kalziums, welches über kalziumabhängige Enzyme verschiedene Kaskaden induziert, die zu einem nekrotischen

Zelltod führen.⁸ Außerdem kann Glutamat die Apoptose und die Produktion von freien Sauerstoffradikalen induzieren.¹²

Auch genetische Faktoren werden diskutiert. Manche Familien sind von vererbten Parkinson-Syndromen betroffen, die gewisse Unterschiede zum idiopathischen MP aufweisen. Es wurden bisher 13 Genloci entdeckt (PARK 1-13), wobei sich das PARK 1 und 4 am selben Ort befinden. Die jeweiligen Defekte werden entweder autosomal dominant, autosomal rezessiv oder sporadisch vererbt.

Der PARK 1 und PARK 4 assoziierte MP, welcher autosomal-dominant vererbt wird, enthält den Defekt im α -Synuclein Gen, welcher zu einer Missense-Mutation (PARK 1) bzw. einer Vervielfachung (PARK 4) des α -Synuclein führt. Vermehrtes bzw. mutantes α -Synuclein neigt zu Oligomerbildung und Aggregation und kann damit nicht mehr in den Zellen abgebaut werden, was schließlich zum Zelltod führt.

Das α -Synuclein ist neuronenspezifisch mit hauptsächlichem Vorkommen in der präsynaptischen Membran, synaptischen Vesikelmembran und im Zellkern. Es bildet den Hauptbestandteil der Lewy Bodies.

Der PARK 2 assoziierte MP wird autosomal-rezessiv vererbt und ist auf eine Mutation im Parkin-Gen zurückzuführen, der PARK 6 assoziierte MP, ebenfalls autosomal rezessiv vererbt, ist auf eine Mutation im PINK1-Gen zurückzuführen. Beide Formen haben einen frühen Krankheitsbeginn (20-40 bzw. 32-40 Jahre), sind L-Dopa-sensibel und es wurde bei Beiden von heterozygot Erkrankten mit manifestem MP berichtet.

Der PARK 7 assoziierte MP geht von einer Mutation im DJ-1-Gens aus und wird autosomal-rezessiv vererbt. Ähnlich dem PARK 2 assoziierten MP ist ein früher Krankheitsbeginn zu beobachten.

Der PARK 8 assoziierte MP ist die häufigste autosomal-dominant vererbte Form, wobei die Mutation im Lrrk-2-Gen liegt.

Der PARK 9 assoziierte MP wird autosomal-rezessiv vererbt und hat einen sehr frühen Krankheitsbeginn (11-16 Jahre). Die Mutation befindet sich im ATP13A2-Gen.

Über die anderen Formen ist weniger bekannt, wobei entweder das zugehörige Gen noch nicht identifiziert werden konnte oder momentan Studien zur Identifizierung in Arbeit sind.¹³

1.2 Epidemiologie

Der MP manifestiert sich am häufigsten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Männer erkranken 1,5-2fach häufiger als Frauen. Es wird zwischen einem juvenilen MP (Erkrankung vor 20. Lebensjahr), einem frühen Krankheitsbeginn (21.-40.Lebensjahr) und einem Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr unterschieden. Die Inzidenz liegt bei 15:100.000 und steigt mit zunehmenden Alter auf bis zu 93:100.000 in der Gruppe der 70-79jährigen.¹⁴

Die Prävalenz in Europa liegt bei 100-200:100.000 und steigt wie die Inzidenz mit zunehmenden Alter auf bis zu 2600:100.000 in der Gruppe der über 85jährigen.¹⁵ Die stadienspezifische Prävalenzen nach der Hoehn&Yahr Einteilung¹⁶ betragen nach von Campenhausen et al.¹⁷ 10-38% für Stadium 1, 13-64% für Stadium 2, für Stadium 3 12-30%, 7-35% für Stadium 4 und 3-10% für Stadium 5.

Die relative Mortalitätsrate ist 2,3fach erhöht, wobei der tremordominante Typ die beste Prognose der klinischen Subtypen hat.^{18 19}

1.3 Therapie des Morbus Parkinson

1.3.1 medikamentöse Therapie

1.3.1.1 L-Dopa

L-Dopa ist die Vorstufe des Dopamins. Um es als oral zu verabreichendes Medikament einsetzen zu können, wird es mit einem nicht ZNS-gängigen Decarboxylase-Hemmer kombiniert, um einen Abbau im Blut zu vermeiden und eine möglichst effiziente Dosis-Wirkungsbeziehung zu erhalten.

L-Dopa wird im ZNS zu Dopamin umgewandelt und kann das fehlende körpereigene Dopamin in der nigrostriatalen Bahn ersetzen. Nach regelmäßiger L-Dopa Einnahme über 3-5 Jahre treten Wirkungsschwankungen auf.¹

1.3.1.2 Dopamin-Agonisten

Sie wirken vor allem durch die Stimulation der D2-Rezeptoren. Sie stimulieren post- und präsynaptisch und müssen nicht in eine wirksame Form umgewandelt werden. Eine frühe Monotherapie oder Kombination soll das Auftreten von Dyskinesien verringern.¹

1.3.1.3 andere Stoffklassen

Monoamino-Oxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) inhibieren das Enzym, welches das Dopamin im synaptischen Spalt abbaut. Durch die Gabe des MAO-B-Hemmers kann die Wirkzeit des Dopamins verlängert werden.¹

Die Catechol-O-Methyl-Transferase-Inhibitoren (COMT-Hemmer) hemmen den Abbau des Dopamins und verringern den Plasmaspiegel des 3-O-Metyldopa, welches mit dem Dopamin um die Aufnahme in das ZNS konkurriert.²⁰

Des Weiteren werden Glutamat-Rezeptorantagonisten und Anticholinergika eingesetzt.¹

1.3.2 Tiefe Hirnstimulation

Die Tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) stellt eine wichtige Behandlungsoption des fortgeschrittenen MP dar. Die DBS ersetzt weitestgehend die in der Neurochirurgie angewandte Hochfrequenzkoagulation. Obwohl der positive Behandlungseffekt bereits mehrfach bewiesen wurde, ist der Wirkungsmechanismus bisher nicht vollkommen verstanden.

Der bevorzugte Ort der Elektrodenimplantation ist der Nucleus subthalamicus. Im Bereich der Stimulationselektroden induziert die zumeist hochfrequente DBS lokal eine Hemmung neuronaler Strukturen, während es zu einer Aktivierung in das stimulierte Areal ein- und austretender Axone kommt, was zu einer Modulation neuronaler Netzwerke führt. Die beiden o.g. Effekte modifizieren die pathologischen Entladungsmuster der Neuronen im Netzwerk der Basalganglien (unregelmäßige Burst-Aktivität, Oszillationen, Synchronisation).

Das Verfahren der DBS wird seit mehr als 15 Jahren erfolgreich in der klinischen Praxis eingesetzt. Die klinischen Effekte der Behandlung sind eine Verbesserung der dopaminresponsiven Symptome, eine Reduktion der notwendigen Medikamentendosen und eine Reduktion der Dyskinesien.^{21 22}

1.4 Anatomie der Basalganglien

Die Basalganglien (BG) bestehen aus dem Corpus striatum (Ncl. caudatus, Putamen), Globus pallidus, Substantia nigra (SN) und dem Ncl. subthalamicus sowie dem Nc. accumbens. Die BG befinden sich im basalen Telencephalon.³

1.4.1 Striatum (Ncl.caudatus, Putamen)

Der Ncl. caudatus und das Putamen sind entwicklungsgeschichtlich gleicher Herkunft und werden durch die später einsprossende Capsula interna voneinander getrennt.²³ 95% der Zellen sind Projektionsneurone, die GABA als Neurotransmitter nutzen.²⁴ Die restlichen 5% sind Interneurone, die mit vielen unterschiedlichen Neurotransmittern assoziiert sind.²⁵

Afferente Fasern erhält das Striatum vom Kortex, der SN (pars compacta) und dem Thalamus und bildet somit die Haupteingangsstruktur basalganglionärer Afferenzen. Die größte Rolle in der Regulierung der Aktivität des Striatum hat der Neurotransmitter Glutamat (z.B. glutamaterge exzitatorische Projektion vom Kortex), da dessen Rezeptordichte im Striatum von allen basalganglionären Strukturen am höchsten ist.²⁶ Es existieren für die nigrostriatale Bahn Rezeptoren für Dopamin (D1, D2), über die die striatale Antwort auf Afferenzen (hauptsächlich glutamaterge) moduliert wird.²⁷

Des Weiteren scheint Adenosin mit Dopaminrezeptoren kolokalisiert zu sein und es werden Serotoninrezeptoren exprimiert.²⁸

Efferenzen des Striatums führen zu dem lateralen und medialem Segment des Globus pallidus (über GABA) und zur SN pars reticulata (über GABA).³

1.4.2 Globus pallidus

Der Globus pallidus (GP) liegt medial des Putamens und stammt entwicklungsgeschichtlich größtenteils vom Zwischenhirn ab. Er besteht aus einem medialen und lateralen Anteil. Beide besitzen eine hohe Dichte GABAerger Rezeptoren.²³

1.4.2.1 Medialer Globus pallidus

Der mediale GP gehört zusammen mit der SN pars reticulata zu den Ausgangskernen der Basalganglien. Efferenzen des medialen GP führen in den motorischen Thalamus (Ncl. ventralis anterior und Ncl. ventralis lateralis), die laterale Habenula und die pedunculo-pontinen Kerne.

Afferenzen erhält der GP in exzitatorischer (glutamaterg) und inhibitorischer (GABAerg) Form. Exzitatorische Fasern kommen vom Ncl. subthalamicus mit einem kleinen Beitrag des frontalen Kortex. Inhibitorische Fasern kommen vom Striatum und GP lateralis.³

1.4.2.2 Lateraler Globus pallidus

Die Neuronen des lateralen GP benutzen meist GABA. Efferenzen führen zum Ncl. subthalamicus, medialen GP und SN pars compacta. In Studien wurden Efferenzen zur SN pars reticulata (GABAerg) und zum Kortex (cholinerg und nicht cholinerg) beschrieben.^{29 30}

Afferenzen erhält der laterale GP vom Striatum (GABAerg) und vom Ncl. subthalamicus (glutamaterg). Außerdem erreichen Kollaterale der nigrostriatalen Bahn den lateralen GP.³¹

1.4.3 Substantia nigra

Die Substantia nigra SN befindet sich im mesenzephalen Tegmentum. Die schwarze Farbe kommt vom hohen Melanin Gehalt der Perikaryen. Die SN besteht aus der pars compacta und pars reticulata.²³

1.4.3.1 Substantia nigra pars compacta

Die Efferenzen führen zum Striatum, dem Ncl. subthalamicus und dem lateralen GP. Die meisten Neurone benutzen Dopamin, allerdings benutzen 5-8% GABA als Transmitter.³²

Afferenzen erhält die SN pars compacta vom Striatum und lateralen GP (beide GABAerg). Glutamaterge Afferenzen kommen vom Ncl. subthalamicus, präfrontalen Kortex und tegmentalen pedunculo-pontinen Kernen.³

1.4.3.2 Substantia nigra pars reticulata

Sie gehört zu den basalganglionären Ausgangskernen und befindet sich ventral angrenzend an die SN pars compacta. Die SN pars reticulata besitzt GABAerge Neuronen und sendet ihre inhibitorischen Efferenzen an die Thalamuskern (Ncl. venterolateralis und ventralis anterior), den Colliculus superior und dem pedunculo-pontinem Kern.

Inhibitorische Afferenzen erhält die SN pars reticulata von dem lateralen GP, dem Ncl. accumbens und dem ventralem Pallidum, exzitatorische vom Ncl. subthalamicus.³

1.4.4 Ncl. subthalamicus

Er liegt ventromedial des Pallidums, ist entwicklungsgeschichtlich ein Teil des Subthalamus des Zwischenhirns²³ und der einzige glutamaterge Kern der Basalganglien.²⁹

Exzitatorische Efferenzen sendet der Ncl. subthalamicus an die SN pars reticulata, den lateralen GP, das Striatum, die SN pars compacta und den Motorkortex.³³

Inhibitorische Afferenzen erhält der Ncl. subthalamicus vom lateralen GP (GABAerg), ventralem Pallidum und ventralem Striatum.³⁴

Exzitatorische Afferenzen erhält er vom sensomotorischen Kortex, Thalamuskernen (parafascicular) und pedunculo-pontinem Kern.²³

1.5 Funktionelle Organisation der Basalganglien

1.5.1 Direkter Pfad

GABAerge Neuronen (Kotransmitter Dynorphin) des Striatums exprimieren Dopaminrezeptoren (D1). Diese Neuronen projizieren monosynaptisch zur SN pars reticulata.³ Die GABAergen Neuronen des Striatums hemmen die basalganglionären Ausgangskerne und somit den inhibitorischen Einfluss (GABAerge) der Efferenzen der Ausgangskerne an den Thalamus (siehe Abb. 1).^{35 36}

1.5.2 Indirekter Pfad

GABAerge Neuronen (Kotransmitter Enkephalin) des Striatum exprimieren Dopamin-D2-Rezeptoren. Die Neuronen projizieren hemmend in den lateralen GP, von dort aus projizieren GABAerge Neuronen hemmend in den Ncl. subthalamicus. Dieser sendet exzitatorische Projektionen an die basalganglionären Ausgangskerne. Somit werden die hemmenden Efferenzen an den Thalamus gefördert (siehe Abb. 1).^{36 37}

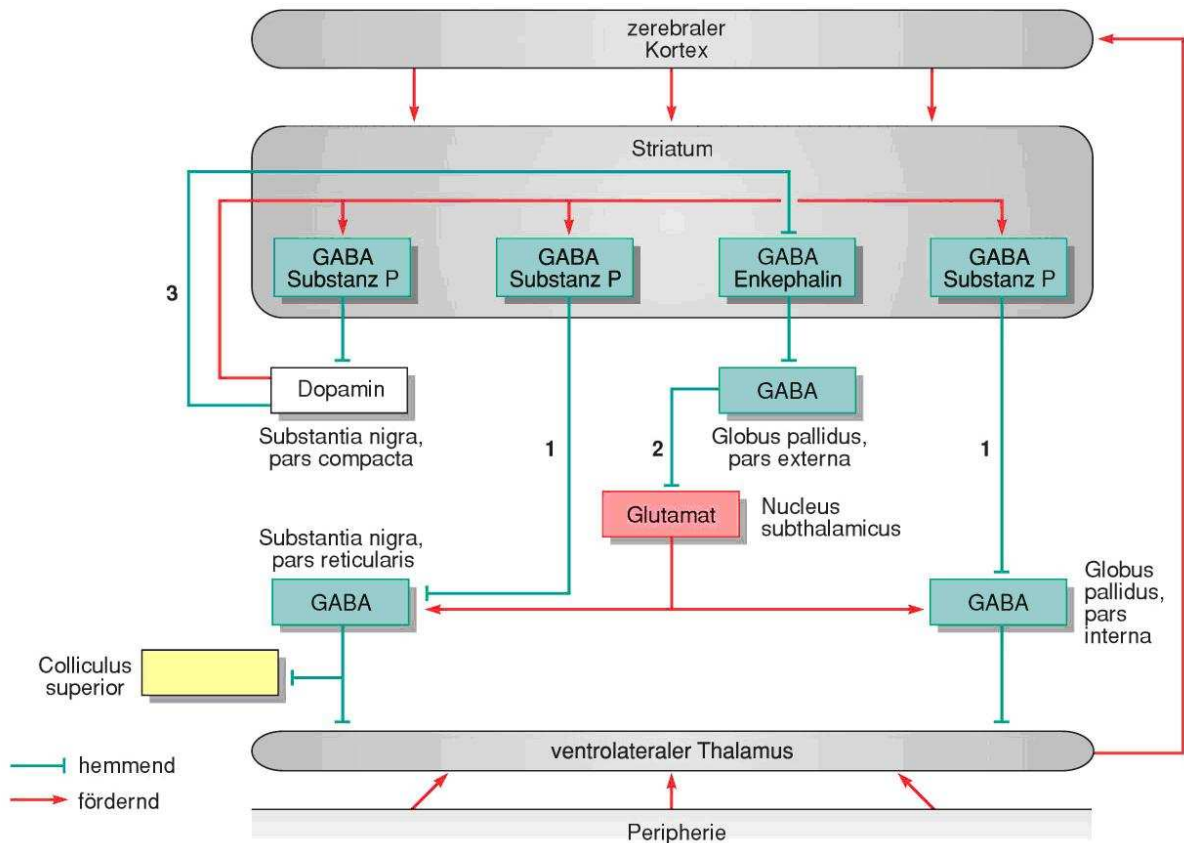


Abb.1: Direkter und indirekter Pfad der basalganglionären Verschaltung (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005)³⁸: 1 = direkter Weg; 2= indirekter Weg; 3= interne Schleife.

1.6 Physiologie der Willkürbewegung

Im Folgenden wird der Begriff Bewegung im Sinne der Willkürmotorik verwendet. Die Bewegung ist das Ergebnis eines komplexen Prozesses des ZNS und der Effektororgane (Muskel).

Der Prozess beginnt mit der Entschlussphase, die den Handlungsantrieb und das Kreieren einer Bewegungsstrategie beinhaltet. Zunächst treten in kortikalen und subkortikalen Motivationsarealen und im limbischen Kortex Aktivitäten im Sinne eines Handlungsantriebs auf. Als Reaktion auf diesen Handlungsantrieb werden in Assoziations- und sensorischen Kortizes Bewegungsstrategien entwickelt.³⁸⁻⁴¹

Auf die Entschlussphase folgt die Phase der Programmierung, in der in motorischen Kortizes, Kleinhirn und Basalganglien die geplante Bewegung in ein Programm neurologischer Erregungsmuster umgesetzt wird. Dieses gewährleistet die korrekte zeitliche und räumliche Abfolge der Bewegungskomponenten.

Als dritte Phase folgt die Durchführung. Zunächst werden die für die Bewegung benötigten Komponenten des ZNS dem vorher entwickelten Programm entsprechend aktiviert. Diesen Vorgang nennt man Selektion. Die Bewegungssignale werden auf nachgeschaltete Neuronen übertragen und über diese die notwendigen Muskelgruppen aktiviert.³⁸⁻⁴¹ Diese drei Phasen laufen sequentiell und parallel ab. Zur optimalen Planung und Durchführungen erhält jede in die Bewegung involvierte ZNS-Ebene sensorische Afferenzen. Diese beinhalten Information zur Körperposition und zum Ablauf der Bewegung, die so genannten Reafferenzen. Die Reafferenzen werden mit der Efferenzkopie (Kopie des zentralen Bewegungsprogramms) verglichen und ermöglichen eine Korrektur der Bewegung.³⁸⁻⁴¹

Das elektrophysiologische Korrelat kortikal und subkortikal ablaufender Bewegungsinitiierung ist das so genannte Bereitschaftspotential. Etwa 1 Sekunde vor der Bewegung ist eine Negativierung über präzentralen und parietalen Regionen zu messen, 150ms vor der Bewegung tritt eine prämotorische Positivierung als Zeichen für den Übergang von Programmierung zur Durchführung der Bewegung auf und 50-100ms vor der Bewegung tritt das Motorpotential auf der zur Bewegung kontralateralen Seite auf.³⁸

1.6.1 Elemente der Bewegungsinitiative und Bewegungsausführung

1.6.1.2 Zerebraler Kortex

Die an der Bewegung beteiligten Areale lassen sich in die primär motorischen und nicht primär motorischen Areale aufteilen.³⁸

1.6.1.2.1 Gyrus praecentralis

Das primär motorische Areal enthält den motorischen Kortex im Gyrus praecentralis (Area 4 nach Brodmann). Wie zuvor bereits erwähnt ist er die Ausgangsstation der Bewegungsdurchführung. Der Aufbau ist somatotopisch und es wird jeweils die kontralaterale Körperhälfte repräsentiert (siehe Abb. 2).

Der Gyrus praecentralis besitzt drei verschiedene Projektionssysteme: das Kommissurale System (somatotopische entsprechende Gebiete des kontralateralen Kortex), Assoziationsysteme (innerhalb der Hemisphäre) und Efferente Systeme (in subkortikale Kerngebiete und Rückenmark). Die Efferenten Systeme des Gyrus praecentralis sind der kortikospinale und der kortikobulbäre Trakt (Pyramidenbahn). Die Fasern laufen durch die Capsula interna in die Pons zur medullären Pyramide. Ein Großteil der Fasern kreuzt am Übergang zum Rückenmark, ein kleiner Teil kreuzt nicht. Die Endigungen der kortikospinalen Bahn sind zum einen Interneurone im Hinterhorn des jeweiligen Rückenmarksegments (Einstellung der sensorischen Rückmeldung während der Bewegung), zum anderen die Interneurone der spinalen Reflexbahn im Intermediärbereich und des Weiteren die

Motorneurone im Vorderhorn. Die Endigung der kortikobulbären Bahn sind die sensorischen und motorischen Kerngebiete der Hirnnerven (siehe Abb. 3).^{38 42}

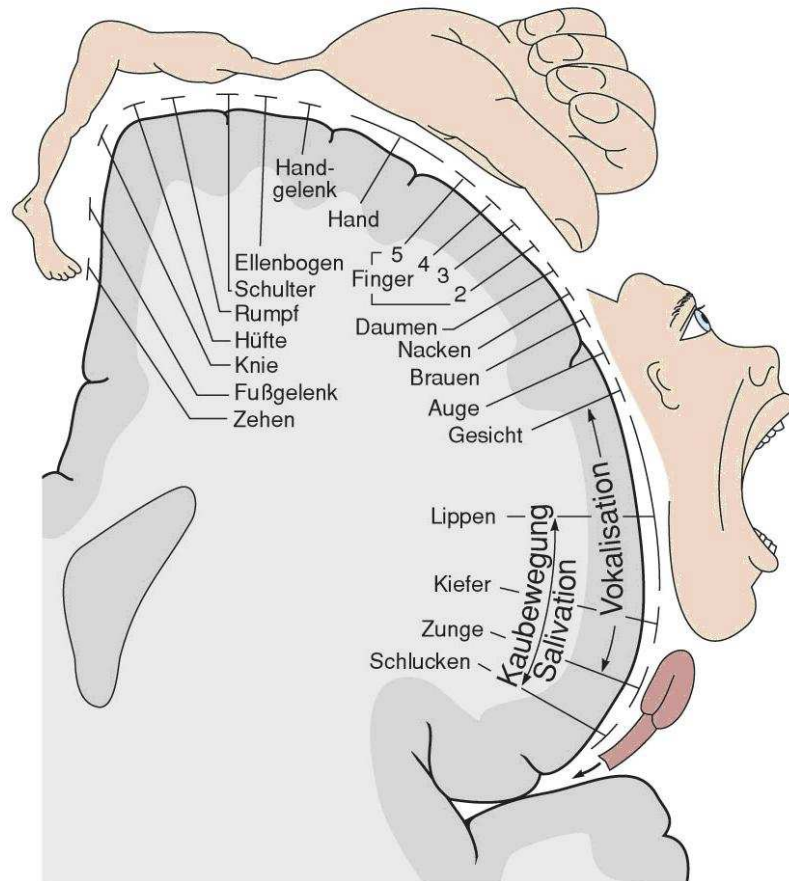


Abb.2: Somatotopischer Aufbau des motorischen Kortex (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005)³⁸

Die Pyramidenbahnneurone werden vor der Bewegung aktiviert (200ms vor Bewegung, 120ms vor der ersten EMG-Entladungsserie). Sie kodieren die Kontraktionskraft des Muskels. Die Kodierung wird durch den Grad der Aktivierung vorgenommen, die anhand der Reafferenzinformationen vorgenommen wird, d.h. wird bei einer ungehinderten Bewegung eine externe Störung eingeführt (z.B. Last), so wird diese Information über die Reafferenzen an die Pyramidenbahnneurone gegeben und es folgt eine stärkere Aktivierung der Neurone. Damit wird die Bewegung mit erhöhter Kontraktionskraft ausgeführt. (Long-Loop-Reflex).^{38 42}

1.6.1.2.2 Andere motorische Areale

Die supplementär motorische Area (SMA) ist wichtig für die Programmierung der Dauer und des Ausmaß komplexer Bewegungen. Die Bahnsysteme projizieren in den Hirnstamm oder das Rückenmark zur Aktivierung der proximaler Muskulatur und in den Gyrus praecentralis zur Aktivierung der distaler Muskulatur.

Der prämotorische Kortex ist für die initiale Phase der Bewegung zuständig. Anhand taktiler und propriozeptiver Afferenzen generiert der prämotorische Kortex die Orientierung und Körperhaltung während der Bewegung.^{38 42}

Der posteriore-parietale Kortex erhält sensorische Afferenzen und verarbeitet diese. Diese Afferenzen sind notwendig zum Ergreifen von Objekten, zur Entwicklung von Bewegungsstrategien und Bewegungsprogrammen.^{38 42}

1.6.1.2.3 Rückenmark

Die Willkürbewegungen werden überlagert durch reflexive Bewegungen, welche Antworten auf Rezeptorerregungen sind. Diese Antwort erfolgt über den Reflexweg, welcher aus Rezeptoren, ein Verarbeitungssystem (im ZNS), den Motoneuronen und Interneuronen besteht.^{38 42}

Die Rezeptoren geben dem Verarbeitungssystem Afferenzen und somit Informationen aus der Peripherie, die in die Entwicklung des Bewegungsprogramm eingearbeitet werden. Zum Beispiel messen die Längenrezeptoren in den Muskelspindeln die Länge der Muskelfasern und die Golgi-Sehnenorgane die Muskelspannung.

Das Verarbeitungssystem nimmt die Rezeptorinformationen auf und integriert diese in das Bewegungsprogramm. Es baut muskuläre Synergien auf. Das Verarbeitungssystem adaptiert spinale Reflexwege nach zentralen Maßgaben, stimmt Bewegungskomponenten aufeinander ab, reguliert Reafferenzen und gibt Informationen an supraspinale und spinale Systeme weiter.³⁸⁻⁴¹

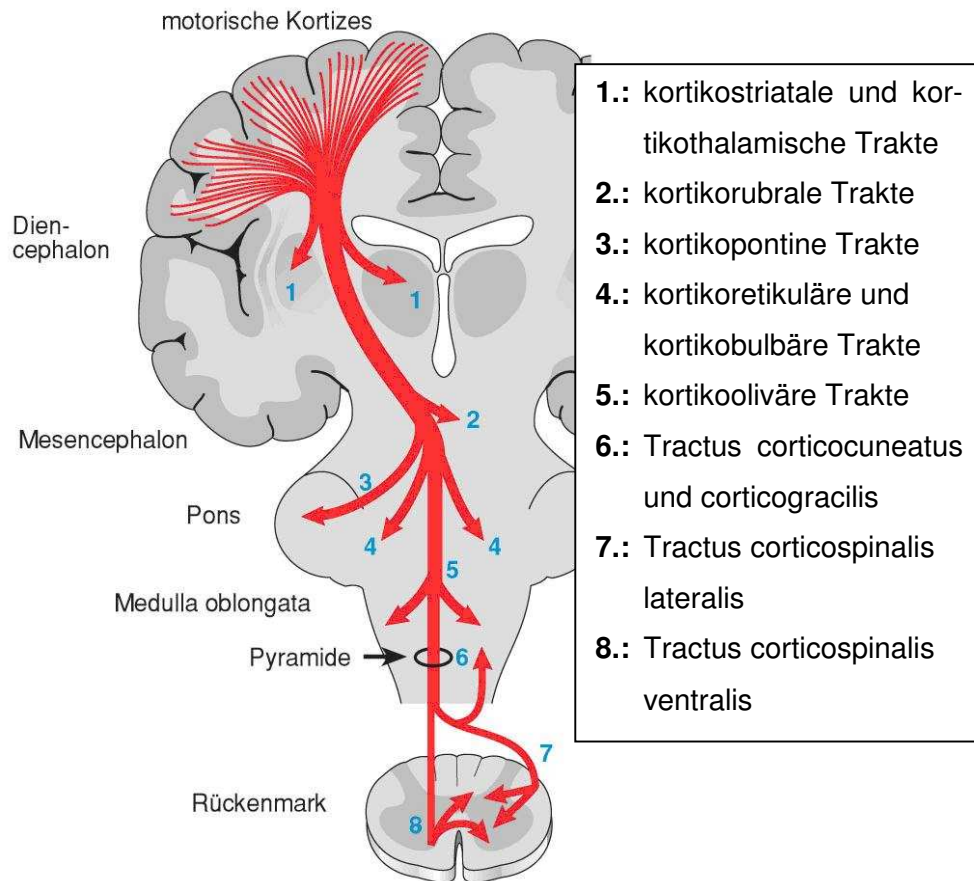


Abb.3: Die Pyramidenbahn (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005)³⁸

1.6.1.2.4 Basalganglien

Die BG sind maßgeblich an willkürlichen Bewegungen beteiligt. Die Afferenzen aus dem motorischen und sensiblen Kortex, der SN pars compacta und den interlaminaren Thalamuskernen bündeln sich im Striatum. Als Efferenzzentrum der BG gelten die Ausgangskerne (GP pars interna, SN pars reticularis), die ihre Efferenzen an den Thalamus senden (ventroanteriore und ventrolaterale Kerne; siehe Abb. 4).³

Die BG sind in vier Projektionsschleifen integriert. Von den thalamischen Schaltkernen ausgehend, projizieren sie in den dorsolateralen präfrontalen und lateralen orbitofrontalen Kortex (Kognition-Schleife), prämotorische und SMA (skelettmotorische Schleife), frontale und SMA der Augenfelder (okulomotorische Schleife) und Gyrus cingularis und medialer orbitofrontaler Kortex (limbische Schleife). Von diesen Strukturen ausgehend wird über den Kortex „die Schleife zu den BG geschlossen“.^{3,43}

Innerhalb der BG gibt es als interne Verschaltung den direkten und den indirekten Pfad, die nach neueren Studien durch zusätzliche Verschaltungen ergänzt werden (siehe Kapitel 1.4,1.5).^{3,43}

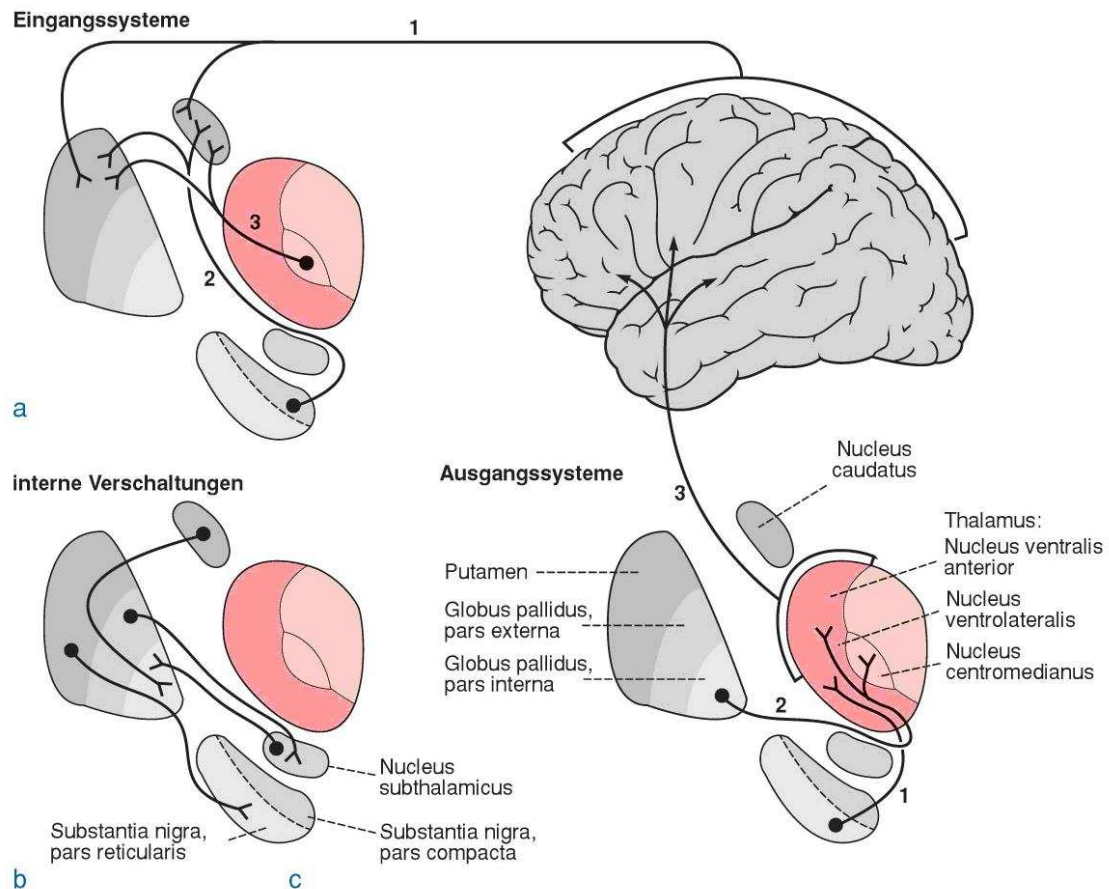


Abb.4: Die Basalganglionäre Verschaltung (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005)³⁸

- a) Eingangssystem (Corpus Striatum) mit Afferenzen aus:**
 - 1: dem zerebralen Kortex**
 - 2: der Substantia nigra pars compacta**
 - 3: den intalaminären Thalamuskernen**
- b) interne Verschaltung**
- c) Ausgangssystem zum Thalamus:**
 - 1: Substantia nigra pars reticulata**
 - 2: Globus pallidus pars interna**
 - 3: Projektionen von Thalamuskernen zum Kortex**

Die BG steuern den Thalamus, wobei bei motorischer Ruhe die Aktivität der BG hoch ist. Der direkte Pfad sorgt für eine Desinhibition, d.h. die Erhöhung der Entladungsrates eines Neurons nach Wegfall einer tonischen Hemmung der thalamischen Kerne. Auf der anderen Seite sorgt der indirekte Pfad für eine Hemmung der thalamischen Kerne. Das Verhältnis der direkten Hemmung zur indirekten Erregung bestimmt die Aktivität der basalganglionären Ausgangskerne. Die BG geben somit keine direkte Information an den Kortex, sondern steuern die Übertragungscharakteristika der thalamischen Schaltkerne.³⁸

Die posturale Haltefunktion und die Stabilisierung beim Gehen und Stehen werden durch Projektionen in die motorischen Kerngebiete des Hirnstamms und über den zerebralen Kortex zu den Stamm- und Extremitätenmuskeln moduliert.^{38 44}

Neben der Halte- und Stabilitätsfunktion sind die BG auch an peripherer Bewegungsausführung beteiligt. Die BG haben über die Erregung der γ -Motoneurone Einfluss auf die Muskelspindelfunktion. Durch die γ -motorische Erregung werden die Mechanorezeptoren resensibilisiert und gewährleisten damit die Funktionstüchtigkeit der γ -Schleife. Die Resensibilisierung sorgt für eine Steigerung der Effizienz der α -motorischen Erregung durch Optimierung des Dehnungsreflexes und des Dehnung- und Verkürzungszyklus. Diese „Servofunktion“ und die propriozeptive Ia-Erregung an den α -Motoneuronen verhindern eine unnötig hohe zentrale Muskelfaserrekrutierung und eine unnötige Steigerung der Frequenz. Durch diese Optimierung der pyramidalen Steuerung, können schnelle, zielgerichtete Bewegungen und generell die Bewegungsausführung besser angepasst werden.^{38 44 45}

1.6.1.2.5 Kleinhirn

Das Kleinhirn teilt sich in drei Teile auf. Das Vestibulocerebellum ist ein wichtiger Bestandteil des Gleichgewichtsystems und koordiniert zwischen Afferenzen von Kopf- und Augenbewegung und der Stammmuskulatur.

Das Spinozerebellum vergleicht den Ist- mit dem Sollzustand (Efferenzkopie) der Bewegung und erarbeitet gegebenenfalls Korrektursignale, die an den Kortex und motorische Systeme projiziert werden.

Das Zerebrozerebellum ist ein Teil des Prozesses der primären Programmierung von Bewegungen.³⁸

1.6.1.2.6 Thalamus

Die zusammengefassten Kerne Ncl. ventralis anterolateralis sind funktionell sehr ähnlich und bündeln die Afferenzen der basalganglionären Ausgangskerne (siehe 1.6.1.2.4), des Kleinhirns und des prämotorischen und motorischen Kortex. Die Konvergenz der basalganglionären und zerebellären Informationen wird über Interneuronen im Thalamus und in der motorischen Großhirnrinde geschaffen. Diese Konvergenz ist wichtig für das Zustandekommen und die Form der Willkürbewegung.²³

1.6.1.2.7 Muskulatur und Bewegungsmuster

Die Muskulatur kann in glatte und quergestreifte Muskeln eingeteilt werden. Im Folgenden sind mit Muskel oder Muskulatur stets Quergestreifte gemeint.

Die motorische Vorderhornzelle innerviert mehrere Muskelfasern und bildet eine motorische Einheit. Ein Aktionspotential (AP) im Motorneuron löst eine Kontraktion in den Muskelfasern der motorischen Einheit aus. Mit der Frequenz der APs steigt auch die Kontraktionskraft, da die Entladungsfrequenz an jeder einzelnen motorischen Einheit steigt. Außerdem werden immer mehr motorische Einheiten rekrutiert. Es überlagern sich die Einzelpotentiale der motorischen Einheiten zu einem Interferenzmuster.³⁸

Die elektrischen Potentiale des Muskels kann man mittels EMG (Elektromyographie) messen und man hat festgestellt, dass bei einer ballistischen Bewegung ein typisches triphasisches Aktivierungsmuster in den beteiligten Muskeln darstellbar ist.⁴⁶ Ballistische Bewegungen sind schnelle Bewegungen, bei denen während der Bewegungsausführung keine Korrekturen am Bewegungsablauf erfolgen. Es handelt sich um eine abgestimmte, vorgeplante Aktivierung von synergistischen und antagonistischen Muskelgruppen (Agonist (Ag1)-Antagonist (Anta1)-Agonist (Ag2); siehe Abb. 5).

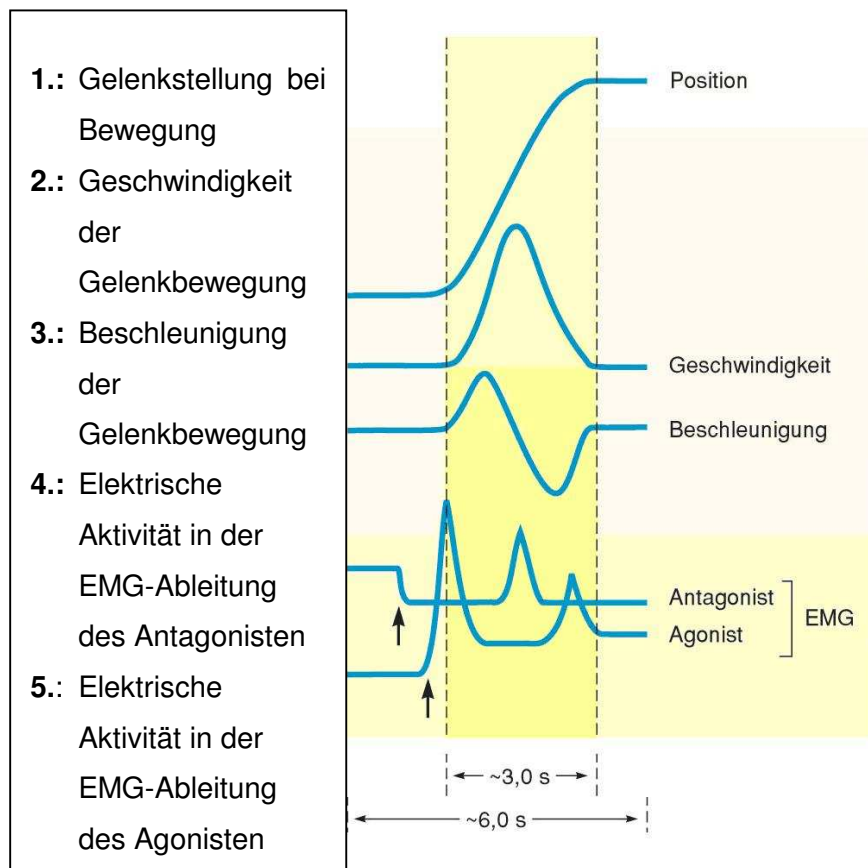


Abb.5: Aktivitätsmuster von Agonist und Antagonist (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005)³⁸

Studien über ballistischen Bewegungen haben ergeben, dass die relative Zeit der Erregung des Ag1 und Anta1 unabhängig vom Ausmaß der Bewegung konstant bleibt. Die Bewegung

benötigt unabhängig vom Ausmaß eine konstante Zeit und es steigt dementsprechend die Geschwindigkeit und die EMG Aktivität mit dem Ausmaß der Bewegung. ⁴⁶⁻⁵⁰

1.7 Pathophysiologie der Bewegung bei Morbus Parkinson

Im Rahmen des MP degenerieren die dopaminergen Projektionsneurone der SN pars compacta. Die Auswirkung auf das Striatum und somit auf die ganze basalganglionäre Verschaltung und Motorik wird erst klinisch manifest, wenn der Dopamingehalt um mehr als 70-80% reduziert ist.⁴

Beim indirekten basalganglionären Pfad (siehe Abb. 6) werden durch die Degeneration der dopaminergen Projektionsneurone die GABA/enkephalinhaltigen Neurone des Striatums inhibiert, was wiederum zu einer verminderten Hemmung des GP pars externa führt. Durch die verminderte Hemmung des GP pars externa fällt die Hemmung des Ncl. subthalamicus weg, d.h. er wird desinhibiert. Aufgrund der Desinhibierung des Ncl. subthalamicus werden die basalganglionären Ausgangskerne (SN pars reticulata, GP pars interna) durch die glutamatergen Projektionsneurone ungehindert erregt. Die daraus folgende erhöhte Aktivität der Ausgangskerne bewirkt eine vermehrte Hemmung der thalamischen Schaltkerne.

Der direkte basalganglionäre Pfad (siehe Abb. 6) erhält wegen der nigralen Degeneration eine verminderte striatale Aktivierung GABA/ Substanz-P-haltiger Neurone. Die Folge ist eine verminderte Hemmung der Ausgangskerne, d.h. eine Desinhibierung. Die vermehrte Hemmung der Ausgangskerne auf die thalamischen Schaltkerne führt zu einer tonischen Inhibition der Schaltkerne. Im Thalamus werden dadurch die Projektionen in kortikale Areale vermindert und zeitlich verzögert. Bewegungsprogramme können nicht mehr optimal ablaufen.³⁸

Eine auffällige motorische Einschränkung des MP ist die Bradykinesie. Die Bradykinesie wurde schon in vielen Studien untersucht und es wurden viele Aspekte aufgezeigt: Die Reaktionszeit bei der Bewegungsinitiation⁵¹, die benötigte Zeit eine ungerichtete Bewegung zu beenden⁵² und die benötigte Zeit das motorische Muster zu ändern, sind verlängert. Außerdem wurden eine Schwäche und eine schnellere Ermüdbarkeit bei längeren Aufgaben beobachtet.⁵³

Hallett et al. untersuchten ballistische Bewegungen im Rahmen des MP. Während der Bewegung wurde mittels Elektromyographie die Aktivität des Bizeps- und Trizepsmuskel abgeleitet. Normalpersonen zeigten in der Bewegung einen triphasischen Zyklus der Agonisten-Antagonistenaktivierung (Ag1-Anta1-Ag2; siehe Abb. 5, Punkt 4 und 5) auf. Probanden mit MP zeigten während der Bewegung mehr als drei Phasen. Mit steigendem Ausmaß der Bewegung stieg auch die Anzahl der Phasen. Des Weiteren blieb bei den meisten Probanden mit MP die Geschwindigkeit der Bewegung unabhängig von ihrer Länge konstant. Nur wenige konnten die Geschwindigkeit geringfügig, jedoch nicht äquivalent zur

Kontrollgruppe erhöhen. Kein Proband mit MP hat die Frequenz der triphasischen Zyklen als mögliche Kompensation gesteigert.⁴⁶

Berardelli et al. stellten die Hypothese auf, dass durch die inadäquate Modulation des Ausmaßes der EMG-Erregung des Agonisten die Ausweitung der EMG-Erregung im Muskel reduziert wird.⁵⁴ Goudaux et al. sahen in der verminderten Steigerung der initialen Agonistenaktivierung eine Ursache der Bradykinesie.⁵⁵

Nach Sheridan et al.⁵⁶ soll bei MP die Verlangsamung eine Kompensation des Anstieges der Bewegungsvariabilität sein, was nicht mit den Ergebnissen von Pfann et al.⁵⁷ konform ist.

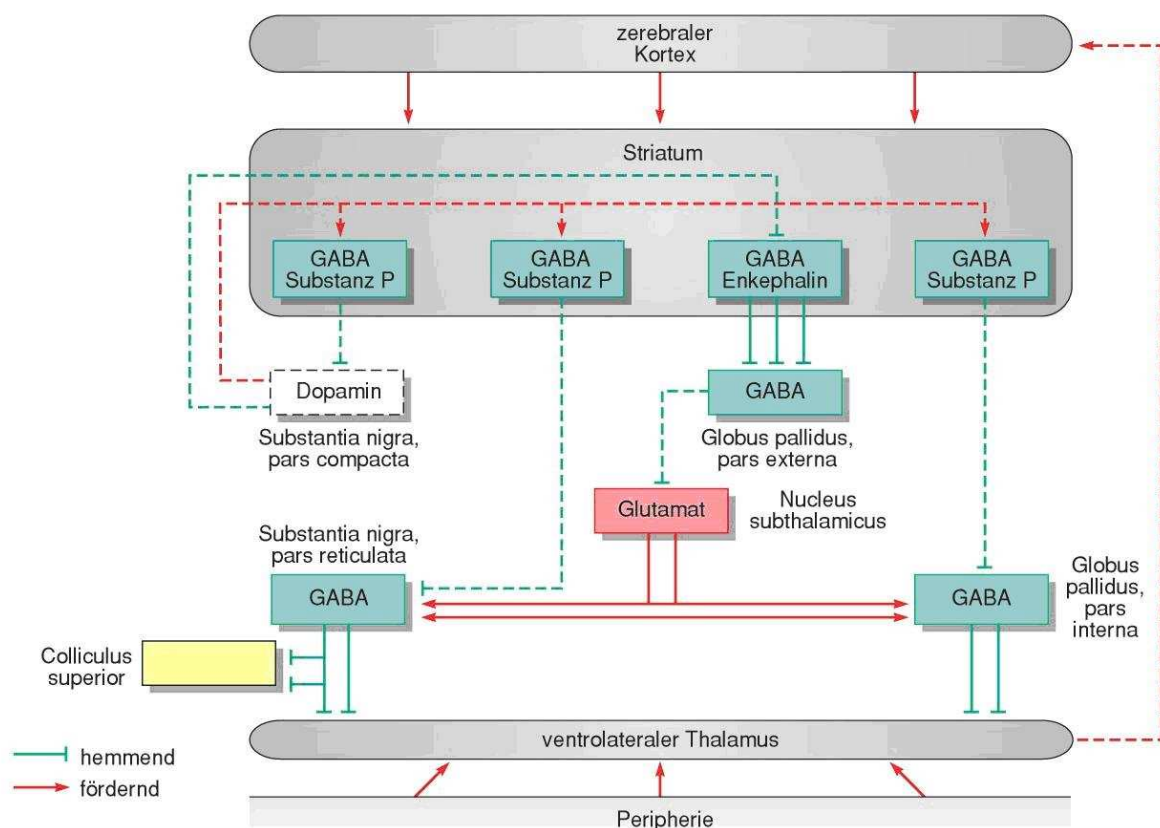


Abb.6: Störung der basalgangliären Verschaltungen im Rahmen des MP (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005)³⁸

Pfann et al. untersuchten ballistische Bewegungen im Ellenbogengelenk unterschiedlichen Ausmaßes bei MP: Die Spitzengeschwindigkeit unterschied sich in den verschiedenen Gruppen (männlich > weiblich; Kontrollgruppe > MP). Die MP-Gruppe wies Defizite in der Modulation der Dauer der Agonisten-EMG-Erregung auf. In der Beschleunigungsphase stieg bei der MP-Gruppe die Anzahl der Agonisten-EMG-Erregungen mit dem Ausmaß der

Bewegung, wohingegen sie bei der Kontrollgruppe konstant blieb. Die EMG-Erregungen des Agonisten und Antagonisten überlappten sich mit fortschreitendem MP öfter. Die bei beiden Muskeln festgestellte stärkere EMG-Erregung bei längeren Bewegungen nahm erst bei fortgeschrittenen MP ab. Der initiale Anstieg der Erregung des Agonisten ist trotz langsamerer Bewegung bei MP in der MP-Gruppe und Kontrollgruppe ähnlich. Die oben genannten Ergebnisse lassen vermuten, dass die EMG Veränderungen auf die zunehmende motorische Beeinträchtigung zurückzuführen sind und dass alle Ergebnisse Komponenten der Bradykinesie darstellen.⁵⁷

Robichaud et al. verglichen Extensionsbewegungen mit Flexionsbewegungen und stellte fest, dass bei MP Extensionsbewegungen stärker beeinträchtigt sind als Flexionsbewegungen.⁵⁸

Die Geschwindigkeit ändert sich bei MP mit der Art der Bewegung (eingelenkig schneller als mehrgelenkig) und der Medikation (im ON-Zustand schneller als im OFF-Zustand).⁵⁹ Ähnlich dazu wurden Untersuchungen über Muskelaktivitäten bei ein- und zweigelenkigen Bewegungen im Schulter- und Ellenbogengelenk anhand von EMG-Ableitung durchgeführt. Probanden mit MP wiesen bei zweigelenkigen Bewegungen ein anders Aktivitätsmuster auf als Normalpersonen.⁶⁰

Elektrische Aktivität von Agonisten und Antagonisten wurden während sequentieller Zielbewegungen gemessen⁶¹ und schnelle und langsame Ellenbogenflexion untersucht.⁶² Die Parkinsonmedikation verbesserte nur die Agonisten-Aktivität, nicht aber die Antagonisten-Aktivität.

Komplexe Bewegungen im Schulter- und Ellenbogengelenk durch Zeichnen geometrischer Figuren wurden untersucht. Die Probanden mit MP führten die Bewegungen stets langsamer aus.⁵⁴

Des Weiteren gibt es Unterschiede in der Reaktionszeit bei Bewegungsinitiationen. Während es bei der „Wahl“ Reaktionszeit (d.h. die auszuführende Bewegung ist vorher nicht klar definiert, z.B. Ziel rechts oder links) im Vergleich zur Kontrollgruppe nur wenig Verzögerung gibt, ist die „einfache“ Reaktionszeit (d.h. die auszuführende Bewegung ist bekannt, z.B. Ziel nur rechts) viel stärker verlängert.⁶³ Dies führt zu der Annahme, dass die BG einen limitierten Einfluss auf die Willkürbewegungsinitiative haben und dass bei MP eine Vorplanung der Bewegung auf basalganglionärer Ebene nicht durchgeführt werden kann. Die Vorbereitungsneurone werden aufgrund der mangelnden dopaminergen Projektionen in die BG in ihrer Aktivität gehemmt.^{63 64}

Das Bereitschaftspotential, das aus drei Komponenten besteht (NS1, NS2 und MP), ist über dem primären und supplementären Kortex vermindert. Die NS1 Amplitude ist bei MP vermindert und als Grund wird die verminderte Erregung des supplementären Motorkortex in der motorischen Schleife angesehen. Das ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Vorbereitung der Bewegung beeinträchtigt ist.⁶⁵ Bei einer neueren Studie⁶⁶ wurden motorisch

evozierte Potentiale (MEP) gemessen und es stellte sich heraus, dass bei Probanden mit MP die MEP früher messbar waren, die Amplitude des MEP langsamer stieg und nach der Bewegung MEP länger messbar waren. Diese Beeinträchtigung der Aktivierung und Deaktivierung des Kortex gilt als frühes physiologisches Korrelat der Bradykinesie. Turner et al. fanden heraus dass bei MP während schneller Bewegungen Hirnareale, die normalerweise an Bewegungen beteiligt sind, weniger aktiviert werden. Dahingegen werden andere Hirnareale (z.B. visuell-motorischer Kortex, präsupplementärer Kortex) kompensatorisch stärker aktiviert.⁴²

1.8 Fragestellung

In den bisherigen Untersuchungen hat man sich nur mit ballistischen Bewegungen beschäftigt, die von dem Probanden selbst abgebremst werden müssen. Es ist bekannt, dass bei Parkinsonpatienten (PP) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen die Aktivitäten von Agonisten und Antagonisten nicht optimal abgestimmt sind und dies selbst unter Medikation zu einer Verlangsamung der Bewegung führt.^{57 67} Der Unterschied zwischen ballistischen Bewegungen mit einer passiven Abbremsung, d.h. Schlag auf ein Polster oder einen Boxsack, und den bisher untersuchten ballistischen Bewegungen mit einer aktiven Abbremsung, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Über Studien zu solchen Bewegungen gibt es in der aktuellen Literatur keine Berichte. Die Versuchsserie soll erforschen, ob ganz einfache, ungebremste Bewegungen, die praktisch keine Koordination von agonistischer und antagonistischer Muskulatur erfordern, bei PP möglicherweise mit weitgehend normaler Geschwindigkeit erfolgen. Dies würde darauf hinweisen, dass nicht die Geschwindigkeit an sich reduziert wäre, sondern dass die Bewegungsgeschwindigkeit durch die Koordination der Bewegungssegmente reduziert wird. In den Versuchen wurde auch darauf geachtet, dass keine posturalen Aufgaben oder Ausgleichsbewegungen notwendig sind, d.h. die Versuche wurden im Sitzen bei Stabilisierung des Oberkörpers durch eine Rückenlehne durchgeführt. Da die PP mit und ohne Behandlung untersucht wurden, wird auch der möglicherweise differentielle Effekt der Therapie auf die beiden Bewegungstypen erkennbar werden.

Bei den im Folgenden beschriebenen Versuchen wird bei zwei verschiedenen Bewegungsformen (ein- und zweigelenkig) mit und ohne Medikation die Ausführung (passiv vs. aktiv abgebremst) variiert. Es werden Bewegungen zwischen der Kontrollgruppe und der Parkinsongruppe sowie innerhalb der Parkinsongruppe verglichen. Ziel der Untersuchung ist die Frage nach der Ursache der Akinese – ob sie eine mangelnde Koordination von Muskelaktivierung oder eine Verlangsamung der Muskelkontraktion ist.

2. Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

2.1.1 Auswahlkriterien

Es wurden 3 Gruppen gebildet:

1. Parkinsongruppe mit medikamentöser Therapie
2. Parkinsongruppe mit medikamentöser Therapie und Tiefer Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS)
3. Kontrollgruppe

Die Probanden erhielten einen Brief, der als Anfrage und Aufklärung fungierte. Alternativ wurden die Patienten bei ihrem Ambulanzbesuch befragt und aufgeklärt. Es wurden Probanden aus dem Kollektiv der Neurologischen Klinik der Universität München rekrutiert. Die Kontrollgruppe wurde aus Verwandten der Parkinsonpatienten, einem Probandenpool von Herrn Dr. Hermsdörfer der Neurologischen Klinik des Krankenhauses München-Bogenhausen und Bewohnern des Stifts Augustinum München gebildet.

Die Auswahlkriterien für die beiden Parkinsongruppen (Gruppen 1.,2.; s.o.) waren:

- gesicherte idiopathische Parkinsonerkrankung^{68 69} seit mindestens 3 Jahren
- Krankheitsstadium 1-4 nach der Hoehn&Yahr Einteilung (siehe Anhang: Tabelle. 10)
- keine anderen neurologischen Erkrankungen mit Auswirkung auf die Beweglichkeit und Kraft der oberen Extremitäten sowie auf das Reaktionsvermögen (z.B. Schlaganfall)
- keine orthopädischen Erkrankungen (z.B. Osteoporose, Gelenkbeschwerden)
- keine kardialen und/oder pulmonalen Erkrankungen, die zur starken Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Kondition führen (z.B. Myokardinfarkt, schweres Asthma)
- keine rheumatischen Erkrankungen (z.B. chronische Polyarthrititis)
- schriftliche Einwilligung

Die Auswahlkriterien der Kontrollgruppe (3.; s.o.) waren:

- Personen, die älter als 50 Jahre waren und von keiner Form der Parkinsonschen Krankheit betroffen waren
- Ausschluss von Erkrankungen analog zur Parkinsongruppe (s.o.)
- schriftliche Einwilligung

2.1.2 Eigenschaften der Probanden

Es wurden 54 Probanden untersucht. Diese Probanden wurden wie im Kap. 2.1.1 ausgeführt in 3 Gruppen eingeteilt. Die Gruppe 1 (im Folgenden MP-MED) bestand aus 24 Probanden, wobei 21 männlich und 3 weiblich waren. Das durchschnittliche Alter betrug 65,83 Jahre und die Probanden waren im Durchschnitt seit 8,43 Jahre an MP erkrankt (siehe Tabelle 1). Die Probanden erhielten eine medikamentöse Therapie aus alleiniger L-Dopa- bzw. Dopaminagonisten Gabe oder eine Kombinationstherapie.

Die Gruppe 2 (im Folgenden MP-DBS) bestand aus 13 Probanden – 9 männliche und 4 weibliche. Die Probanden waren im Durchschnitt 61,31 Jahre alt und im Durchschnitt bereits 16,46 Jahre an MP erkrankt (siehe Tabelle 1). Diese Probanden wurden ebenfalls mit einer medikamentösen Therapie sowie mit der tiefen Hirnstimulation (Ncl. subthalamicus) behandelt. 12 Probanden der MP-DBS erhielten eine monopolare, 1 Proband erhielt eine bipolare Stimulation. Die Parameter der Tiefen Hirnstimulation waren eine Impulsbreite von 60µs und eine Pulsrate von 130 Hz bilateral bei allen Patienten. Die durchschnittliche Amplitude betrug 3.5 V (Spannweite 3,0-3,8).

Die Kontrollgruppe (Gruppe 3, im Folgenden KG) setzte sich aus 17 altersentsprechenden Probanden – 5 männliche und 12 weibliche - zusammen, deren durchschnittliches Alter 66,56 Jahre betrug (siehe Tabelle 2).

2.2 Versuchsablauf

2.2.1 Allgemeiner Teil

Beide Probandengruppen (MP-MED und MP-DBS) wurden gebeten, am frühen Vormittag (bzw. frühen Nachmittag) zu erscheinen und die morgendliche (bzw. mittägliche) Dosis der Parkinsonmedikamente nicht einzunehmen. Somit wurde eine medikamentenfreie Zeit von mindestens 6 Stunden erreicht. Die Probanden wurden gebeten, andere den Versuch nicht beeinflussende Medikamente weiter einzunehmen (z.B. bei Hypertonus).

Die Tiefe Hirnstimulation der MP-DBS wurde 20 Minuten vor Versuchsbeginn ausgeschaltet. Auch diese Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt mindestens 6 h keine Parkinsonmedikamente eingenommen.

Vor dem Versuch wurden Daten (siehe 2.1.2) des Patienten erhoben und es wurde abgeklärt, ob aktuelle Beschwerden vorliegen, die unter die Ausschlusskriterien (siehe 2.1) fallen und somit ggf. zum Abbruch des Versuchs geführt hätten.

Nachdem alle Fragen des Probanden zu seiner Zufriedenheit beantwortet und geklärt worden waren, erfolgte die schriftliche Zustimmung des Probanden.

Die Bewegungsuntersuchungen wurden an den in 2.2.3 erläuterten Stationen zunächst im ersten Teil (beide Übungen beider Stationen) ohne Medikation und im zweiten Teil mit

Medikation durchgeführt. Die Stimulationspatienten (MP-DBS) erhielten keine Medikation sondern es wurde im zweiten Versuchsdurchgang die Stimulation eingeschaltet. Nach dem ersten Versuchsdurchlauf und der Medikamenteneinnahme bzw. dem Einschalten des Stimulators wurde solange gewartet, bis nach Meinung des Patienten und des Untersuchers eine subjektive Besserung der Parkinsonsymptome eingetreten war, wie sie bei üblicher regelmäßiger Tabletteneinnahme (bzw. Einschalten des Stimulators) zu erwarten wäre.

2.2.2 UPDRS-Fragebogen

Der UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) Fragebogen ist der in klinischen Studien am häufigsten benutzte Fragebogen, zur Bewertung des Schweregrads.^{70 71} Er setzt sich aus 4 Teilen zusammen: den „Kognitiven Funktionen, Verhalten und Stimmung“, „Aktivitäten des täglichen Lebens“, „Motorische Untersuchungen“ und „Komplikationen der Behandlungen (in der vergangenen Woche)“.⁷²

Der Untersucher hatte sich zuvor anhand eines Lehrvideos die internationalen Standards der Bearbeitung des UPDRS-Fragebogens angeeignet. Der UPDRS-Fragebogen wurde mit dem Probanden zusammen bearbeitet.

In der Gruppe der MP-MED wurde zu Beginn des Versuchs die komplette UPDRS-Befragung durchgeführt. Vor dem zweiten Durchgang wurde die darin enthaltene „Motorische Untersuchung“ wiederholt, nachdem der Proband und der Untersucher eine subjektive Normalisierung der Parkinsonsymptome nach der Medikamenteneinnahme, wie sie bei üblicher regelmäßiger Tabletteneinnahme zu erwarten wäre, festgestellt hatten, d.h. in einer zeitlichen Spannweite von 30-90 Minuten.

Bei den MP-DBS wurde der erste Durchgang mit ausgeschaltetem und der zweite mit angeschaltetem Stimulator ausgeführt. Diese Gruppe begann erst nach dem zweiten Durchgang wieder mit der Medikamenteneinnahme. Die komplette UPDRS-Befragung wurde nach dem zweiten Durchgang der Bewegungsuntersuchung durchgeführt, um die medikamentenfreie Zeit möglichst kurz zu halten. Die motorische Untersuchung fand ebenfalls vor dem ersten Durchgang statt.

Die Befragung wurde in Form eines Interviews gehalten, wobei in der „Motorischen Untersuchung“ auch Aufgaben gestellt und Übungen durchgeführt wurden, um die motorischen Fähigkeiten des Probanden beurteilen zu können (z.B. Prüfung der Sprache, des Ruhetremor, Aufstehen aus dem Stuhl und Prüfung der posturalen Reflexe).

Die Patienten wurden in Gruppen eingeteilt – MP-MED und MP-DBS. In diesen Untergruppen wurde noch nach dem Faktor Therapie (ja/nein) unterschieden. Die erzielten Werte (Scores) wurden dann verglichen. Die im Folgenden aufgeführten Werte sind stets die erzielten Werte der „Motorischen Untersuchung“ des UPDRS-Fragebogen.

2.2.3 Bewegungsuntersuchung

2.2.3.1 Station Boxsack

Es wurden zwei verschiedene Bewegungen (Boxen, auf einen Tisch schlagen) in jeweils zwei verschiedenen Konditionen (gebremst und ungebremst) untersucht.

Die Boxstation beinhaltete einen Boxsack (Modell Sparring, 28x80cm, gefüllt 17kg, schwarz; Firma Hammer, Memmingen), einen geradlehnten Holzstuhl mit Eisenfüßen und die Ultraschall-Messeinheit (Messaufnehmer, 4 Ultraschallmarker; Zebris Medical GmbH, Isny im Allgäu).

Die 3 Ultraschallmarker wurden den Probanden an den rechten Arm mit doppelseitigem Klebeband (doppelseitiges tesafix Klebeband, 19mmx50mmx2mm, weiß; Firma Tesa AG, Hamburg) erstens zwischen Processus styloideus ulnae und dem Processus styloideus radii, zweitens über dem Epicondylus lateralis humeri und drittens über dem Tuberculum majus humeri fixiert. Der 4. Marker wurde am Boxsack befestigt (Abstand Boden zur Unterkante des Markers 136cm). Die Kabel der Ultraschallmarker wurden mit Pflaster (Fixomull® stretch, 10cmx10m; Firma BSN medical GmbH, Hamburg) am Arm so befestigt, dass sich die Marker bei der Bewegung nicht lösen und die Messung durch Verdeckung der Marker nicht behindern konnten.

Der Messaufnehmer wurde anhand je zweier definierter mit Klebeband fixierter Punkte auf dem Boden und auf dem Bodenstativ des Messaufnehmers stets in gleicher Entfernung zum Probanden rechts von ihm positioniert. Die Höhe (Boden bis Unterkante der Mikrofonfläche) des Mikrofons betrug 88cm und die Winkel des Messaufnehmerstativ betragen 40° (unteres Gelenk), 113° (oberes Gelenk) und 120° (Kugelgelenk).

Die Messaufnehmerfläche wurde mittels des Inclinometers (zebris Medical GmbH, Isny im Allgäu) so ausgerichtet, dass sie parallel zur Sagitalebene und orthogonal zur Transversal- und Frontalebene der Probanden stand.

Der Stuhl, auf dem die Probanden die Bewegung ausführten, wurde mit den beiden rechten Stuhlbeinen an einer definierten, auf dem Boden mit Klebeband fixierten, Linie aufgestellt (Abstand Linie-Mikrofonfläche 80 cm). Die Entfernung zum Boxsack wurde so bemessen, dass die Probanden aus der Ausgangsstellung den Boxsack durch die Boxbewegung erreichen konnten. Der Boxsack wurde in einer Höhe von 82cm (Boden-Unterkante Boxsack) befestigt. Die Befestigung erfolgte über die Aufhängungskette an einem Haken mit 18,5cm Länge (Unterkante Haken bis Decke). In den Haken war eine quaderförmige Querstrebe (21,4x4x1,5cm) eingearbeitet, die an der Außenkante (kurze Kantenlänge) mit 2 Haken versehen war.

An den 4 Befestigungsvorrichtungen der Aufhängungskette am Boxsack wurde jeweils ein Seil (Durchmesser 0,5cm) angebracht und an den Haken der Querstrebe straff befestigt.

Dadurch und durch die Fixierung des Drehwirbels der Aufhängungskette sollte die Rotation des Boxsacks während der Boxbewegung minimiert werden.

Die Ausgangsstellung des Arms der Probanden war am Oberkörper angelegt und 90° Flexion im Articulatio cubiti. Die Hand war dabei zu einer Faust geballt.

Die Probanden saßen und wurden gebeten, sich an der Rückenlehne des Stuhls anzulehnen, um zu gewährleisten, dass möglichst keine posturalen Ausgleichsbewegungen gemacht werden. Die Probanden wurden gebeten, aus der Ausgangsstellung 10-15 Schläge horizontal nach vorne in Richtung des Boxsack auszuführen.

Die Aufgabe der ersten Übung bestand darin, so schnell und kräftig wie möglich den Boxsack zu treffen. Bei dieser Bewegung wurde somit die Armextension durch den Boxsack gebremst. Die Schnelligkeit bezog sich nur auf den einzelnen Schlag. Die Probanden wurden gebeten zwischen den Schlägen eine Pause von ca. 2-3 Sekunden einzuhalten, um repetitive Bewegungen zu verhindern. Während der ganzen Übung stand der Untersucher hinter dem Boxsack (vom Probanden aus gesehen), um die Auslenkbewegung des Boxsacks abzubremsen. Somit wurde die Verletzungsgefahr verringert und die Probanden konnten sich komplett auf die Schlagbewegung konzentrieren. Der Anfang und das Ende der Bewegungsübung wurde vom Untersucher vorgegeben. Im Folgenden wird diese Bewegung als ballistische Boxbewegung bezeichnet.

Die zweite Übung bestand darin, die Schlagbewegungen auf den Boxsack auszuführen, allerdings die Bewegung so kurz wie möglich vor dem Boxsack abubrechen, ohne ihn zu berühren. Bei dieser Bewegung mussten die Probanden selbst den Arm abbremsen. Die Anweisungen an den Probanden waren analog zu der ersten Übung. Der Untersucher musste während dieser Übung nicht hinter dem Boxsack stehen, sondern darauf achten, dass die Probanden die Bewegung stets so nah und schnell wie möglich an den Boxsack ausführten. Im Folgenden wird diese Bewegung als kontrollierte Boxbewegung bezeichnet.

Während beider Übungen motivierte der Untersucher die Probanden immer wieder und sorgte dafür, dass die Probanden den Oberkörper an der Rückenlehne des Stuhls behielten, um unnötige Bewegungen der Marker zu vermeiden.

2.2.3.2 Station Tisch

Die Tischstation beinhaltete einen Tisch (70x70cm, Höhe 72cm), den auch bei der Boxstation benutzten Stuhl und die Ultraschall-Messeinheit (Mikrofon, 3 Marker; Zebris Medical GmbH, Isny im Allgäu).

Die 3 Ultraschallmarker und die Kabel der Ultraschallmarker wurden analog zur Boxstation am Arm befestigt, der 4. Marker fiel in diesem Versuchsteil weg.

Das Mikrofon wurde anhand je zweier definierter, mit Klebeband fixierter, Punkte auf dem Boden und auf dem Zebrisständer stets in gleicher Entfernung zum Probanden rechts von ihm

positioniert. Die Entfernung der Mikrofonfläche zur linken Seitenkante des Tisches (vom Probanden aus gesehen) beträgt 110cm, so dass die Marker im optimalen Messbereich (Abstand Mikrofon-Marker: 70-100cm) lagen. Die Höhe, die Lage zu den Ebenen (Sagital-, Transversal-, Frontalebene) der Mikrofonfläche und die Winkel der Gelenke des Zebrisständers wurden analog zur Boxstation eingestellt.

Der Tisch wurde an eine definierte Position aufgestellt, so dass der oben genannte Abstand zur Mikrofonfläche eingehalten wurde. Die Tischfläche wurde in der vorderen Hälfte mit Teppich (70x34cm) ausgepolstert, um eine möglichst angenehme Auflagefläche des Olecranon humeri des Probanden zu gewährleisten. Als Aufschlagfläche diente ein Quader aus Hartstyropor (31,5x18,5x5cm), auf den mit einem Kugelschreiber ein blaues Fadenkreuz (5x5cm) als Schlagziel aufgezeichnet wurde.

Die Probanden, die auf dem Stuhl saßen, wurden aufgefordert, das linke Tischbein (vom Probanden aus gesehen) zwischen die Beine zu nehmen. Die Ausgangsposition des Arms vor Versuchsbeginn war mit aufgesetztem Olecranon humeri und spitzen Winkel (30-45Grad) im Ellenbogengelenk.

Die Probanden wurden gebeten aus der Ausgangsposition 10-15 Schläge auf die Aufschlagfläche mit der Ulnarseite der Faust auszuführen, wobei der Ellenbogen auf der Tischplatte positioniert war. Die Probanden saßen und wurden an dieser Station ebenfalls gebeten, sich an der Rückenlehne des Stuhls anzulehnen, um zu gewährleisten, dass möglichst kleine posturale Ausgleichsbewegungen gemacht werden.

Die Probanden wurden angewiesen den Ellenbogen stets auf der Unterlage zu belassen und auf das Fadenkreuz (auf dem Hartstyropor aufgezeichnet) zu zielen.

Die erste Übung bestand darin, die Schlagbewegungen mit geschlossener Faust auszuführen, indem die Probanden den Arm in der *Articulatio cubiti* streckten und beugten. Es galt, so schnell und kräftig wie möglich die Unterlage zu treffen. Die Probanden sollten den Arm dann wieder in die Ausgangsposition zurückziehen. Zwischen den einzelnen Schlagbewegungen sollten die Probanden sich nach eigenem Ermessen Zeit nehmen (2-3 Sekunden) und dann die nächste Schlagbewegung ausführen. Der Untersucher gab, analog zur Boxstation, nur den Anfang und das Ende der Bewegungsserie vor. Im Folgenden wird diese Bewegung als ballistische Schlagbewegung bezeichnet.

Bei der zweiten Übung führten die Probanden die gleichen Schlagbewegungen durch, nur dass sie die Hartstyroporunterlage nicht berühren durften. Es wurde darauf geachtet, dass die Probanden die Schlagbewegung so schnell und dabei so nah wie möglich an der Unterlage beendeten. Die Probanden sollten dann den Arm wieder in die Ausgangsposition zurückbewegen. Im Folgenden wird diese Bewegung als kontrollierte Schlagbewegung bezeichnet.

2.3 Messtechnik, Software und Messeinstellungen

2.3.1 Messtechnik

Die ausgeführten Bewegungen wurden mit dem Messsystem CMS20S (zebris Medical GmbH, Isny im Allgäu) aufgenommen. Dieses System bestand aus dem Messaufnehmer MA-XX mit 3 Ultraschallmikrofonen, einem Grundgerät, 2 Markeradaptern für je 3 Marker, Ultraschall-Körperoberflächen-Marker und einem Bodenstativ als Halterung für den Messaufnehmer. Das Messsystem wurde konzipiert zur 3D-Echtzeit-Bewegungsanalyse. Gemessen wurde die Laufzeit der Ultraschallimpulse zwischen dem Sender (Ultraschallmarker am Arm der Probanden und am Boxsack) und den Mikrofonen des Messaufnehmers. Durch Triangulation werden die absoluten Raumdaten berechnet.

(Quelle: Messsystem zur 3D-Bewegungsanalyse CMS20S Technische Daten und Bedienungsanleitung; zebris Medical GmbH, Isny im Allgäu)

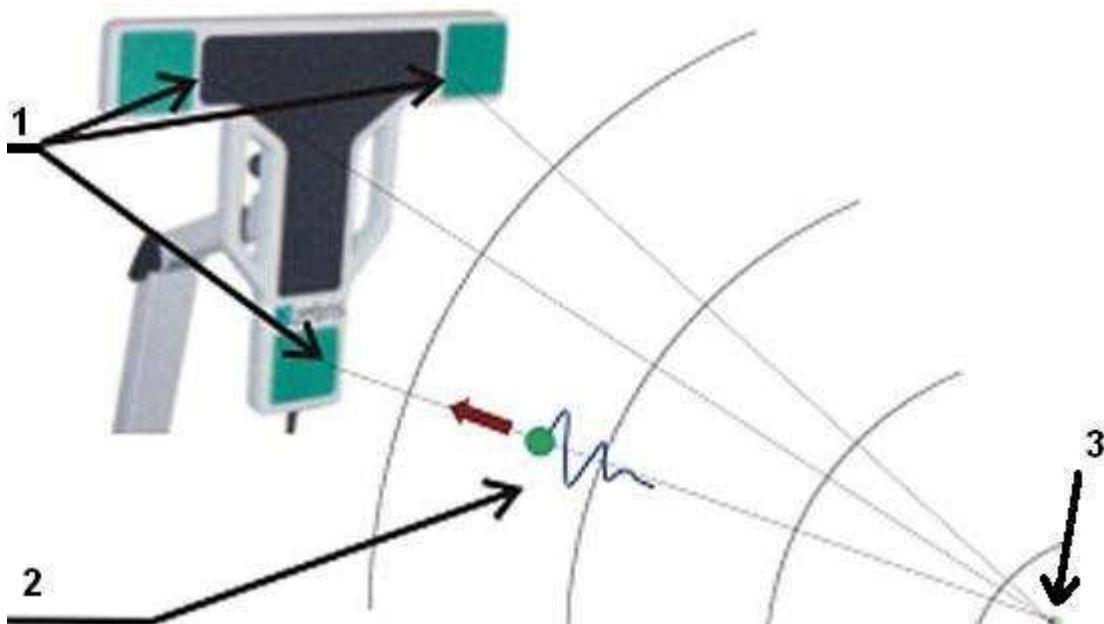


Abb.7: Messprinzip der Zebrismesseinheit: Ein Ultraschallmarker (3) sendet ein Ultraschallsignal (2) aus. Der Messaufnehmer nimmt das Signal auf. (Quelle: www.zebris.de, modifiziert)

2.3.1.1 Ultraschall-Körperoberflächen-Marker

Die Marker (10x8mm) sind aktive Ultraschallgeber, die in eine Kunststoffhülse fest vergossen sind und ihr Signal über eine Lochblende abgeben. Die Marker 1-3 (Armmarker, s. 2.2.3) wurden über den Markeradapter mit der blauen Buchse 1-3 und der Marker 4

(Boxsackmarker, s. 2.2.3) über den Markeradapter mit der roten Buchse 4-6 der Grundeinheit verbunden.

2.3.1.2 Messaufnehmer MA-XX

Im Messaufnehmer (360x320x30mm) sind in definierten Abstand drei Ultraschallmikrofone installiert. Der Messaufnehmer ist über ein Kugelgelenk mit dem Stativarm verbunden. Der optimale Messbereich liegt im Bereich von 0,7-1m (Entfernung zwischen Marker und Messaufnehmer). Der Messaufnehmer wurde mit dem Grundgerät über den grauen Analogkanal Sensor verbunden.

2.3.1.3 Das Grundgerät

Das Grundgerät (75x150x266mm) diente als Schnittstelle im Aufbau des Messsystems. Es verband die Marker und den Messaufnehmer mit dem Computer. Die Softwareeinstellung wurde so auf die Marker übertragen (z.B. Frequenz, Start/Stop) und die ausgesendeten Schallimpulse wurden über die Mikrofone des Messaufnehmers aufgenommen. Über das Grundgerät gelangten die Daten der Schalllaufzeiten zur Aufnahmesoftware. Das Grundgerät war mit dem Computer über ein USB-Kabel verbunden.

2.3.1.4 Computer

Der an dem Grundgerät angeschlossene Computer war ein Fujitsu Siemens Scenic. Mit seinen technischen Daten (Intel® Pentium® 2,80 GHz, Arbeitsspeicher 512 MB Ram, Betriebssystem Microsoft Windows XP Professional® Version 2002) erfüllte er die Rechneranforderung, die das Messsystem CMS20S benötigt. Auf dem Computer war das Datenverarbeitungsprogramm WinData 2.19.44 für Windows® (zebris Medical GmbH, Isny im Allgäu), das als Messdatenerfassung diente, installiert.

2.3.1.5 Datensicherung

Die Datensicherung erfolgte zum einen auf der Festplatte des oben genannten Computers (s. 2.3.1.4) und zum anderen auf CD-R-ROM (EMTEC Consumer Media GmbH, Ludwigshafen, 700MB, 80min).

2.3.2 Software

2.3.2.1 WinData

Das Programm der zebris Medical GmbH (Isny) erfasste und speicherte die Daten der Ultraschallmessung der Bewegung (Ultraschallmarker > Messaufnehmer > Grundgerät > Computer > WinData).

In dem Programm war es möglich, unter verschiedenen Datenfiles verschiedene Projekte zu bearbeiten. Jeder Datenfile konnte eigene Einstellungen besitzen. Die Softwareeinstellungen dieses Projekt waren bei jedem Versuch gleich und nur die Stationen Tisch und Boxsack unterschieden sich. Da in an der Boxstation 4 Ultraschallmarker verwendet wurde, betrug die Abtastrate 75 Herz, wohingegen sie an der Tischstation mit 3 Markern 100 Herz betrug.

2.3.2.2 Matlab

Matlab wurde von Cleve Moler und Jack Little entwickelt und dient zur Bearbeitung mathematischer Fragestellungen und Matrizen, wobei die Ergebnisse graphisch dargestellt werden können. In dieser Arbeit wurde die Version 7.1.0 verwendet.

Die von WinData erfassten Daten wurden in Matlab ausgewertet und graphisch dargestellt

2.4 Matlab-Auswertung

Die von der Zebrismesseinheit erhobenen Werte der Koordinaten (x, y, z) der Ultraschallmarker wurden in WinData als BinDateien gespeichert. Aus diesen Werten wurde in Matlab graphisch die Änderung des Ellenbogenwinkels gegen die Zeit dargestellt (Abb. 8 und 9). Diese Kurven wurden mit einem Polynom 7.Ordnung gefittet und danach die Geschwindigkeit mathematisch durch Differenzieren des Polynoms berechnet. Diese wurde dann graphisch gegen die Zeit dargestellt (Abb. 8 und 9).

Die Parameter, die für die einzelnen Bewegungen berechnet wurden, waren die Maximalgeschwindigkeit (Einheit: Grad/s) und die Dauer (Einheit: ms) der durchgeführten Schläge. Die Dauer eines Schlages war die Zeitspanne, während der die Winkelgeschwindigkeit über 100 Grad/s war (Abb. 8 und 9). Die durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit bzw. die mittlere Dauer der Schläge während eines Versuches (10-20 Schläge) ließ sich dann als Mittelwert aus den Einzelwerten berechnen.

2.5 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden anhand des mixed linear model (gemischt lineares Modell), welches eine Erweiterung der linearen Regressionsanalyse ist, statistisch ausgewertet. Die abhängigen Variablen waren die Maximalgeschwindigkeit (V_{max}) und in der zweiten Analyse die Dauer der Bewegung. Es wurden zudem Paargruppierungen gebildet: Zum einen die PP (Gruppe A), d.h. die MP-MED und MP-DBS im ON- und OFF-Zustand, zum anderen die Kontrollgruppe und die PP im OFF-Zustand (Gruppe B) und zuletzt die Kontrollgruppe und die PP im ON-Zustand (Gruppe C). In diesen Gruppen wurden der Einfluss der unabhängig Variablen Medikation und Bewegungsform (ballistisch vs. kontrolliert) auf die jeweils abhängige Variable ausgewertet: die Maximalgeschwindigkeit der Bewegung in der ersten

Analyse bzw. die Dauer der Bewegungen in der zweiten Analyse. Diese statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SAS®.

Der Vergleich der Maximalgeschwindigkeit der Bewegungen in den nach Schweregrad der Erkrankung unterteilten PP erfolgte mit einem Allgemeinen Linearen Modell mit dem Statistikprogramm SPSS®. Unabhängige Variablen waren die Medikation und Bewegungsform. Alle Post-hoc-Tests wurden mit Hilfe der Bonferroni Korrektur durchgeführt. Die statistische Analyse der Charakteristika der Probanden (z.B. Alter, Medikation) wurde mit SPSS® (Version 17.0) durchgeführt. Der jeweilige Test ist an der entsprechenden Stelle angegeben. Als Signifikanzniveau wurde das allgemein übliche $\alpha = 5\%$ gewählt; die α -Werte wurden bei den Post-hoc-Tests angepasst, d.h. zum Beispiel ein angepasstes $\alpha=1,25\%$ bedeutet, dass $p<0,0125$ als signifikant gewertet werden. Diese Auswertung erfolgte gemäß der Beratung durch Dr. med. Alexander Crispin vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

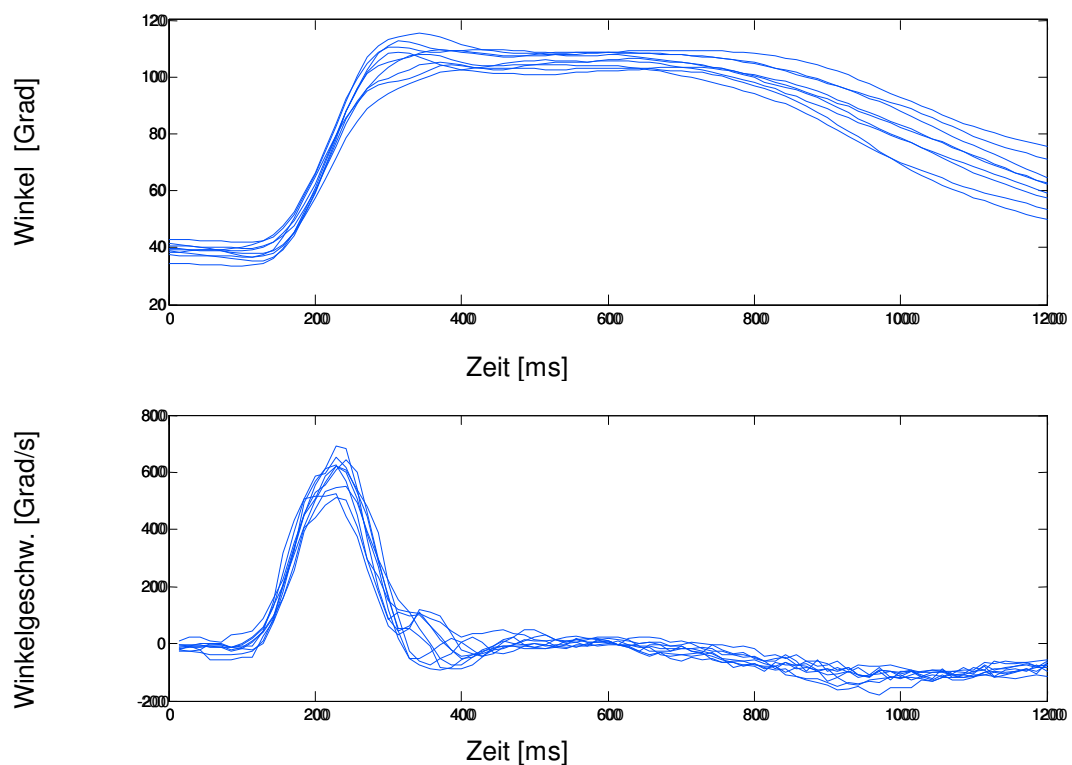


Abb.8: Winkeländerung des Ellenbogengelenkes während 9 Boxbewegungen und entsprechende Winkelgeschwindigkeit an der Station Boxsack von Probanden MP-DBS 4 im ON-Zustand während der kontrollierten Bewegung

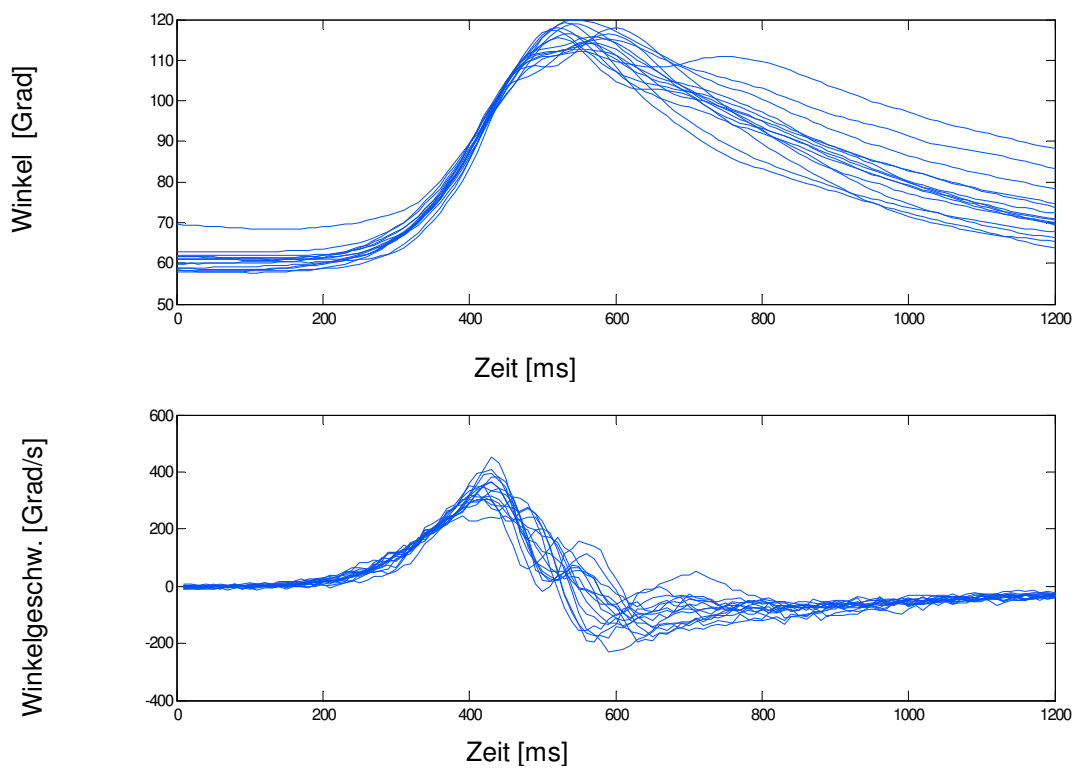


Abb.9: Winkeländerung und Winkelgeschwindigkeit an der Station Boxsack von Probanden MP-MED 4 im OFF-Zustand während der kontrollierten Bewegung.

3. Ergebnisse

3.1 Probanden und klinische Parameter

Es wurde bei 54 Probanden die Maximalgeschwindigkeit und die Dauer während zweier unterschiedlicher Bewegungen untersucht. Die erste Bewegung war eine Boxbewegung gegen einen handelsüblichen Boxsack, die zweite eine Schlagbewegung auf einen gepolsterten Tisch. Beide Bewegungen wurden unter zwei Bedingungen untersucht: zum einen als kontrollierte (aktives Abbremsen durch die Versuchsperson) und zum anderen als ballistische Bewegung (Bremsvorgang durch Auftreffen auf das Schlagziel). Die Probanden wiesen in allen 3 Gruppen ein ähnliches Alter auf (siehe Tabelle 1 und 2) und es zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,202$; $df=2$; Monte Carlo Signifikanz: $p=0,205$).

Gruppe		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MP-MED	Alter in Jahren	44	81	65,83	8,43
	Erkrankungsdauer in Jahren	3	22	8,87	6,14
	UPDRS-Wert im ON-Zustand ⁺	5	76	37,30	16,55
	UPDRS-Wert im OFF-Zustand ⁺	0	53	26,48	14,00
	Hoehn&Yahr Wert	1,0	3,0	2,06 2,0*	0,65
MP-DBS	Alter in Jahren	51	71	61,31	7,11
	Erkrankungsdauer in Jahren	10	22	16,46	3,99
	UPDRS-Wert im ON-Zustand ⁺	14	56	34,36	14,26
	UPDRS-Wert im OFF-Zustand ⁺	11	40	23,08	10,19
	Hoehn&Yahr Wert	2,0	3,5	2,65 2,75*	0,47

Tab. 1: Charakteristika und klinische Parameter der Patientengruppen (*Median der Hoehn&Yahr Werte; ⁺Nur die erreichte Punktezahl in der „motorischen Untersuchung“ (Teil 3)).

Kontrollgruppe	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter in Jahren	56	86	67,20	9,84

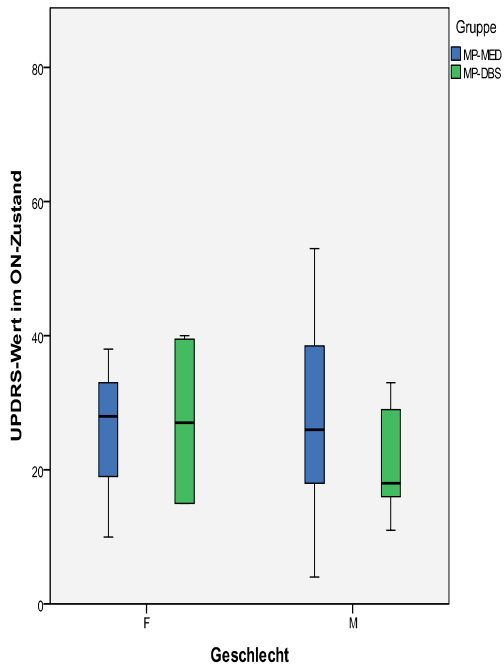
Tab. 2: Alter der Kontrollgruppe.

Jedoch unterschieden sich die Gruppen in der Geschlechtsverteilung, so dass sich in der Kontrollgruppe mehr Frauen als Männer (12:5) befanden. In der MP-MED und MP-DBS verhielt es sich umgekehrt (3:21 bzw. 4:9). In der MP-MED und Kontrollgruppe unterschieden sich die Geschlechter abgesehen vom Alter geringfügig. In der MP-DBS wiesen die Probanden fast identische klinische Parameter auf (siehe Tabelle 1 und 2, Abbildung 10, Anhang Tabelle 13-18). Vergleicht man die UPDRS-Werte der Männer und Frauen der MP-MED und MP-DBS im ON- und OFF-Zustand zeigt sich keine signifikante Interaktion $UPDRS * Geschlecht (F(1,1)=0,269; p=0,66)$.

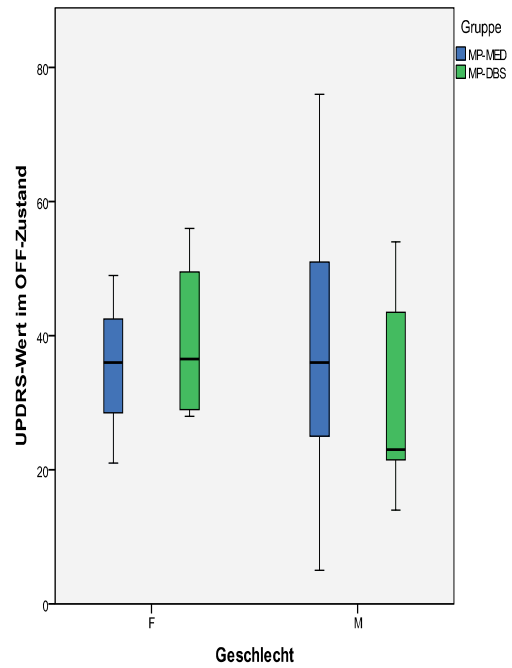
Die Dauer der Erkrankung zeigte zwischen MP-MED und MP-DBS einen signifikanten Unterschied auf (siehe Tabelle 1). Die MP-MED gaben durchschnittlich eine Dauer von 8,87 Jahren an, wohingegen die MP-DBS 16,46 Jahre angaben. (Mann Withney Test: $p < 0,0001$; $Z = -3,351$; Monte Carlo Signifikanz: $p < 0,0001$)

Alle Probanden der MP-MED und MP-DBS Gruppe wurden vor und nach der Medikamenteneinnahme bzw. vor und nach der Aktivierung der DBS anhand des UPDRS-Fragebogens klinisch untersucht. Die Werte des motorischen Teils (Teil 3) wurden addiert und die Gruppen und Konditionen miteinander verglichen (siehe Tabelle 1). Die UPDRS-Werte beider Gruppen unterschieden sich weder in der OFF- noch in der ON-Phase signifikant (OFF-Zustand: Mann Withney Test: $p = 0,359$; $Z = -0,387$; Monte Carlo Signifikanz: $p = 0,353$; ON-Zustand: Mann Withney Test: $p = 0,151$; $Z = -1,509$; Monte Carlo Signifikanz: $p = 0,353$). Jedoch verbesserten sich beide Gruppen signifikant von der OFF- zur ON-Phase (MP-MED: Friedmann Test: $p < 0,0001$; $df = 1$; Monte Carlo Signifikanz: $p < 0,0001$; MP-DBS: Friedmann Test: $p = 0,001$; $df = 1$; Monte Carlo Signifikanz: $p < 0,0001$). Dies bestätigt die Effektivität der Therapie und dass die Probanden sich während des ersten Teils des Experiments im OFF- und nach der Therapie zum zweiten Teil des Experimentes im ON-Zustand befanden (siehe Abbildung 10).

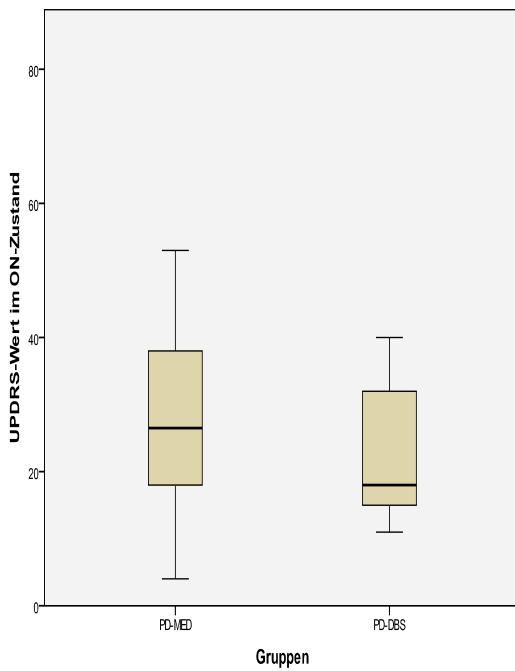
Die medikamentöse Therapie in Form der L-Dopa Gesamtdosis (siehe Tabelle 3 und Anhang Tabelle 11 und 12) der Gruppen 1 und 2 unterschieden sich (693,42mg vs. 532,19mg), jedoch zeigte sich im Mann-Withney Test keine statistische Signifikanz ($p = 0,0845$; $Z = -1,4$; Monte Carlo Signifikanz $p = 0,087$). Die L-Dopa Gesamtdosis ließ sich durch die Addition der L-Dopa Dosis und der L-Dopa Äquivalenzdosis der Dopaminagonisten errechnen. Als Umrechnungsfaktoren für die Äquivalenzdosen wurden die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie herangezogen. Von den angegebenen Bereichen wurde der Mittelwert gebildet und als Faktor verwendet (siehe Tabelle 4).



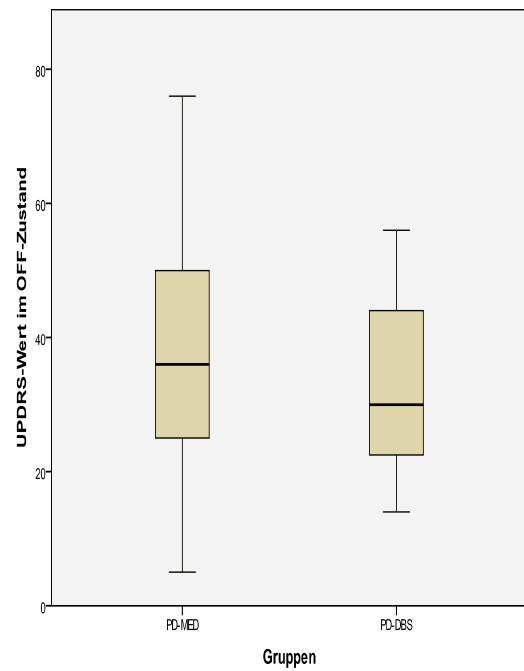
1



2



3



4

Abb.10: 1.: UPDRS-Wert im ON-Zustand MP-MED und MP-DBS aufgeteilt nach Geschlecht.
2.: UPDRS-Wert im OFF-Zustand MP-MED und MP-DBS aufgeteilt nach Geschlecht.
3.: UPDRS-Wert im ON-Zustand aufgeteilt nach Gruppen.
4.: UPDRS-Wert im OFF-Zustand aufgeteilt nach Gruppen.
(UPDRS-Werte beziehen sich der motorischen Untersuchung (Teil3))

	MP-MED	MP-DBS	Signifikanz
Levodopa-Gesamtdosis [mg]	693,42 +/- 359,38; 123,53 - 1379,41	532,19 +/- 264,67; 250,00 - 1197,06	p=0,087

Tab. 3: Levodopa-Gesamtdosis aus der Äquivalenzdosis berechnet. Die angegebenen Werte sind die Mittelwerte, Standardabweichung und Spannweite. Die Signifikanz wurde nach Mann-Withney berechnet.

Äquivalenzdosen (entspricht 100mg L-Dopa); Quelle:DGN-Leitlinien 01/97, letzte Überarbeitung 10/08)⁷³		
Medikament	Literaturwerte	verwendete Umrechnungswerte
Apomorphin sc.	3-5mg	4mg
Bromocriptin	10-15mg	12,5mg
Cabergolin	1,5-2mg	1,75mg
α -Dihydroergocriptin	20-40mg	30mg
Lisurid	1mg	1mg
Pergolid	1mg	1mg
Pramipexol	0,7-1mg	0,85mg
Ropimirol	3-5mg	4mg
Piripetil	60-90mg	75mg

Tab. 4: Äquivalenzdosen zur Berechnung der Levodopa-Gesamtdosis

3.2 Ausgewertete Daten

Es wurden 54 Probanden untersucht, von welchen ein Proband der Kontrollgruppe aufgrund technisch mangelhafter Datenqualität aussortiert wurde. Die Daten wurden innerhalb und zwischen den Gruppen verglichen. Als abhängige Variablen wurden die durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit (Einheit: Grad/s) und die Dauer (Einheit: ms) der Bewegung ausgewertet. Die gewonnenen Daten wurden den Stationen (Boxsack bzw. Tisch) zugeordnet

und diese Daten zur Auswertung dann in drei statistisch zu vergleichende Paargruppierungen unterteilt: Zum einen die PP (Gruppe A), d.h. die MP-MED und MP-DBS im ON- und OFF-Zustand, zum anderen die Kontrollgruppe und die PP im OFF-Zustand (Gruppe B) und zuletzt die Kontrollgruppe und die PP im ON-Zustand (Gruppe C). Aufgrund mangelnder Datenqualität mussten bei wenigen Probanden gemessene Bewegungsserien (z.B. ballistische Schlagbewegung im ON-Zustand an der Station Tisch) verworfen werden (siehe Tabelle 5). Zusätzlich wurden bei den MP-MED und MP-DBS Untergruppen gebildet, die sich nach der Schwere der Erkrankung richtete. Es wurden zum einen die UPDRS-Werte herangezogen, wobei Probanden mit Werten größer als 35 (ungefährer Mittelwert aller Patienten) im OFF-Zustand als schwerer betroffen galten. Zum anderen wurden die Probanden nach dem Hoehn&Yahr Wert eingeteilt, wobei Werte kleiner 2 (ungefährer Mittelwert aller Patienten) als „leichter betroffen“ und diejenigen mit größeren Werten als „schwerer betroffen“ galten.

	Boxsack			Tisch		
	A	B	C	A	B	C
Messungen	148	108	108	148	108	108
verwertet	135	100	96	142	103	103
verworfen	13	8	12	6	5	5

Tab. 5: Anzahl der gemessenen und diejenigen die verwertet bzw. verworfen wurden. Die Buchstaben A-C beziehen sich auf die Gruppen im Text.

3.3 Maximalgeschwindigkeit

3.3.1 Station Boxsack

3.3.1.1 Gruppen im Vergleich

Vergleicht man die Maximalgeschwindigkeiten der PP in allen Bewegungsformen und Konditionen, zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den MP-MED und MP-DBS ($F(1,96)=0,14$; $p=0,71$). Die Kontrollgruppe (Gruppe 3) erzielte bei allen Bewegungsformen eine höhere Maximalgeschwindigkeit als die MP-MED und MP-DBS (siehe Tabelle 6 und Abbildung 11). Der Gruppenunterschied erwies sich zwischen der Kontrollgruppe und den PP im ON-Zustand als statistisch nicht signifikant ($F(2,113)=0,60$;

p=0,55). Im OFF-Zustand erwies sich der Unterschied jedoch als statistisch signifikant ($F(2,118) = 3,22$; $p=0,04$); im Post-hoc-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den PP und der Kontrollgruppe sowohl in der ballistischen als auch in der kontrollierten Bewegung ($p=0,017$ bzw. $p=0,003$; angepasstes $\alpha=2,5\%$).

	Ballistische Bewegung	Kontrollierte Bewegung	Ratio Ball/Kont
Kontrollgruppe	565,35 ±93,35	535,21 ±120,14	1,06
MP- MED OFF	488,90 ±131,64	403,84 ±175,99	1,21
MP- MED ON	531,35 ±139,11	478,68 ±181,51	1,11
MP- DBS OFF	447,82 ±175,18	343,57 ±212,69	1,30
MP- DBS ON	526,81 ±144,13	434,27 ±155,82	1,21
Ratio ON/OFF MP- MED	1,08	1,19	-
Ratio ON/OFF MP- DBS	1,18	1,27	-

Tab. 6: Maximalgeschwindigkeiten der Boxbewegung; die Werte sind Mittelwerte und Standardabweichung, die Ratio ist der Quotient aus den Werten der ballistischen und kontrollierten Bewegung (rechte Spalte) bzw. dem ON- und OFF-Zustand (unterste zwei Zeilen).

3.3.1.2 Bewegungsformen im Vergleich

Alle drei Gruppen hatten bei der ballistischen Bewegung eine höhere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit als bei der kontrollierten Bewegung (siehe Tabelle 6 und Abbildung 12). Es zeigte sich ein signifikanter Effekt der Bewegungsform bei den MP-MED und MP-DBS ($F(1,96)=30,87$; $p<0,0001$), nicht jedoch bei den Kontrollpersonen. Im Post-hoc-Test erwies sich der Unterschied im OFF- und ON-Zustand als signifikant ($p<0,0001$ bzw. $p=0,018$; angepasstes $\alpha=2,5\%$). Die mittlere Veränderung der Maximalgeschwindigkeit erwies sich im OFF-Zustand (Ratio ballistisch/kontrolliert 1,21 bzw. 1,30) der MP-MED und MP-DBS ausgeprägter als im ON-Zustand (Ratio 1,11 bzw. 1,21), wobei bei den MP-DBS eine größere Zunahme gemessen wurde.

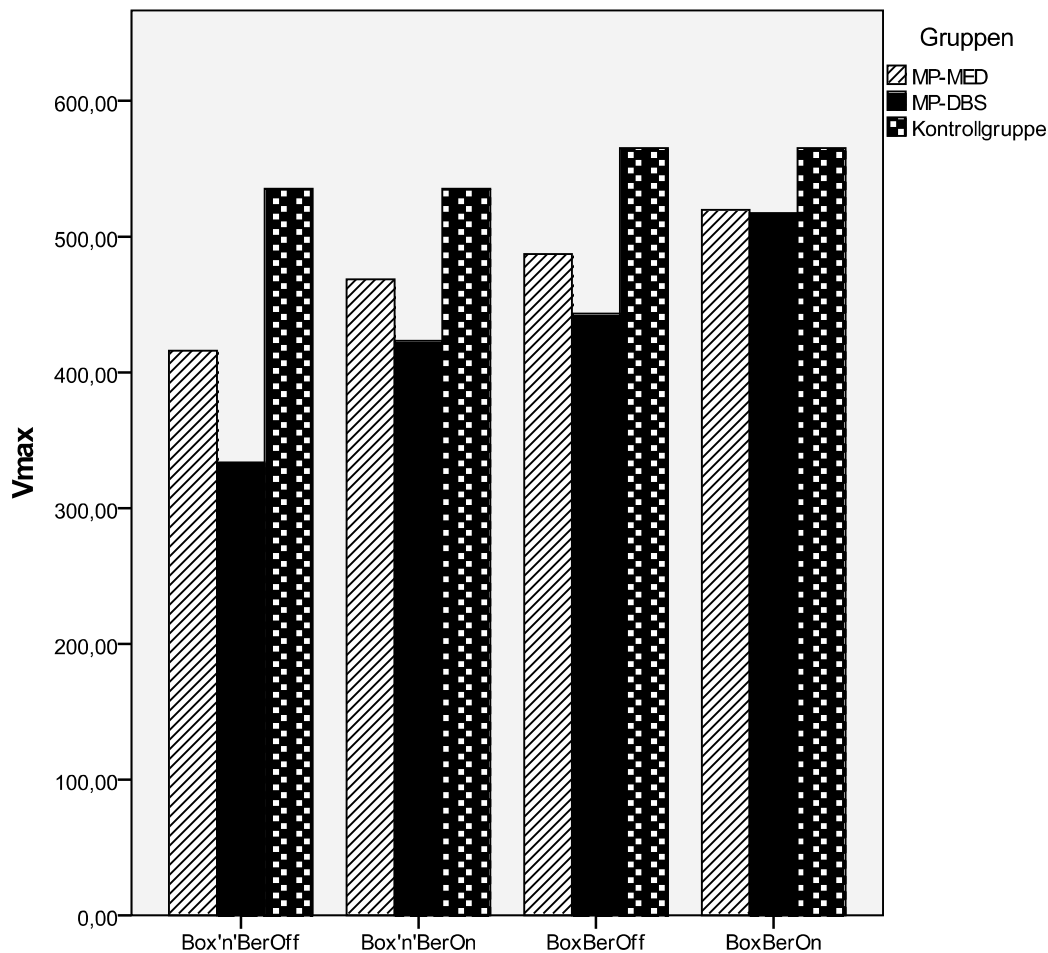


Abb.11: Maximalgeschwindigkeit der ballistischen (BoxBerOff, BoxBerOn) und kontrollierten (Box`n`BerOff, Box`n`BerOn) Bewegung im OFF- und ON-Zustand unterteilt nach Gruppen.

In der Auswertungsgruppe der PP im OFF-Zustand und der Kontrollgruppe (Gruppe B) ergab sich ein signifikanter Effekt für die Bewegungsform ($F(1,118)=18,33$; $p<0,0001$). Im Post-hoc-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Kontrollgruppe ($p=0,32$; angepasstes $\alpha=2,5\%$) und bei den PP die oben bereits aufgeführte Signifikanz. In der Auswertungsgruppe der PP im ON-Zustand und der Kontrollgruppe (Gruppe C) ergab sich ebenfalls ein signifikanter Effekt für die Bewegungsform ($F(1,115)=21,13$; $p=0,0001$). Im Post-hoc-Test ergaben sich für die Kontrollgruppe und die PP die oben bereits aufgeführten Signifikanzen. Die Veränderung in der Kontrollgruppe zwischen der ballistischen und kontrollierten Bewegung war nur schwach ausgeprägt (Ratio 1,06). Es ergab sich keine signifikante Gruppen*Bewegungsform Interaktion (Gruppe B: $F(2,118)=1,08$; $p=0,34$, Gruppe C: $F(2,113)=1,08$; $p=0,34$).

3.3.1.3 Bewegungen im ON- und OFF-Zustand

Die MP-MED und MP-DBS führten die jeweils korrespondierenden Boxbewegungen im ON-Zustand mit einer höheren Maximalgeschwindigkeit aus als im OFF-Zustand (siehe Tabelle 6). Es zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Medikation bzw. Stimulation ($F(1,96)=17,50$; $p<0,0001$). Im Post-hoc-Test erwies sich der Unterschied zwischen der ballistischen und der kontrollierten Bewegung als signifikant (beide $p=0,002$; angepasstes $\alpha=2,5\%$). Die niedrigste durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit erreichten beide Gruppen (MP-MED, MP-DBS) während der kontrollierten Bewegung im OFF-Zustand (403,84 bzw. 343,57). Die Verbesserungen vom OFF-Zustand zum ON-Zustand erwies sich in der Bedingung der kontrollierten Bewegung als ausgeprägter (Ratio: 1,19 bzw. 1,27) als in der Bedingung der ballistischen Bedingung (Ratio: 1,08 bzw. 1,18); es zeigte sich jedoch keine signifikante Bewegungsform*Medikation Interaktion ($F(1,96)=0,50$; $p=0,48$).

3.3.2 Station Tisch

3.3.2.1 Gruppen im Vergleich

Die MP-MED führte alle Schlagbewegungen schneller aus als die MP-DBS, eine Ausnahme war die ballistische Bewegung im ON-Zustand. Vergleicht man den Durchschnitt der Maximalgeschwindigkeit aller Bewegungsformen und Konditionen zusammen, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den MP-MED und MP-DBS ($F(1,102)=0,08$; $p=0,77$). Im OFF-Zustand waren die Patienten, wie zu erwarten, langsamer als die Kontrollgruppe. Bei der kontrollierten Bewegung jedoch erreichten die Patienten im ON-Zustand eine nahezu gleich hohe Maximalgeschwindigkeit wie die Kontrollgruppe. In der ballistischen Bewegung im ON-Zustand wiesen die MP-MED und MP-DBS sogar eine höhere Maximalgeschwindigkeit auf, wobei die MP-DBS die höchste erzielte (siehe Tabelle 7 und Abbildung 12). Alle Unterschiede zeigten keine statistische Signifikanz (OFF-Zustand: $F(2,115)=0,09$; $p=0,91$; ON-Zustand: $F(2,120)=2,11$; $p=0,13$).

3.3.2.2 Bewegungsformen im Vergleich

Alle drei Gruppen erzielten bei der ballistischen Schlagbewegung eine höhere Maximalgeschwindigkeit als bei der kontrollierten Bewegung (siehe Tabelle 7 und Abbildung 12). Es zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Bewegungsform bei den MP-MED und MP-DBS ($F(1,102)=57,32$; $p<0,0001$), nicht jedoch bei den Kontrollpersonen. Im Post-hoc-Test erwies sich der Unterschied im OFF- und ON-Zustand als signifikant (beide: $p<0,0001$; angepasstes $\alpha=2,5\%$). In der Auswertungsgruppe der PP im OFF-Zustand und der Kontrollgruppe (Gruppe B) ergab sich ein signifikanter Effekt für die Bewegungsform ($F(1,120)=21,39$; $p<0,0001$). Im Post-hoc-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der

Kontrollgruppe ($p=0,18$; angepasstes $\alpha=2,5\%$) und bei den PP die oben bereits aufgeführte Signifikanz.

	Ballistische Bewegung	Kontrollierte Bewegung	Ratio Ball/Kont
Kontrollgruppe	541,96 ±75,66	504,23 ±120,16	1,07
MP- MED OFF	539,14 ±103,34	463,36 ±140,97	1,16
MP- MED ON	564,77 ±101,45	499,90 ±149,27	1,13
MP- DBS OFF	508,46 ±128,35	436,35 ±155,27	1,17
MP- DBS ON	593,21 ±108,96	495,82 ±104,96	1,2
Ratio ON/OFF MP- MED	1,04	1,07	-
Ratio ON/OFF MP - DBS	1,17	1,14	-

Tab. 7: Maximalgeschwindigkeit Station Tisch; die Werte sind Mittelwerte und Standardabweichung, die Ratio ist der Quotient aus der ballistischen und kontrollierten Bewegung (rechte Spalte) bzw. ON- und OFF-Zustand (untere zwei Zeilen).

In der Auswertungsgruppe der PP im ON-Zustand und der Kontrollgruppe (Gruppe C) ergab sich ebenfalls ein signifikanter Effekt für die Bewegungsform ($F(1,115)=18,53$; $p<0,0001$). Im Post-hoc-Test ergaben sich für die Kontrollgruppe und die PP die oben bereits aufgeführten Signifikanzen. Die Verbesserung der Maximalgeschwindigkeit verhielt sich in der MP-MED analog zu der Boxbewegung (OFF-Zustand > ON-Zustand; Ratio 1,16 bzw. 1,13). Jedoch war in der MP-DBS im Gegensatz zur Boxbewegung die Veränderung im ON-Zustand größer als im OFF-Zustand (Ratio 1,17 bzw. 1,20). Die Veränderung (Ratio 1,07) zwischen der ballistischen und kontrollierten Bewegung war bei der Kontrollgruppe geringer ausgeprägt. Es ergab sich keine signifikante Gruppen*Bewegungsform Interaktion (Gruppe B: $F(2,120)=0,92$; $p=0,40$; Gruppe C: $F(2,115)=0,94$; $p=0,39$).

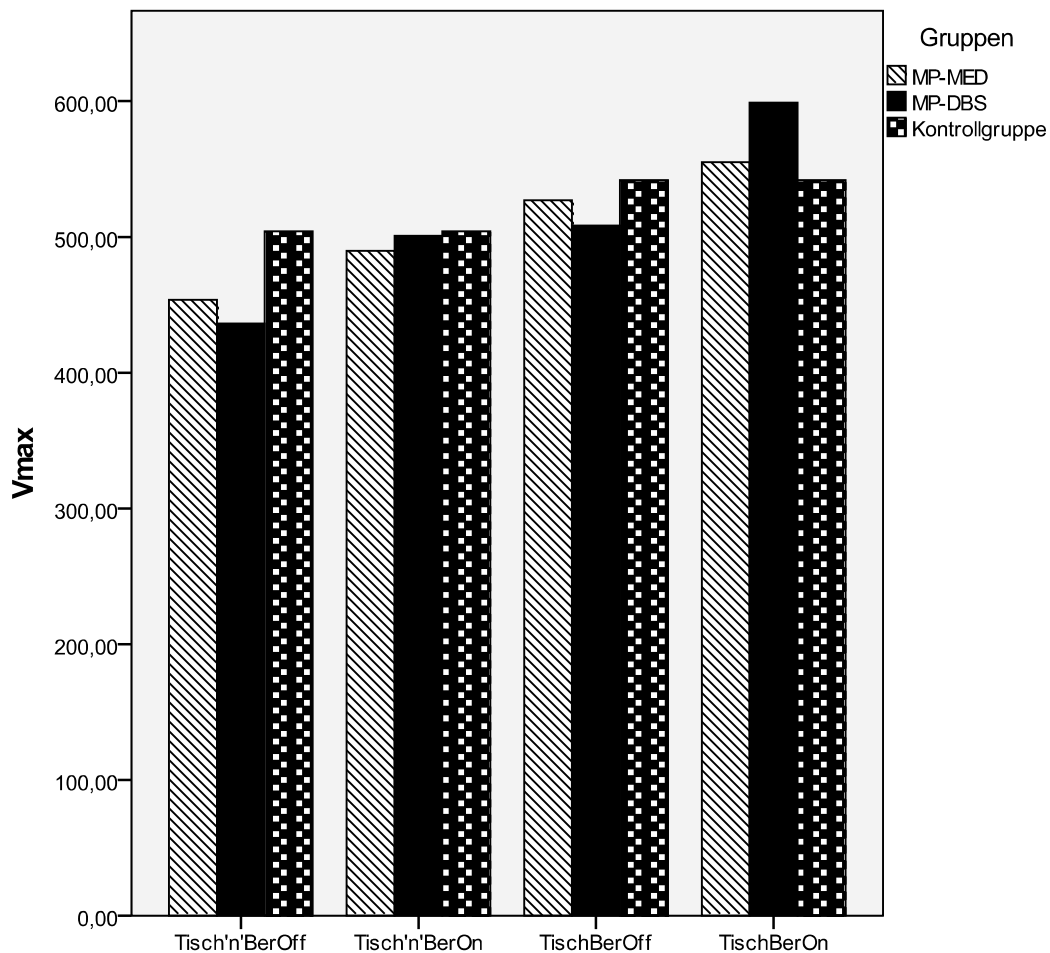


Abb.12: Maximalgeschwindigkeit der ballistischen (TischBerOff, TischBerOn) und kontrollierten (Tisch´n`BerOff, Tisch`n`BerOn) Bewegung im OFF- und ON-Zustand unterteilt nach Gruppen.

3.3.2.3 Bewegungen im ON- und OFF-Zustand

Die MP-MED und MP-DBS führten die jeweils korrespondierende Bewegungen im ON-Zustand mit einer höheren Maximalgeschwindigkeit aus als im OFF-Zustand. Es zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Therapie ($F(1,102)=29,09$; $p<0,0001$). Im Post-hoc-Test erwies sich der Unterschied zwischen der ballistischen und der kontrollierten Bewegung als signifikant ($p=0,003$ bzw. $p=0,004$; angepasstes $\alpha=2,5\%$). Die niedrigste durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit erreichten beide Gruppen während der kontrollierten Bewegung im OFF-Zustand (463,36 bzw. 436,35). Die Verbesserungen vom OFF-Zustand zum ON-Zustand erwies sich in der MP-MED in der Bedingung der kontrollierten Bewegung als ausgeprägter (Ratio: 1,07) als in der Bedingung der ballistischen Bedingung (Ratio: 1,04). In der MP-DBS verhielt es sich umgekehrt (1,14 gegenüber 1,17); es zeigte sich keine signifikante Bewegungsform* Medikation Interaktion ($F(1,102)=0,11$; $p=0,74$).

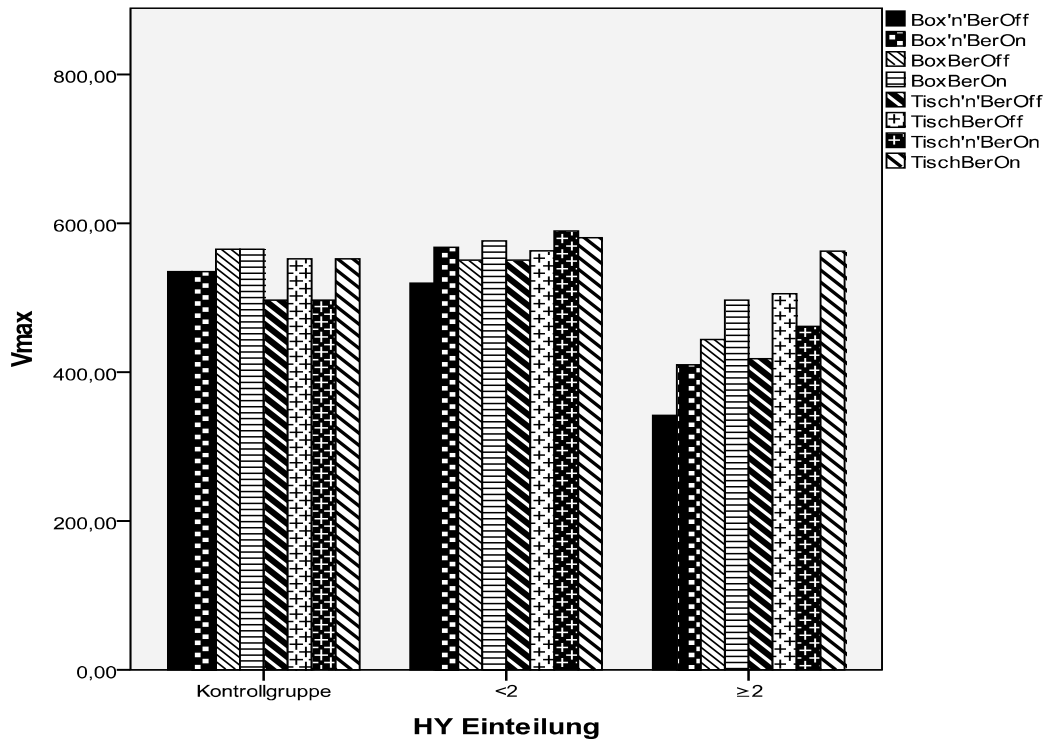
3.3.3 Schwerer betroffene und leichter betroffene Probanden im Vergleich

Unterteilt man die PP nach dem Hoehn&Yahr Wert in Subgruppen, erzielten die schwerer betroffenen PP stets eine niedrigere Maximalgeschwindigkeit. Der Unterschied war am markantesten im OFF-Zustand und v.a. bei der kontrollierten Bewegung. Dagegen wiesen beide Untergruppen bei der ballistischen Bewegung im ON-Zustand eine sehr ähnliche Maximalgeschwindigkeit auf. (siehe Tabelle 8 und Abbildung 13).

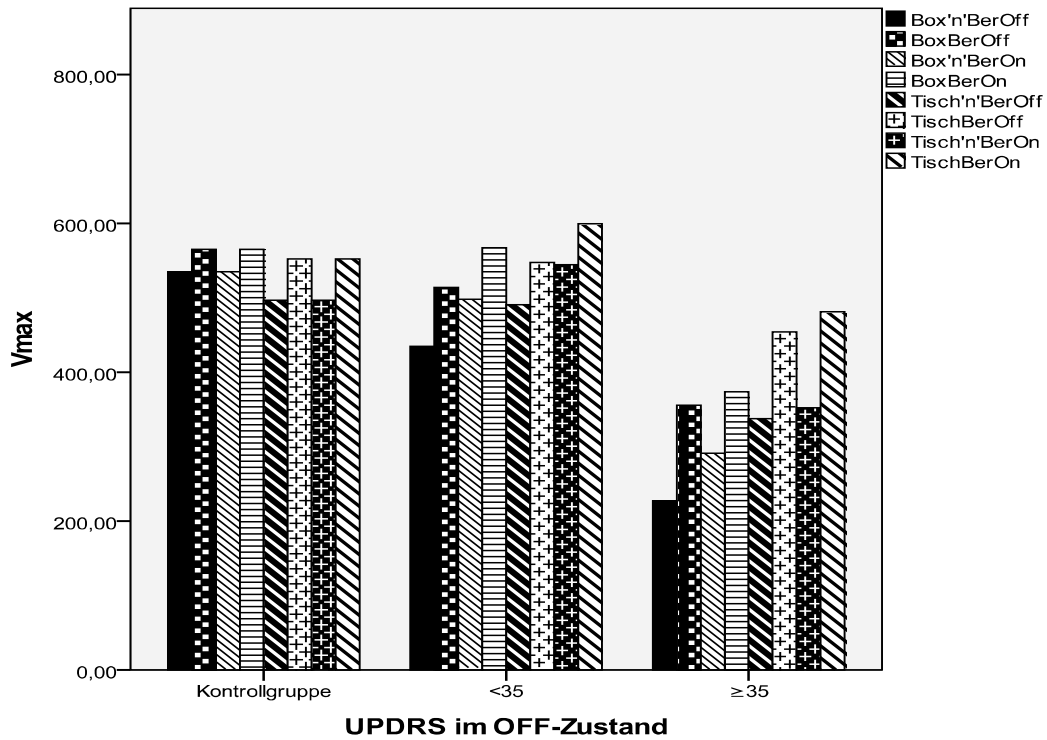
Es zeigte sich in der Gruppe der leichter betroffenen PP nur ein signifikanter Effekt für den Faktor Medikation ($F(1,7)=8,110$; $p=0,025$). Im Post-hoc-Test erwies sich der Unterschied bei der Boxbewegung als signifikant (ball: $p<0,0001$; kontr: $p=0,010$; angepasstes $\alpha=1,25\%$), der Unterschied an der Station Tisch erwies sich als nicht signifikant. Der Faktor Bewegungsform zeigte keinen signifikanten Effekt.

In der schwerer betroffenen Gruppe zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Medikation und die Bewegungsform ($F(1,20)=11,301$; $p=0,003$ bzw. $F(1,20)=29,106$; $p<0,0001$). Im Post-hoc-Test für den Faktor Medikation erwies sich der Unterschied bei den ballistischen Bewegungen als signifikant (Boxsack und Tisch: $p<0,0001$; angepasstes $\alpha=1,25\%$). Im Post-hoc-Test für den Faktor Bewegungsform erwies sich der Unterschied bei allen Bewegungen außer der Boxbewegung im ON-Zustand als statistisch signifikant (alle: $p<0,0001$; angepasstes $\alpha=1,25\%$)

Unterteilt man die PP nach dem UPDRS-Score (nur motorischer Teil) im OFF-Zustand zeigt sich, dass PP, die durch die Erkrankung weniger beeinträchtigt sind (UPDRS-Score im OFF-Zustand <35), annähernd gleiche und bei weniger komplexen Bewegungen im ON-Zustand sogar höhere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeiten als die Kontrollgruppe erreichten. Die schwerer betroffenen Patienten (UPDRS-Werte im OFF-Zustand ≥ 35) erreichten stets eine deutlich geringere Maximalgeschwindigkeit. Die Art der Bewegung (ballistisch oder kontrolliert) schien einen größeren Einfluss auf die Maximalgeschwindigkeit zu haben als die Medikation (siehe Tabelle 9 und Abbildung 13).



1



2

Abb.13: Durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit der Parkinsonpatienten in Bezug auf:

1. die Hoehn&Yahr (HY) Werten
2. die Werte des UPDRS (Teil 3) im OFF-Zustand.

Es zeigte sich in der Gruppe der leichter betroffenen PP ein signifikanter Effekt für den Faktor Medikation ($F(1,13)=8,544$; $p=0,012$). Für den Faktor Bewegungsform ergab sich keine Signifikanz ($p=0,1$). Im Post-hoc-Test für den Faktor Medikation erwies sich der Unterschied in allen Boxbewegungen als signifikant (Boxsack: ball: $p=0,007$; kontr: $p=0,004$; Tisch: ball: $p=0,063$; kontr: $p=0,018$; angepasstes $\alpha=1,25\%$). In der Gruppe der schwerer betroffenen PP zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Faktoren Bewegungsform und Medikation ($F(1,20)=11,955$; $p<0,0001$ bzw. $F(1,14)=7,281$; $p=0,017$). Im Post-hoc-Test für den Faktor Bewegungsform erwies sich der Unterschied bei allen Bewegungen außer der Boxbewegung im ON-Zustand als signifikant (alle: $p<0,0001$; angepasstes $\alpha=1,25\%$). Die Boxbewegung im ON-Zustand war nur marginal signifikant ($p=0,021$; angepasstes $\alpha=1,25\%$). Im Post-hoc-Test für den Faktor Medikation ergaben sich keine Signifikanzen (alle: $p>0,0125$; angepasstes $\alpha=1,25\%$)

MP-MED/DBS schwerer			MP-MED/DBS leichter		
	Boxsack	Tisch		Boxsack	Tisch
ball off	429,20	477,16	ball off	519,33	567,99
ball on	534,97	549,19	ball on	557,51	597,06
kontrol off	308,73	372,98	kontrol off	456,65	522,41
kontrol on	411,59	444,32	kontrol on	495,18	554,21

Tab. 8: Durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit der Gruppen schwerer und leichter betroffener Probanden. Einteilung nach Hoehn&Yahr Wert: schwerer entspricht ≥ 2 ; leichter entspricht < 2 . (ball= ballistisch; kontrol= kontrolliert)

Vergleicht man die nach dem UPDRS-Wert schwerer und leichter betroffenen PP, sieht man an den Ratios ballistische zur kontrollierter Bewegung, dass die schwerer betroffenen PP in größerem Maße die Maximalgeschwindigkeit von der kontrollierten zur ballistischen Bewegung steigern konnten (siehe Tabelle 9). Die beiden Gruppen unterschieden sich in den meisten einzelnen Bewegungen signifikant ($p<0,05$); bei der ballistischen Boxbewegung im OFF-Zustand und der ballistischen Schlagbewegung im ON-Zustand unterschieden sich die Gruppen lediglich marginal ($p<0,1$).

MP-MED/DBS schwerer			MP-MED/DBS leichter		
	Boxsack	Tisch		Boxsack	Tisch
ball off	415,11	479,36	ball off	517,89	574,21
kontrol off	295,21	371,88	kontrol off	460,57	527,84
Ratio	1,83	1,45	Ratio	1,22	1,09
ball on	457,80	533,61	ball on	568,76	603,04
kontrol on	373,21	424,89	kontrol on	534,27	557,61
Ratio	1,67	1,39	Ratio	1,10	1,08

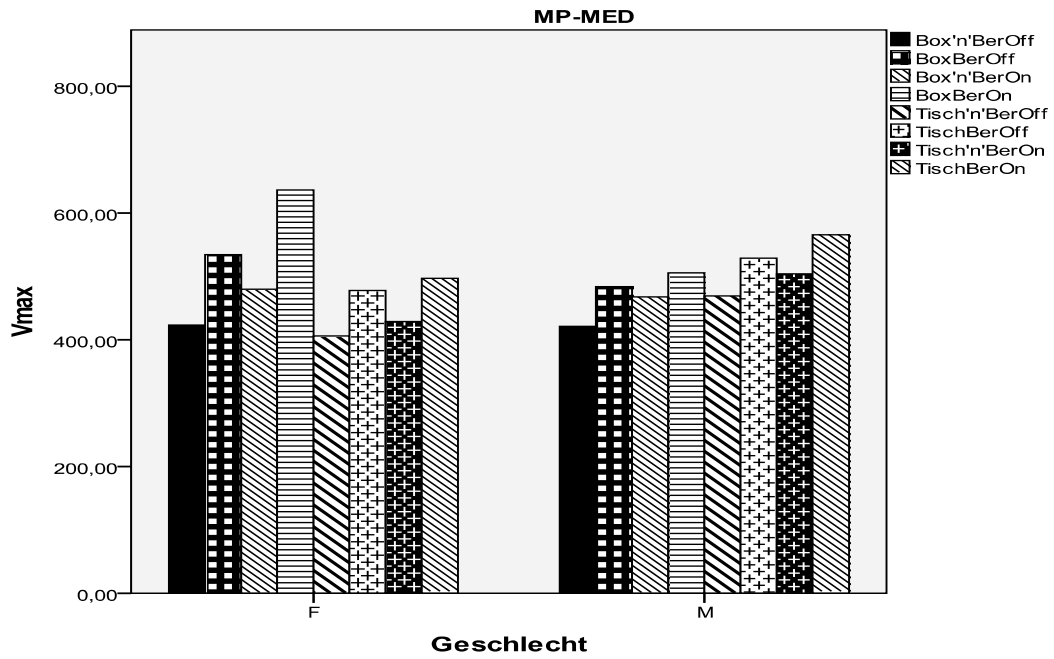
Tab. 9: Durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit und Ratio ball/kontrol der Gruppen schwerer und leichter betroffener Probanden. Einteilung nach UPDRS-Wert (nur motorischer Teil) im OFF-Zustand: schwerer entspricht ≥ 35 ; leichter entspricht < 35 . (ball= ballistisch; kontrol= kontrolliert)

Die Ratios unterschieden sich an der Station Boxsack im OFF-Zustand, im ON-Zustand nur marginal ($p=0,007$ bzw. $p=0,028$; angepasstes $\alpha=2,5\%$) und an der Tischstation im ON- und OFF-Zustand signifikant ($p=0,011$ bzw. $0,002$; angepasstes $\alpha=2,5\%$; siehe Tabelle 9). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der UPDRS-Werte im OFF-Zustand und der Maximalgeschwindigkeit, an der Station Tisch war diese Korrelation bei der ballistischen Bewegung im ON-Zustand nur marginal signifikant; je höher der UPDRS-Wert desto niedriger war die erreichte Maximalgeschwindigkeit (Spearman's rho (SR): Boxsack: kontrol off: SR: $-0,442$; $p=0,008$; kontrol on: SR: $-0,469$; $p=0,008$; ball off: SR: $-0,357$; $p=0,035$; ball on: $-0,414$; $p=0,015$; Tisch: kontrol off: SR: $-0,543$; $p=0,001$; kontrol on: SR: $-0,544$; $p=0,001$; ball off: SR: $-0,410$; $p=0,013$; ball on: $-0,311$; $p=0,069$).

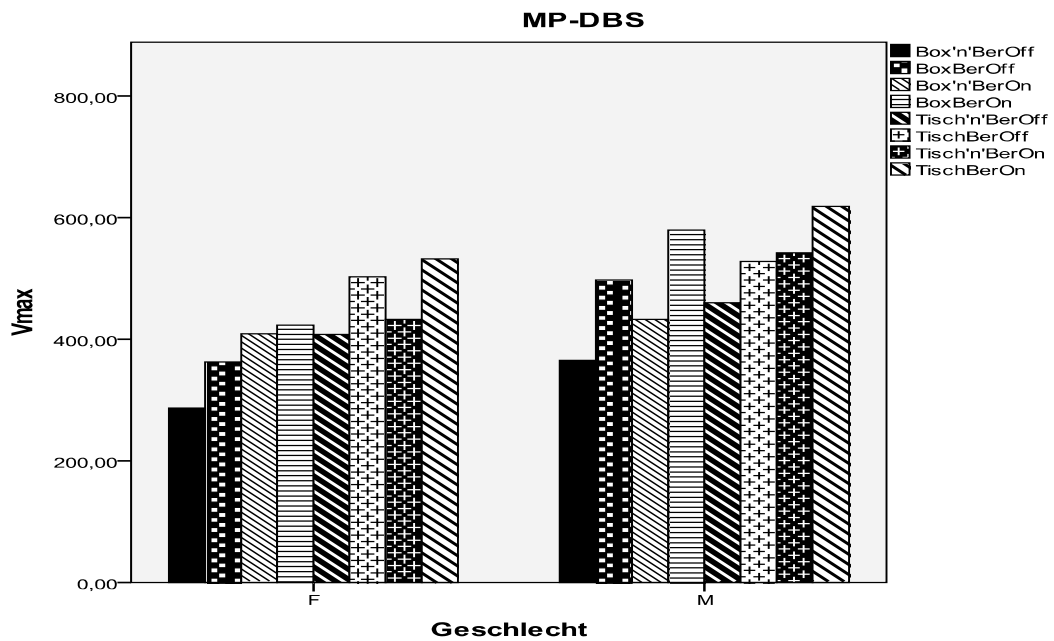
3.3.4 Geschlechtervergleich

In der MP-MED waren die Charakteristika klinischen Parameter zwischen den Geschlechtern annähernd gleich. Die erreichten Maximalgeschwindigkeiten waren ebenfalls sehr ähnlich. Die Frauen der MP-DBS zeigten höhere UPDRS-Werte als die Männer. Die Männer erreichten stets eine höhere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit. Die durchschnittlich jüngeren Männer der Kontrollgruppe könnten ebenfalls stets eine höhere Maximalgeschwindigkeit erreichen (siehe Abbildung 14 und Anhang Tabellen 13 bis 18). Jedoch zeigte sich bei den

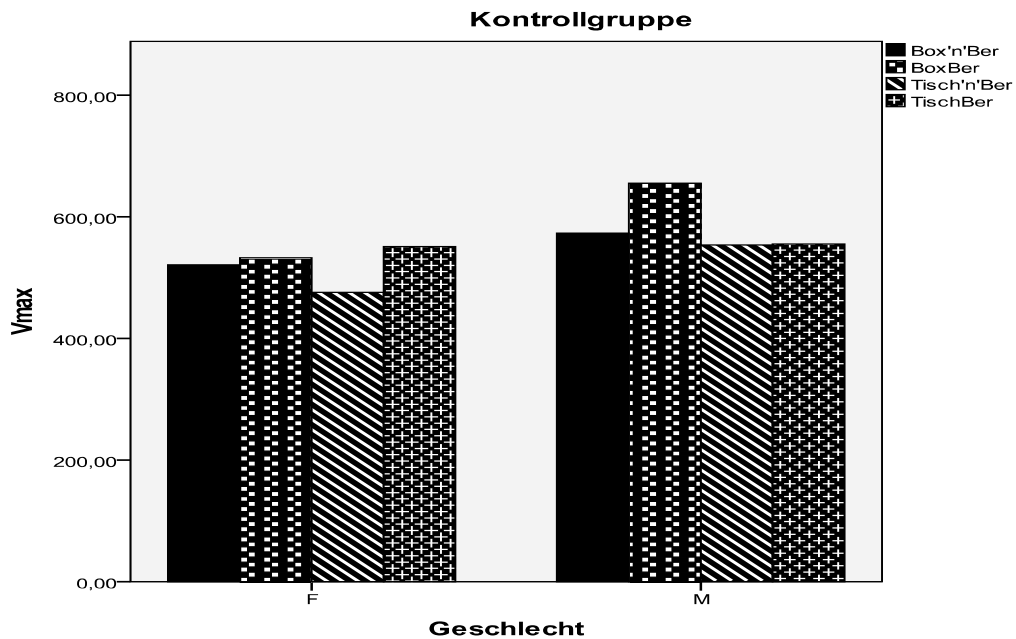
MP-MED und MP-DBS kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die UPDRS-Werte (siehe Kap. 3.1).



1



2



3

Abb.14: Durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit aller Bewegungen aufgeteilt nach Geschlecht und Gruppen (1 = MP-MED; 2 = MP-DBS; 3 = Kontrollgruppe)

3.4 Dauer

Insgesamt zeigte sich keine statistische Signifikanz der gemessenen Unterschiede der Dauer der Bewegung in den verschiedenen Konditionen. Die folgenden Ergebnisse sind daher deskriptiv.

3.4.1 Boxsack

Die MP-MED benötigte in allen Konditionen die geringste Zeit aller Gruppen, um die Bewegung auszuführen. Die Bewegungen im ON-Zustand führte sie in einer kürzeren Zeit aus als die Bewegungen im OFF-Zustand. Die kontrollierte Bewegung führte die MP-MED schneller aus als die ballistische Bewegung.

Die MP-DBS erwies sich außer bei der ballistischen Bewegung im OFF-Zustand als langsamste Gruppe und konnte sich nur im OFF-Zustand von der kontrollierten zur ballistischen Bewegung verbessern.

Die Kontrollgruppe konnte die ballistische Bewegung nicht in einer kürzeren Zeit ausführen als die kontrollierte Bewegung. (siehe Abbildung 15 und Anhang Tabelle 19 bis 21). Die

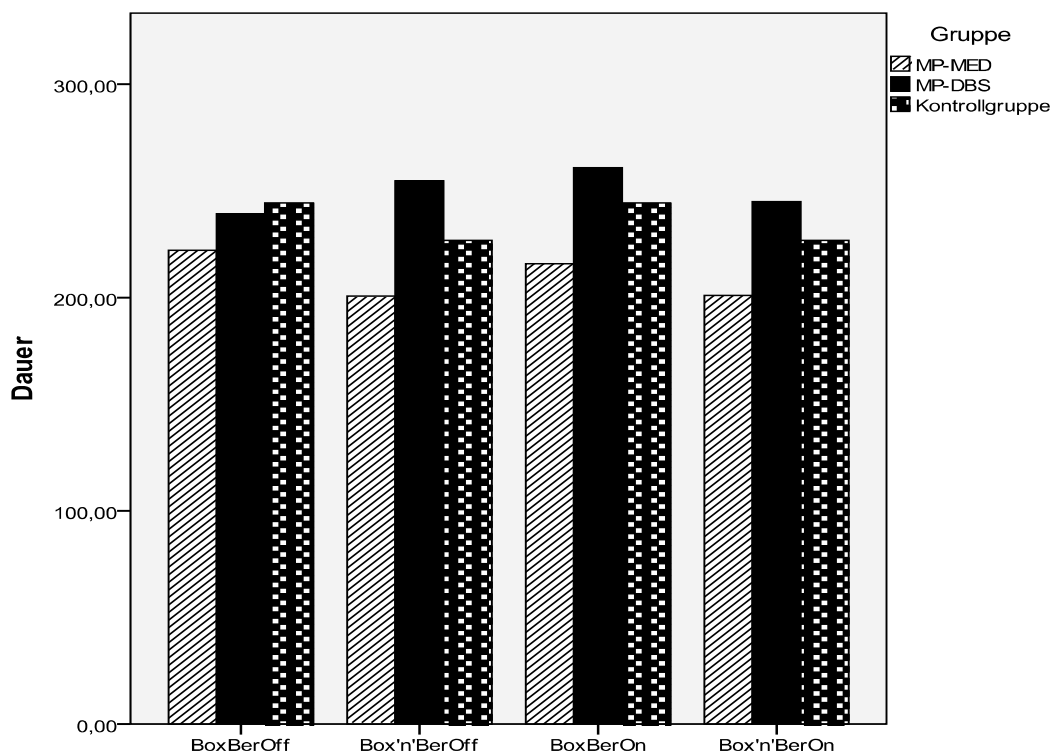
Kontrollgruppe benötigte für die ballistischen Bewegungen nahezu die gleiche Zeit wie für die kontrollierte Bewegung.

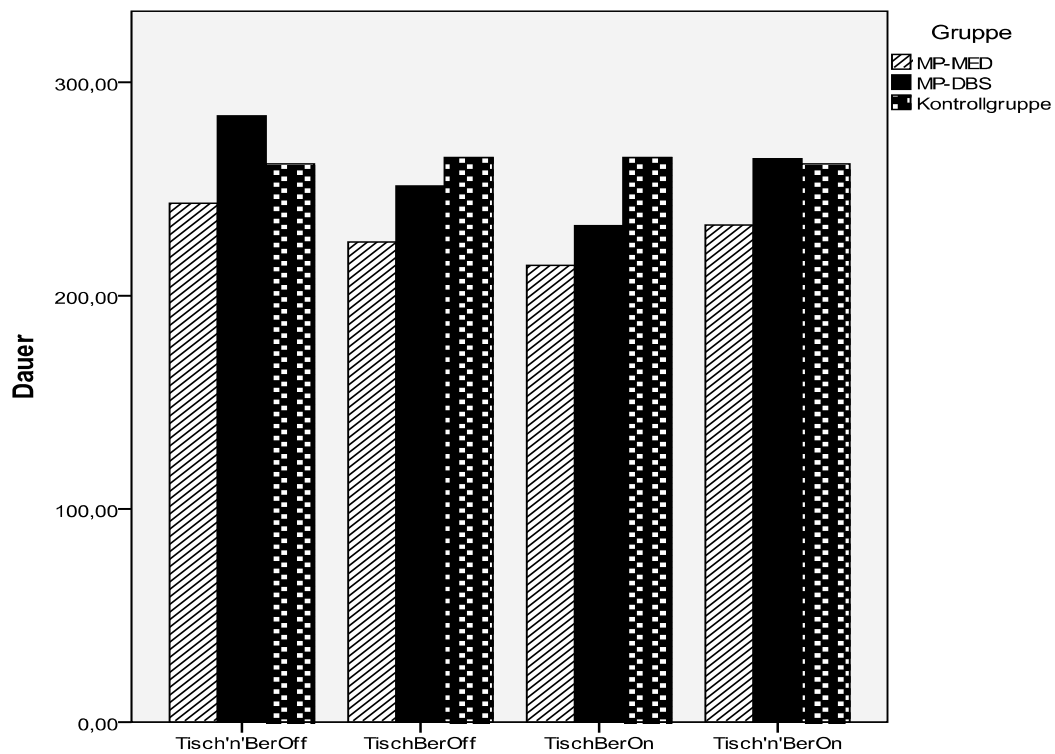
Die MP-DBES erwies sich in der kontrollierten Bewegung als langsamste Gruppe und konnte die ballistische Bewegung schneller ausführen als die Kontrollgruppe.

3.4.2 Station Tisch

Alle Bewegungen wurden von der MP-MED in der geringsten Zeit ausgeführt. Beide Patientengruppen konnten sich sowohl vom OFF- zum ON-Zustand als auch von der kontrollierten zur ballistischen Bewegung verbessern. Die Kontrollgruppe benötigte für die ballistischen Bewegungen nahezu die gleiche Zeit wie für die kontrollierte Bewegung.

Die MP-DBS erwies sich in der kontrollierten Bewegung als langsamste Gruppe und konnte die ballistische Bewegung schneller ausführen als die Kontrollgruppe.





2

**Abb.15: 1.: Durchschnittliche Dauer der Bewegung der Probanden aufgeteilt nach Gruppen an der Station Boxsack (Bedingungen analog zu Kap. 3.3)
2.: Durchschnittliche Dauer der Bewegung der Probanden aufgeteilt nach Gruppen an der Station Tisch (Bedingungen analog zu Kap. 3.3)**

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1 Maximalgeschwindigkeit

4.1.1.1 Boxesack

Im Vergleich der Gruppen zeigte sich zwischen den PP im OFF-Zustand und der Kontrollgruppe während der ballistischen und kontrollierten Bewegung ein signifikanter Unterschied. Die MP-MED und MP-DBS sowie die PP im ON-Zustand und die Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant.

Die PP führten sowohl im ON- als auch im OFF-Zustand die ballistische Bewegung signifikant schneller aus als die kontrollierte Bewegung. In der Kontrollgruppe erwies sich der Unterschied als nicht signifikant. Das Verhältnis zwischen der ballistischen und kontrollierten Bewegung veränderte sich bei den MP-DBS in dem Sinne, dass im ON-Zustand die Ratio zu Gunsten der kontrollierten Bewegung verschoben wurde (Ratio Ball/Kont im OFF 1,30 vs. Ratio Ball/Kont im ON 1,21). In der MP-MED-Gruppe war dieser Quotient ähnlich verändert wie bei der MP-DBS (Ratio OFF 1,21 vs. Ratio ON 1,11). Somit ergaben sich Hinweise darauf, dass ohne Behandlung besonders die kontrollierte Bewegung verlangsamt war und mit der Behandlung sich dieser Unterschied verringerte. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Interaktion zwischen der Bewegungsform und der Medikation.

Die Unterschiede zwischen der kontrollierten und der ballistischen Bewegung waren in der Kontrollgruppe (Ratio 1,06) weniger ausgeprägt als in den Patientengruppen..

Die PP führten die Bewegungen, ballistisch und kontrolliert, im ON-Zustand wie erwartet signifikant schneller aus als im OFF-Zustand. Die MP-DBS profitierten dabei am meisten von der Therapie (hier: Inbetriebnahme des Stimulators). So konnten die MP-DBS eine größere Verbesserung der durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit vom OFF- zum ON-Zustand erreichen (Ratio ON/OFF: ballistisch: 1,18; kontrolliert: 1,27). In der MP-MED-Gruppe war dieser Quotient niedriger als bei der MP-DBS (Ratio ON/OFF: ballistisch: 1,08; kontrolliert: 1,19).

Es zeigt sich somit, dass die kontrollierte Bewegungen im Gegensatz zur ballistischen Bewegungen beim MP sowohl im ON- als auch im OFF-Zustand langsamer ausgeführt wurden. Unter Therapie verbesserten sich die PP. Der Unterschied zwischen beiden Bewegungsformen verringert sich, jedoch statistisch nicht signifikant. Die Kontrollgruppe zeigte in den Bewegungsformen keinen signifikanten Unterschied.

4.1.1.2 Tisch

Die Kontrollgruppe erzielte eine höhere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit bei allen kontrollierten Bewegungen, nicht jedoch bei der ballistischen Bewegung. Dabei konnten die MP-MED und MP-DBS im ON-Zustand eine höhere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit erreichen. Im Vergleich der Gruppen zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die PP führten sowohl im ON- als auch im OFF-Zustand die ballistische Bewegung signifikant schneller aus als die kontrollierte Bewegung. In der Kontrollgruppe erwies sich der Unterschied als nicht signifikant. Die MP-DBS konnten sich am stärksten steigern, jedoch im Gegensatz zum Boxsack war die Steigerung im ON-Zustand ausgeprägter (Ratio 1,17 im OFF vs. 1,20 im ON). Die MP-MED zeigten im ON-Zustand einen geringeren Unterschied zwischen den Bewegungsformen (Ratio 1,16 im OFF vs. 1,13 im ON). Somit ergaben sich hier nur bei den MP-MED Hinweise darauf, dass ohne Behandlung besonders die kontrollierte Bewegung verlangsamt war und mit der Behandlung sich dieser Unterschied verringerte. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Interaktion zwischen der Bewegungsform und der Medikation.

Die Veränderung von der kontrollierten zur ballistischen Bewegung war in der Kontrollgruppe weniger ausgeprägt als in den Patientengruppen (Ratio 1,07).

Die PP führten die Bewegungen, ballistisch und kontrolliert, im ON-Zustand signifikant schneller aus als im OFF-Zustand. Die MP-DBS profitierten dabei am meisten von der Therapie (hier: Inbetriebnahme des Stimulators). So konnten die MP-DBS eine größere Verbesserung der durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit vom OFF- zum ON-Zustand erreichen (Ratio ON/OFF: ballistisch: 1,17; kontrolliert: 1,14). In der MP-MED-Gruppe war dieser Quotient niedriger als in der MP-DBS (Ratio ON/OFF: ballistisch: 1,08; kontrolliert: 1,19).

Es zeigte sich somit, dass die kontrollierten Bewegungen im Gegensatz zur den ballistischen Bewegungen beim MP sowohl im ON- als auch im OFF-Zustand langsamer ausgeführt wurden. Unter Therapie verbesserten sich die PP. Die Kontrollgruppe zeigte in den Bewegungsformen keinen signifikanten Unterschied. Im Gegensatz zum Boxsack zeigte sich an der Station Tisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

4.1.1.3 weitere Ergebnisse

Vergleicht man die Boxbewegung mit der Schlagbewegung am Tisch, ergeben sich Hinweise, dass die Boxbewegung bei der MP-MED und MP-DBS mit einer geringeren

durchschnittlichen Maximalgeschwindigkeit ausgeführt wurde als die Tischbewegung. Das Gegenteil ist bei der Kontrollgruppe der Fall.

Unterteilt man die Patientengruppen (MP-MED, MP-DBS) nach dem Schweregrad der Erkrankung zeigte sich bei der Einteilung nach Hoehn&Yahr bei den leichter betroffenen PP nur für den Faktor Medikation ein signifikanter Einfluss auf die Maximalgeschwindigkeit. Bei den schwerer betroffenen PP hingegen hatten alle zwei Faktoren (Bewegungsform und Medikation) einen signifikanten Einfluss auf die Maximalgeschwindigkeit.

Bei den nach dem UPDRS-Score im OFF-Zustand eingeteilten PP zeigte sich, dass je schwerer die Patienten betroffen waren desto geringer die erreichte Maximalgeschwindigkeit war. Bei den leichter betroffenen PP zeigte nur der Faktor Medikation einen signifikanten Einfluss auf die Maximalgeschwindigkeit, wohingegen bei den schwerer betroffenen PP die Faktoren Bewegungsform und Medikation. Es zeigte sich ein Gruppenunterschied in allen Bewegungen außer bei Boxsack ballistisch im OFF-Zustand und Tisch ballistisch im ON-Zustand. Diese beiden Ausnahmen erwiesen sich nur als marginal signifikant. Es zeigte sich ebenfalls ein Gruppenunterschied in der Steigerung der Maximalgeschwindigkeit von der kontrollierten zur ballistischen Bewegung. In allen Bedingungen konnten sich die schwerer betroffenen PP signifikant in höherem Maße steigern, an der Station Boxsack war dieser Unterschied jedoch nur marginal signifikant.

4.1.2 Dauer

Bei der Auswertung der Dauer der Bewegung zeigte sich in den Gruppen und bei den verschiedenen Konditionen ein sehr heterogenes Bild, so dass keine allgemeine Aussage getroffen werden kann. Zwar konnte die MP-MED stets ihre Bewegungen in einer kürzeren Zeit durchführen, doch waren die Mittelwerte aller Gruppen sehr ähnlich.

4.2 Ergebnisse anderer Autoren

Die vorliegende Arbeit untersuchte schnelle Bewegungen von Personen, die an dem idiopathischen MP erkrankt sind. Es handelte sich um ein- und zweigelenkige ballistische Bewegungen im Schulter- und Ellenbogengelenk. Da bei MP die dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta degenerieren, sind die Bewegungsausführung, -geschwindigkeit und -start verändert.

Die heutige Forschung beschäftigte sich bisher im Bezug auf Bewegungsstörungen bei MP mit verschiedenen Ansätzen, wobei die erzielten Ergebnisse sich nur bedingt miteinander vergleichen lassen.

Die Bradykinesie als eines der Kardinalsymptome des MP kann sich im Schweregrad bei verschiedenen Bewegungsaufgaben unterscheiden. So konnte eine Verbesserung der

Maximalgeschwindigkeit erreicht werden, wenn den PP extern ein Bewegungsstimulus vorgegeben wurde.⁷⁴ Auditorische⁷⁵ und visuelle Signale^{76 77} konnten ebenfalls die Bewegungen der PP verbessern. Es wurde postuliert, dass in diesen Konditionen externer Triggerung andere Hirnregionen als die Basalganglien beteiligt sein könnten.

Es wurde vermutet, dass PP in der Präprogrammierung der Bewegungen beeinträchtigt sind. Hinweis für diese Vermutung ergaben sich in Arbeiten von Sheridan et al.^{56 63}, die zeigten, dass PP Zielbewegungen mit einem vorgegebenen Startzeitpunkt langsamer ausführen als gesunde Gleichaltrige. Die Bewegung, bei welcher der Startzeitpunkt selber ausgewählt werden konnten, wurde schneller durchgeführt. Als die Zielbewegung zu einer Nicht-Zielbewegung umgewandelt wurde, wurde diese ebenfalls schneller ausgeführt

Auch die Komplexität der Bewegung und die Medikation (ON- vs. OFF-Zustand) haben einen Einfluss auf deren Ausführung. Die Arbeit von Benecke et al.⁵⁹ beschäftigte sich damit, wie sich die Geschwindigkeit mit der Art der Bewegung (einfach vs. komplex) ändert. Die PP absolvierten alle Aufgaben 12 Stunden nach der letzten Medikation und nach Medikamenteneinnahme. In den Versuchen wurden die Probanden gebeten, zunächst eine Fingerbewegung (isotonisches auseinander Bewegen oder isometrisches Zusammenführen des Daumens und Zeigefingers) - entweder unilateral oder kontralateral zur folgenden Armflexion - auszuführen. Im Anschluss an die erste Bewegung vollzogen die Probanden eine Armflexion von 15° (ausgehend von 135° im Ellenbogengelenk). Eine Aufgabe wurde in umgekehrter Reihenfolge ausgeführt. Als zweiter Teil des Versuchs wurden Komponenten der sequentiellen Bewegung einzeln ausgeführt. Die PP führten jede einzelne Bewegung langsamer aus als die Kontrollgruppe. Dieser Unterschied vergrößerte sich bei den sequentiellen Bewegungen, wobei v.a. die zweite Bewegungskomponente verlangsamt war. Das Intervall zwischen den beiden Bewegungen war bei der Parkinsongruppe prolongiert. Außerdem hatten die PP Probleme zwischen den beiden Bewegungselementen zu wechseln. Die verschiedenen Bewegungsaufgaben zeigten keinen signifikanten Unterschied. Eine Verbesserung der Bewegung erreichten die PP im ON-Zustand, wobei sich die komplexen Bewegungen unter Medikation stärker verbesserten als die einfachen Bewegungen.⁵⁹

Robichaud et al. verglichen Extensions- mit Flexionsbewegungen. Die Probanden wurden aufgefordert, einzelne Bewegungen unterschiedlichen Ausmaßes (36°,54°,72°) so schnell wie möglich auszuführen. Die Kontrollgruppe führte die Bewegungen schneller aus als die PP – sowohl im ON- als auch im OFF-Zustand – und zeigte keinen Unterschied zwischen Flexions- und Extensionsbewegung. Die PP verbesserten sich signifikant vom OFF-Zustand zum ON-

Zustand, führten jedoch stets die Extensionsbewegung langsamer aus als die Flexionsbewegung.⁵⁸

Hallet et al. untersuchten horizontale „ballistische“ Bewegungen unterschiedlichen Ausmaßes mit eigener Abbremsung der Probanden. Anhand eines EMGs wurden die Bewegungen analysiert. Ballistische Bewegungen sind hier als Bewegungen definiert, die so kurz sind, dass die Stimulation des Agonist schon vor dem Ende der Bewegung aufhört. Die Kontrollpersonen absolvierten die Bewegung in einem triphasischen Zyklus (Agonist (1) - Antagonist (1) – Agonist (2)). Die EMG-Erregungszeiten blieben konstant, nur die Aktivität änderte sich bei einem größeren Ausmaß der Bewegung. Die PP benötigten mehr als drei Phasen während der Bewegung, wobei die Anzahl der Phasen mit größerem Ausmaß der Bewegung anstieg. Wenige PP konnten die Geschwindigkeit erhöhen und keiner konnte die Frequenz der triphasischen Zyklen erhöhen.⁴⁶

Die Versuche von Kelly V.E. et al. bezogen sich auf sequentielle Zielbewegungen. Sie ließen die Probanden drei verschiedene Arten von Bewegungskomplexen ausführen: Zunächst eine kontinuierliche sequentielle Zielbewegung, als zweites eine Aufgabe mit kontinuierlichen und dann reziproken Anteil (Zielbewegungen in wechselnde Richtungen) und zuletzt die zweite Aufgabe in umgekehrter Reihenfolge. Es wurde die Geschwindigkeit im Handgelenk, die Zeit der Bewegung, die Latenzzeit zwischen den Bewegungskomponenten und die EMG-Aktivität während der Bewegung gemessen. Zwischen den verschiedenen Aufgaben zeigte sich kein Unterschied, jedoch führten die PP – im OFF- und ON-Zustand – die Bewegungen langsamer aus als die Kontrollgruppe, erreichten eine geringere Spitzengeschwindigkeit im Handgelenk und wiesen eine höhere Latenzzeit zwischen den jeweiligen Teilen der Bewegung auf. Die PP konnten vom OFF-Zustand zum ON-Zustand die Spitzengeschwindigkeit im Handgelenk erhöhen, die benötigte Zeit der gesamten Bewegung verringern und zeigten eine geringere Latenzzeit zwischen den Bewegungskomponenten.

Im EMG verbesserte sich in der Gruppe der PP nach Gabe der Medikation zwar die Agonistenaktivierung, doch zeigte sich auch eine gesteigerte Aktivierung des Antagonisten. Die Muskelaktivierung war sowohl im ON- als auch im OFF-Zustand geringer als in der Kontrollgruppe.⁶¹

Ähnlich dazu wurden Untersuchungen zur Kombinationen von ein- und zweigelenkigen Bewegungen im Schulter- und Ellenbogengelenk von Seidler et al. durchgeführt. Die Probanden hatten vier Zielbewegungen auszuführen. Die erste beinhaltete eine reine Ellenbogenextension, die drei weiteren waren eine Kombination aus Ellenbogenextension und Schulterflexion mit steigendem Ausmaß der Bewegung. Die PP wurden mindestens 12

Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme getestet. Die Dauer der Bewegung stieg mit steigendem Ausmaß, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den PP und der Kontrollgruppe. Die relative Zeit bis zum Erreichen der Spitzengeschwindigkeit stieg signifikant mit dem Ausmaß der Bewegung und wies auch einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf, wobei die PP stets eine längere Zeit benötigten. Die mehrgelenkige Bewegung konnten die PP nicht mit einem simultanen Bewegungsablauf (Koordination der Beschleunigung und Abbremsung) ausführen, vielmehr teilten sie die zweigelenkige in zwei eingelenkige Bewegungen (1. Schulter, 2. Ellenbogen) auf. Dies zeigt eine inadäquate Kontrolle zweier miteinander zusammenhängender Drehmomente. Als Kompensationsmechanismus schienen die PP eine konstante Koaktivierung der Muskulatur des Ellenbogens aufzuweisen.⁶⁰

Rand MK et al. untersuchten horizontale Extensionsbewegungen im Ellenbogengelenk. Die PP führten diese Bewegungen nur im ON-Zustand aus. Der Versuch bestand aus zwei verschiedenen Aufgaben. Zum einen mussten die Probanden eine Extensionsbewegung zu einem Ziel (leuchtend) ausführen und zum anderen eine weitere Extensionsbewegung über das vorherige Ziel hinaus mit einer vollständigen Extension im Ellenbogengelenk als Endpunkt. Beide Bewegungen wurden so schnell wie möglich, nach einem auditiven Signal und in einem dunklen Raum, ausgeführt. Es wurden die Dauer der Bewegung, die Maximalgeschwindigkeit und die Maximalbeschleunigung untersucht.

Die PP benötigten bei beiden Bewegungen mehr Zeit als die Kontrollgruppe, wobei von beiden Gruppen die Zielbewegung langsamer ausgeführt wurde. Die Beschleunigungs- und v.a. die Abbremsphasen der PP waren länger als die der Kontrollgruppe. Außerdem war die Zeit nach der maximalen Abbremsung der Zielbewegung der PP signifikant länger.

Die PP erreichten bei beiden Aufgaben eine geringere Maximalgeschwindigkeit und maximale Beschleunigung. Es ergab sich allerdings nur eine signifikante Interaktion zwischen Aufgabe und Gruppe für die maximale Beschleunigung und nicht für die Maximalgeschwindigkeit. Innerhalb der Parkinsongruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Maximalgeschwindigkeit bzw. der maximalen Beschleunigung der Zielbewegung und freien Extension.⁷⁸

Pfann et al. untersuchten Flexionsbewegungen des Ellenbogens unterschiedlichen Ausmaßes. Die Probanden waren jünger als 55 Jahre und die PP führten die Bewegungen nur im ON-Zustand durch. Die männlichen Probanden erreichten eine höhere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit als die weiblichen und die Kontrollgruppe eine höhere als die PP. Die durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit nahm in allen Gruppen mit

dem Ausmaß der Bewegung zu und der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den PP verringerte sich mit geringerem Ausmaß der Bewegung.⁵⁷

Diese Untersuchungen zeigen, dass bei der Parkinsonerkrankung nicht nur eine isolierte Verlangsamung von Bewegung an sich vorliegt, sondern dass sich dieses Defizit mit der Komplexität der Bewegung verstärkt. Mehrgelenkige Bewegungen werden nicht sequentiell, sondern in einzelne Bewegungen aufgeteilt ausgeführt. In EMG Untersuchungen zeigte sich, dass die Koordination zwischen Agonisten und Antagonisten nicht optimal abläuft. Eine geringere Verlangsamung der Bewegung konnte bei Nicht-Zielbewegung sowie bei Bewegungen nach externer visueller oder auditiver Triggerung beobachtet werden.

Die oben bereits mehrfach ausgeführte Verbesserung der Bewegungsausführung durch Therapie bezog sich lediglich auf die medikamentöse Therapie. Doch auch die tiefe Hirnstimulation (DBS) verbessert die Bradykinesie und Rigidity ipsi- und kontralateral.⁷⁹

4.3 Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

Die in einigen Studien^{58 59 61 79 80} erarbeitete Erkenntnis, dass sich PP in Bezug auf die Geschwindigkeit der Bewegung vom OFF-Zustand zum ON-Zustand verbessern, erwies sich konform zu den hier erarbeiteten Ergebnissen. Teilt man die PP nach dem Schweregrad (HY, UPDRS) ein, stellt man fest, dass leichter betroffene PP ballistische Bewegungen im ON-Zustand mit der gleichen oder sogar höheren Maximalgeschwindigkeit ausführten als die Kontrollgruppe. Im OFF-Zustand waren sie bei der komplexen Bewegung durchschnittlich langsamer und bei der einfacheren annähernd gleich schnell. Auch hier ergeben sich somit Hinweise im Sinne der Bestätigung der Ausgangshypothese, dass der Komplexitätsgrad einer Bewegung entscheidend für das Ausmaß der Verlangsamung ist. Die schwerer betroffenen PP erreichten stets eine geringere Maximalgeschwindigkeit. Nach der UPDRS-Einteilung zeigten bei schwerer betroffenen PP die Bewegungsform und Medikation einen signifikanten Einfluss auf Maximalgeschwindigkeit. Nach der HY-Einteilung zeigten die Medikation, Komplexität und Bewegungsform einen signifikanten Einfluss. Jedoch bleibt festzuhalten, dass der Unterschied zwischen beiden Untergruppen nach den UPDRS-Werten viel markanter als nach der HY-Einteilung war. Dies ist wahrscheinlich auf der besseren Objektivierbarkeit der Symptome und Beurteilung des Schweregrades anhand der UPDRS-Bewertung zurückzuführen.

Die beobachtete Verbesserung der erreichten durchschnittlichen Maximalgeschwindigkeit der MP-MED zwischen dem OFF- und ON-Zustand war bei der komplexeren Boxbewegung ausgeprägter als bei der einfacheren Schlagbewegung auf den Tisch. Diese Beobachtung deckt sich mit der Aussage der Studie von Benecke et al.⁵⁹

Die MP-DBS verbesserten ebenfalls vom OFF- zum ON-Zustand analog zu der MP-MED. Allerdings war die Verbesserung viel drastischer als in der MP-MED.

Seidler et al. stellten fest, dass PP im OFF-Zustand 2-gelenkige kontrollierte Bewegungen nicht simultan ausführten, sondern sie in einzelne Komponenten aufteilten. Dies führte zu einem späteren Erreichen der Maximalgeschwindigkeit und einer mangelnden Koordination der beiden Winkelgeschwindigkeiten der beteiligten Gelenke. Auch wenn in der Studie keine statistisch signifikante Auswirkungen auf die Dauer und Strecke der Bewegungen festgestellt wurde, liegt die Vermutung nahe, dass dieser Unterschied zwischen eingelenkigen und zweigelenkigen Bewegungen auch eine Auswirkung auf die durchschnittlich erreichte Maximalgeschwindigkeit hat.⁶⁰ In der vorliegenden Arbeit zeigte sich deskriptiv, dass in der MP-MED und MP-DBS die Boxbewegung eine niedrigere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit erreichte als die Schlagbewegung auf den Tisch. Die Kontrollgruppe führte die zweigelenkige Bewegung mit einer höheren Maximalgeschwindigkeit aus als die eingelenkige Bewegung.

Rand MK et al. zeigten, dass PP horizontale Zielbewegungen mit einer geringeren Maximalgeschwindigkeit ausführten als freie Extensionen. Allerdings wurden nur PP im ON-Zustand untersucht. Die freie Extension kann als ballistische Bewegung gesehen werden, wobei einschränkend gesagt werden muss, dass das Ende der Bewegung durch die Gelenkendstellung vorgegeben ist. Es wurde somit dem Probanden nicht ermöglicht, sich komplett auf die beschleunigende Phase der Bewegung zu konzentrieren, da die abbremsende Phase der Bewegung auch vom Probanden selbst geleistet werden musste und somit nur als bedingt passiv angesehen werden kann. Im Gegensatz dazu wurde die abbremsende Phase der ballistischen Bewegung in der vorliegenden Arbeit komplett passiv ausgeführt, da die Bewegung des Probanden bei der ballistischen Bewegung durch den Boxsack bzw. die Hartstyroporunterlage abgebremst wurden. So war es den Probanden möglich sich nur auf die Schlagbewegung zu konzentrieren.⁷⁸

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass die PP die ballistischen Bewegungen mit einer höheren Maximalgeschwindigkeit als die kontrollierte Bewegung ausführten. Sowohl im OFF- als auch im ON-Zustand, sowie bei den ein- und zweigelenkigen Bewegungen erwies sich dieser Unterschied als statistisch signifikant. Unterteilt man die PP nach Schweregrad der Erkrankung (UPDRS-Wert) zeigte sich in der Gruppe der leichter betroffenen PP keine signifikante Steigerung von ballistisch zu kontrollierter Bewegung; die schwerer betroffenen PP hingegen konnten sich signifikant steigern, wobei sich alle Bedingungen im Post-Hoc-Test als signifikant erwiesen. Die Steigerung der schwerer betroffenen PP ist von der ballistischen zur kontrollierten Bewegung stets ausgeprägter als bei den leichter betroffenen PP; nur bei

der Boxbewegung im ON-Zustand ist der Unterschied nur marginal signifikant. Die Kontrollgruppe hingegen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bewegungsformen.

Die Erkenntnisse der Studie⁷⁸ von Rand MK et al., dass ballistische und kontrollierte Bewegungen von der Kontrollgruppe schneller ausgeführt wurden als von den PP, stimmen mit den Ergebnissen der Boxbewegung überein, wobei die Unterschiede in der vorliegenden Arbeit nur im OFF-Zustand sich als statistisch signifikant erwiesen. Dies steht im Gegensatz zu Rand et al., da in seiner Studie PP nur im ON-Zustand untersucht wurden. Allerdings bleibt festzuhalten, dass Rand et al. nur eine eingelenkige Bewegung untersucht haben.

Die Untersuchung der Schlagbewegung auf den Tisch (eingelenkig) brachte Ergebnisse, die nur zum Teil konform mit Rand et al. sind. So waren die MP-MED und MP-DBS schneller bei der ballistischen Bewegung im ON-Zustand als die Kontrollgruppe. Bei den anderen Bewegungen war die Kontrollgruppe stets schneller.

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen der Kontrollgruppe und den PP ergab sich nur während der Boxbewegung im OFF-Zustand.

4.4 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Studie wurden in Bezug auf Bewegungsuntersuchungen vergleichsweise viele Probanden untersucht (Gruppe 1: 24; Gruppe 2: 13; Gruppe 3: 17). Die meisten anderen Studien bestanden aus Gruppen unter 10 Probanden. Zuvor wurden in keiner Studie in der bisherigen Literatur in einer Arbeit PP im OFF-Zustand, ON-Zustand, bei ballistischen und kontrollierten Bewegungen und bei ein- und zweigelenkigen Bewegungen miteinander und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Die vorliegende Arbeit konnte bestätigen, dass PP sich im Bezug auf die Maximalgeschwindigkeit vom OFF- zum ON-Zustand verbessern. Die MP-MED und MP-DBS erreichten zwar in den verschiedenen Aufgaben etwas verschiedene Werte. Diese Unterschiede erwiesen sich aber in keiner Aufgabe als statistisch signifikant. Innerhalb der PP zeigte sich, dass unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung die PP gleichermaßen von der Medikation profitierten.

Durch die Förderung der basalganglionären Übertragung durch Medikation oder DBS verbessert sich die Bewegungen der PP. Die Degeneration der dopaminergen Projektionsneurone der SNPC führt über den direkten und indirekten basalganglionären Pfad zu einer vermehrten Aktivität der basalganglionären Ausgangskerne und somit einer vermehrten Hemmung der ventrolateralen Thalamuskern. Durch diese Hemmung der thalamischen Efferenzen an die entsprechenden Kortexareale können Bewegungsprogramme nicht optimal ablaufen. Die Medikation der PP hilft, die nigrostriatale Verbindung aufrecht zu erhalten und verhindert somit die tonische Inhibition der thalamischen

Schaltkerne. Bewegungsabläufe können somit besser koordiniert werden und die Bradykinesie der PP wird abgemildert.

Die Kontrollgruppe erzielte stets eine höhere Maximalgeschwindigkeit, mit Ausnahme der ballistischen Schlagbewegung auf den Tisch im ON-Zustand. Der Unterschied war allgemein bei der weniger komplexen Bewegung (Tischstation) weniger ausgeprägt als bei der komplexeren Bewegung. Komplexere Bewegungen erfordern ein höheres Maß an Koordination. Diese Koordination der Bewegung ist bei PP beeinträchtigt, da sie zweigelenkige Bewegungen in zwei einzelne Bewegungen aufteilen. Die Synchronisation der einzelnen Muskelgruppen sowie die Kontrolle zweier zusammenhängender Drehmomente ist bei den PP inadäquat.⁶⁰

Die ballistische Bewegung ist eine schnelle, einfache und ungebremste Bewegung und wurden in der vorliegenden Arbeit mit kontrollierten Bewegungen untersucht, d.h. Bewegungen mit einer Beschleunigungs- und - ebenfalls vom Probanden durchgeführte - Abbremsphase. Alle Gruppen erzielten eine höhere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit bei der ballistischen als bei der kontrollierten Bewegung. Der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den PP verringerte sich vom OFF-Zustand zum ON-Zustand und von der zweigelenkigen zur eingelenkigen Bewegung. Leichter betroffenen PP haben einerseits fast alle Bewegungen signifikant schneller ausgeführt, andererseits konnten sie sich jedoch im Gegensatz zu den schwerer betroffenen PP nicht signifikant von der kontrollierten zur ballistischen Bewegung steigern. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Schweregrad der PP und der erreichten Maximalgeschwindigkeiten. Daher ist davon auszugehen, dass leichter betroffene PP sehr der Kontrollgruppe ähneln und die vorhandenen Defizite suffizient mit der Medikation ausgeglichen werden konnten. Bei schwerer betroffenen PP hingegen ist die Bradykinesie v.a. bei komplexeren Bewegungen viel ausgeprägter, so dass der Unterschied nur bei der einfachsten Bewegung im ON-Zustand nicht signifikant war. Der Unterschied bei der ballistischen Boxbewegung war marginal signifikant. Die Kontrollgruppe erzielte bei der ballistischen Boxbewegung noch eine höhere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit als die PP im OFF-Zustand und führte schließlich die ballistische Schlagbewegung langsamer aus als die PP im ON-Zustand. Ähnlich verhielt es sich mit der kontrollierten Bewegung, doch waren die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der PP ausgeprägter und bei keiner Aufgabe konnten die PP eine höhere durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit erreichen.

Dies deckt sich zum einen mit den oben bereits erwähnten Beobachtungen, dass Unterschied der zwischen Kontrollgruppe bei allen Aufgaben zusammen nur bei der Boxbewegung im OFF-Zustand signifikant war. Zum anderen lassen die Ergebnisse vermuten, dass ein grundlegender Unterschied zwischen der ballistischen und kontrollierten Bewegung herrscht.

Die ballistische Bewegung benötigt keine Koordination verschiedener Bewegungsphasen und Muskelgruppen, da es sich um eine agonistische Muskelgruppe handelt, die eine gleichförmige Bewegung ausführt. Es wird keine Aktivierung antagonistischer Muskelgruppen benötigt. Diese notwendige Koordination der verschiedenen Bewegungsphasen und Muskelgruppen beeinflusst die Geschwindigkeit der kontrollierten Bewegung. Somit ist die eingeschränkte Bewegungskoordination ein wichtiger Faktor der Bradykinesie der PP. Ist diese Koordination nicht nötig, führen PP Bewegungen gleich schnell durch wie gesunde Gleichaltrige.

5. Zusammenfassung

Es wurden schon sehr viele Studien zum MP durchgeführt und es konnte in den letzten Jahrzehnten viel erreicht werden. Die Lebensqualität und –erwartung der PP ließ sich verbessern. Doch stellt die Bradykinesie als eines der Kardinalsymptome des MP eine viel erforschte aber noch nicht komplett verstandene Einschränkung der PP dar. Die Bradykinesie wurde bisher auf vielen Ebenen untersucht. Studien konnten zeigen, dass die Bradykinesie durch verschiedene Faktoren (visueller, akustischer Stimulus) verbessert werden kann. Auch ein Training der Bewegung wirkt sich positiv auf die Ausführung der Bewegung aus.⁸¹

Doch war bisher die grundlegende Aussage, dass die Bradykinesie die PP soweit beeinträchtigt, dass sie die Bewegungen stets langsamer ausführen als gesunde Gleichaltrige.

Wir konnten zeigen, dass PP die Geschwindigkeit der Bewegung bei einer Vereinfachung der Bewegung signifikant steigern konnten. Dieser Effekt war ausgeprägter als die Verbesserung durch die Medikation. Je einfacher die Bewegung war, desto mehr glichen sich die PP an die gleichaltrigen Gesunden an und konnten diese sogar in der einfachsten Form (ballistische Schlagbewegung im ON-Zustand) der Bewegung mit einer höheren Maximalgeschwindigkeit übertreffen.

Je schwerer betroffen die PP waren desto mehr profitierten sie von der Modifizierung der Bedingungen. Die schwerer betroffenen Patienten konnten in der einfachsten Form der Bewegung ebenfalls eine höhere Maximalgeschwindigkeit erreichen als gesunde Gleichaltrige.

Dies legt die Vermutung nahe, dass ein geringer Anspruch an die Planung und Koordination der Bewegung, auch bei zunehmendem Funktionsverlust der Basalganglien, einen positiven Einfluss auf die Bewegung haben und innerhalb der Kapazitäten der PP liegen.

Die Bradykinesie ist somit kein konstanter Faktor bei MP, sondern kann durch viele Faktoren positiv beeinflusst werden.

Des Weiteren wäre interessant zu erfahren, inwieweit sich ballistische und kontrollierte Bewegungen in der Aktivierung der Hirnregionen und der verschiedenen Muskelgruppen unterscheiden. Dies sollte in weiteren Studien erarbeitet werden.

6. Anhang

Stadium 1	Unilaterale Erkrankung
Stadium 2	Bilaterale Erkrankung, keine Beeinträchtigung der posturalen Reflexe
Stadium 3	Milde bis moderate, bilaterale Erkrankung, geringe Beeinträchtigung der posturalen Reflexe, unabhängig
Stadium 4	Schwere Beeinträchtigung, noch fähig, ohne Hilfe zu gehen oder Stehen
Stadium 5	Ohne Hilfe an Rollstuhl oder Bett gebunden
<u>Optional:</u>	
Stadium 1,5	Unilaterale Erkrankung und axiale Symptome
Stadium 2,5	Milde bilaterale Erkrankung mit Beeinträchtigung der posturalen Reflexe

Tab. 10: modifizierte Einteilung des MP nach Hoehn&Yahr (Goetz et. al)⁸²

Name	Gechl.	Alter	Erkr.-dauer	HY	L-Dopa	L-Dopa-äquivalenzdosis	L-Dopa Gesamtdosis
MP-MED 1	M	64	4	3	1050	329,41	1379,41
MP-MED 2	M	77	4	1,5	0	457,14	457,14
MP-MED 3	M	67	5	1,5	200	114,29	314,29
MP-MED 4	M	44	4	2	300	1000,00	1300,00
MP-MED 5	M	73	3	1,5	200	228,57	428,57
MP-MED 6	F	64	16	2,5	600	650,00	1250,00
MP-MED 7	M	69	7	2,5	300	400,00	700,00
MP-MED 8	M	75	8	2	650	0	650,00
MP-MED 9	M	68	17	1,5	600	450,00	1050,00
MP-MED 10	M	81	16	3	775	370,59	1145,59
MP-MED 11	M	66	7	1,5	300	525,00	825,00
MP-MED 12	M	69	8	3	750	0	750,00
MP-MED 13	M	79	18	3	200	114,29	314,29
MP-MED 14	M	70	22	2,5	600	247,06	847,06
MP-MED 15	M	62	13	3	800	285,71	1085,71
MP-MED 16	M	63	9	2	300	0	300,00
MP-MED 17	M	58	4	2	100	247,06	347,06
MP-MED 18	M	62	21	2	200	57,14	257,14
MP-MED 19	M	69	3	1,5	0	123,53	123,53
MP-MED 20	F	56	3	1,5	400	228,57	628,57
MP-MED 21	F	51	7	2	500	235,29	735,29
MP-MED 22	M	63	5	1	300	457,14	757,14
MP-MED 23	M	67	4	2,5	150	370,59	520,59
MP-MED 24	M	63	5	1	0	475,63	475,63

Tab. 11: Medikation der MP-MED

Name	Gechl.	Alter	Erkr.-dauer	HY	L-Dopa	L-Dopa- äquivalenzdosis	L-Dopa Gesamtdosis
MP-DBS 1	M	51	14	3	500	164,71	664,71
MP-DBS 2	M	62	22	2	300	0	300,00
MP-DBS 3	F	54	17	2,5	500	0	500,00
MP-DBS 4	M	57	11	3	400	457,14	857,14
MP-DBS 5	M	71	21	2	600	0	600,00
MP-DBS 6	M	68	18	3,5	250	0	250,00
MP-DBS 7	F	55	11	2,5	400	114,29	514,29
MP-DBS 8	M	52	21	2	300	200,00	500,00
MP-DBS 9	F	70	19	2,5	300	247,06	547,06
MP-DBS 10	M	66	10	2	950	247,06	1197,06
MP-DBS 11	M	58	16	3	150	123,53	273,53
MP-DBS 12	F	67	16	3	250	164,71	414,71
MP-DBS 13	M	66	18	3	300	0	300,00

Tab. 12: Medikation der MP-DBS

	Minimum	Maximum	Mittelwert	STABW
Alter in Jahren	51	64	57,00	6,56
Erkrankungsdauer in Jahren	3	16	8,67	6,66
UPDRS-Wert im ON-Zustand	21	49	35,33	14,01
UPDRS-Wert im OFF-Zustand	10	38	25,33	14,19
Hoehn&Yahr Wert	1,5	2,5	2,00	0,50
BoxBerOff	310,73	666,02	459,83	184,40
Box'n'BerOff	132,64	532,37	326,59	200,13
BoxBerOn	574,54	698,82	636,68	87,88
Box'n'BerOn	426,51	532,97	479,74	75,28
TischBerOff	474,91	571,31	509,04	54,01
Tisch'n'BerOff	309,65	502,50	398,86	97,23
TischBerOn	475,08	519,03	503,74	24,84
Tisch'n'BerOn	423,70	487,41	448,32	34,23

Tab. 13: Daten der Frauen der MP-MED

	Minimum	Maximum	Mittelwert	STABW
Alter in Jahren	44	81	67,10	7,80
Erkrankungsdauer in Jahren	3	22	8,90	6,24
UPDRS-Wert im ON-Zustand	5	76	37,60	17,20
UPDRS-Wert im OFF-Zustand	4	53	28,05	13,24
Hoehn&Yahr Wert	1,0	3,0	2,071	0,68
BoxBerOff	277,70	706,92	479,68	118,88
Box'n'BerOff	123,77	646,43	407,13	169,90
BoxBerOn	313,35	816,11	498,37	125,79
Box'n'BerOn	105,75	774,96	467,22	184,65
TischBerOff	331,48	745,43	544,31	109,14
Tisch'n'BerOff	138,40	699,80	469,52	143,38
TischBerOn	339,40	708,98	563,33	102,00
Tisch'n'BerOn	124,91	741,18	501,36	156,95

Tab. 14: Daten der Männer der MP-MED

	Minimum	Maximum	Mittelwert	STABW
Alter in Jahren	54	70	61,50	8,19
Erkrankungsdauer in Jahren	11	19	15,75	3,40
UPDRS-Wert im ON-Zustand	28	56	39,25	13,00
UPDRS-Wert im OFF-Zustand	15	40	27,25	14,15
Hoehn&Yahr Wert	2,5	3,0	2,63	0,25
BoxBerOff	222,58	547,00	362,58	134,96
Box'n'BerOff	88,97	489,55	286,64	163,79
BoxBerOn	289,74	587,76	423,43	123,00
Box'n'BerOn	349,86	457,39	408,82	51,36
TischBerOff	214,10	652,49	502,50	202,86
Tisch'n'BerOff	111,80	561,33	407,90	202,49
TischBerOn	362,60	678,61	532,31	139,51
Tisch'n'BerOn	275,64	555,14	432,72	126,48

Tab. 15: Daten der Frauen der MP-DBS

	Minimum	Maximum	Mittelwert	STABW
Alter in Jahren	51	71	61,22	7,12
Erkrankungsdauer in Jahren	10	22	16,78	4,38
UPDRS-Wert im ON-Zustand	14	54	31,57	15,15
UPDRS-Wert im OFF-Zustand	11	33	21,22	8,24
Hoehn&Yahr Wert	2,0	3,5	2,67	0,56
BoxBerOff	218,57	690,45	496,53	185,54
Box'n'BerOff	50,00	690,29	376,10	242,05
BoxBerOn	305,76	719,06	578,50	130,39
Box'n'BerOn	80,19	726,63	448,82	196,13
TischBerOff	342,95	622,48	511,43	90,67
Tisch'n'BerOff	175,10	601,96	450,58	140,07
TischBerOn	469,09	739,82	620,27	88,50
Tisch'n'BerOn	404,55	638,56	523,86	87,46

Tab. 16: Daten der Männer der MP-DBS

	Minimum	Maximum	Mittelwert	STABW
Alter in Jahren	56	86	69,25	9,90
BoxBer	438,97	684,53	532,57	70,42
Box'n'Ber	303,26	806,69	521,30	140,74
TischBer	384,41	607,69	537,44	77,93
Tisch'n'BerO	273,73	617,91	487,61	109,20

Tab. 17: Daten der Frauen der Kontrollgruppe

	Minimum	Maximum	Mittelwert	STABW
Alter in Jahren	56	63	59,00	3,60
BoxBer	544,77	792,21	655,50	110,77
Box'n'Ber	500,64	637,87	573,49	58,97
TischBer	450,43	646,56	555,53	89,08
Tisch'n'Ber	316,84	704,47	554,08	169,89

Tab. 18: Daten der Männer der Kontrollgruppe

	Minimum	Maximum	Mittelwert	STABW
BoxBerOff	149,29	289,91	224,75	37,40
BoxBerOn	137,14	268,57	219,52	35,89
Box'n'BerOff	120,88	291,43	204,78	44,71
Box'n'BerOn	95,80	274,28	201,08	47,39
TischBerOff	132,00	355,29	220,43	56,82
TischBerOn	150,00	339,00	214,29	53,76
Tisch'n'BerOff	120,00	332,73	242,86	55,69
Tisch'n'BerOn	136,25	326,67	229,47	55,92

Tab. 19: Dauer der Bewegung der MP-MED

	Minimum	Maximum	Mittelwert	STABW
BoxBerOff	152,38	304,95	234,63	51,57
BoxBerOn	201,79	323,38	256,043	37,81
Box'n'BerOff	50,00	345,72	246,72	85,79
Box'n'BerOn	136,97	345,54	237,56	62,31
TischBerOff	151,00	488,40	251,36	89,65
TischBerOn	164,29	376,92	229,03	59,41
Tisch'n'BerOff	181,33	438,50	284,28	83,29
Tisch'n'BerOn	179,44	377,60	266,38	48,82

Tab. 20: Dauer der Bewegung der MP-DBS

	Minimum	Maximum	Mittelwert	STABW
BoxBer	177,14	343,65	244,44	58,19
Box'n'Ber	162,73	329,06	226,79	53,79
TischBer	190,00	350,00	264,81	45,32
Tisch'n'Ber	166,25	355,26	261,80	67,27

Tab. 21: Dauer der Bewegung der Kontrollgruppe

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	Aktionspotential
Ball	ballistische Bewegung
BG	Basalganglien
BoxBerOff	ballistische Boxbewegung im OFF-Zustand
Box'n'BerOff	kontrollierte Boxbewegung im OFF-Zustand
BoxBerOn	ballistische Boxbewegung im ON-Zustand
Box'n'BerOn	kontrollierte Boxbewegung im ON-Zustand
DBS	Deep Brain Stimulation (Tiefe Hirnstimulation)
EMG	Elektromyographie
Erkr.-dauer	Erkrankungsdauer in Jahren
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Geschl.	Geschlecht
GP	Globus Pallidus
HY	Hoehn&Yahr
Kontrol	kontrollierte Bewegung
MP	Morbus Parkinson
MP-MED	Morbus Parkinson mit medikamentöser Behandlung
MP-DBS	Morbus Parkinson mit medikamentöser Behandlung und Tiefer Hirnstimulation
PP	Parkinsonpatienten
SN	Substantia nigra
SNPC	Substantia nigra pars compacta
STABW	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TischBerOff	ballistische Schlagbewegung an der Station Tisch im OFF-Zustand
Tisch'n'BerOff	kontrollierte Schlagbewegung an der Station Tisch im OFF-Zustand
TischBerOn	ballistische Schlagbewegung an der Station Tisch im ON-Zustand
Tisch'n'BerOn	kontrollierte Schlagbewegung an der Station Tisch im ON-Zustand
UPDRS	United Parkinson's Disease Rating Scale
Vmax	durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit
vs.	versus
ZNS	Zentralnervensystem

8. Tabellenverzeichnis

Tab.1:	Charakteristika und klinische Parameter der Patientengruppen (*Median der Hoehn&Yahr Werte; *Nur die erreichte Punktezahl in der „motorischen Untersuchung“ (Teil 3)).	34
Tab.2:	Alter der Kontrollgruppe.	34
Tab.3:	Levodopa-Gesamtdosis aus der Äquivalenzdosis berechnet. Die angegebenen Werte sind die Mittelwerte, Standardabweichung und Spannweite. Die Signifikanz wurde nach Mann-Withney berechnet.	37
Tab.4:	Äquivalenzdosen zur Berechnung der Levodopa-Gesamtdosis	37
Tab.5:	Anzahl der gemessenen und diejenigen die verwertet bzw. verworfen wurden. Die Buchstaben A-C beziehen sich auf die Gruppen im Text.	38
Tab.6:	Maximalgeschwindigkeiten der Boxbewegung; die Werte sind Mittelwerte und Standardabweichung, die Ratio ist der Quotient aus den Werten der ballistischen und kontrollierten Bewegung (rechte Spalte) bzw. dem ON- und OFF-Zustand (unterste zwei Zeilen).	39
Tab.7:	Maximalgeschwindigkeit Station Tisch; die Werte sind Mittelwerte und Standardabweichung, die Ratio ist der Quotient aus der ballistischen und kontrollierten Bewegung (rechte Spalte) bzw. ON- und OFF-Zustand (untere zwei Zeilen).	42
Tab.8:	Durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit der Gruppen schwerer und leichter betroffener Probanden. Einteilung nach Hoehn&Yahr Wert: schwerer entspricht ≥ 2 ; leichter entspricht < 2 . (ball= ballistisch; kontrol= kontrolliert)	46
Tab.9:	Durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit und Ratio ball/kontrol der Gruppen schwerer und leichter betroffener Probanden. Einteilung nach UPDRS-Wert (nur motorischer Teil) im OFF-Zustand: schwerer entspricht ≥ 35 ; leichter entspricht < 35 . (ball= ballistisch; kontrol= kontrolliert)	47
Tab.10:	modifizierte Einteilung des MP nach Hoehn&Yahr (Goetz et. al) ⁸²	64
Tab.11:	Medikation der MP-MED	65
Tab.12:	Medikation der MP-DBS	66
Tab.13:	Daten der Frauen der MP-MED	66
Tab.14:	Daten der Männer der MP-MED	67
Tab.15:	Daten der Frauen der MP-DBS	67
Tab.16:	Daten der Männer der MP-DBS	68
Tab.17:	Daten der Frauen der Kontrollgruppe	68
Tab.18:	Daten der Männer der Kontrollgruppe	68
Tab.19:	Dauer der Bewegung der MP-MED	69

Tab.20: Dauer der Bewegung der MP-DBS	69
Tab.21: Dauer der Bewegung der Kontrollgruppe	69

9. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Direkter und indirekter Pfad der basalganglionären Verschaltung (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005) ³⁸ : 1 = direkter Weg; 2= indirekter Weg; 3= interne Schleife.	11
Abb.2: Somatotopischer Aufbau des motorischen Kortex (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005) ³⁸	13
Abb.3: Die Pyramidenbahn (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005) ³⁸	15
Abb.4: Die Basalganglionäre Verschaltung (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005) ³⁸	16
Abb.5: Aktivitätsmuster von Agonist und Antagonist (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005) ³⁸	18
Abb.6: Störung der basalganglionären Verschaltungen im Rahmen des MP (entnommen und modifiziert aus Deetjen et al., 2005) ³⁸	20
Abb.7: Messprinzip der Zebrismesseinheit: Ein Ultraschallmarker (3) sendet ein Ultraschallsignal (2) aus. Der Messaufnehmer nimmt das Signal auf. (Quelle: www.zebris.de, modifiziert)	29
Abb.8: Winkeländerung des Ellenbogengelenkes während 9 Boxbewegungen und entsprechende Winkelgeschwindigkeit an der Station Boxsack von Probanden MP-DBS 4 im ON-Zustand während der kontrollierten Bewegung ...	32
Abb.9: Winkeländerung und Winkelgeschwindigkeit an der Station Boxsack von Probanden MP-MED 4 im OFF-Zustand während der kontrollierten Bewegung.....	33
Abb.10: 1.: UPDRS-Wert im ON-Zustand MP-MED und MP-DBS aufgeteilt nach Geschlecht. 2.: UPDRS-Wert im OFF-Zustand MP-MED und MP-DBS aufgeteilt nach Geschlecht 3.: UPDRS-Wert im ON-Zustand aufgeteilt nach Gruppen 4.: UPDRS-Wert im OFF-Zustand aufgeteilt nach Gruppen (UPDRS-Werte beziehen sich der motorischen Untersuchung (Teil3)).....	36
Abb.11: Maximalgeschwindigkeit der ballistischen (BoxBerOff, BoxBerOn) und kontrollierten (Box´n´BerOff, Box`n`BerOn) Bewegung im OFF- und ON-Zustand unterteilt nach Gruppen.....	40

Abb.12:	Maximalgeschwindigkeit der ballistischen (TischBerOff, TischBerOn) und kontrollierten (Tisch´n´BerOff, Tisch`n`BerOn) Bewegung im OFF- und ON-Zustand unterteilt nach Gruppen.....	43
Abb.13:	Durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit der Parkinsonpatienten in Bezug auf: 1. die Hoehn&Yahr (HY) Werten 2. die Werte des UPDRS (Teil 3) im OFF-Zustand.	45
Abb.14:	Durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit aller Bewegungen aufgeteilt nach Geschlecht und Gruppen (1 = MP-MED; 2 = MP-DBS; 3 = Kontrollgruppe)	49
Abb.15:	1.: Durchschnittliche Dauer der Bewegung der Probanden aufgeteilt nach Gruppen an der Station Boxsack (Bedingungen analog zu Kap. 3.3) 2.: Durchschnittliche Dauer der Bewegung der Probanden aufgeteilt nach Gruppen an der Station Tisch (Bedingungen analog zu Kap. 3.3).....	51

10. Literaturverzeichnis

1. Brandt T. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Kohlhammer, 2007.
2. 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.
3. Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2000;62(1):63-88.
4. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20(4):415-55.
5. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.. *Klin Wochenschr* 1960;38:1236-9.
6. Parker WJ, Boyson S, Parks J. Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989;26(6):719-23.
7. Schapira A, Cooper J, Dexter D, Clark J, Jenner P, Marsden C. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990;54(3):823-7.
8. Coyle J, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993;262(5134):689-95.
9. Perry T, Yong V. Idiopathic Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and glutathione metabolism in the substantia nigra of patients. *Neurosci Lett* 1986;67(3):269-74.
10. Sian J, Dexter D, Lees A, Daniel S, Agid Y, Javoy-Agid F, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol* 1994;36(3):348-55.
11. Sian J, Dexter D, Lees A, Daniel S, Jenner P, Marsden C. Glutathione-related enzymes in brain in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994;36(3):356-61.
12. Kure S, Tominaga T, Yoshimoto T, Tada K, Narisawa K. Glutamate triggers internucleosomal DNA cleavage in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;179(1):39-45.
13. Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, Sato S, Nishioka K, Hatano T, et al. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363(1500):2215-27.
14. Bower J, Maraganore D, McDonnell S, Rocca W. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52(6):1214-20.
15. de Rijk M, Launer L, Berger K, Breteler M, Dartigues J, 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(11 Suppl 5):S21-3.
16. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427-42.
17. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):473-90.
18. Berger K, Breteler M, Helmer C, Inzitari D, Fratiglioni L, Trenkwalder C, et al. Prognosis with Parkinson's disease in europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S24-7.
19. Jankovic J, Beach J, Schwartz K, Contant C. Tremor and longevity in relatives of patients with Parkinson's disease, essential tremor, and control subjects. *Neurology* 1995;45(4):645-8.

20. Brannan T, Martínez-Tica J, Yahr M. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases striatal L-dopa and dopamine: an in vivo study in rats. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):683-5.
21. Voges J, Krauss J. [Neurological and technical aspects of deep brain stimulation]. *Nervenarzt* 2010;81(6):702-10.
22. Benabid A, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8(1):67-81.
23. Trepel M. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. 3., neu bearb. Aufl. ed. München: Urban & Fischer, 2004.
24. Kita H, Kitai S. Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: their morphological types and populations. *Brain Res* 1988;447(2):346-52.
25. Kawaguchi Y, Wilson C, Augood S, Emson P. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci* 1995;18(12):527-35.
26. Albin R, Makowiec R, Hollingsworth Z, Dure Lt, Penney J, Young A. Excitatory amino acid binding sites in the basal ganglia of the rat: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience* 1992;46(1):35-48.
27. Cepeda C, Levine M. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Dev Neurosci* 1998;20(1):1-18.
28. Wright D, Seroogy K, Lundgren K, Davis B, Jennes L. Comparative localization of serotonin1A, 1C, and 2 receptor subtype mRNAs in rat brain. *J Comp Neurol* 1995;351(3):357-73.
29. Smith Y, Bevan M, Shink E, Bolam J. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998;86(2):353-87.
30. Heimer L, Zahm D, Churchill L, Kalivas P, Wohltmann C. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 1991;41(1):89-125.
31. Cossette M, Lévesque M, Parent A. Extrastriatal dopaminergic innervation of human basal ganglia. *Neurosci Res* 1999;34(1):51-4.
32. Rodríguez M, González-Hernández T. Electrophysiological and morphological evidence for a GABAergic nigrostriatal pathway. *J Neurosci* 1999;19(11):4682-94.
33. Parent A, Hazrati L. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;20(1):91-127.
34. Groenewegen H, Berendse H. Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *J Comp Neurol* 1990;294(4):607-22.
35. Alexander G, Crutcher M. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13(7):266-71.
36. DeLong M. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13(7):281-5.
37. Alexander G, Crutcher M, DeLong M. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-46.
38. Deetjen P, Alzheimer C. *Physiologie mit ... 88 Tabellen*. M*unchen ; Jena: Urban & Fischer, 2005.
39. Davidson P, Jones R, Andrae J, Sirisena H. Simulating closed- and open-loop voluntary movement: a nonlinear control-systems approach. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49(11):1242-52.
40. Olaogun M. Adams' closed-loop concept of learning and motor performance: its application in behavioural kinesiology and patients' education in rehabilitation. *Int J Rehabil Res* 1986;9(3):231-8.
41. Adams J. A closed-loop theory of motor learning. *J Mot Behav* 1971;3(2):111-49.
42. Turner R, Grafton S, McIntosh A, DeLong M, Hoffman J. The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. *Neuroimage* 2003;19(1):163-79.
43. DeLong M, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007;64(1):20-4.

44. Strüder HK KR, Diserens K, Weicker H. Physiologie und Pathophysiologie der Basalganglien-Einfluss auf die Motorik. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 2001;12:350-60.
45. Wenning G, Odin P, Morrish P, Rehncrona S, Widner H, Brundin P, et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. Ann Neurol 1997;42(1):95-107.
46. Hallett M, Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. Brain 1980;103(2):301-14.
47. Hallett M, Marsden C. Ballistic flexion movements of the human thumb. J Physiol 1979;294:33-50.
48. Freund H. Muscle control in voluntary contractions. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1978(34):433-5.
49. Freund H, Büdingen H. The relationship between speed and amplitude of the fastest voluntary contractions of human arm muscles. Exp Brain Res 1978;31(1):1-12.
50. Flowers K. Visual "closed-loop" and "open-loop" characteristics of voluntary movement in patients with Parkinsonism and intention tremor. Brain 1976;99(2):269-310.
51. Draper I, Johns R. The Diodered Movement In Parkinsonism And The Effect Of Drug Treatment. Bull Johns Hopkins Hosp 1964;115:465-80.
52. Angel R, Alston W, Higgins J. Control of movement in Parkinson's disease. Brain 1970;93(1):1-14.
53. Joubert M, Barbeau A. [Method of measurement of akinesia]. Union Med Can 1966;95(5):531-5.
54. Berardelli A, Dick J, Rothwell J, Day B, Marsden C. Scaling of the size of the first agonist EMG burst during rapid wrist movements in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49(11):1273-9.
55. Godaux E, Koulischer D, Jacqy J. Parkinsonian bradykinesia is due to depression in the rate of rise of muscle activity. Ann Neurol 1992;31(1):93-100.
56. Sheridan M, Flowers K. Movement variability and bradykinesia in Parkinson's disease. Brain 1990;113 (Pt 4):1149-61.
57. Pfann K, Buchman A, Comella C, Corcos D. Control of movement distance in Parkinson's disease. Mov Disord 2001;16(6):1048-65.
58. Robichaud J, Pfann K, Comella C, Brandabur M, Corcos D. Greater impairment of extension movements as compared to flexion movements in Parkinson's disease. Exp Brain Res 2004;156(2):240-54.
59. Benecke R, Rothwell J, Dick J, Day B, Marsden C. Simple and complex movements off and on treatment in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50(3):296-303.
60. Seidler R, Alberts J, Stelmach G. Multijoint movement control in Parkinson's disease. Exp Brain Res 2001;140(3):335-44.
61. Kelly V, Bastian A. Antiparkinson medications improve agonist activation but not antagonist inhibition during sequential reaching movements. Mov Disord 2005;20(6):694-704.
62. Hallett M, Shahani B, Young R. Analysis of stereotyped voluntary movements at the elbow in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977;40(12):1129-35.
63. Sheridan M, Flowers K, Hurrell J. Programming and execution of movement in Parkinson's disease. Brain 1987;110 (Pt 5):1247-71.
64. Rothwell J, Vidailhet M, Thompson P, Lees A, Marsden C. The auditory startle response in progressive supranuclear palsy. J Neural Transm Suppl 1994;42:43-50.
65. Dick J, Rothwell J, Day B, Cantello R, Buruma O, Gioux M, et al. The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. Brain 1989;112 (Pt 1):233-44.
66. Chen R, Kumar S, Garg R, Lang A. Impairment of motor cortex activation and deactivation in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2001;112(4):600-7.

67. Pfann K, Robichaud J, Gottlieb G, Comella C, Brandabur M, Corcos D. Muscle activation patterns in point-to-point and reversal movements in healthy, older subjects and in subjects with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2004;157(1):67-78.
68. Hughes A, Daniel S, Lees A. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993;60:595-9.
69. Hughes A, Daniel S, Blankson S, Lees A. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50(2):140-8.
70. Mitchell S, Harper D, Lau A, Bhalla R. Patterns of outcome measurement in Parkinson's disease clinical trials. *Neuroepidemiology* 2000;19(2):100-8.
71. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout A, Van Hilten B. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(5):867-76.
72. Goetz C, LeWitt P, Weidenman M. Standardized training tools for the UPDRS activities of daily living scale: newly available teaching program. *Mov Disord* 2003;18(12):1455-8.
73. Diener H-C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2008.
74. Schenk T, Baur B, Steude U, Bötzel K. Effects of deep brain stimulation on prehensile movements in PD patients are less pronounced when external timing cues are provided. *Neuropsychologia* 2003;41(7):783-94.
75. Freeman J, Cody F, Schady W. The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(10):1078-84.
76. Glickstein M. Motor skills but not cognitive tasks. *Trends Neurosci* 1993;16(11):450-1; discussion 53-4.
77. Cooke J, Brown J, Brooks V. Increased dependence on visual information for movement control in patients with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1978;5(4):413-5.
78. Rand M, Stelmach G, Bloedel J. Movement accuracy constraints in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia* 2000;38(2):203-12.
79. Tabbal S, Ushe M, Mink J, Revilla F, Wernle A, Hong M, et al. Unilateral subthalamic nucleus stimulation has a measurable ipsilateral effect on rigidity and bradykinesia in Parkinson disease. *Exp Neurol* 2008;211(1):234-42.
80. Benecke R, Rothwell J, Dick J, Day B, Marsden C. Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1987;110 (Pt 2):361-79.
81. Platz T, Brown R, Marsden C. Training improves the speed of aimed movements in Parkinson's disease. *Brain* 1998;121 (Pt 3):505-14.
82. Goetz C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins G, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19(9):1020-8.

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Kai Bötzel danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, für seine engagierte Betreuung und für die überaus angenehme Zusammenarbeit. Seine Ideen und Impulse waren und sind mir stets von größtem Wert.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich allen Probanden, die sich unermüdlich für die Versuche zur Verfügung gestellt und somit die Experimente erst ermöglicht haben.

Ich danke den Mitarbeitern des Stift Augustinum, München, welche mir geholfen haben Probanden zu erhalten.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Johannes Levin, der mir ebenfalls stets hilfreich zur Seite stand.

Weiterhin danken darf ich meinen Eltern Joachim und Roswitha Claaßen, welche mir das Studium der Medizin ermöglicht haben und mir uneingeschränkt zur Seite standen. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Dank auch den vielen Freunden, die durch Korrekturlesen und nützliche Tipps sehr viel geholfen haben, ganz besonders auch denjenigen, die sich als Testpersonen zu Verfügung gestellt haben.