

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: **Prof. Dr. med C. Krieg**
Klinik für Neurologie, Direktor: Prof. Dr. med. W.H. Oertel
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg

UNTERSUCHUNG DER PERIODIC LIMB MOVEMENT DISORDER
MITTELS TRANSKRANIELLER MAGNETSTIMULATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem
Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität
Marburg

vorgelegt von
Susanne Fischer (geb. Hack)
aus
Lauterbach/Hessen

Marburg
2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 24.11.2005.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med H.-J. Braune

Korreferent: Prof. Dr. med D. Hellwig

Meinem Großvater

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	7
1.1 Periodic Limb Movements (PLM).....	7
1.1.1 Definition der Periodic Limb Movement Disorder (PLMD).....	8
1.1.2 Epidemiologie.....	11
1.1.3 Ätiologie.....	12
1.1.4 Pathophysiologie.....	13
1.1.5 Diagnostik / Differentialdiagnostik.....	14
1.1.6 Therapie.....	14
1.1.7 Restless Legs Syndrome (RLS).....	17
1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	19
1.2.1 Entwicklung und Anwendung der TMS.....	19
1.2.2 Physikalische Grundlagen.....	20
1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen.....	21
1.2.3.1 Zentrale Leitungszeit (ZL).....	22
1.2.3.2 Silent Period (SP).....	23
1.2.4 Indikationen und Kontraindikationen.....	25
1.2.5 Klinischer und wissenschaftlicher Einsatz.....	26
2 Zielsetzung	28
3 Methodik	29
3.1 Studienplan.....	29
3.1.1 Vorinnervation.....	30
3.1.2 Zielkriterien.....	30
3.2 Patientengruppe.....	31
3.3 Kontrollgruppe.....	31
3.4 Ausschlusskriterien.....	31
3.5 Aufklärung.....	32
3.6 Zeitlicher Ablauf.....	32
3.7 Untersuchungsmethoden.....	33
3.7.1 Ableitetechnik.....	33

3.7.2 Untersuchungsablauf.....	33
3.7.3 Elektroneurografie.....	34
3.7.4 Transkranielle Magnetstimulation	34
3.7.4.1 Positionierung der Reizspule	34
3.7.4.2 Bestimmung der Exzitatorischen Schwelle	35
3.7.4.3 Bestimmung der Zentralen Motorischen Latenz.....	35
3.7.4.4 Bestimmung der Inhibitorischen Schwelle	35
3.7.4.5 Bestimmung der Silent Period	36
3.7.5 Auswertung der Messergebnisse.....	36
3.8 Statistische Auswertung.....	36
3.9 Polysomnografie	37
4 Ergebnisse.....	38
4.1 Patientengruppe.....	38
4.2 Kontrollgruppe	40
4.3 Silent Period (SP).....	43
4.3.1 M. tibialis anterior.....	43
4.3.2 M. abductor digiti minimi	46
4.4 Exzitatorische Schwelle (ES).....	49
4.4.1 M. tibialis anterior.....	49
4.4.2 M abductor digiti minimi	52
4.5 Inhibitorische Schwelle (IS)	54
4.5.1 M. tibialis anterior.....	54
4.5.2 M. abductor digiti minimi	57
4.6 Zentrale Leitungszeit (ZL).....	60
4.6.1 M. tibialis anterior.....	60
4.6.2 M. abductor digiti minimi	63
5 Diskussion	67
5.1 Kritische Bewertungen der Ergebnisse.....	70
5.1.1 Silent Period.....	70
5.1.2 Einfluß L-Dopas auf die gemessenen Parameter	71
5.1.3 Inhibitorische und Exzitatorische Schwelle	73

5.2 Zusatzbefund der Kontrollgruppe	73
5.3 Kritische Bewertung der Methodik.....	74
5.4 Ausblick auf weitere Studien.....	77
6 Zusammenfassung.....	78
7 Literaturverzeichnis	81
8 Auflistung einzelner Messergebnisse.....	96
8.1 Silent Period.....	96
8.1.1 Abendliche Messungen	96
8.1.2 Morgendliche Messungen	96
8.2 Zentrale Leitungszeit (ZL), Exzitatorische Schwelle (ES) und Inhibitorische Schwelle (IS).....	97
8.2.1 Patientengruppe.....	97
8.2.1.1 Abendliche Messungen.....	97
8.2.1.2 Morgendliche Messung	97
8.2.2 Kontrollgruppe	97
8.2.2.1 Abendliche Messung.....	97
8.2.2.2 Morgendliche Messung.....	98
9 Anhang	99
9.1 Aufklärungsblatt	99
9.2 Einwilligungserklärung.....	101
9.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer	102
9.4 Danksagung.....	102

1 EINLEITUNG

1.1 Periodic Limb Movements

Periodic limb movements (PLM) wurden zum ersten Mal 1953 von Symonds unter dem Begriff des "Nocturnal Myoclonus" beschrieben (Symonds, 1953). Der Begriff beschreibt die charakteristische periodische Wiederholung stereotyper Beinbewegungen, die zunächst nur im Schlaf beobachtet wurden. Die Bewegung umfasst eine schnelle Dorsalflexion im Fußgelenk mit einer Extension der Großzehe und ähnelt dem Babinski-Reflex bzw. dem Flexor-Reflex. In schweren Fällen kann auch zusätzlich eine Flexion im Sprunggelenk, Kniegelenk oder in der Hüfte erfolgen (Smith, 1985). Das Bewegungsmuster betrifft am häufigsten die untere Extremität, kann jedoch auch in selteneren Fällen die obere Extremität betreffen (Hening et al, 1989). Aus diesem Grund wurde die frühere Bezeichnung der periodic leg movements durch den Begriff der periodic limb movements ersetzt. Die Symptome treten meist bilateral symmetrisch auf, können jedoch in einzelnen Nächten unilateral beobachtet werden.

Seltener kann das Bewegungsmuster auch tagsüber in Ruhe auftreten. Diese Bewegungen im wachen Zustand imponieren wie eine Zuckung. Sie sind im Bewegungsmuster den Periodic Limb Movements in Sleep (PLMS) ähnlich, haben aber eine größere Intensität und Geschwindigkeit. Aus diesem Grund definierte man den Begriff Periodic Limb Movements while Awake (PLMW) oder Dyskinesia while awake (DWA) (Pollmächer et al, 1993). Der Begriff Periodic Limb Movement (PLM) umfasst somit die PLMS (im Schlaf) sowie die PLMW. Am häufigsten treten die Bewegungen in oberflächlichen Stadien des non-REM-Schlafes auf, sie können jedoch auch in tiefen non-REM Schlafphasen beobachtet werden (Wayne et al, 2000). Die Objektivierung von PLMS erfolgt üblicherweise durch die Ableitung mittels eines Oberflächen-EMGs über beiden Musculi tibiales anteriores während der Polysomnografie nach Standardkriterien (Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association, 1993).

Die Internationale Klassifikation von Schlafstörungen (Atlas Task Force of the American Sleep Association, 2005) definiert Bewegungen von einer Dauer von 0,5-5 Sekunden, die in Serien von 4 oder mehr und in Intervallen von 20 bis 40 Sekunden während des Schlafes auftreten. In der Ableitung mittels EMG muss die Muskelaktivität mindestens 25% der Höhe des zu Beginn der Schlafstudie

abgeleiteten EMG-Bio-Kalibrations Signals sein. Ein zusätzliches Charakteristikum ist die häufige Assoziation mit Arousal, d.h. dass durch die Bewegung eine kurzzeitige Weckreaktion oder ein Übergehen in ein oberflächlicheres Schlafstadium bedingt wird (Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Sleep 1993). Ein Arousal zeigt sich bei der Polysomnografie im EEG als Alpha-Aktivität, Übergang in ein leichteres Schlafstadium oder der Manifestation eines K-Komplexes.

Folgende Parameter zur Charakterisierung der PLM sind klinisch von Bedeutung (Stiasny et al, 2002):

- Anzahl der PLMS (periodic limb movements in sleep)
- Anzahl der PLMW (periodic limb movements while awake)
- Anzahl der mit PLMS assoziierten Arousals
- Anzahl der mit respiratorischen Störungen assoziierten PLMS
- PLM Index: Anzahl der PLM pro Stunde der Zeit im Bett
- PLMS Index: Anzahl der PLMS pro Stunde Gesamtschlafdauer
- PLMS Arousal Index: Anzahl der mit PLMS assoziierten Arousals pro Stunde Gesamtschlafdauer

1.1.1. Definition der Periodic Limb Movement Disorder

Das Auftreten von PLMS hat per se nicht immer eine klinische Bedeutung bzw. einen Krankheitswert. PLMS können ein unspezifisches dem Schlaf assoziiertes Symptom darstellen. PLMS können auch bei anderen Erkrankungen bzw. Schlafstörungen auftreten, wie z.B. Restless Legs Syndrom, Narkolepsie, Obstruktive Schlafapnoe. Ebenso können sie bei Normalpersonen im höheren Lebensalter meist in geringerer Anzahl auftreten (Ancoli-Israel et al, 1991). Einen Krankheitswert besitzen PLMS dann, wenn sie häufig mit Weckreaktionen (Arousals) verbunden sind, somit den Schlaf fragmentieren und zu Tagesmüdigkeit führen (Stiasny et al, 2002). Der Schlaf, der normalerweise durch Erholung und motorischen Inaktivität gekennzeichnet ist, wird durch die unwillkürliche Beinbewegung und der damit verbundenen Unterbrechung der Schlafstadiums fragmentiert.

Von einer "Periodic Limb Movements Disorder" spricht man, wenn das Auftreten von PLMS zu subjektiven Beschwerden der Patienten führt. In der Klassifikation der Schlafstörungen wird unter dem Begriff Periodic Limb Movement Disorder das

Auftreten von PLM im Schlaf, die Fragmentierung des Schlafzyklus' durch PLMS-Arousal sowie die damit verbundenen Schlafstörungen und/oder ausgeprägte Tagesmüdigkeit als Beschwerdebild zusammengefasst (Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association, 2005). Die Häufigkeit der PLM bei Erkrankten reichen von milden Formen mit wenigen Bewegungen bis hin zu schweren Verläufen mit über 100 Bewegungen, die sich typischerweise in einem Intervall von 5 bis 90 Sekunden in der Phase des non-REM-Schlafes wiederholen. Typisch ist ein Intervall zwischen 20-40 Sekunden. (American Sleep Disorder Association, 2005).

Eine Einteilung der PLMS erfolgt in zwei unterschiedliche Typen. Der Typ 1 ist charakterisiert durch eine maximale Frequenz der PLMS zu Beginn der Schlafperiode. Der Typ 2, der bei Patienten mit PLMS und assoziierten Schlafstörungen, wie Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe auftritt, zeigt eine regelmäßige Verteilung der PLMS auf die gesamte Schlafdauer (Culpepper et al, 1992).

Zusammengefasst definiert sich das Krankheitsbild der PLMD über eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit, verursacht durch stereotype Beinbewegungen, die die Schlafstadien fragmentieren (Minimal Kriterien). Zur Diagnosestellung müssen andere medizinische oder psychische Erkrankungen bzw. Schlafstörungen ausgeschlossen werden. Die Abgrenzung gegenüber solchen Schlafstörungen ist deshalb so wichtig, da bei diesen Erkrankungen, die evtl. resultierende Tagesmüdigkeit oder Schläfrigkeit andere Ursachen hat. Die Polysomnografie zeigt sich wiederholende Episoden von Muskelkontraktionen mit assoziierten Arousals oder Awakenings, die 0,5-5 Sekunden dauern und sich alle 20-40 Sekunden wiederholen.

Diagnosekriterien der PLMD aus der International classification of sleep disorders 2005:

A.	<p>Sich wiederholende stereotype Beinruckungen (z.B. Extension der Großzehe, teilweise Flexion des Sprunggelenkes, des Knies oder der Hüfte). Gemessen durch Polysomnografie</p> <p><u>Polysomnografische Befunde:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sich wiederholende Episoden von Muskelkontraktionen, die 0,5 Sec dauern 2. deren Amplitude gleich oder höher ist als das Mittel aus 25 % der Dorsalflexionen der Großzehe während der Kalibrierung 3. Auftreten in Serien von 4 oder mehr 4. Wiederholungen im Intervall zwischen 5 und 90 Sec (typischerweise alle 20-40 Sec)
B.	Der PLMS-Index erhöht sich normalerweise im Alter
C.	Klinische Schlafstörungen
D.	<p>Patienten haben Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, bzw. andere PLMS-bedingte Schlafstörungen. Bei subjektiver ausgeprägter Tagesmüdigkeit müssen andere ursächliche Schlafstörungen, z.B. Narkolepsie, Obstruktive Schlafapnoe (OSA), ausgeschlossen werden. PLMD darf nicht diagnostiziert werden, falls es sich nur um eine Beobachtung des Bettnachbarn ohne Krankheitssymptome beim Betroffenen handelt</p>
E.	Kein Anzeichen für medizinische oder psychische Krankheiten, die für die Symptome verantwortlich sind
F.	Zusätzliche Merkmale : Klinisches Ansprechen auf dopaminerge Therapie

Tabelle 1: Diagnosekriterien der PLMD

Patienten mit PLMD nehmen die nächtlichen Beinbewegungen selbst in der Regel nicht wahr, sondern sie beklagen meist eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit durch Schlafunterbrechungen, die PLM bedingt sind bzw. Ein- und Durchschlafstörungen

als Krankheitssymptom. Häufig gibt ein Beobachter, meist Bettpartner, erste Hinweise auf das Vorliegen einer PLMD. Die Diagnose kann jedoch erst nach einer polysomnografischen Messung unter Berücksichtigung oben genannter Definitionskriterien gestellt werden (Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association, 2005). Das Krankheitsbild wird in verschiedene Schweregrade unterteilt. Diese Einteilung bezieht sich auf einen Index, der durch den Quotient aus der absoluten Summe von PLMS (PLMS-Index, PLMS-I) und der Summe von PLMS assoziierten Arousal (PLMS arousal index, PLMAI) bezogen auf die gesamte Schlafdauer bestimmt wird. Dabei wird ein PLMS-I größer als 5 bereits als pathologisch bewertet (Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association, 1997).

Schweregradeinteilung nach der International Classification of Sleep Disorders:

Schweregrad	PLMS	Klinische Symptomatik
mild	>5 <25	leichte Schlafstörungen/Tagesschläfrigkeit
mittel	>25 <50	mittlere Schlafstörungen/Tagesschläfrigkeit
schwer	>50 Oder PLMSAI>25	schwere Schlafstörungen/ Tagesschläfrigkeit

Tabelle 2: Schweregradeinteilung nach der International Classification of Sleep Disorders

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der PLMS bei unter 50 Jährigen liegt bei 5%. Die höchste Prävalenz zeigt sich bei gesunden älteren Menschen über 50 Jahren. Messungen in dieser Gruppe haben ergeben, dass der PLMI bei 58% größer als 5 ist (Ancoli-Israel et al, 1991, Dickel und Mosko, 1990). Bei über 65 Jährigen zeigt sich eine signifikant erhöhte Anzahl von PLMS (Ancoli-Israel et al, 1991). Problematisch ist, dass gerade diese Patientengruppe unter einer Vielzahl verschiedener Schlafstörungen leidet, die Ursache der Tagesmüdigkeit sein können (Ohayon und Roth, 2002). In Untersuchungen stellte man fest, dass es nicht immer einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von PLMS und der Beschwerdesymptomatik älterer Patienten gibt.

Die Prävalenz von PLMD in der Gesamtbevölkerung ist nicht bekannt. Ein Problem hierbei ist, dass PLMD und PLMS häufig verwechselt bzw. eine PLMD

fälschlicherweise allein aufgrund des Nachweises von PLMS im Schlaflabor diagnostiziert wird, ohne dass subjektive Symptome wie Schlafstörungen oder Tagesmüdigkeit vorhanden sind. Somit sind die Prävalenzzahlen zu PLMD in den Literaturangaben oft nicht korrekt.

Ein wichtiger Diagnoseschritt ist der Ausschluss anderer Erkrankungen, die Schlafstörungen bedingen. Die Häufigkeit einer exakt den Definitionskriterien entsprechenden PLMD ist nicht bekannt. Sie ist erfahrungsgemäß aber äußerst selten, da PLM meist mit anderen Schlafstörungen, vor allem dem Restless Legs Syndrom (RLS) und dem Obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS), assoziiert auftreten. PLMS kann in allen Altersgruppen auftreten und ist, wie in den Diagnosekriterien erwähnt, ein Symptom, aber kein Krankheitsbild.

1.1.3.Ätiologie

Die Ätiologie der PLMS ist bisher nicht geklärt. PLMS können sowohl idiopathisch als auch sekundär bei unterschiedlichen Grunderkrankungen (z.B. dem Restless Legs Syndrom) vorkommen (Colemann et al, 1980), oder mit anderen Schlafstörungen, neurologischen, psychiatrischen oder internistischen Erkrankungen sowie mit Medikamenteneinnahme assoziiert sein (Stiasny et al, 2002). So findet man PLMS bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe oder mit Narkolepsie (Mosko et al, 1988, Schonbrunn et al, 1990). Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang von PLMD-bedingten Schlafstörungen und Krankheiten, die die Basalganglien betreffen, z.B. bei Morbus Parkinson (Askenasy, 1993) oder Multisystematrophie (Wetter et al, 2000). Ebenso findet man PLMS bei Patienten mit Enzephalitis disseminata (Ferrini-Strambi et al, 1994), Radikulopathie (Walters et al, 1996) und Rückenmarkskompression (de Mello et al, 1997). Es existiert des Weiteren eine enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von PLMS bei Patienten mit Restless-Leg-Syndrom (RLS) (Colemann et al, 1980). PLMS treten regelhaft (>90%) bei Patienten mit einem RLS auf (Montplaisir et al, 1994). Patienten mit RLS haben charakteristischerweise in Ruhesituationen (Liegen/Sitzen) eine Unruhe und Missempfindungen in den Beinen sowie einen ausgeprägten Bewegungsdrang. Die Beschwerden treten ausschließlich abends oder nachts stärker als tagsüber auf und bessern sich wesentlich durch Bewegung (Stiasny et al 2002, Allen et al, 2003). Im Kontrast zum RLS, das eine klinische Diagnose darstellt, hat das Auftreten von PLMS per se keine klinische Relevanz. Typische

Medikamente, die das Auftreten von PLMS bedingen oder verstärken können, sind Neuroleptika, trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva oder selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren. PLMS treten häufig bei internistischen Erkrankungen wie Niereninsuffizienz oder Eisenmangel auf (Aldrich, 1993). Chronisch dialysepflichtige Patienten weisen häufig PLMS auf (Walker et al, 1996; Gupta et al, 1996).

Des Weiteren konnte man bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung ein zusätzliches Auftreten von PLMS feststellen (Walters et al, 2000; Picchietti et al, 1998). Die Assoziation zu einem RLS wird diskutiert.

1.1.4 Pathophysiologie

Zur Pathophysiologie der PLMD sowie der PLMS gibt es wenige Untersuchungen. Pathophysiologische Erkenntnisse aus der Restless Legs Syndrom (RLS) Forschung geben möglicherweise einen wichtigen Beitrag. Es ist jedoch völlig unklar, ob PLM bei RLS ein Epiphänomen ist oder ob den beiden Erkrankungen evtl. ein gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismus zu Grunde liegt (Stiasny-Kolster et al, 2004).

Aufgrund des guten Ansprechens der RLS-Patienten mit Symptomverbesserung unter dopaminerger Medikation vermutet man bei RLS als pathophysiologische Grundlage eine Beeinträchtigung des dopaminergen Systems (Montplaisir et al, 1994). Für diese These spricht ebenfalls eine Verschlimmerung der Symptomatik bei Gabe des Dopaminantagonisten, Pimozid (Akpınar, 1982). Walters fand in einer Studie an RLS Patienten eine Symptomverbesserung unter der Medikation mit Opiaten (Walters et al, 1993). Dies stützt die These eines zentralen Defektes als Pathomechanismus. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Naloxon, eines Opiatantagonisten, die therapeutische Wirkung der Opiate vollständig aufhob (Walters et al, 1986).

Die Nervenleitgeschwindigkeiten sowie die sensorisch evozierten Potentiale zeigen bei Patienten mit PLM keine Auffälligkeiten, sodass man eine Störung der afferenten sensiblen Bahnen ausschließen kann (Smith et al, 1992).

Die periodischen Extremitätenbewegungen, die vor allem während des Schlafes, aber auch im Wachzustand in Ruhe auftreten können, zeigen Ähnlichkeit zum Babinski-Reflex (Smith, 1985 und 1987). Dies lässt vermuten, dass die schlafbezogene Disinhibition, die über spinale Bahnen moduliert wird, fehlt. Die Beobachtung, dass PLMS auch bei Patienten mit myelopathischen Veränderungen, wie Enzephalitis

dissiminata oder traumatischen Querschnittssyndromen auftreten, deutet ebenfalls auf eine Beteiligung spinaler oder deszendierender supraspinaler Bahnen hin (Yokota et al. 1991).

Da die periodischen Beinbewegungen eine regelmäßige Zyklik zeigen und bei dem betroffenen Patienten mit gleichzeitig auftretenden Veränderungen des Blutdruckes, der Atmung, der Pulsfrequenz und Arousals einhergehen, liegt die Vermutung eines zentralen Schrittmachers nah (Ali et al, 1991).

Bei elektrophysiologischen Untersuchungen konnte kein PLM-assoziiertes Bereitschaftspotential bei RLS-Patienten gefunden werden (Trenkwalder et al, Apr. 1993), sodass eine kortikale Beteiligung unwahrscheinlich ist.

1.1.5 Diagnostik/Differentialdiagnostik

Die Diagnose der PLMD ist häufig durch die fehlende Wahrnehmung der charakteristischen Beinbewegungen des betroffenen Patienten erschwert. Häufig stellen sich PLMD Patienten mit einer erheblich belastenden Tagesmüdigkeit und der Angabe von Schlafstörungen beim Arzt vor. Wenn die Tagesmüdigkeit als solche nicht beschrieben wird, sondern z.B. Erschöpfung, Unzufriedenheit oder Antriebslosigkeit als Beschwerden genannt werden, ist die Fehldiagnose (z.B. depressive Symptomatik) leicht möglich. Nützliche Hinweise auf das Vorliegen einer PLMD als Ursache der Symptome erhält man zum Beispiel durch Schilderungen der PLM durch den Bettnachbarn. Zur Diagnosestellung ist die Polysomnografie (PSG) unumgänglich. Mit ihrer Hilfe werden die charakteristischen Bewegungen quantitativ und qualitativ ermittelt und andere Schlafstörungen ausgeschlossen. Es gibt eine Reihe anderer Erkrankungen, die sich durch eine ähnliche Symptomatik manifestieren können.

Die Ermittlung von PLMS hat per se noch keinen Krankheitswert. Andere Erkrankungen, die Schlafstörungen verursachen können, müssen zunächst sicher ausgeschlossen sein bzw. adäquat therapiert sein (Mosko et al, 1988; Schonbrunn et al, 1990). Somit handelt es sich bei der PLMD um eine Ausschlussdiagnose.

1.1.6 Therapie

Die Indikation zur Therapie der PLMD entsteht bei erheblicher Beeinträchtigung des Schlafes mit Schlaffragmentierung und für den Patienten belastender Tagesmüdigkeit

und somit Einschränkung der Lebensqualität. Der erste Schritt ist der Ausschluss einer sekundären Form der "PLMD" bzw. bei Vorliegen von PLMS im Rahmen einer anderen Erkrankung, (z.B. Restless Legs Syndrom, Schlaf-Apnoe-Syndrom) und die adäquate Behandlung der ursächlichen Grunderkrankung.

Eine sorgfältige Medikamentenanamnese kann als Ursache der Symptome PLM auslösender Pharmaka eruieren. Es besteht die Möglichkeit des Absetzens oder des Wechsels dieser Präparate in Absprache mit dem behandelnden Arzt.

Der erste Schritt zur Behandlung von Schlafstörungen betrifft die nötige Schlafhygiene. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, Alkohol, Koffein und schwere Mahlzeiten vor dem Schlaf zu vermeiden. Ein regelmäßiger Schlafrhythmus sollte eingehalten werden, die Aktivitäten abends reduziert werden. Das Schlafzimmer sollte ausschließlich zum Schlafen genutzt werden, d.h. Fernseher oder Radio sollten hier entfernt werden.

Verschiedene Pharmaka kommen zur Therapie der PLMD zum Einsatz, wobei die meisten Therapiestudien auf Wirksamkeitsstudien zum RLS beruhen, welches typischerweise mit PLMS einhergeht (Hening et al, 1999). Für PLMD ist bisher weltweit kein Medikament zugelassen. Für RLS existiert lediglich in Deutschland und der Schweiz seit September 2000 die Zulassung für diese Indikation für das L-Dopa Präparat Restex[®] und Restex[®] retard (L-Dopa/Benserazid).

- **Levodopa**

Das Mittel der ersten Wahl in der Therapie des RLS ist L-Dopa in Kombination mit Benserazid. L-Dopa führt zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl an periodischen Beinbewegungen und somit auch der damit verbundenen Weckreaktion. Auf diese Weise werden die Unterbrechungen des Schlafzyklus minimiert und die Tagesmüdigkeit wird verbessert (Kaplan et al, 1993, Benes et al, 1999). Aufgrund der kurzen Wirkungsdauer von ca. 4-5 Stunden des L-Dopa in der Standardpräparation kann, bei Fortbestehen der Durchschlafstörung, L-Dopa in retardierter Form verabreicht werden. Die Dosis sollte zu Beginn niedrig gewählt werden, kann jedoch bei Bedarf und guter Verträglichkeit auf 200 mg pro Einzeldosis gesteigert werden. Das Retard-Präparat kann entweder als Monopräparat oder in Kombination mit kurzwirksamem L-Dopa gegeben werden (Brodeur et al, 1988; Trenkwalder et al 1995).

Die verabreichte Medikation muss immer individuell auf die subjektive Reduzierung

der Tagesmüdigkeit des Patienten abgestimmt werden. Es existieren keine Dosierungsschemata.

- **Dopaminagonisten**

In der letzten Zeit wurde zunehmend die Effektivität von Dopaminagonisten bei RLS gezeigt. Bei Progredienz der Beschwerden oder vermindertem Ansprechen auf L-Dopa kam Bromocriptin als erste Vertreter dieser Substanzgruppe bei RLS zum Einsatz (Walters et al, 1988). Zwischenzeitlich wurden andere Dopaminagonisten mit längerer Halbwertszeit untersucht, deren positiver Einfluss bei RLS gezeigt wurde. Polysomnografische Untersuchungen liegen nur für Cabergolin (Stiasny et al, 2004), Pramipexol (Lin, 1998; Becker, 1998; Montplaisir, 1999; Ferrini-Strambi et al, 2001), Pergolid (Wetter et al, 1999; Winkelmann et al, 1998; Silber et al, 1995; Trenkwalder et al, Apr. 2004); Ropinirol (Ondo, 1999; Estvill, 1999; Garcia-Borreguero et al, 2003, Walters et al, 2003, Trenkwalder et al, Jan. 2004) und Lisurid (Benes et al, 2001) vor. Dabei eröffnet die sehr lange Halbwertszeit bei Cabaseril von ca. 65 Stunden möglicherweise neue Therapieoptionen (Stiasny-Kolster et al, 2000 und 2004). Eine weitere wirksame Therapieoption bei RLS stellt das Rotigotin-Pflaster dar (Stiasny-Kolster et al, 2004). Durch die transdermale Applikation kann eine nahezu konstante Plasmakonzentration über 24 Stunden aufrechterhalten werden. Die RLS-Patienten, an denen diese Form der medikamentösen Therapie untersucht wurde, zeigten durch die kontinuierliche Gabe eine Besserung der Symptome nachts und tagsüber.

- **Opiate**

Walters und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei einem kleinen Kollektiv von PLMD Patienten die Gabe von Opiaten die unwillkürlichen Bewegungen unterdrücken kann (Walters et al, 1986). Eine kontrolliert geprüfte Wirkung bei RLS hat das Codeinpräparat, Oxycodon (Sandyk et al, 1987). Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Naloxon, eines Opiatantagonisten, die therapeutische Wirkung der Opiate vollständig aufhob (Walters et al, 1986). In der Studie, die als eine der wenigen reine PLMD-Patienten untersucht, wird kein Bezug auf die mögliche Beeinflussung der Tagesmüdigkeit genommen. Die Opiatgabe hat bisher noch keinen Einzug in den klinischen Alltag bei der Behandlung der PLMD gefunden.

- **Antikonvulsiva/Benzodiazepine**

In einer Studie untersuchte man den therapeutischen Effekt des meist als

Antikonvulsivum eingesetzten Benzodiazepinderivats, Clonazepam, auf PLMD und RLS. Hierbei zeigen sich, bei einer Dosis von 1 mg Clonazepam, eine subjektive Verbesserung der Beschwerden sowie eine objektive durch PSG messbare Reduktion der PLMS (Saletu et al, 2001, Chesson et al, 1999, Montplaisir et al, 1992). Eine weitere Therapieoption sahen Ehrenberg et al im therapeutischen Einsatz von 125-600 mg Valproat bei PLMD. Alle sechs in die Studie aufgenommenen PLMD- Patienten zeigten eine langfristige positive Beeinflussung der Krankheitssymptome (Ehrenberg et al, 2000). Bisher finden weder Valproat noch Clonazepam unter dieser Indikation Einsatz im klinischen Alltag.

- **Magnesium**

Die Gabe von 12,4 mmol Magnesium abends zeigt einen positiven Einfluss auf PLMS als Symptom bei RLS. Dabei ist die Medikation nur wirksam bei Patienten mit nachgewiesenem Magnesiummangel (Hornyak et al, 1998). Eine Studie zur Beeinflussung von PLMD durch Magnesium liegt noch nicht vor.

- **Melatonin**

Die therapeutische Gabe von Melatonin wurde zuerst von Kunz und Bes zur Behandlung der PLMD beschrieben (Kunz und Bes, 2001). In dieser Studie konnte sowohl die Reduktion der Beinbewegungen sowie die deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens der Patienten beobachtet werden. Im klinischen Alltag hat Melatonin bei der Behandlung des PLMD ebenfalls noch keine Relevanz.

1.1.7 Restless Legs Syndrome (RLS)

Das Restless Legs Syndrome (RLS) ist eine sensomotorische Störung, die vor allem in Ruhe, verstärkt abends und nachts auftritt. Die International Restless Legs Syndrome Study Group definierte 2003 folgende Diagnosekriterien (Allen et al, 2003):

Die essentiellen Diagnosekriterien beschreiben

- 1) einen ausgeprägten Bewegungsdrang, der meist mit unangenehmen Missempfindungen in den Beinen (selten auch in den Armen oder anderen Körperteilen) assoziiert ist.
- 2) Die Beschwerden beginnen oder verschlimmern sich in Ruhe.
- 3) Die Beschwerden sistieren bei Bewegung.
- 4) Der Bewegungsdrang oder die Missempfindungen unterliegen einer circadianen Rhythmik. Sie treten typischerweise nur am Abend oder in der Nacht auf oder sind zu

diesen Zeiten stärker ausgeprägt als am Tage. Die Missempfindungen können von den Patienten oft schwer beschrieben werden. Sie werden häufig als Ziehen oder Stechen, Kribbeln, Krabbeln, Prickeln, Reißen, Brennen, Krampfen oder als Schmerz bezeichnet, das durch Reiben der Beine, Strecken der Beine oder durch Umherlaufen gebessert werden kann (Benes, 2001).

Als unterstützende Diagnosekriterien wird eine positive Familienanamnese bezüglich RLS definiert. Dies bezieht sich auf die Tatsache, dass die Prävalenz von RLS bei Verwandten ersten Grades 3-5 fach erhöht ist. Weitere unterstützende Kriterien sind das Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie sowie das Auftreten von Periodic Limb Movements im Schlaf oder im Wachzustand (PLMS/PLMW). 80-90 % der RLS-Patienten zeigen in der Polysomnografie periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS). Da PLMS auch bei anderen Erkrankungen (insbesondere Schlafstörungen) und auch bei gesunden Personen auftreten können, sind die PLMS nicht pathognomisch für RLS und nicht als Marker für die Erkrankung zu betrachten, d.h. nicht spezifisch, aber typisch (Colemann et al, 1980).

Zusätzliche klinische Kennzeichen von RLS:

- 1) Der typische klinische Verlauf mit initial intermittierendem Auftreten und Progredienz der Symptome.
- 2) Die mehr oder minder ausgeprägten RLS-bedingten Schlafstörungen, die häufig der erste Grund der Patienten darstellt, ärztliche Hilfe zu suchen.
- 3) ein unauffälliger Untersuchungsbefund bei primärem RLS.

Eine Gegenüberstellung von RLS und PLMS verdeutlicht Gemeinsamkeiten und Unterschiede (Parker und Rye, 2002), (Allen et al, 2003):

<p>PLMS</p> <ul style="list-style-type: none"> • nächtliche Bewegungsstörung, die mit nächtlichen Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit assoziiert sein kann • Die Diagnose basiert auf elektromyografischen Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sich periodisch wiederholende Muskelbewegungen (Dauer:0,5-5 sec) 2. Intervall zwischen Auftreten von Muskelbewegungen von 20-40 sec 3. Auftreten in Serien von mind. 4 Einzelbewegungen • Die Prävalenz steigt im Alter und zeigt sich selten bei Kindern • Andere Schlafstörungen müssen ausgeschlossen sein
<p>RLS</p> <ul style="list-style-type: none"> • sensomotorische Störung, die häufig mit nächtlichen Schlafstörungen assoziiert ist • Symptomkomplex, der auf klinische Krankheitskriterien basiert: <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewegungsdrang, ausgelöst durch Missempfindungen in den Beinen (auch Arme oder andere Körperareale können beteiligt sein) 2. Sensomotorische Störung verschlimmert sich bei Inaktivität (liegen, sitzen) 3. Beschwerdebesserung durch Bewegung 4. Symptommaximum abends/nachts • Kann in jedem Alter beginnen, Prävalenz steigt im Alter • Bis zu 90% der Patienten mit RLS haben auch PLMS Tritt in primärer und sekundärer Form auf

Tabelle 3: Gegenüberstellung von RLS und PLMS

1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.2.1 Entwicklung und Anwendung der TMS

Die Methode der transkraniellen Magnetstimulation ist seit circa 20 Jahren bekannt. Bereits 1954 untersuchten Patton und Amassian die Erregungsleitung im

Pyramidaltrakt von Hunden und Katzen, indem sie durch elektrische Stimulation der corticalen Pyramidenzellen über die Kalotte eine deszendierende Salve von Erregungen erzeugten (Patton und Amassian, 1954). Die verwendete Hochvoltreizung war aufgrund der gleichzeitigen Reizung von Nozizeptoren der Kopfhaut sehr schmerzhaft. Der elektrische Strom musste zunächst den hohen Widerstand des Haut-, Fett-, und Muskelgewebes über der Schädeldecke überwinden, um ein Aktionspotential im Hirngewebe auslösen zu können. Die Methode der elektrischen Stimulation wurde trotz der Schmerzhaftigkeit benutzt, um die Funktion zentral motorischer Bahnen zu erfassen (Merton und Morton, 1980). Erstmals 1985 wurden diese Untersuchungen durch die Verwendung eines Magnetfeldes als Impuls für die Erregungserzeugung erweitert (Barker et al, 1985; Hess 1986 und 1987). Bei der Magnetstimulation des Kortex kommt es nur in geringem Maße zur Aktivierung der Nozizeptoren der Kopfhaut (Meyer et al, 1989, Hess et al, 1988).

Seit einigen Jahren wird sie in der routinemäßigen neurologischen Diagnostik angewandt. Mit der Einführung der TMS steht dem Neurologen eine schmerzlose Untersuchungsmethode zur Verfügung, die wertvolle Aussagen über die zentrale motorische Reizleitung liefert.

1.2.2 Physikalische Grundlagen

Die Magnetstimulation beruht auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion. In einem elektrischen Leiterkreis treten Induktionsströme auf, wenn entweder seine Stellung in einem stationären Magnetfeld eine Änderung erfährt oder wenn das Magnetfeld um einen stationären Leiter sich ändert. Bei der TMS wird die zweite Variante verwendet. Mit Hilfe einer Magnetspule wird über dem Vertex ein passageres Magnetfeld aufgebaut, welches ohne nennenswerte Abschwächung die intakte Schädelkalotte durchdringt. Dadurch wird im darunter liegenden Hirngewebe, welches einen stationären Leiter darstellt, ein Stromfluss induziert, der eine Entladung von Neuronen bewirkt. Da die induzierte Spannung sich proportional zur Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes verhält, ist die Nutzung von möglichst kurzen Magnetimpulsen sinnvoll. Der Aufbau des Magnetfeldes muss sehr schnell erfolgen, um einen genügend großen Stromfluss zu erhalten. Der Abbau des Magnetfeldes muss im Gegensatz sehr langsam erfolgen, da sonst ein zweiter in die entgegen gesetzte Richtung wirkender Stromfluss induziert

wird. Man verwendet folglich einen Magnetimpuls mit langsamem Abbau im Gegensatz zum Aufbau, um eine negative Interferenz zu vermeiden (Schubert, 1997; Rossini et al, 1991).

1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen

Prinzipiell ist es möglich durch die Veränderung der Spulenposition über der Schädelkalotte beliebige Kortexareale zu stimulieren und somit auch eine Vielzahl von Reizantworten hervorzurufen. Bei Reizung des visuellen Kortex lassen sich schon bei niedriger Reizstärke Phosphene auslösen. Kurzzeitige Gesichtsfeldausfälle bei Stimulation des visuellen Cortex werden in einer Studie bei der Hälfte der Probanden beschrieben (Kastner et al, 1998).

Da in dieser Studie eine Aussage über das zentrale motorische Reizleitungssystem getroffen werden soll, erfolgt die Positionierung der Spule über dem motorischen Kortex zur Auslösung motorischer Antworten. Eine Stimulation in diesem Areal löst eine einfache Muskelzuckung (motorisch evoziertes Potential/MEP) aus. Komplexe Bewegungsvorgänge können dadurch nicht generiert werden. Die MEP-Latenz wird hauptsächlich zur Diagnostik von Erkrankung der Pyramidenbahn genutzt. Da die Magnetstimulation keine hohen Stromdichten im Gewebe erzeugt, ist die Untersuchung für den Probanden nahezu schmerzlos.

Durch unterschiedliche Platzierung der Reizspule am Kopf und Berücksichtigung der berechneten Eindringtiefe der Magnetsimuli, konnte man eine sog. Kartierung („mapping“) erstellen. Aufgrund von Kartierungen dieser Reizeffekte und im Vergleich zu Kartierung durch elektrische Kortexstimulation weiß man, dass der motorischen Antwort eine Erregung des primär motorischen Kortex im Gyrus präcentralis zugrunde liegt (Ammasian et al, 1988; Meyer et al, 1991).

Die Ableitung von MEPs am M. abductor digiti minimi erfolgt mit einer Latenz von circa 5 Millisekunden. Bei einer durchschnittlichen Körpergröße beträgt die Leitungsstrecke vom Kortex zum Kleinfinger circa 30 cm. Kalkuliert man eine synaptische Verzögerung von etwa 1 ms, ergibt sich eine Leitungsgeschwindigkeit der motorischen Bahnen von mindestens 60 m/s. Aufgrund dieser Leitungsgeschwindigkeit geht man davon aus, dass die Reizleitung von den Betzchen Riesenzellen über die dick bemarkten Fasern des Tractus cortikospinalis erfolgt (Bernhard und Bohm, 1954; Clough et al, 1968), von denen eine

Reizleitungsgeschwindigkeit von 60 m/s bekannt ist. Als Ursprung nimmt man die Betzschen Riesenzellen (Area 4 nach Brodman) an. Die Betzschen Riesenzellen werden dabei indirekt, transsynaptisch über Interneurone erregt (Amassian et al, 1988; Meyer et al, 1991; Day et al, 1988).

Einer der Faktoren mit dem größten Einfluss auf die exzitatorische Wirkung der transkraniellen Magnetstimulation ist die Reizstärke. Eine Erhöhung führt zur einer Zunahme der Amplituden und zu einer Abnahme der Latenzzeiten der motorischen Muskelsummenaktionspotentiale. Ein Grund hierfür ist in der Ausbreitung des Magnetfeldes und die damit verbundene größere Zahl der aktivierten Neurone zu sehen (Meyer et al, 1991).

1.2.3.1 Zentrale Leitungszeit (ZL)

Eine weiter mit der TMS bestimmbare Größe und in dieser Studie angewandte Größe, ist die zentrale Leitungszeit (ZL). Zu ihrer Berechnung benötigt man die zentrale motorische Latenz (ZML=MEP-Latenz), die F-Welle und die periphere Leitungszeit (distal motorische Latenz =DML), die man in folgender Formel anwendet:

$$ZL = ZML - \frac{(DML + F - Welle - 1)}{2}$$

In der Routinediagnostik wird die zentrale Leitungszeit überwiegend zur Diagnostik bei Verdacht auf Läsionen der Pyramidenbahnen eingesetzt.

Die F-Welle leitet die rekurrente Erregung des peripheren Nerven ab. Bei der Stimulation eines peripheren Nerven verläuft die Erregung orthodrom zum Muskel und gleichzeitig auch antidrom zur motorischen Vorderhornzelle. Diese Impulse verursachen mit einer angenommenen Verzögerung von ca. einer Millisekunde eine rückläufige Erregung von α -Motoneuronen (Gassel und Wiesendanger, 1965). Sie dient in der Routinediagnostik als Suchtest zur Erkennung proximaler Nervenläsionen, Plexus-, Wurzel- oder Rückenmarksläsionen.

Die diagnostischen Möglichkeiten der transkraniellen Magnetstimulation liegen einerseits wie beschrieben in ihrem exzitatorischen Effekt (MEP, ZML, ZL). Andererseits besteht jedoch auch ein inhibitorischer Effekt. Diese Eigenschaft wurde

erstmalig 1990 von Rossini dokumentiert und als "Silent Period" bezeichnet (Rossini et al, 1990).

1.2.3.2 Silent Period (SP)

Der Begriff der Silent Period wurde von Rossini als Definition für die Phase nach dem motorisch evozierten Potential (MEP) eingeführt, in der die willkürlich durchgeführte Muskelkontraktion gehemmt ist (Rossini et al, 1990). Die SP ist die Bezeichnung einer Innervationsstille, die im tonisch angespannten Muskel nach Magnetstimulation auftritt. Mit dem Auslösen des Magnetimpulses werden im Gehirn vermutlich gleichzeitig exzitatorische und inhibitorische Neuronen erregt. Zuerst überwiegen die exzitatorischen Einflüsse auf die α -Motoneurone, was zu spürbarem Muskelzucken führt (Triggs et al, 1992). Nach der Muskelkontraktion überwiegen die hemmenden Neurone. Beim Ableiten der Aktivität des Zielmuskels mittels EMG unmittelbar nach einem MEP, zeigt sich eine wenige hundert Millisekunden lange deutliche Reduktion der Muskelaktivität (Brouwer et al, 1989; Wilson et al, 1993). Es gibt verschiedene Definitionen der Länge der Silent Period. Die am Häufigsten verwendete ist die, des Gleichsetzens des Beginns der Silent Period mit dem Beginn des motorisch evozierten Potentials. Als Ende der Silent Period wird das Wiedereinsetzen der willkürlichen Muskelaktivität definiert (Fuhr et al, 1991; Hess und Ludin, 1988).

Die Genese der Silent Period wurde über einen langen Zeitraum kontrovers diskutiert. Derzeit geht man davon aus, dass der größte Teil der SP durch supraspinale, wahrscheinlich cortikale Mechanismen ausgelöst wird (Uncini et al, 1993). Möglich wäre eine rekurrierende Hemmung durch kollaterale Axone der aktivierten cortikospinalen Neurone oder eine direkte Aktivierung der inhibitorischen intracortikalen Interneurone (Brasil-Neto et al, 1995).

Eine ausschließliche Generierung der SP auf corticaler Ebene vermuten Schnitzler und Benecke. Bei der Untersuchung zweier Patienten nach ischämischen Insult im Bereich des motorischen Kortex (Arm- bzw. Bein-Areal) mittels TMS fanden sie einen Ausfall der SP in den jeweils betroffenen Muskeln. Da die Pyramidenbahnen noch intakt waren, fanden sich ebenfalls normale MEPs. Würden spinale inhibitorische Mechanismen eine signifikante Rolle spielen, so müsste (laut der Autoren) wenigstens eine kurze SP auslösbar sein. Sie folgerten daraus, dass sowohl

die frühe als auch die späte Phase der SP kortikalen Ursprungs sind (Schnitzler und Benecke, 1994).

Als Mechanismus auf spinaler Ebene betrachtete Merton 1951 die Refraktärphase von α -Motoneuronen oder aber ein Einwirken von hemmenden Renshaw-Zellen (Merton und Morton, 1980). Im Weiteren beschränkte man Mertons Theorie jedoch auf maximal die ersten 50 ms der SP (Calancie et al, 1987; Cantello et al, 1992; Leis et al, 1991). Fuhr fand 1991 eine Hemmung des H-Reflexes während des frühen Teils der SP, die vor deren Ende jedoch wieder auf Ausgangsniveau zurückkehrt (Fuhr et al, 1991). Im Kontrast zu Fuhr fand man in anderen Studien eine ungestörte spinale Erregbarkeit durch Auslösen des H-Reflexes während der SP (Roick et al, 1993; Robinson et al, 1993; Kukowski und Haug 1992). Daraus lässt sich schließen, dass während der SP die α -Motoneurone voll erregbar sind, von supraspinal allerdings kein Impuls ankommt (Hallet, 1996). Als Ursache hierfür ist die intracortikale Inhibition durch Aktivierung von hemmenden GABAergen Interneuronen zu vermuten (Krenjevic et al, 1996a und 1996b). So dass man derzeit davon ausgeht, dass allenfalls der frühe Teil der SP spinalen Ursprungs ist (Fuhr et al, 1991; Roick et al, 1993).

Eine periphere Genese der SP kann nahezu ausgeschlossen werden, da periphere Nervenerkrankungen die Länge der SP nicht beeinflussen (Bernhard, et al, 1994). Dies zeigen auch Studien an Patienten mit schwerer Polyneuropathie, bei denen die SP nach Transkranieller Magnetstimulation beobachtet werden konnte (Fuhr et al, 1991; Triggs et al, 1992).

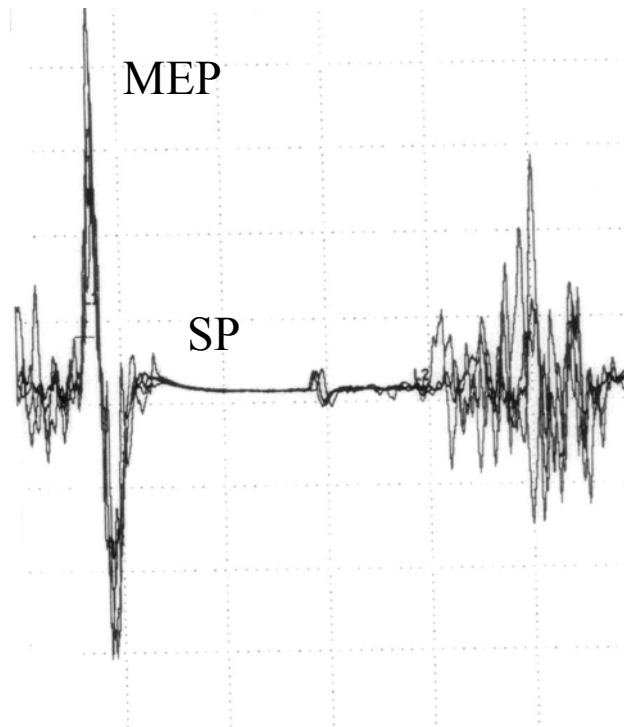


Abbildung 1: SP gemessen am *M. tibialis anterior*

1.2.4 Indikationen und Kontraindikationen

Die TMS hat seit circa 15 Jahren einen festen Platz in der Routinediagnostik. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind keine gravierenden oder bedrohlichen Nebenwirkungen festgestellt worden. Counter untersuchte 1993 den möglichen Einfluss von wiederholten starken Reizintensitäten ($>2,0$ Tesla) bei Hasen und fand keinen Schaden in Hirnzellen oder der cerebralen Funktion (Counter, 1993). Auch beim Menschen konnten keine schädlichen Effekte unter Berücksichtigung der unten aufgeführten Kontraindikationen bei wiederholter transkranieller Stimulation festgestellt werden (Brandt et al, 1997). Counter postulierte 1990, dass die TMS zu einer Verminderung des Hörvermögens führen könne und empfahl das Verwenden von geeigneten Ohrschützern (Counter, 1990). Diese Behauptung konnte 1992 durch Pascual-Leone und Mitarbeiter widerlegt werden, so dass bei der TMS keine Gefahr eines Hörverlustes besteht (Pascual-Leone et al, 1992).

Kontraindikationen bestehen für Patienten mit Metallimplantaten jeglicher Form im Bereich des Kopfes bzw. Thoraxes (z. B. Aneurysmaclip, Herzschrittmacher u.ä.). Aufgrund der Stärke des Magnetfeldes von bis zu 2 Tesla ist es verständlich, dass bei Patienten mit leitfähigen Metallen im Körper unvorhersehbare Nebenwirkungen

auslöst werden können. Dislokationen eines Clips oder Umprogrammierungen eines Schrittmachers könnten für den Patienten schwerwiegende oder lebensbedrohliche Folgen haben. Cadwell zeigte 1990 und 1989, dass der Einsatz der TMS bei Vorliegen von Zahnkronen, Osteosynthesematerial, Drahtcerclagen u.ä. unbedenklich ist (Cadwell et al, 1989 und 1990).

Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind nahezu ausgeschlossen. Allerdings besteht ein geringes Risiko, einen epileptischen Anfall zu provozieren, weshalb Patienten mit Epilepsie nicht mit der TMS untersucht werden sollten (Bridgers, 1991). Aufgrund der Stimulation und Aktivierung von Nervenzellen im Gehirn durch die TMS ist es theoretisch möglich, einen Krampfanfall bei Epileptikern zu provozieren. In einer großen Studie mit 2000 Probanden trat jedoch kein Krampfanfall auf (Claus, 1989). Studien im Rahmen präoperativer Untersuchungen vor Epilepsiechirurgie zeigten eine Aktivierung von epileptogenen Foci durch die TMS (Dhuna et al, 1991; Hufnagel et al, 1990a). Es wurde ebenfalls das Auftreten eines partiellen Anfalls beschrieben, allerdings erfolgte hier die Stimulation in beiden Studien direkt über dem epileptogenen Areal. Bei ausschließlicher Reizung über dem Motorkortex fanden sich in einer anderen Studie bei 58 Epilepsiepatienten keine Anfälle bzw. EEG-Veränderungen (Tassinari et al, 1990). Aufgrund der Überstimulationsmöglichkeit sollte man einen Abstand von mindestens 4-5- sec zwischen den einzelnen Stimuli gewährleisten.

1.2.5 Klinischer und wissenschaftlicher Einsatz

Die TMS hat sich in der Routinediagnostik bei zahlreichen Fragestellungen etabliert. Die in diesem Rahmen am häufigsten bestimmten Parameter sind die zentrale Leitungszeit und die zentral motorische Latenz. Hier findet sie hauptsächlich Anwendung bei der Diagnostik von Erkrankungen der Pyramidenbahnen. So kann man z.B. bei Pyramidenbahnschädigungen durch eine Verlängerung der Zentralen Leitungszeit zum Bein im Vergleich zum Arm Rückschlüsse auf eine spinale Läsion ziehen. Ebenso kann die Bestimmung der ZL bei Patienten mit einer Amyotrophen Lateralsklerose zu diagnostischen Zwecken einsetzen (Pouget et al, 2000).

Seit circa 1997 wird die TMS nicht nur zur Diagnostik, sondern versuchsweise auch als therapeutisches Mittel eingesetzt. Hierbei richtet sich das Interesse vor allem auf eine antidepressive Wirkung. Man nutzt die nahezu schmerzlose, nicht-invasive

Stimulation von Hirnregionen. Diese hat analog zur Elektrokrampftherapie eine antidepressive Wirkung. Allerdings ist der Wirkmechanismus noch nicht geklärt (Conca et al, 1996; Haag et al, 1997).

Die Bestimmung der Silent Period hat bis dato keinen großen Stellenwert in der Routinediagnostik. Sie ist jedoch häufig Gegenstand wissenschaftlicher Studien. Die SP zeichnet sich durch eine hohe interindividuelle Variabilität aus, ist jedoch im Seitenvergleich relativ konstant. Bei Messungen, die vom gleichen Untersucher durchgeführt werden, zeigt die SP eine hohe Reliabilität. Wechseln die Untersucher bei den Messungen sinkt die Reliabilität ab, bleibt jedoch im befriedigenden Bereich (Fritz et al, 1997). Hervorzuheben ist, dass das Ergebnis der bestimmten Parameter von den Konfigurationen und der Größe der verwendeten Spulen abhängen kann. So zeigte Zimmermann, dass das Design einer „Schmetterlings“-Spule oder einer „Kleeblatt“-Spule den fokalen Stimulus des Magnetfeldes erhöhen (Zimmermann und Simpson, 1996). Im direkten Vergleich einer kleineren zu einer größeren und einer gedoppelten („Schmetterlings“) Spule, konnte die Schmetterlingskonfiguration den größten fokalen Stimulus erzeugen, gefolgt von der kleineren Spule (Rosler et al, 1989).

Es gibt unterschiedliche Studien zur Veränderung der SP bei neurologischen Erkrankungen. Bei Patienten mit ischämischem Insult im Stromgebiet der A. cerebri media fand sich eine Verlängerung der SP der betroffenen Körperseite im Vergleich zur nicht betroffenen Seite. Die Seitendifferenz wurde deutlicher mit der Zunahme der motorischen Beeinträchtigung der Patienten (Ahonen et al, 1998; Braune und Fritz, 1995; Kukowski und Haug, 1994). Ebenso fand sich eine Verlängerung der SP bei ischämischem Insult im Bereich des Thalamus (Faig und Busse, 1996). Im Kontrast dazu fand sich in anderen Studien eine Verkürzung der SP auf der paretischen Seite (Uozumi et al, 1991 und 1992). Aus dieser Beobachtung versuchte man die Länge der SP als Prognosekriterium nach ischämischem Insult einzusetzen. Es fand sich bei Patienten, die in der akuten Phase des Hirninfarktes eine Verkürzung der SP aufwiesen, eine höhere Wahrscheinlichkeit als Spätfolge eine Spastik beizubehalten als bei Patienten ohne verkürzte SP (Catano et al, 1997).

Bei Untersuchungen an Parkinson-Patienten fand man ebenfalls eine Verkürzung der SP (Haug et al, 1992; Priori et al, 1994; Dioszeghi et al, 1999). Nach der Gabe von L-Dopa erreichte man eine Verlängerung der SP (Nakashima et al, 1996). Ridding

verglich die SP in ON und OFF Phasen des Morbus Parkinson und fand eine Verlängerung und somit Normalisierung der SP in den ON Phasen (Ridding et al, 1995).

Eine signifikante Verkürzung der SP fand sich auch bei Patienten mit einer Amyotrophen Lateralsklerose. Bei ihnen zeigt sich auch ein abnormes Verhalten der SP bei Erhöhung der Reizintensität, da die Länge der SP bei Erhöhung der Stimulationsstärke- im Kontrast zu Gesunden- nicht proportional zunimmt (Desioato und Caramia, 1997; Salerno und Georgesco, 1996; Prout et al, 1994).

Perretti beschreibt die Verkürzung der SP bei Patienten mit Morbus Alzheimer (Perretti et al, 1996). Ziemann findet die gleiche Veränderung bei Patienten mit Gille de la Tourette Syndrom (Ziemann et al, Sep. 1997).

Andere Studien beschäftigen sich mit der Veränderung der SP bei entzündlichen Prozessen im ZNS, z.B. der Enzephalitis disseminata oder der Neurosarkoidose. Bei betroffenen Patienten mit Lähmungen findet man eine Verlängerung der SP auf der paretischen Seite. Ebenfalls in dieser Studie untersucht wurden Patienten mit einem Tumor oder Traumata im Bereich des Gehirns oder der Wirbelsäule. Auch bei ihnen trat eine Verlängerung der SP auf. Eine genauere Übersicht über die jeweilige Erkrankung oder die Lokalisation und Art der Ausfälle wird leider nicht gegeben (Haug und Kukowski, 1994). Es gibt bisher keine Hinweise auf eine Veränderung der SP bei peripheren Nerven- und Muskelerkrankungen (Haug und Kukowski, 1994).

Bei Patienten mit Chorea Huntington ist die Silent Period im Bereich der Handmuskeln verlängert und korrelierte signifikant mit dem Ausprägungsgrad der Erkrankung. Als mögliche Ursache der SP-Verlängerung wird zum einen der erhöhte GABA-Spiegel bei Chorea Huntington und somit die Überaktivität des inhibitorischen Systems, zum anderen die exzessive corticale Inhibition durch eine gesteigerte thalamocorticale Aktivität vermutet (Priori et al, 1994).

2 ZIELSETZUNG

Die Pathophysiologie der PLMD ist ungeklärt und wird oft kontrovers diskutiert. Ein wahrscheinlich zugrunde liegender pathophysiologischer Mechanismus wird in der Störung der Balance der exzitatorischen und inhibitorischen zentralen Systemen gesehen. Diese Annahme basiert auf zahlreichen Studien an Patienten mit Restless Legs Syndrom (RLS) und/oder mit PLMS. Aus Ergebnissen dieser Studien versucht

man Rückschlüsse auf die Genese der PLMD zu ziehen. Häufig kommt es sogar zum Gleichsetzen von PLMD und PLMS. Da PLMD eine extrem seltene Erkrankung ist, liegen bis dato keine Studien zu ihrer Pathophysiologie vor. Um eine Imbalance zwischen zentralem exzitatorischen und inhibitorischen System zu verifizieren, wäre die Silent Period ein geeigneter Parameter. In der vorliegenden Studie versuchten wir, mögliche Veränderungen der SP in einem Patientenkollektiv von 9 an PLMD erkrankten Personen nachzuweisen. Unsere Hypothese war, dass die SP verkürzt ist (Disinhibition). PLMS weisen ein Maximum abends bzw. nachts auf. Morgens und am frühen Nachmittag bestehen nahezu keine PLMS. Diese Erkenntnisse stammen aus Studien mit RLS-Patienten (Trenkwalder et al, Apr. 1993). Aufgrund dieser circadianen Rhythmik der PLMS führten wir die Messungen bei den in die Studie eingeschlossenen PLMD-Patienten abends und morgens durch, um einen möglichen Einfluss der Tageszeit zu erfassen. Als Therapie der Wahl haben sich in den letzten Jahren zunehmend dopaminerge Substanzen etabliert. Unter adäquater Therapie zeigten sich eine deutliche Abnahme der Beschwerdesymptomatik und eine erhebliche Reduktion der Tagesmüdigkeit. Um die pathophysiologischen Grundlagen bzw. das Wirkprinzip dieser Medikation näher zu erkennen, führten wir weitere Messungen in der Patientengruppe mit einer abendlichen Gabe von L - Dopa durch. Primärer Zielparameter war die SP am linken M. tibialis anterior (TA), die abends bestimmt wurde. Sekundäre Zielparameter waren die SP des TA morgens, die SP des M. abductor digiti minimi (ADM) morgens und abends, die exzitatorischen und inhibitorischen Schwellen sowie die zentrale Leitungzeit abgeleitet von TA und ADM.

3 METHODIK

3.1 Studienplan

Die Priorität dieser Studie lag bei der Untersuchung der inhibitorischen Systeme des zentralen Nervensystems durch Messung der SP. Die klinischen Symptome der PLMD manifestieren sich hauptsächlich an den Beinen und weniger oder gar nicht an den Armen. Die SP wird daher getrennt an der linken Hand (M. abductor digiti minimi) und am linken Bein (M. tibialis anterior) bestimmt, um Unterschiede zwischen oberer und unterer Extremität zu erfassen. Wir konnten uns dabei auf eine Körperseite beschränken, da Seitendifferenzen minimal ausfallen und zu

vernachlässigen sind (Braune et Fritz, 1996). Die linke Seite wurde aus praktischen Gründen gewählt. Die Messungen wurden morgens (7 – 9 Uhr) und abends (20 - 22 Uhr) durchgeführt. Auf diese Weise ließ sich ein Zusammenhang der Ausprägung der SP mit dem circadianen Rhythmus der PLMD untersuchen. Die Messungen wurden bei PLMD-Patienten 1 - 1½ Stunden nach einmaliger abendlicher Gabe von 200/50 mg Levodopa/Benserazid (2 Tabletten Madopar[®] 125T) und am darauf folgenden Morgen wiederholt, um einen Einfluss der Medikation mit L-DOPA auf die SP zu verifizieren. Diese Medikation wurde gewählt, da L-Dopa die Therapie der Wahl bei RLS/PLMD darstellt (Chesson, 1999). Der strenge Zeitplan wurde gesetzt, da L-Dopa ca. eine Stunde nach oraler Einnahme den maximalen Plasmaspiegel erreicht, bei einer Wirkdauer von ca. 4-5 Stunden (Trenkwalder et al, 1995).

3.1.1 Vorinnervation

Die Vorinnervation, auch Fazilitierung genannt, wird bei der Transkraniellen Magnetstimulation bei der Bestimmung der Exzitatorischen sowie der Inhibitorischen Schwelle benutzt. Der Proband wird dabei gebeten, den zu messenden Muskel, d.h. am Arm den M. abductor digiti minimi sowie am Bein den M. tibialis anterior, aktiv zu kontrahieren. Dies wird an der Hand mit der Abduktion des kleinen Fingers und am Bein mit der Dorsalflexion des Fußes erreicht. Bei der Messung mittels Transkranieller Magnetstimulation führt diese Vorinnervation:

- Zur Vergrößerung der Amplituden und Senkung der Reizschwelle (Mills, 1987; Day, 1989) und zur
- Verkürzung der Zentralen Leitungszeit an den Handmuskeln (Claus, 1989; Cohen und Hallet , 1988)

Es ist beobachtet worden, dass die Fazilitationseffekte für proximale und distale Muskeln unterschiedlich sind. Zusätzlich kann bereits der Gedanke an eine bestimmte Bewegung ohne Muskelvorinnervation einen faszilitierenden Effekt ausüben (Izumi, 1995). Aufgrund der geringen Differenz der erhaltenen Schwellen nutzen wir für die Auswertung nur die Werte ohne Vorinnervation.

3.1.2 Zielkriterien

Das primäre Zielkriterium der Studie war die Dauer der SP am M. tibialis anterior (TA) am Abend. Sekundäre Zielkriterien waren: die SP des TA morgens, die SP des

M. abductor digiti minimi (ADM) morgens und abends, die exzitatorischen und inhibitorischen Schwellen sowie die zentrale Leitungzeit abgeleitet von TA und ADM.

Alle genannten Parameter wurden bei der Wiederholung der Messungen unter L-DOPA Medikation erneut bestimmt.

3.2 Patientengruppe

In die Studie aufgenommen wurden 9 Patienten (1 weiblich, 8 männlich), bei denen konsekutiv gemäß der International Classification of Sleep Disorders (ICSD 1999) eine Periodic Limb Movement Disorder diagnostiziert wurde. Die Auswahl der Patienten erfolgte durch die Studienleiterin. Jeder Patient erhielt vor Beginn der Studie eine Polysomnographie (PSG) zur Sicherung der Diagnose und insbesondere zur Quantifizierung der Schlafstörungen.

3.3 Kontrollgruppe

Bei der Wahl der Kontrollgruppe wurden die Teilnehmer anhand des Probandenmatching ausgewählt, d.h. die Probanden entsprachen im Alter (± 2 Lebensjahre) und dem Geschlecht den Patienten. Vor Beginn der Studie wurde ebenfalls eine Polysomnographie zum Ausschluss einer PLMD oder einer anderen Schlafstörung durchgeführt.

3.4 Ausschlusskriterien

- 1.) Die Einnahme von zentral wirksamer Medikation, welche Einfluss auf den Schlaf und das Auftreten von PLM haben kann, führte zum Ausschluss aus der Studie. Die Ausnahme bildete die einmalige Gabe von L-Dopa, gemäß dem Studienplan zu den Wiederholungsmessungen. Nicht erlaubte Medikamente waren: L-Dopa, Dopaminagonisten, Benzodiazepine und atypische Benzodiazepine, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Neuroleptika und Opioide.

Die in der Studie verwendete Magnetstimulation hat Kontraindikationen. Da bei dieser mit starken Magnetfeldern bis zu 2 Tesla Stärke gearbeitet wird, wurden Patienten/Probanden mit folgenden Erkrankungen von der Studie ausgeschlossen:

- 2.) bekannte Epilepsie oder einmaliger epileptischer Anfall

- 3.) implantierter Herzschrittmacher: Bei modernen Schrittmachern erfolgt die Programmierung transcutan mittels eines Magneten. Aus diesem Grund kann man die Beeinträchtigung eines solchen Schrittmachers durch die TMS nicht sicher ausschließen.
- 4.) implantierte Metallgegenstände im Bereich des Schädels oder Thoraxes: Patienten mit implantierten Metallgegenständen im TMS beeinflussten Bereich (z.B. Osteosynthesen, Clips, Metallsplinter, u.ä.) wurden ausgeschlossen.
- 5.) Patienten mit anderen Erkrankungen des ZNS (z.B. Encephalitis disseminata, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Apoplex, u.ä.)
- 6.) Patienten mit Affektionen des peripheren Nervensystems wie z.B. Polyneuropathien, da die Bestimmung der peripheren Latenz bei diesen Patienten evtl. nicht möglich ist.

3.5 Aufklärung

Alle untersuchten Probanden erhielten vor Studienbeginn ein Informationsblatt mit den wichtigsten Daten hinsichtlich der Studie, der TMS und des PLMD, welches sie ohne Zeitdruck durchlesen konnten. Die Aufklärung aller untersuchten Personen erfolgte analog der präoperativen Aufklärung, d.h. sie wurden mindestens 24 Stunden vor der ersten Untersuchung über den Verlauf, den Zweck, die Risiken, den allein wissenschaftlichen Hintergrund und die absolut freiwillige Teilnahme informiert. Jeder Proband wurde darauf hingewiesen, dass er die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen könne. Eventuelle Fragen wurden vor Studienbeginn geklärt. Nach gründlicher Aufklärung wurde die Einverständniserklärung unterschrieben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg in Übereinstimmung mit den Deklarationen von Helsinki genehmigt.

3.6 Zeitlicher Ablauf

Bei beiden Gruppen umfasste der erste Untersuchungstag die Messungen morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr und abends zwischen 20.00 und 22.00 Uhr. Bei der Kontrollgruppe beschränkten sich die Messungen auf einen Tag, da keine Zweituntersuchung nach Therapie vorgesehen war.

Die Patientengruppe wurde am zweiten Studientag nach einer PLMD-spezifischen

Medikation gemessen. Sie erhielten an diesem Tag ca. 1½ Stunden vor der abendlichen Messung 2 Tabletten Madopar® 125T. Am darauf folgenden Morgen erfolgte die zweite Messung. Während der Nacht durfte keine weitere PLMD-Medikation eingenommen werden.

3.7 Untersuchungsmethode

3.7.1 Ableittechnik

Zur Ableitung der evozierten Muskelpotentiale und zur Elektrostimulation verwendeten wir ein 4-Kanal EMG-Gerät der Marke Nihon Coden vom Typ Neuropak 4. Die Empfindlichkeit wurde bei 0,5 mV/DIV eingestellt, die Bandbreite des Filters lag zwischen 1HZ und 10 kHz. Zur Erfassung der gesamten Silent Period verwendeten wir eine Analysezeit von 300 - 500 ms.

Als Ableitelektroden verwendeten wir rechteckige 0,5 mal 1,0 cm große Oberflächenelektroden aus Silber/Silberchlorid, die mit Hilfe von Klebeband auf der Haut über dem Muskelbauch fixiert wurden.

Die Magnetstimulation erfolgte mit einem Magnetstimulator der Firma Novamatrix, Typ Magstim 200. Die Magnetspule maß 14,0 cm im Durchmesser und erzeugte ein Magnetfeld der maximalen Flussdichte von 1,5 Tesla. Die Pulsdauer lag bei 100 Millisekunden mit einer bipolaren Pulsform. Zwischen den einzelnen Reizen erfolgte eine Pause von mindestens 5 Sekunden.

Untersucht wurde jeweils der M. abductor digiti minimi der linken Hand und der M. tibialis des linken Fußes. An der Hand wurde die Erdungselektrode direkt über dem Handgelenk, die differente Elektrode über dem Bauch des M. abductor digiti minimi, die indifferente Elektrode weiter distal der Erdungselektrode am Muskelansatz auf der proximalen Phalanx des kleinen Fingers befestigt.

Die Erdungselektrode am linken Bein wurde 5 cm distal des Caput fibulae platziert. Die differente Elektrode wurde 0,5 cm distal der Erdungselektrode über dem Muskelbauch des M. tibialis anterior befestigt, in einem Abstand von 5 cm weiter distal folgte die indifferente Elektrode.

3.7.2 Untersuchungsablauf

Während der gesamten Untersuchung lagen die Patienten entspannt in Rückenlage auf einer Liege. Vor jeder Untersuchung wurde ihnen der Ablauf der Messungen erläutert

und eventuelle offene Fragen beantwortet.

Die Messungen gliederten sich pro Extremität in zwei Abschnitte:

- Die erste Untersuchung bestand in der elektroneurografischen Bestimmung der distal motorischen Latenz und der F-Welle des N. ulnaris respektive des N. peroneus, die zur Berechnung der zentralen Leitungszeit benötigt wurden.
- Im zweiten Abschnitt folgte die Durchführung der transkraniellen Magnetstimulation, bei der die zentrale Latenz, inhibitorische und exzitatorische Schwelle sowie die Silent Period bestimmt wurden.

Dieses Vorgehen erfolgte am linken Arm und Bein. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug ca. 45 Minuten.

3.7.3 Elektroneurografie

Mit Hilfe der Elektroneurografie erfolgte die Bestimmung der distal motorischen Latenz sowie der F-Welle.

Zur Messung der DML erfolgte die Stimulation mit einer elektrischen Reizelektrode am Arm des N. ulnaris knapp proximal des Handgelenkes, am Bein des N. peroneus communis unterhalb des Fibulaköpfchens. Wir stimulierten mit konsekutiv steigender Reizstärke, bis ein weiteres Ansteigen der Amplitude des Aktionspotentials nicht mehr festgestellt werden konnte. Die mit dieser Technik, der supramaximalen Reizung, ermittelte Stromstärke wurde zur weiteren Stimulation genutzt. Aus der erhaltenden Kurve wurden Latenz und Amplitude des Muskelaktionspotentials bestimmt.

Die Bestimmung der F-Welle erfolgte durch Stimulation am gleichen Reizort, allerdings erfolgte am EMG-Gerät eine Änderung der Einstellungen. Wir wählten eine höhere Verstärkung und eine größere Stauchung der Zeitachse. Auch hier erfolgte die Stimulation mit der vorher bestimmten supramaximalen Reizstärke.

3.7.4 Transkranielle Magnetstimulation

3.7.4.1 Positionierung der Reizspule

Die Platzierung der Magnetspule erfolgte für beide zu stimulierenden Muskeln über der rechten Hemisphäre tangential zum Schädel, das Zentrum der Spule lag dabei über dem Vertex. Für den optimalen Stimulationsort für den linken M. abductor digiti minimi lag die laterale Neigung der Magnetspule über der Kreuzung dem Hand

repräsentierenden Kortexareal mit dem Sulkus centralis. Für dem linken M.tibialis anterior erfolgte die Positionierung mit der anterioren Neigung der Spule über der Kreuzung des Bein repräsentierenden Kortexareal mit der Linie des Hemisphärenspaltes. Der optimale Stimulationsort wurde durch vorsichtiges Verschieben der Spule über dem bestimmten Areal des rechten Motorkortex gefunden. Es wurde mit 45% bis 50% der maximalen Stimulatorleistung stimuliert. Dabei war der optimale Ort der, an dem die Stimulation das größte motorisch evoziertes Potential im Zielmuskel erzeugte. Ein Abstand von 5 Sekunden zwischen den einzelnen Stimulationen wurde mindestens eingehalten. Wenn man die optimale Position bestimmt hatte, erfolgte die gesamte Untersuchung der jeweiligen Extremität mit dieser Spuleneinstellung.

3.7.4.2 Bestimmung der exzitatorischen Schwelle

Zur Bestimmung der exzitatorischen Schwelle wurde mit einer Leistung von 20% begonnen. Die Probanden wurden gebeten, sich zu entspannen und die jeweils untersuchte Extremität möglichst ruhig zu halten. Die Stimulationsleistung wurde in 5%-Schritten solange erhöht, bis sich auf dem Monitor ein evoziertes Muskelpotential nachweisen ließ. Diese Reizstärke wurde als exzitatorische Schwelle definiert. Das gleiche Verfahren zur Bestimmung der Exzitatorischen Schwelle wurde ebenfalls mit Vorinnervation durchgeführt. Hier wurde der Proband gebeten den Muskel der zu untersuchenden Extremität willkürlich zu innervieren, d.h. ein leichtes Abduzieren des kleinen Fingers sowie ein geringe Dorsalflexion des Fußes. Zur statistischen Auswertung diente nur der Wert ohne Vorinnervation.

3.7.4.3 Bestimmung der Zentralen Motorischen Latenz

Bei der Bestimmung der Zentralen Latenz wurde mit 1½-fachen der vorher bestimmten exzitatorischen Schwelle stimuliert. Als zentrale Latenz wurde die Zeit vom Beginn der Stimulation bis zum Beginn des abgeleiteten Aktionspotentials definiert.

3.7.4.4 Bestimmung der inhibitorische Schwelle

Die inhibitorische Schwelle wurde ermittelt, in dem der Patient angehalten wurde, den betreffenden Muskel aktiv zu innervieren. Dies bedeutet die Abduktion des kleinen

Fingers zur Innervation des M. abductor digiti minimis bzw. die Dorsalflexion des Fußes für den M. tibialis anterior.

Auch bei diesem Untersuchungsschritt begannen wir mit einer Reizstärke von 20%, die solange in 5%-Schritten erhöht wurde, bis sich zum ersten Mal auf dem Monitor eine Silent Period nachweisen ließ. Die so ermittelte Reizstärke wurde als inhibitorische Schwelle definiert.

3.7.4.5 Bestimmung der Silent Period

Zur Messung der Silent Period verwendeten wir das 1½-fache der Reizstärke der vorher ermittelten inhibitorischen Schwelle. Vor jeder Stimulation wurde der Patient gebeten, den jeweiligen Muskel aktiv zu kontrahieren. Die Silent Period definierten wir vom Beginn des Muskelsummenaktionspotentials bis zum postinhibitorischen Wiederbeginn der aktiven Muskelinnervation, welche mindestens 10% der nachfolgenden deutlich sichtbaren Willküraktivität betragen musste (Fuhr et al, 1991; Hess und Ludin, 1988).

3.7.5 Auswertung der Messergebnisse

Jede Einzelmessung wurde viermal wiederholt, um eine Reproduktivität der Messergebnisse zu gewährleisten. Die so erhaltenen Kurven wurden auf dem Monitor übereinander projiziert. In dem Fall, dass eine der Kurven eine große Diskordanz in Bezug auf die drei anderen zeigte, wurde diese bei den Berechnungen ignoriert. Bei mindestens zwei sich grob unterscheidenden Kurven wurde die gesamte Messung wiederholt, bis ein zufrieden stellendes Ergebnis erreicht wurde.

Die Berechnung der jeweiligen Amplituden und Intervalle erfolgte durch das EMG-Gerät mit Hilfe der vom Untersucher gesetzten Marker.

3.8 Statistische Auswertung

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung mit Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung. Diese Werte wurden mittels Box & Whisker Plots dargestellt. Die Box entspricht dabei der einfachen Standardabweichung, der Whisker der zweifachen Standardabweichung.

Für die Testung der Gruppenunterschiede zwischen Kontrollpersonen und den Patienten wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für

zweiseitige Stichproben verwendet. Die p-Werte wurden ohne Anpassung für multiple Testung angegeben. Das Signifikanzniveau für α wurde auf 5% gesetzt. Die intraindividuelle Testung der Unterschiede in der Patientengruppe vor und nach der Therapie erfolgte mittels des gepaarten Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests.

3.9 Polysomnografie

Vor Beginn der Studie führten wir bei den PLMD-Patienten und der Kontrollgruppe eine Polysomnographie (PSG) durch. Dieser Schritt erfolgte zur Diagnosesicherung und zur objektiven Beurteilung des Schweregrades der PLMD in der Patientengruppe, sowie zum sicheren Ausschluss einer PLMD, bzw. einer PLM assoziierten Störung in der Kontrollgruppe.

In einer 9-Kanalableitung wurden ein Elektroenzephalogramm (EEG), gemäß dem 10/20 Schema C3, C4, gegen A1 bzw. A2 und C3 gegen C4), ein Elektrokulogramm (EOG) (Fp1 und Fp2 gegen A1 bzw. A2) und ein Elektromyogramm (EMG) am Kinn (F7 gegen F8 bzw. T3) abgeleitet. Zusätzlich wurden an beiden Beinen (M. tibialis anterior) ein EMG (T6 gegen Cb2 rechts bzw. T5 gegen Cb1 links) aufgezeichnet. Die Sauerstoffsättigung des Blutes wurde mit einem Fingeroxymeter registriert. Nasen und Bauchatmung-Messung erfolgten mittels eines Respirometers. Durch einen Sensor an der Brust wurde die jeweilige Lage des Probanden registriert. Die Überwachung des Schlafes wurde zusätzlich durch die akustische Registrierung des Schnarchgeräusches sowie der Videodokumentation komplettiert. Die Aufzeichnungszeit war von 23.00 Uhr des einen Tages bis 7.00 Uhr des Folgetages.

Bei dieser Untersuchung wurden folgende Parameter erhoben:

- Schlaflatenz: Entspricht der Zeit vom Beginn der Messung bis zum Einschlafen
- Anzahl der PLM: Anzahl der PLM während der gesamten im Bett verbrachten Zeit
- PLM-Index: Anzahl der PLM pro Stunde im Bett verbrachter Zeit
- PLMS-Index: Anzahl der PLMS pro Stunde Schlafzeit
- Anzahl der Awakenings: Gesamtzahl der Aufwachreaktionen
- PLMS-Arousal-Index: Anzahl der durch PLM hervorgerufenen Arousals pro Stunde Schlaf
- Schlafeffizienz: Prozentualer Anteil der geschlafenen Zeit an der im Bett

verbrachten Zeit

- Gesamtschlafdauer
- Dauer bis zum Einsetzen des Non-Rem Schlafs
- Dauer bis zum Einsetzen des Rem Schlafs
- Anteil des Non-Rem Schlafs an der Gesamtschlafdauer
- Anteil des Rem Schlafs an der Gesamtschlafdauer
- Wachphase vor Schlafbeginn
- Gesamtwachzeit

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientengruppe

In die Studie aufgenommen wurden 9 Patienten mit idiopathischer PLMD. Sie gliederten sich in 8 Männer (88,9%) und 1 Frau (11,1%) mit einem Durchschnittsalter von $54,3 \pm 9,3$ Jahren. Die Variationsbreite erstreckt sich von 33 bis 68 Jahren.

PLMD	Männer	Frauen	gesamt
N	8	1	9
Alter Min	33	48	33
Alter Max	68	48	68
Mittelwert	55,13	48	54,33
SD	9,61	0	9,33

Tabelle 4: Altersverteilung der Patientengruppe

Außer einem Patienten hatten alle vor Beginn der Studie eine PLMD-spezifische Therapie erhalten. Diese wurde eine Woche vor den Messungen abgesetzt.

Pat. Nr:	vorherige PLMD Therapie
1	Pramipexol 0.18 mg 0-0-1-1
2	Pramipexol 0.088 mg 0-0-0-1
3	keine
4	Pramipexol 0.18mg 0-0-0-3 100/25mg L-Dopa/Benserazid b. B.
5	100/25mg L-Dopa/Benserazid 0-0-0-1
6	100/25mg L-Dopa/Benserazid 0-0-0-1, 100/25mg L-Dopa retard/Benserazid 0-0-0-1
7	100/25mg L-Dopa/Benserazid 0-0-0-1, 100/25mg L-Dopa retard/Benserazid 0-0-0-1
8	100/25mg L-Dopa/Benserazid 0-0-0-1, 100/25mg L-Dopa retard/Benserazid 0-0-0-1
9	100/25mg L-Dopa/Benserazid 0-0-0-1, 100/25mg L-Dopa retard/Benserazid 0-0-0-1

Tabelle 5: Therapie der Patienten vor Studienbeginn

Vor Beginn der Studie wurde bei allen Patienten eine Polysomnografie (PSG) ohne zentrale Medikation durchgeführt, um die Diagnose zu sichern und eine Einstufung des jeweiligen Schweregrades durchführen zu können.

Pat. Nr.	Schlaflatenz (min.)	Schlafzeit (min.)	SE (%)	PLM-Index (N/h TBT)	PLMS-Index (N/h TST)	PLMS- Arousal-Index (N/h TST)
1	30,5	335,5	69,0	138,5	128,6	80,1
2	14,5	338,0	71,0	498,0	216,0	38,3
3	27,0	347,5	74,0	55,0	57,7	14,2
4	0	62,5	13,0	194,5	212,2	158,4
5	2,5	329,0	63,0	70,7	68,0	26,1
6	15,4	430,0	/	226,0	226,0	148,0
7	10,8	/	/	230,0	120,0	107,0
8	30,5	292,0	65,0	76,5	69,5	8,0
9	35,5	327,0	71,0	35,3	19,3	1,5
Mittelwert	18,5	307,7	60,9	169,4	124,1	64,6
SD	12,9	106,5	21,4	144,0	77,6	60,9
VB	0 - 35,5	62,5 - 430,0	13,0 – 74,0	35,3 - 498,0	19,3 - 216,0	1,5 - 158,4

Tabelle 6: Schlafbezogene Baselinedaten der Patienten (SE: Schlafeffizienz, TBT: Total Bed Time, TST: Total Sleep Time)

4.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 9 Personen, 8 Männer (88,9%) und 1 Frau (11,1%). Das Durchschnittsalter betrug $55,6 \pm 10,2$ Jahre mit einer Schwankungsbreite von 33 - 70 Jahren.

KG	Männer	Frauen	gesamt
N	8	1	9
Alter Min	33	48	33
Alter Max	70	48	70
Mittelwert	56,62	48	55,55
SD	10,37	0	10,23

Tabelle 7: Altersverteilung der Kontrollgruppe

Die Probanden der Kontrollgruppe rekrutierten sich zum Teil aus Patienten, die stationär in der Neurologischen Uniklinik Marburg in Behandlung gewesen waren und nach der Entlassung nach telefonischer Rücksprache Ihre Teilnahme zusagten. Zum Teil bestand die Kontrollgruppe aus freiwilligen Probanden, die sich nach Absprache zur Verfügung stellten. Bei 4 (44,4%) der Probanden bestand keine bekannte Vorerkrankung. Bei 5 (55,6%) Probanden war eine Erkrankung bekannt, die allerdings keinen Einfluss auf die Messungen bzw. keine Assoziation mit PLMD aufweist.

Die Erkrankungen gliederten sich wie folgt:

- 1 Patient mit malignem Melanom (T1 N0 M0)
- 1 Patient mit Teilläsion des N. ischiadicus rechts
- 1 Patient mit V.a. Transitorische ischämische Attacke
- 1 Patient mit Taubheit links
- 1 Patient mit KHK und Hypertonus

Vor Aufnahme in die Studie wurde bei jedem Teilnehmer der Kontrollgruppe eine Polysomnografie durchgeführt, um PLMD oder auch andere Schlafstörung auszuschließen.

Kontroll Nr.	Schlaflatenz (min.)	Gesamtschlafdauer (min.)	SE (%)	PLM-Index (N/h TBT)	PLMS- Index (N/h TST)	PLMS- Arousal-Index (N/h TST)
1	21,5	376,0	78,0	11,5	12,6	4,6
2	34,5	317,0	69,0	30,7	38,0	1,9
3	25,0	419,5	87,0	23,3	12,4	5,6
4	8,0	429,5	94,0	12,0	8,2	4,6
5	46,0	305,0	67,0	5,8	0	0
6	41,5	324,0	72,0	24,2	23,3	6,5
7	53,5	373,5	82,0	16,6	14,1	3,4
8	6,0	376,0	83,0	2,8	0,6	0,3
9	6,5	349,5	78,0	8,7	11,0	0,9
Mittelwert	29,94	363,33	78,88	15,0	13,4	3,0
SD	16,95	41,15	8,22	8,8	10,9	2,3
VB	6,0-53,5	305,0-429,5	67,0- 94,0	2,8-30,7	0-38,0	0-6,5

Tabelle 8: Schlafbezogene Baselinedaten der Kontrollgruppe (SE: Schlaffeffizienz, TBT: Total Bed Time, TST: Total Sleep Time)

4.3 Silent Period

4.3.1 M. tibialis anterior

Die Messung der SP des linken M. tibialis anterior ergab am Abend für die Patientengruppe eine Länge von $115,4 \pm 27,3$ ms. Die Kontrollgruppe zeigt eine SP von $130,1 \pm 35,2$ ms Länge. Diese Differenz von im Durchschnitt 14,69 ms ist statistisch mit einem p-Wert von 0,489 nicht signifikant.

SP des M. tib. Ant. abends	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
Kontrollen (N=9)	88,5	204,0	$130,1 \pm 35,2$	
PLMD (N=9)	73,9	159,5	$115,4 \pm 27,3$	0,489

Tabelle 10: Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior abends, Vergleich Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

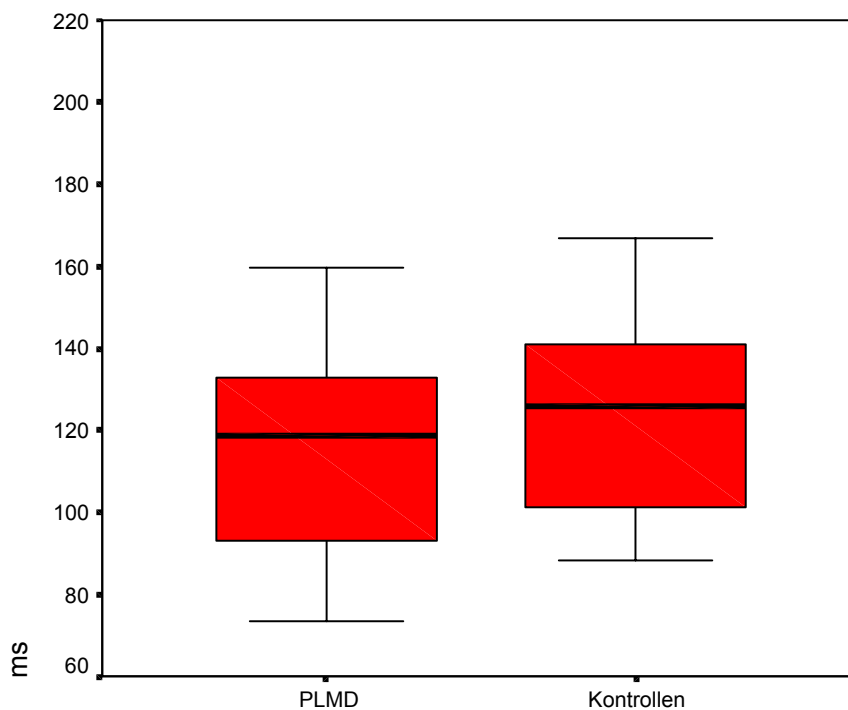


Abbildung 2: Box & Whisker Plot: Vergleich der SP am M. tibialis anterior abends gemessen; Patienten vs. Kontrollen.

Die Messung der SP des linken M. tibialis anterior ergab am Morgen für die Patientengruppe eine Länge von $101,8 \pm 28,6$ im Gegensatz zur SP der Kontrollgruppe von $121,9 \pm 24,8$. Diese Differenz von 20,1 ist mit einem p-Wert von 0,042 aufgrund der multiplen Testung statistisch nicht signifikant.

SP des M. tib. Ant. morgens	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	P
Kontrolle (N=9)	94,0	178,0	$121,9 \pm 24,8$	
PLMD (N=9)	70,5	176,0	$101,8 \pm 28,6$	0,042

Tabelle 11: Silent Period, gemessen am M.tibialis anterior morgens im Vergleich Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

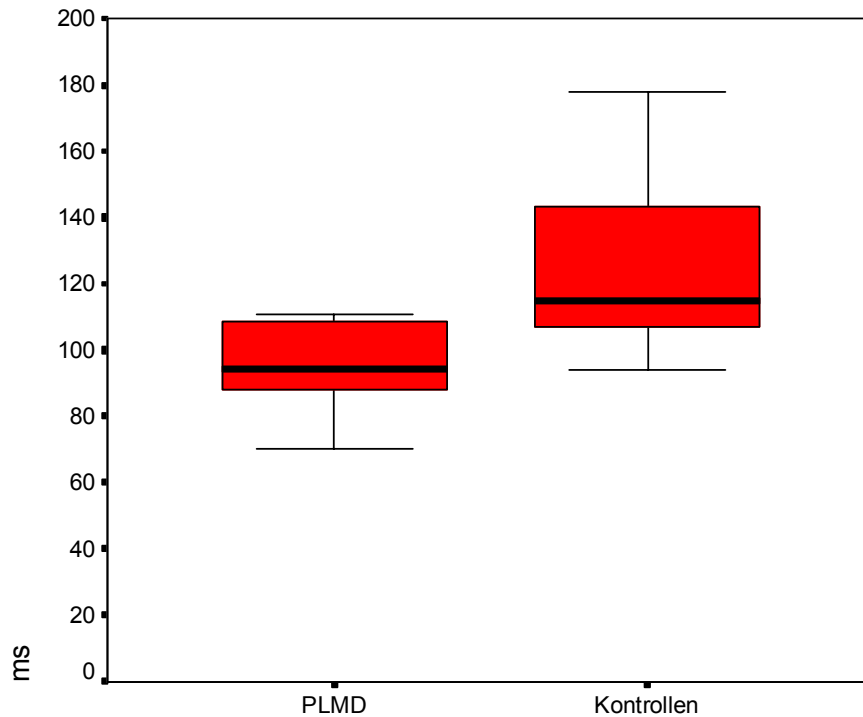


Abbildung 3: Box & Whisker Plot: Vergleich der SP am M. tibialis anterior morgens gemessen; Patienten vs. Kontrollen.

Am Abend nach Medikamentengabe findet sich eine Verkürzung der SP von $115,4 \pm 27,3$ ms vor Therapie auf $109,6 \pm 35,2$ ms unter L-Dopa Therapie. Diese Differenz ist mit einem p-Wert von 0,426 statistisch nicht signifikant.

SP des M. tib. ant. abends	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	73,9	204,0	$115,4 \pm 27,3$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	74,1	203,0	$109,6 \pm 35,2$	0,426

Tabelle 12: Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior abends bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

Die SP der Patienten am Morgen zeigt eine Dauer von $101,8 \pm 28,6$ ms ohne Therapie und eine Dauer von $127,9 \pm 41,0$ ms mit L-Dopa. Dieser Unterschied von 26,1 ms ist mit einem p-Wert von 0,129 statistisch nicht signifikant.

SP des M. tib. ant. morgens	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	70,5	176,0	$101,80 \pm 28,6$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	80,0	189,0	$127,9 \pm 41,0$	0,129

Tabelle 13: Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior morgens bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

4.3.2 M. abductor digiti minimi

Beim Vergleich der SP am Abend zeigt sich eine SP-Dauer der Kontrollen von $133,7 \pm 46,4$ ms gegenüber $114,4 \pm 45,4$ ms der Patienten ohne Therapie. Diese Differenz von 19,3 ms ist mit einem p-Wert von 0,297 statistisch nicht signifikant.

SP des M. abd. Dig. Min Abends	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
Kontrollen (N=9)	81,0	222,9	$133,7 \pm 46,4$	
PLMD (N=9)	53,1	192,6	$114,4 \pm 45,4$	0,297

Tabelle 14: Silent Period, gemessen am M. abductor digiti minimi abends, Vergleich der Patienten ohne Therapie versus der Kontrollen.

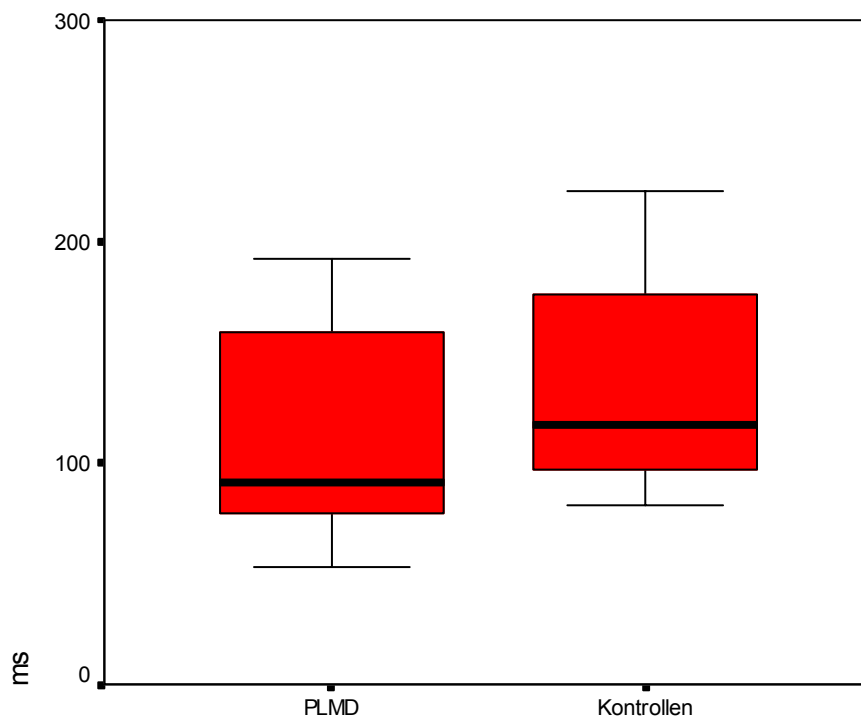


Abbildung 4: Box & Whisker Plot: Vergleich der SP am M. abductor digiti minimi abends gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Bei der Messung am M. abductor digiti minimi am Morgen findet sich im Vergleich der SP eine Dauer von $156,1 \pm 28,9$ ms für die Kontrollen im Gegensatz zu $128,6 \pm 34,5$ ms der Patienten. Die Differenz von 27,5 ist statistisch mit einem p-Wert von 0,099 nicht signifikant.

SP des M. abd. dig. min morgens	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
Kontrollen (N=9)	112,0	201,0	$156,1 \pm 28,9$	
PLMD (N=9)	75,9	188,0	$128,6 \pm 34,5$	0,099

Tabelle 15: Silent Period, gemessen am M abductor digiti minimi morgens, Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

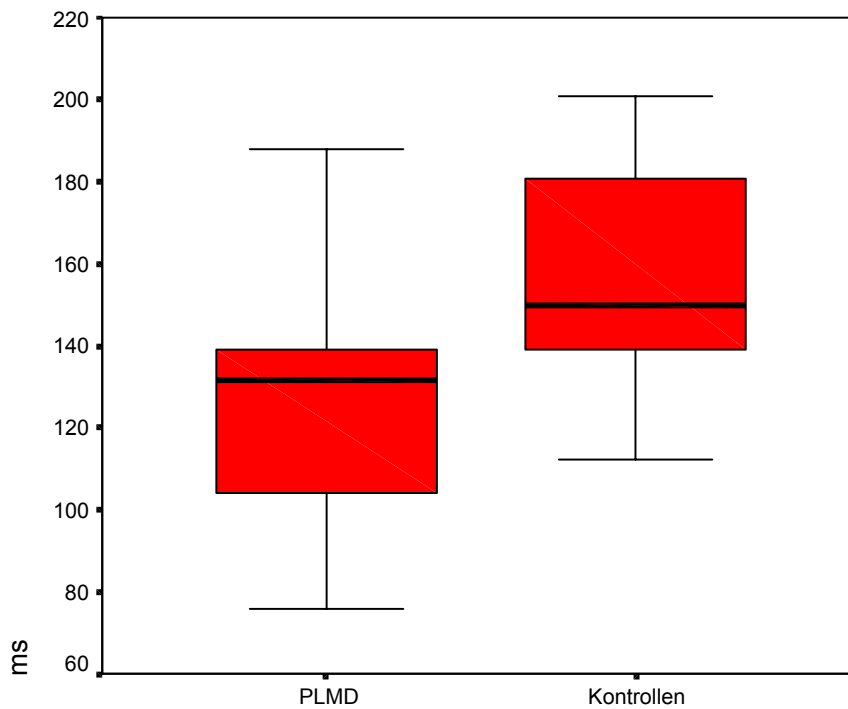


Abbildung 5: Box & Whisker Plot: Vergleich der SP am M. abductor digiti minimi morgens gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Bei den abendlichen Messungen der Patienten ohne Therapie beträgt die SP-Dauer $114,4 \pm 45,4$ ms, nach Therapie $134,7 \pm 39,4$ ms. Diese Differenz von 20,3 ms ist mit einem p-Wert von 0,164 nicht signifikant.

SP des M. abd. dig min abends	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	53,1	192,6	$114,4 \pm 45,4$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	87,0	198,0	$134,7 \pm 39,4$	0,164

Tabelle 16: Silent Period, gemessen am M. abductor digiti minimi abends bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

Am Morgen ohne L-Dopa Therapie ist die SP $128,6 \pm 34,5$ ms, unter Therapie erhält man eine SP von $131,6 \pm 42,5$ ms. Diese Differenz von 3,0 ms ist mit einem p-Wert von 0,441 statistisch nicht signifikant.

SP des M. abd. dig min morgens	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	75,9	188,0	$128,6 \pm 34,5$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	72,3	215,0	$131,6 \pm 42,5$	0,441

Tabelle 17: Silent Period gemessen am M. abductor digiti minimi morgens bei PLMD- Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

4.4 Exzitatorische Schwelle (ES)

4.4.1 M. tibialis anterior

Die ES am linken M. tibialis anterior lag abends bei den Kontrollen im Mittel bei $51,7 \pm 3,3$ %. Bei den PLMD-Patienten lag die ES bei $53,3 \pm 10,0$ %. Der p-Wert von 0,283 zeigt keine statistische Signifikanz.

ES des M. tib. ant abends	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
Kontrollen (N=9)	50,0	60,0	$51,7 \pm 3,3$	
PLMD (N=9)	35,0	70,0	$53,3 \pm 10,0$	0,283

Table 18: Exzitatorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior abends, Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

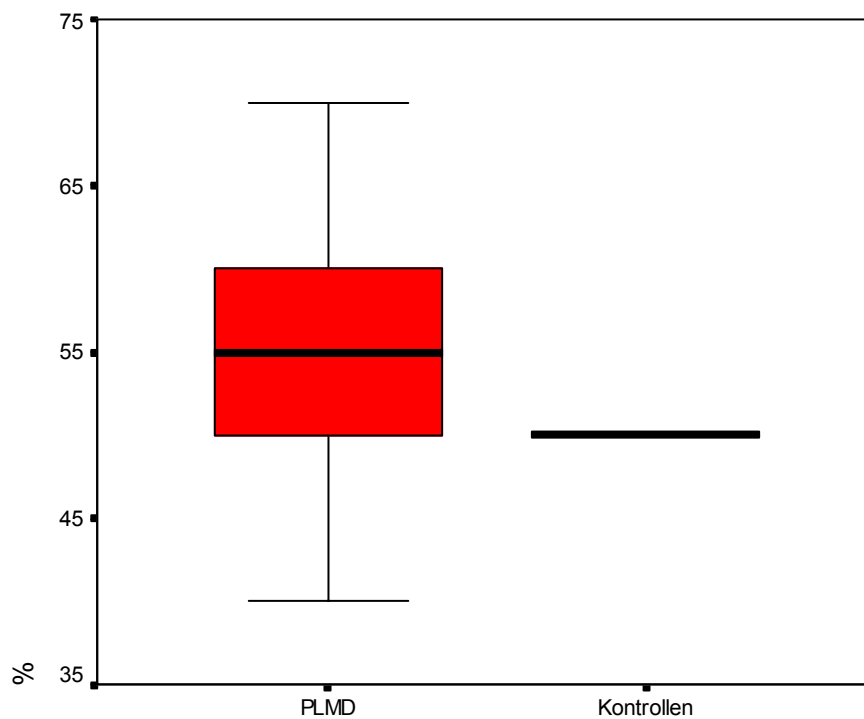


Abbildung 6: Box & Whisker Plot : Vergleich der ES am M. tibialis anterior abends gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

In der Untersuchung am Morgen ergeben sich ähnliche Werte. Die ES lag bei den Kontrollen im Mittel bei $49,4 \pm 2,8$ %, bei den Patienten bei $51,7 \pm 6,2$ %. Die Differenz von 2,23 % ist mit einem p-Wert von 0,319 statistisch nicht signifikant.

ES des M. tib. ant morgens	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
Kontrollen (N=9)	45,0	55,0	$49,4 \pm 2,8$	
PLMD (N=9)	40,0	60,0	$51,7 \pm 6,2$	0,319

Tabelle 19: Exzitatorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior morgens, Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

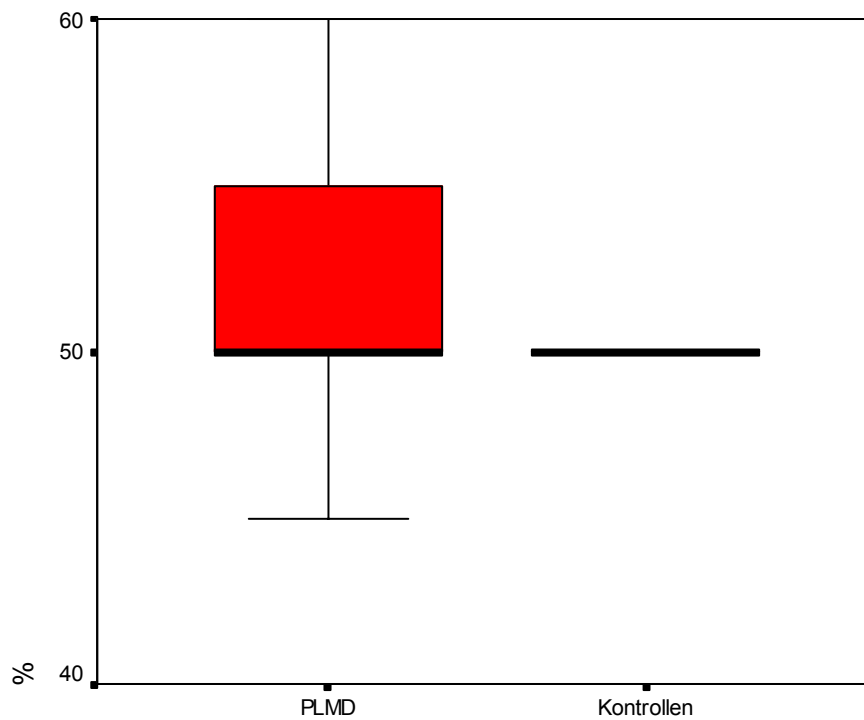


Abbildung 7: Box & Whisker Plot: Vergleich der ES am M. tibialis anterior morgens gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Die Bestimmung der ES bei PLMD-Patienten vor und nach der Einnahme von 200 mg L-Dopa in der Abendmessung ergibt nahezu gleiche Ergebnisse. Der p-Wert von 0,875 zeigt keine statistische Signifikanz.

ES des M. tib.ant abends	Min (%)	Max (%)	Mittel ± SD (%)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	35,0	70,0	53,3 ± 10,0	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	40,0	62,0	52,4 ± 7,0	0,875

Tabelle 20: Exzitatorische Schwelle gemessen am M. tibialis anterior abends bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

Bei den Messungen morgens zeigt sich ein ähnlicher Verlauf. Die ES ist morgens vor und nach Therapie nahezu unverändert. Der nicht statistisch signifikante p-Wert ergibt hier 0,531.

ES des M. tib. ant morgens	Min (%)	Max (%)	Mittel ± SD (%)	p
PLMD ohne L-Dopa Medikation (N=9)	40,0	60,0	51,7 ± 6,2	
PLMD mit L-Dopa Medikation (N=9)	40,0	80,0	54,8 ± 10,1	0,531

Tabelle 21: Exzitatorische Schwelle gemessen am M. tibialis anterior morgens bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

4.4.2 M. abductor digiti minimi

In den Messungen am Abend am linken M. abductor digiti minimi findet sich für die ES kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten. Bei den Kontrollen ergibt sich eine ES von $43,3 \pm 4,7$ %, bei den Patienten eine ES von $43,9 \pm 9,1$ % ($p = 0,733$).

ES des M. abd.dig. min abends	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
Kontrollen	35,0	50,0	$43,3 \pm 4,7$	
PLMD	30,0	55,0	$43,9 \pm 9,1$	0,733

Tabelle 22: Exzitatorische Schwelle gemessen am M. abductor digiti minimi abends; Vergleich Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

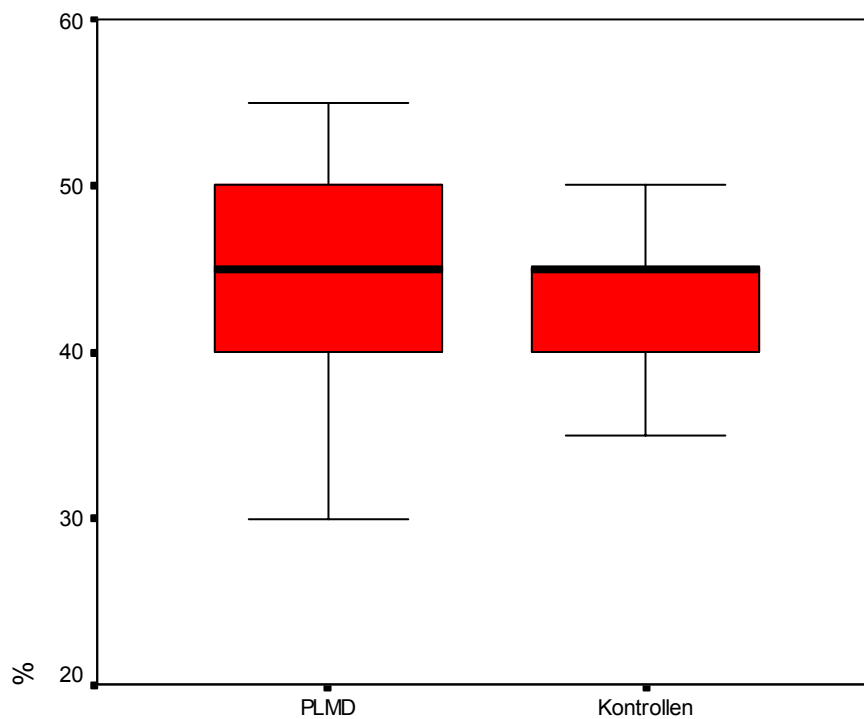


Abbildung 8: Box & Whisker Plot: Vergleich der ES am M. abductor digiti minimi abends gemessen, PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Die ES gemessen am linken M. abductor digiti minimi am Morgen ergibt bei den Kontrollen einen Wert von $45,0 \pm 3,3$ %, bei den PLMD-Patienten $42,2 \pm 12,5$ %. Die Differenz von 2,78 % ist mit einem p-Wert von 0,967 statistisch nicht signifikant.

ES des M. abd. dig. min morgens	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
Kontrollen	40,0	50,0	$45,0 \pm 3,3$	
PLMD	20,0	60,0	$42,2 \pm 12,5$	0,967

Tabelle 23: Exzitatorische Schwelle gemessen am M. abductor digiti minimi morgens; Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

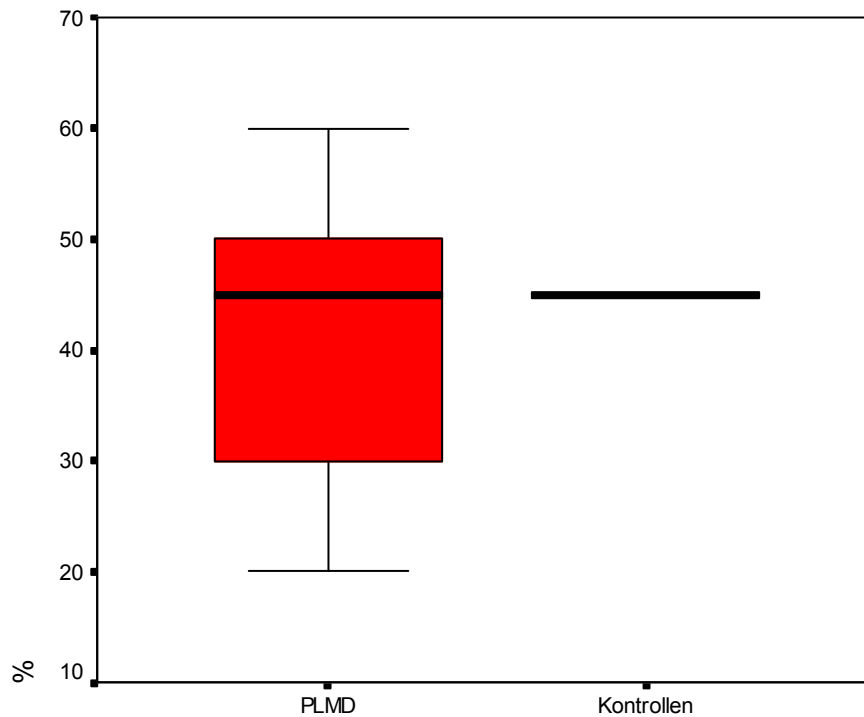


Abbildung 9: Box & Whisker Plot: Vergleich der ES am M. abductor digiti minimi morgens gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Die Messung der ES am Abend beträgt bei den Patienten vor Therapie $43,9 \pm 9,1$ %, nach Therapie ist die ES $47,2 \pm 8,5$ %. Die Differenz von 3,3 % ist mit einem p-Wert von 0,188 statistisch nicht signifikant.

ES des M. abd. dig. min abends	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	30,0	55,0	$43,9 \pm 9,1$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	30,0	60,0	$47,2 \pm 8,5$	0,188

Tabelle 24: Exzitatorische Schwelle gemessen am M. abductor digiti minimi abends bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

Vor Gabe der Medikation ergibt die ES am M. abductor digiti minimi bei den PLMD-Patienten in der morgendlichen Messung $42,2 \pm 12,5$ %. Morgens nach Therapie beträgt die ES $45,0 \pm 8,5$ % ($p = 0,406$).

ES des M. abd. dig. min morgens	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	20,0	60,0	$42,2 \pm 12,5$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	25,0	55,0	$45,0 \pm 8,5$	0,406

Tabelle 25: Exzitatorische Schwelle gemessen am M. abductor digiti minimi morgens bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

4.5 Inhibitorische Schwelle (IS)

4.5.1 M. tibialis anterior

Die inhibitorische Schwelle am M. tibialis anterior liegt am Abend bei den Kontrollen bei $46,7 \pm 2,4$ %. Bei den PLMD-Patienten beträgt sie $48,9 \pm 5,2$ %. Dieser Unterschied von 2,2 % ist mit einem p-Wert von 0,172 statistisch nicht signifikant.

IS des M. tib. ant abends	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
Kontrollen (N=9)	45,0	50,0	$46,7 \pm 2,4$	
PLMD (N=9)	40,0	55,0	$48,9 \pm 5,2$	0,172

Tabelle 26: Inhibitorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior abends, Vergleich der PLMD-Patienten ohne Therapie versus der Kontrollen.

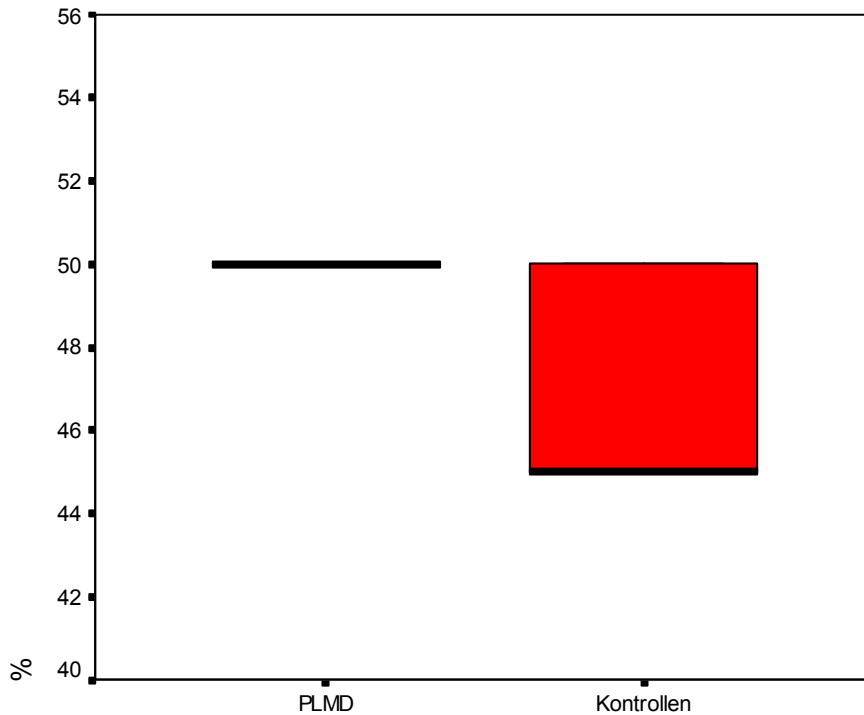


Abbildung 10: Box & Whisker Plot: Vergleich der IS am *M. tibialis anterior* abends gemessen, PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Die Höhe der IS beträgt morgens bei den Kontrollen im Mittel $45,6 \pm 2,8$ %, bei den Patienten $49,4 \pm 6,4$ %. Das ergibt eine Differenz von 3,9 %, die mit einem p-Wert von 0,266 statistisch nicht signifikant ist.

IS am <i>M. tib. ant</i> morgens	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
Kontrollen (N=9)	40,0	50,0	$45,6 \pm 2,8$	
PLMD (N=9)	40,0	60,0	$49,4 \pm 6,4$	0,266

Tabelle 27: Inhibitorische Schwelle, gemessen am *M. tibialis anterior* morgens, Vergleich der PLMD-Patienten ohne Therapie versus der Kontrollen.

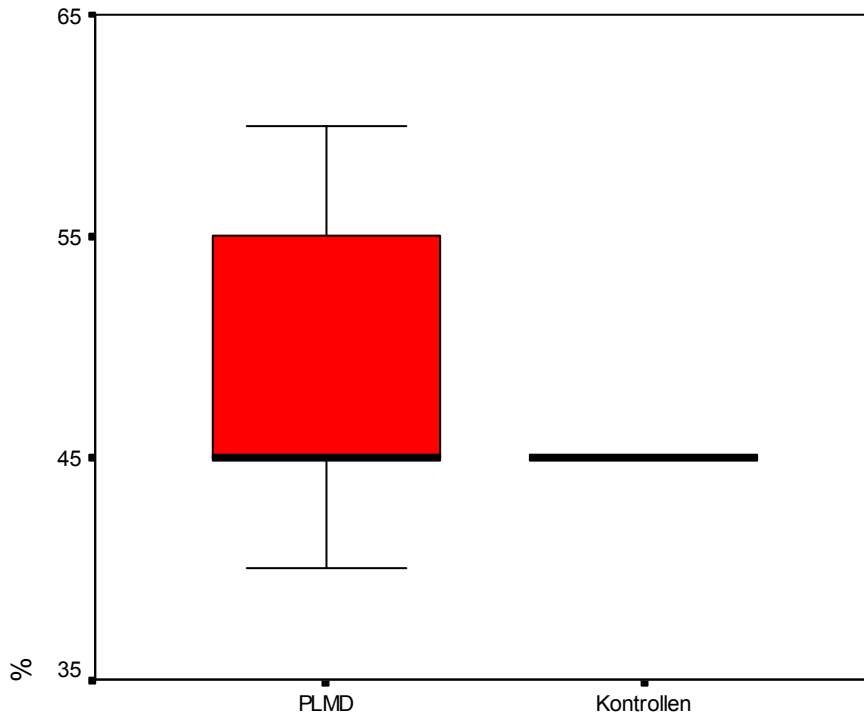


Abbildung 11: Box & Whisker Plot: Vergleich der IS am M. Tibialis anterior morgens gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Betrachtet man nun die IS bei den Abendmessungen der Patienten jeweils vor und nach Gabe von 200 mg L-Dopa, so zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Vor Therapie beträgt die IS der Patienten $48,9 \pm 5,2$ %, nach Therapie $47,2 \pm 5,8$ %. Der p-Wert von 0,5 zeigt keine statistische Signifikanz.

IS des M. tib. ant abends	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	40,0	55,0	$48,9 \pm 5,2$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	40,0	55,0	$47,2 \pm 5,8$	0,5

Tabelle 28: Inhibitorische Schwelle, gemessen am M. tibialis abends bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

Bei den Morgenmessungen der Patienten vor und nach L-Dopa Therapie zeigt sich keine signifikante Veränderung der IS. Vor L-Dopa-Gabe beträgt die IS $49,4 \pm 6,4$ %, danach $49,4 \pm 5,0$ %. Der p-Wert von 1,0 zeigt keine statistische Signifikanz.

IS des M. tib. ant morgens	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
PLMD ohne L-Dopa Medikation (N=9)	40,0	60,0	$49,4 \pm 6,4$	
PLMD mit L-Dopa Medikation (N=9)	40,0	55,0	$49,4 \pm 5,0$	1,0

Tabelle 29: Inhibitorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior morgens bei PLMD- Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

4.5.2 M. abductor digiti minimi

Sie IS am M. abductor digiti minimi abends ergibt bei den Kontrollen im Mittel $41,7 \pm 6,2$ %, bei den PLMD-Patienten $38,3 \pm 7,8$ %. Auch hier zeigt der p-Wert von 0,319 keine statistische Signifikanz.

IS des M. abd. dig. min abends	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
Kontrollen (N=9)	30,0	55,0	$41,7 \pm 6,2$	
PLMD (N=9)	25,0	50,0	$38,3 \pm 7,8$	0,319

Tabelle 30: Inhibitorische Schwelle gemessen am M. abductor digiti minimi abends; Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

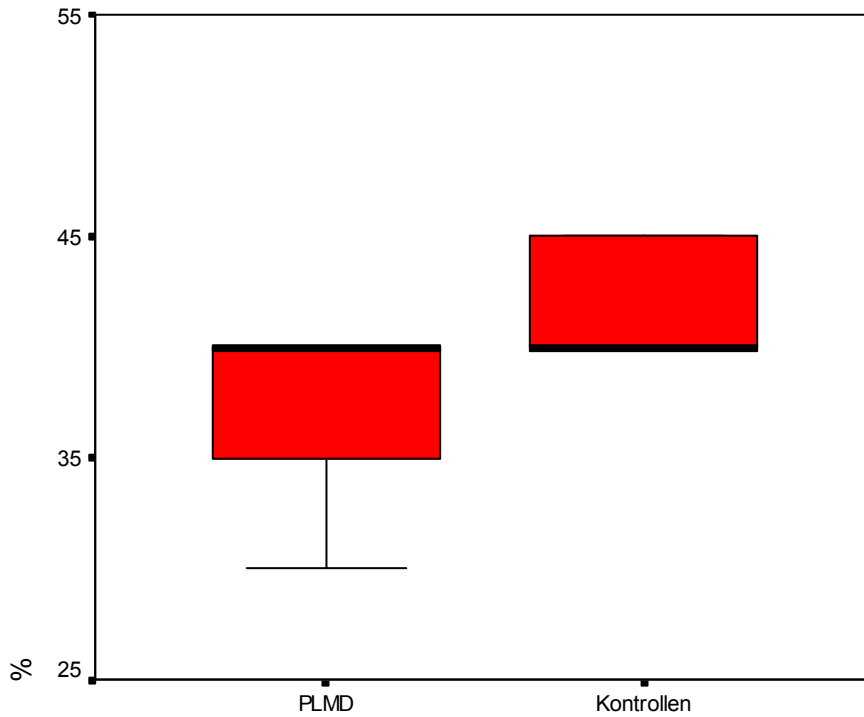


Abbildung 12: Box & Whisker Plot: Vergleich der IS am M. abductor digiti minimi abends gemessen, PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Die IS am M. abductor digiti minimi morgens gemessen, ergibt bei den Kontrollen im Mittel einen Wert von $40,6 \pm 5,0$ %, bei den Patienten $38,3 \pm 5,3$ %. Der p-Wert von 0,430 ergibt keine statistische Signifikanz.

IS des M. abd. dig. min morgens	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
Kontrollen (N=9)	30,0	45,0	$40,6 \pm 5,0$	
PLMD (N=9)	30,0	45,0	$38,3 \pm 5,3$	0,430

Tabelle 31: Inhibitorische Schwelle, gemessen am M. abductor digiti minimi morgens; Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

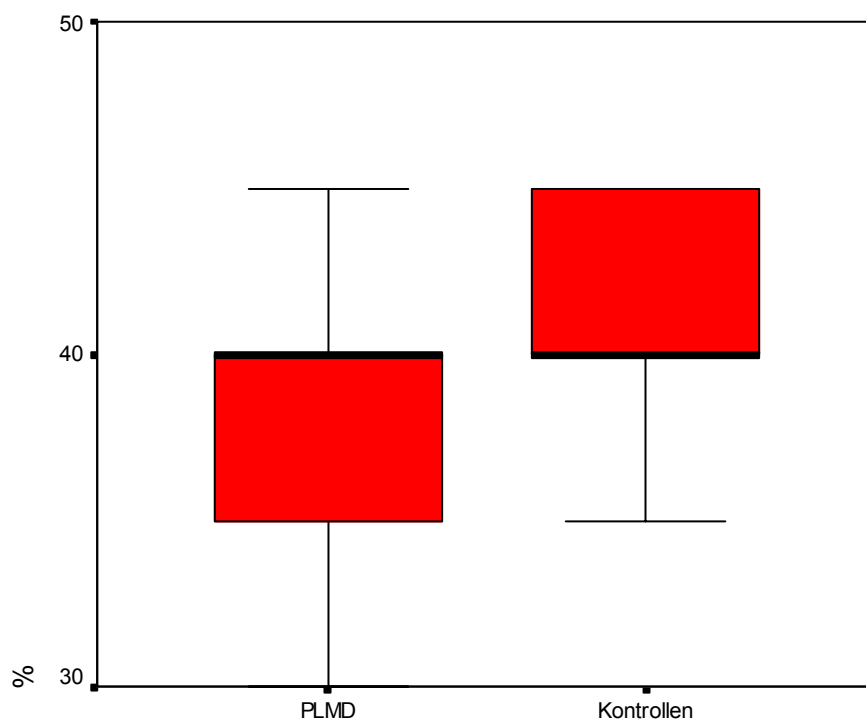


Abbildung 13: Box & Whisker Plot: Vergleich der IS am M. abductor digiti minimi morgens gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Bei den abendlichen Messungen der Patienten am M. abductor digiti minimi vor Therapie mit 200 mg L-Dopa beträgt die IS $38,3 \pm 7,8$ %, nach Therapie $40,6 \pm 6,0$ %. Der p-Wert von 0,438 ist statistisch nicht signifikant.

IS des M. abd. dig. min abends	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	25,0	50,0	$38,3 \pm 7,8$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	30,0	50,0	$40,6 \pm 6,0$	0,438

Tabelle 32: Inhibitorische Schwelle gemessen am M. abductor digiti minimi abends bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

Die morgendliche Messung am M. abductor digiti minimi ergibt bei den Patienten vor der Gabe von 200 mg L-Dopa eine IS von $38,3 \pm 5,3$ %. Nach der Medikation verändert sich die IS unwesentlich auf $37,8 \pm 7,1$ %. ($p = 1,0$).

IS des M. abd. Dig. Min Morgens	Min (%)	Max (%)	Mittel \pm SD (%)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	30,0	45,0	$38,3 \pm 5,3$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	25,0	45,0	$37,8 \pm 7,1$	1,0

Tabelle 33: Inhibitorische Schwelle gemessen am M. abductor digiti minimi morgens bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

4.6 Zentrale Leitungszeit (ZL)

4.6.1 M. tibialis anterior

Die zentrale Leitungszeit zum Bein abends beträgt bei den Kontrollen im Mittel $12,66 \pm 0,86$ ms, bei den Patienten $14,33 \pm 3,92$ ms. ($p = 0,340$).

ZL des M. tib. ant abends	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
Kontrollen (N=9)	11,7	14,0	$12,66 \pm 0,86$	
PLMD (N=9)	8,4	21,4	$14,33 \pm 3,92$	0,340

Tabelle 34: Zentrale Leitungszeit, gemessen am M. tibialis anterior abends; Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

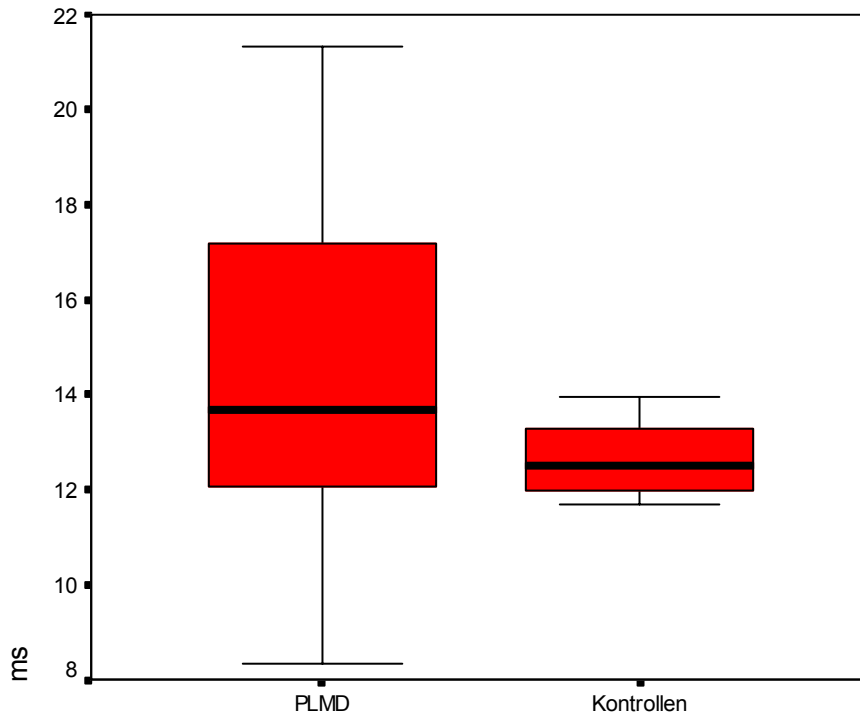


Abbildung 14: Box & Whisker Plot: Vergleich der ZL am M. tibialis anterior abends gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Die ZL zum Bein morgens beträgt bei den Kontrollen $12,7 \pm 0,8$ ms, bei den PLMD-Patienten $14,3 \pm 3,7$ ms. Die Differenz von 1,6 ms ist mit einem p-Wert von 0,162 statistisch nicht signifikant.

ZL des M. tib. ant morgens	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	P
Kontrollen (N=9)	11,5	13,9	$12,7 \pm 0,8$	
PLMD (N=9)	9,3	22,0	$14,3 \pm 3,7$	0,162

Tabelle 35: Zentrale Leitungszeit, gemessen am M. tibialis anterior morgens; Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

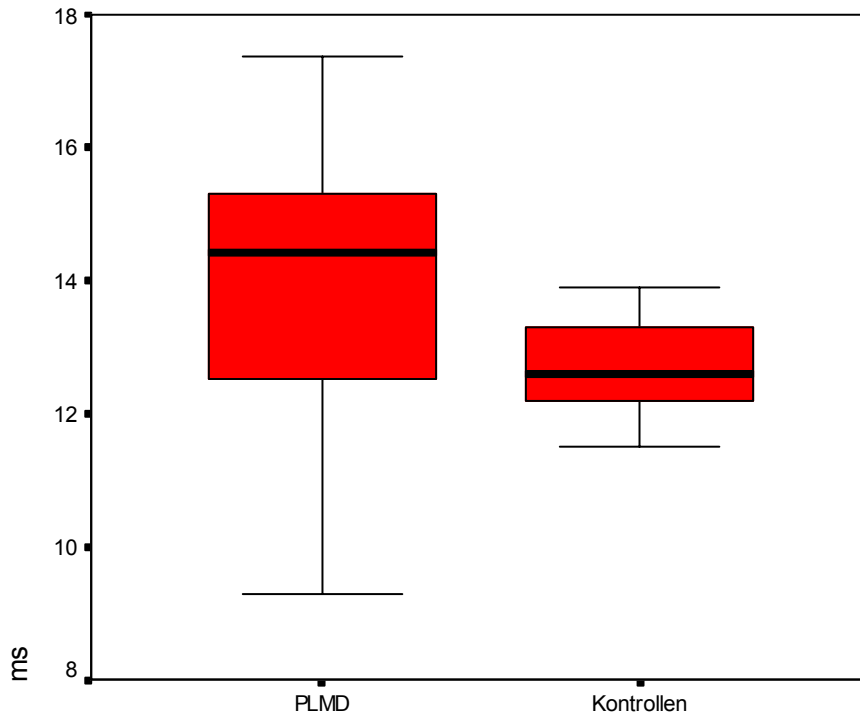


Abbildung 15: Box & Whisker Plot: Vergleich der ZL am M. tibialis anterior morgens gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Die Länge der zentralen Leitungszeit ist unbeeinflusst der medikamentösen Therapie mit L-Dopa. Die ZL am Bein abends gemessen liegt vor Therapie bei den PLMD-Patienten bei $14,3 \pm 3,9$ ms, nach Therapie bei $13,2 \pm 3,6$ ms. Der p-Wert von 0,203 zeigt keine statistische Signifikanz.

ZL des M. tib. ant abends	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	8,4	21,4	$14,3 \pm 3,9$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	6,0	17,9	$13,2 \pm 3,6$	0,203

Tabelle 36: Zentrale Leitungszeit, gemessen am M. tibialis anterior abends bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

Bei den Patienten liegt die ZL morgens vor Therapie am Bein bei $14,3 \pm 3,7$ ms, nach Therapie $14,0 \pm 3,3$ ms. Diese geringfügige Differenz von 0,3 ms zeigt mit einem p-Wert von 1,0 keine statistische Signifikanz.

ZL des M. tib. ant morgens	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	9,3	22,0	$14,3 \pm 3,7$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	8,4	19,8	$14,0 \pm 3,3$	1,0

Tabelle 37: Zentrale Leitungszeit, gemessen am M. tibialis anterior morgens bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

4.6.2 M. abductor digiti minimi

Die Zentrale Leitungszeit am Arm beträgt abends bei den Kontrollen im Mittel $6,8 \pm 1,3$ ms, bei den PLMD-Patienten $7,9 \pm 1,6$ ms. Der p-Wert von 0,182 zeigt keine statistische Signifikanz.

ZL des M. abd. dig. min abends	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
Kontrollen (N=9)	4,2	9,3	$6,8 \pm 1,3$	
PLMD (N=9)	6,2	10,8	$7,9 \pm 1,6$	0,182

Tabelle 38: Zentrale Leitungszeit gemessen am M. abductor digiti minimi abends; Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

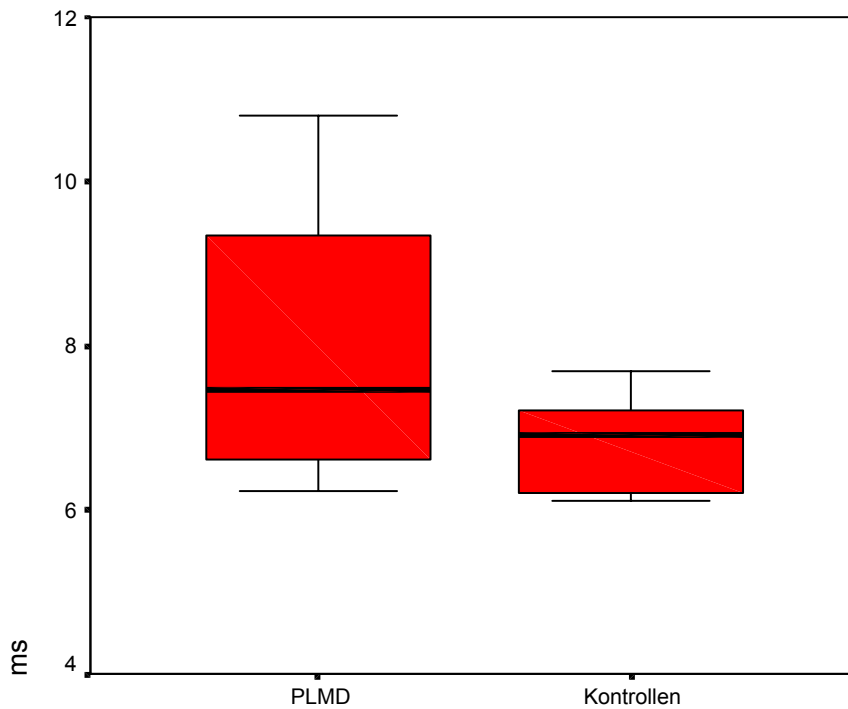


Abbildung 16: Box & Whisker Plot: Vergleich der ZL am M. abductor digiti minimi abends gemessen, PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Die zentrale Leitungszeit am Morgen gemessen am M. abductor digiti minimi beträgt bei den Kontrollen $7,2 \pm 1,2$ ms, bei den PLMD-Patienten $7,3 \pm 3,2$ ms. Es zeigt sich mit einem p-Wert von 0,436 ebenfalls keine statistische Signifikanz.

ZL des M. abd. dig. min morgens	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
Kontrollen (N=9)	4,9	8,6	$7,2 \pm 1,2$	
PLMD (N=9)	1,6	12,7	$7,3 \pm 3,2$	0,436

Tabelle 39: Zentrale Leitungszeit gemessen am M. abductor digiti minimi morgens; Vergleich PLMD-Patienten ohne Therapie versus Kontrollen.

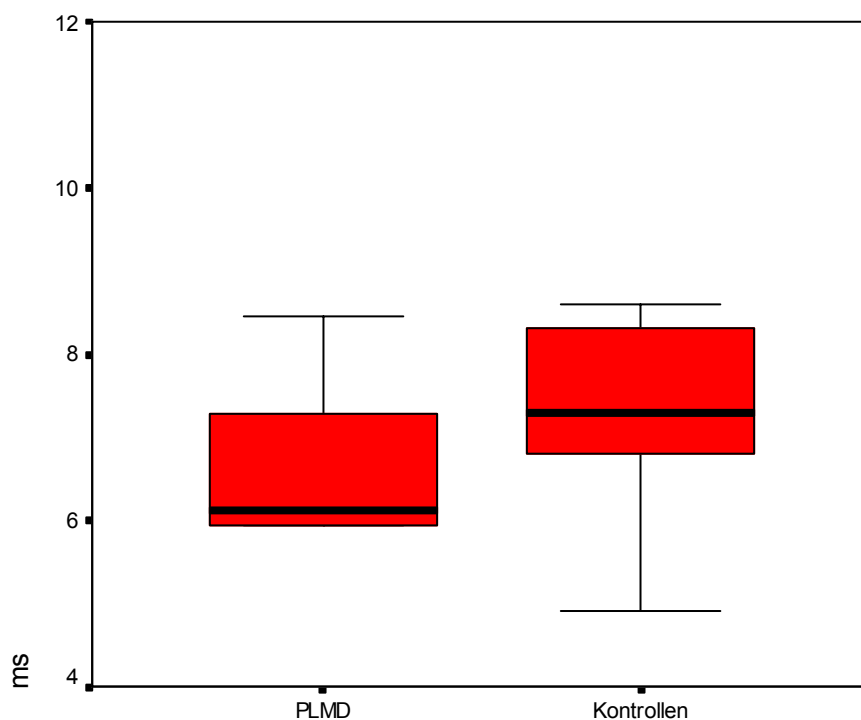


Abbildung 17: Box & Whisker Plot: Vergleich der ZL am *M. abductor digiti minimi* morgens gemessen; PLMD-Patienten vs. Kontrollen.

Bei den abendlichen Messungen am Arm ergibt die ZL bei den Patienten vor L-Dopa-Gabe $7,9 \pm 1,6$ ms, danach $7,2 \pm 2,1$ ms. Der p-Wert von 0,055 zeigt keine statistische Signifikanz.

ZL des M abd. dig. min.	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	6,2	10,8	$7,9 \pm 1,6$	
PLMD mit L-Dopa (N=9)	4,5	10,8	$7,2 \pm 2,1$	0,055

Tabelle 40: Zentrale Leitungszeit gemessen am *M. abductor digiti minimi* abends bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

Morgens vor Therapie beträgt die ZL der PLMD-Patienten am Arm $7,3 \pm 3,2$ ms, nach Therapie $7,1 \pm 1,7$ ms. Der p-Wert von 0,496 zeigt keine statistische Signifikanz.

ZL des M abd. dig. min morgens	Min (ms)	Max (ms)	Mittel \pm SD (ms)	p
PLMD ohne L-Dopa (N=9)	1,6	12,7	$7,3 \pm 3,2$	0,496
PLMD mit L-Dopa (N=9)	3,8	9,2	$7,1 \pm 1,7$	

Tabelle 41: Zentrale Leitungszeit gemessen am M. abductor digiti minimi morgens bei PLMD-Patienten vor und nach Therapie mit 200 mg L-Dopa.

5. DISKUSSION

Die Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) definiert sich über sich wiederholende stereotype Beinbewegungen (Periodic Limb Movements/PLM), die den Schlaf fragmentieren und dadurch zu einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit führen. Ein wichtiges Diagnosekriterium ist dabei der Ausschluss anderer medizinischer oder psychischer Krankheiten sowie anderer Schlafstörungen, die die Tagesmüdigkeit bedingen. Dies ist ein entscheidendes Kriterium, da PLM sowohl ohne Krankheitswert bei Normalpersonen im höheren Lebensalter (Ancoli-Israel et al, 1991) als auch bei unterschiedlichen Grunderkrankungen, z.B. bei Narkolepsie, Encephalitis disseminata, Obstruktiver Schlafapnoe, Urämie u.a. (Stiasny et al, 2002) auftreten können. PLM treten weiterhin regelhaft bei Patienten mit Restless Legs Syndrom (RLS) auf. 90% der RLS Patienten haben PLMS. Diese Tatsache legt die Vermutung gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismen nahe.

Im Gegensatz zu PLMS, die in den letzten Jahren Thema zahlreicher Studien waren, ist die PLMD bis dato nur in wenigen Studien näher untersucht worden. Bisher erfolgte keine Identifizierung des dem PLMD oder den PLMS zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus. Bei RLS gibt es relativ einheitliche Daten mit unterschiedlichen Theorien zur Pathophysiologie des RLS. Als veraltete Hypothese existiert die periphere Genese, die durch Ablagerungen von Stoffwechselprodukten infolge von Gefäßläsionen in den Extremitäten zu der RLS-Symptomatik führt (Ekblom, 1960). Eine zentrale Genese, insbesondere mit dem Fehlen einer schlafbezogenen Disinhibition, wird favorisiert. Neuere Studien an RLS Patienten bestärken die Vermutung einer Dysfunktion des zentral inhibitorischen Systems durch den Nachweis einer signifikanten Verkürzung der Silent Period (SP) an den Beinen (Stiasny-Kolster et al, 2003; Tergau et al, 1999; Entezari-Taher et al, 1999). Primäres Ziel der vorliegenden Studie war, ob auch bei der PLMD eine signifikante Verkürzung der SP gefunden und somit ebenfalls auf einen gestörten zentralen Inhibitionsmechanismus als Pathomechanismus geschlossen werden kann.

Eine zentrale Genese als Ursache der PLMS wird vermutet. Dies begründet sich zum einen auf die gute Therapierbarkeit mit dopaminergen Substanzen. Eine Beteiligung des dopaminergen Systems ist somit wahrscheinlich (Earley und Allen, 1996; Walters et al, 1988; Becker et al, 1993; Brodeur et al, 1988). Zum anderen vermutet man durch die Ähnlichkeit der PLM mit dem Babinski-Reflex ein Fehlen der

schlafbezogenen Disinhibition, welche über spinale Bahnen moduliert wird (Smith, 1985). Auf einen Verlust der supraspinalen Disinhibition weisen ebenso Befunde von Aksu et al hin (Aksu et al, 2004). Normalerweise ist der Flexor-Reflex bei gesunden Personen während des Schlafes gehemmt, bei Patienten mit RLS assoziiertem PLM war diese Inhibition deutlich reduziert (Aksu et al, 2004). Die lokale Zuordnung schließt eine corticale Beteiligung mit hoher Wahrscheinlichkeit aus, da elektrophysiologisch kein PLM assoziiertes Bereitschaftspotential auftritt (Trenkwalder et al, Apr. 1993). Die Beteiligung spinaler deszendierender Bahnen wird ebenso durch das Auftreten von PLM bei Patienten mit myelopathischen Veränderungen bei Encephalitis disseminata (Ferrini-Strambi et al, 1994) und traumatischen Querschnittssyndromen bestätigt (Yokota et al, 1991; Lee et al, 1996). Es ist allerdings äußerst fraglich, ob man aus den Ergebnissen zu PLMS Rückschlüsse auf die Genese des PLMD ziehen kann.

Mit dieser Studie wurde der Versuch unternommen,

1. eine mögliche Beteiligung zentraler inhibitorischer Mechanismen an der Pathogenese zu ergründen und
2. zu prüfen, ob gleiche pathophysiologische Mechanismen bei RLS und PLMD eine Rolle spielen.

Zu diesem Zweck wurden 9 Patienten mit PLMD und 9 Kontrollen ohne PLMD, nach Alter und Geschlecht gematcht, in die Studie eingeschlossen. Die Untersuchung beider Gruppen erfolgte mit der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS). Die TMS erbrachte den wichtigsten erhobenen Parameter, die Silent Period (SP). Als SP wird die Innervationstillen nach einem motorisch evozierten Potential bezeichnet, die auf eine zentrale Inhibition basiert und mit deren Hilfe man zentrale inhibitorische Mechanismen untersuchen kann. Sie wurde jeweils am Arm, am Bein, morgens und abends erhoben. Die Wiederholung der Messungen zu verschiedenen Tageszeiten erfolgte zur Erfassung einer möglicher zirkadianer pathophysiologischen Mechanismen der PLMD. In der Patientengruppe wurden die Messungen zusätzlich unter der derzeitigen Standardtherapie mit 200 mg L-Dopa durchgeführt, die einen spezifischen therapeutischen Effekt bei PLMD hat (Stiasny et al, 2002; Hening et al, 1999). Neben der SP wurden die inhibitorische (IS) und exzitatorische Schwelle (ES) und zum Ausschluss eines Pyramidenbahnschadens die Zentrale Leitungszeit (ZL) erhoben. In Zusammenfassung der Ergebnisse konnten wir keinen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen der Patientengruppe und Kontrollgruppe finden. Dies steht im Gegensatz zu einer an RLS Patienten durchgeführten Studie, in der der primäre Zielparameter, die SP am M. tibialis anterior (TA) im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant verkürzt ist (Stiasny-Kolster et al, 2003). Aufgrund dieser Tatsache vermuten wir unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen bei PLMD und RLS. Die Kenntnisse über die Pathophysiologie des RLS haben in den letzten Jahren stark zugenommen. Es gibt deutliche Hinweise, dass das RLS Folge einer Schädigung oder einer Dysfunktion im zentralen Nervensystem ist (z.B. gutes Ansprechen auf zentral wirksame Medikamente). So bewirken dopaminerge Substanzen wie L-Dopa und Dopaminagonisten eine signifikante Besserung der RLS-Beschwerden, während zentral wirksame dopaminantagonistische Substanzen diese verstärken (Walters und Hening, 1987). In Studien an Patienten mit sekundären RLS Formen, z.B. bei Eisenmangel, konnte gezeigt werden, dass ein zentraler Eisenmangel im Gehirn besteht und dieser aus einer Eisenverwertungsstörung resultiert. Da Eisen essentiell für die Dopaminsynthese ist, wurde die Eisen-Dopamin-Hypothese aufgestellt, die besagt, dass ein Eisenmangel im Gehirn zur dopaminergen Dysfunktion im ZNS und somit zu RLS führt (Allen et al, 2001; Connor et al, 2004). Das Rückenmark scheint ebenso eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie des RLS zu spielen. PLMS können regelmäßig bei Patienten mit Rückenmarksläsionen, vor allem bei kompletten Querschnittssyndromen beobachtet werden (De Mello et al, 1999, Yokata et al, 1991). Dies spricht für eine spinale Generierung der PLMS. Diese These der Dysfunktion auf spinaler Ebene wird ebenfalls durch eine Arbeit von Bara-Jimenez et al gestützt, die bei Flexoruntersuchungen bei RLS während des Schlafes eine gesteigerte Reflexantwort ergaben (Bara-Jimenez et al, 2000). Die spinale Dysfunktion stellt jedoch vermutlich nur einen Teil der Pathophysiologie des RLS dar, da nicht alle RLS Patienten PLMS aufweisen. Ebenso ist PLM mit anderen Erkrankungen und Faktoren assoziiert, bei denen eine Schädigung des Rückenmarkes nicht bekannt ist (z.B. obstruktive Schlafapnoe). Als Ursache der spinalen Dysfunktion kann entweder eine Schädigung /Affektion supraspinaler Strukturen, welche eine inhibitorische Wirkung auf die spinale senso-motorische Reizverarbeitung haben oder periphere Strukturen (peripherer Nerv, Nervenwurzel) mit gesteigertem afferenten Input vorliegen (Aksu et al, 2004; Högl et al, 2002). Aufgrund dieser Studienkenntnisse sowie der häufigen Assoziation von RLS und

PLM liegt die Vermutung ähnlicher pathophysiologischer Mechanismen von PLMD und RLS nahe. In der vorliegenden Studie konnte mittels der Silent Period die zentrale Disinhibition als Ursache der PLMD nicht gestützt werden. Eine mögliche Verbindung beider Erkrankungen auf spinaler Ebene gilt weiter abzuklären.

5.1 Kritische Bewertungen der Ergebnisse

5.1.1 Silent Period

Bei der Suche nach den pathophysiologischen Mechanismen der PLMD wird seit längerem, auch aufgrund der positiven Therapieerfolge mit L-Dopa und anderen Dopaminagonisten, eine zentrale Genese vermutet. Eine genaue Lokalisation der Schädigung konnte bisher nicht gefunden werden. Bei Studien an Restless Legs Patienten konnte eine statistisch signifikante Verkürzung der Silent Period am M. tibialis anterior verglichen zu gesunden Kontrollen festgestellt werden. Daraus schloss man, dass supraspinale inhibitorische Mechanismen bei RLS Patienten beeinträchtigt sind (Stiasny-Kolster et al, 2003; Tergau et al, 1999; Entezari-Taher et al, 1999). Auf einen Verlust der supraspinalen Inhibition weisen auch Befunde von Aksu und Bara-Jiminez hin (Aksu und Bara-Jiminez et al, 2004). Primäres Ziel der vorliegenden Studie war zu untersuchen, ob sich die SP-Verkürzung, wie sie in den oben genannten Studien bei RLS Patienten zu finden war, auch bei PLMD-Patienten nachweisen lässt, um somit einen Hinweis auf eine ähnliche Pathophysiologie zu finden. In der Studie von Stiasny-Kolster et al (2003) wurden insgesamt 15 schwer betroffene RLS Patienten mittels der TMS am M. tibialis anterior (TA) und am M. abductor digiti minimi (ADM) untersucht. Der Schwerpunkt der Arbeit lag auf der Veränderung der SP abhängig vom circadianen Rhythmus bei RLS. Sie fanden eine deutliche SP-Verkürzung sowohl am TA abends als auch morgens (Stiasny-Kolster et al, 2003). Tergau und Mitarbeiter untersuchten 17 RLS Patienten mittels der TMS und bestimmten die SP als auch unter anderem mittels Doppelstimulation die intracorticale Facilitation (ICF), die intracortikale Inhibition (ICI), sowie die aus beiden Parametern zusammengesetzte intracortikale Erregbarkeit (ICE). Als Zielmuskel wählten sie den ADM und den M. abductor hallucis (AH). Die ICF war am ADM gering erhöht, am AH erniedrigt. Die ICI war am ADM und am AH signifikant reduziert. Die ICE blieb insgesamt unverändert. Eine Verkürzung der SP konnte nicht gefunden werden (Tergau et al, 1999). Entezari-Taher und Mitarbeiter

untersuchten 10 RLS Patienten mittels der TMS. Zielmuskeln waren der TA und der M. abductor pollicis brevis (APB). Sie fanden an beiden Muskeln eine statistisch signifikante SP- Verkürzung. Dabei war die SP am TA prozentual mehr verkürzt als am ABP (Entezari-Taher et al, 1999).

Primärer Zielparameter der vorliegenden Arbeit war die SP am M. tibialis anterior abends gemessen, um eine Dysfunktion des zentralen inhibitorischen Systems bei PLMD-analog zu RLS- zu untersuchen. Die abendliche Messung war von besonderem Interesse, da das Maximum der PLM abends und nachts liegt. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Arbeiten bei RLS fand sich in unserem Patientenkollektiv von PLMD-Patienten keine signifikante SP Verkürzung. Die Dauer der abendlichen SP am TA lag bei den PLMD-Patienten bei $115,4 \pm 27,3$ ms, im Gegensatz zu $130,1 \pm 35,2$ ms bei den Kontrollen. Die Differenz ist statistisch nicht signifikant. Zieht man einen interindividuellen Vergleich bei den PLMD-Patienten am TA, so zeigt sich ein geringer Unterschied der SP von $101,8 \pm 28,6$ ms morgens zu $115,4 \pm 27,3$ ms abends. Diese Ergebnisse zeigen einen Unterschied der SP Dauer der PLMD-Patienten zu RLS-Patienten. Es lässt die Vermutung einer unterschiedlichen Pathophysiologie bei PLMD zu.

Obwohl das Maximum bei PLM abends bzw. nachts liegt und sich in den Beinen äußert, zeigt sich keine signifikante Verkürzung der SP. Zu bemerken ist, dass wir zwar keine statistische Signifikanz, aber die Tendenz der Verkürzung der SP am M. tibialis anterior abends fanden. Größere Fallzahlen hätten evtl. zu deutlicheren Ergebnissen geführt. Allerdings spricht die Tatsache, dass bei geringer Fallzahl keine Signifikanzen zu verzeichnen waren dafür, dass diese Veränderungen pathophysiologisch nicht von großer Bedeutung sind. Die zentral inhibitorischen Mechanismen scheinen somit nicht der primäre Pathomechanismus der PLMD darzustellen. Es wäre möglich, dass die Ergebnisse durch eine quantitative zu geringe Ausprägung der PLMD zu erklären ist.

5.1.2 Einfluß L-Dopas auf die gemessenen Parameter

Die Erregbarkeit des motorischen Kortex kann durch zahlreiche Medikamente beeinflusst werden. Bekannt ist dies zum Beispiel bei Neuroleptika und Antikonvulsiva. Beispielsweise führen Gabapentin und Carbamazepin bei gesunden Probanden zu einer SP Verlängerung (Ziemann et al, Dec. 1997). Zahlreiche Studien

haben die Wirkung dieser Medikamente auf das zentrale Nervensystem zum Thema. So wird in einer Studie die Wirkung von L-Dopa, Selegillin, Sulpirin und Haloperidol auf die intracorticale Inhibition und die exzitatorische Schwelle bei gesunden Probanden mit der Doppelreizstimulation untersucht. Es zeigt sich, dass von den Dopaminagonisten nur Bromocriptin die intracorticale Inhibition steigerte. Haloperidol hatte einen verminderten Effekt auf sie. Die exzitatorische Schwelle wurde von keinem der Medikamente beeinflusst (Ziemann et al, Dec. 1997; Priori et al, 1994). Ziemann et al fanden bei Untersuchungen eine Verlängerung der SP bei dem Einsatz eines langwirksamen Dopaminagonisten, Pergolid (Ziemann et al, Dec. 1997). Auch bei M. Parkinson Patienten, bei denen die SP verkürzt ist, zeigte L-Dopa eine SP Verlängerung, die exzitatorische Schwelle blieb unverändert (Nakashima et al, 1995).

Der wichtigste Therapieansatz bei PLMD ist das gute Ansprechen der Patienten auf Dopaminergika. Aus diesem Grund untersuchten wir in der vorliegenden Studie, ob eine adäquate L-Dopa Therapie einen signifikanten Einfluss auf die erhobenen Parameter aufweist. Die abendlichen Messungen erfolgten zwischen 20.00 und 22.00 Uhr, jeweils 90 Minuten nach einer oralen Gabe von 250 mg Madopar[®] T. Zu diesem Zeitpunkt ist die Plasmakonzentration von L-Dopa am höchsten. Am folgenden Morgen zwischen 7.00 und 9.00 Uhr erfolgte eine weitere Messung. Bei dieser Messung lag die Medikationsgabe 13 Stunden zurück.

Die morgendliche Messung am TA zeigte keine signifikante Verlängerung der SP. Wie zu erwarten, zeigt sich entsprechend der kurzen Halbwertszeit von L-Dopa von 1-2 Stunden bei einer Messung nach 13 Stunden keine Wirkung des Medikamentes mehr. Wir fanden am Abend am M. tibialis anterior (TA) bei den Patienten keine Verlängerung der SP nach Therapie. Die SP am TA betrug am Abend vor Therapie bei den PLMD-Patienten $115,4 \pm 27,3$, nach Therapie $109,6 \pm 35,2$. Dies lässt die Vermutung zu, dass die SP kein ursächlicher Faktor der Pathophysiologie bei PLMD darstellt. Auch bei den anderen Parametern ließ sich kein signifikanter Einfluss von L-Dopa verzeichnen. Es ist nicht geklärt, auf welcher Ebene (cortical, Basalganglien, spinal) der therapeutische Effekt des L-Dopa erfolgt. In welcher Weise die Medikation die Symptomatik der PLMD beeinflusst, ist zu eruieren.

5.1.3 Inhibitorische und Exzitatorische Schwelle

Auf der Suche nach der Genese des PLMD vermutet man, analog zum RLS, eine Unterfunktion des inhibitorischen oder eine Überfunktion des exzitatorischen Systems. In der vorliegenden Studie bestimmten wir deshalb als sekundäre Parameter die exzitatorische (ES) und die inhibitorische Schwelle (IS). Bei dem oben erwähnten angenommenen Pathomechanismus könnte man eine Erhöhung der inhibitorischen und eine Erniedrigung der exzitatorischen Schwelle vermuten.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt eine leichte Erhöhung der ES der PLMD-Patienten gemessen am M. tibialis anterior (TA) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die IS ist verringert. Betrachtet man die ES am TA bei PLMD zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten, so bleibt sie nahezu unverändert. An der IS am TA zeigt sich bei den Patienten ebenso kein deutlicher Effekt zwischen den morgendlichen und abendlichen Messungen. Diese Ergebnisse scheinen ebenso eher gegen die Hypothese einer Beeinträchtigung der Inhibition zu sprechen. Allerdings hat man in Bezug auf die ES und IS auch bei RLS-Patienten keinen eindeutigen Effekt gefunden (Stiasny-Kolster et al, 2003).

5.2 Zusatzbefunde der Kontrollgruppe

Als Nebenbefund konnten bei drei gesunden Probanden, die für die Kontrollgruppe vorgesehen waren, pathologische Befunde erhoben werden. Bei allen freiwilligen Probanden wurde vor Aufnahme in die Studie zunächst eine gezielte Anamnese zum Ausschluss einer Schlafstörung durchgeführt. Diese wurde durch das Durchführen einer Polysomnografie (PSG) objektiviert. Erstaunlicherweise zeigten sich bei der PSG bei 3 Probanden, bei denen anamnestisch eine Schlafstörung eindeutig ausgeschlossen werden konnte, eine pathologisch erhöhte Anzahl von periodischen Beinbewegungen im Schlaf. Ein Proband zeigte über 400 PLMS, davon 128 mit Arousal, litt allerdings nicht unter Tagesmüdigkeit. Diese Probanden wurden selbstverständlich von der Studie ausgeschlossen und nicht ins Kollektiv der Kontrollgruppe aufgenommen. Es verdeutlicht eindrücklich die umfassende Definition des Krankheitsbildes. Das Auftreten von PLM ohne subjektiven Krankheitswert rechtfertigt in keiner Weise die Diagnose einer PLMD. Erst die klinische Symptomatik der Tagesmüdigkeit, zusammen mit durch polysomnografisch nachgewiesene PLMS, PLMS-Arousals und Schlafragmentierung erlauben die

Diagnose PLMD.

5.3 Kritische Bewertung der Methodik

Die Transkranielle Magnetstimulation wird seit fast 20 Jahren in der neurologischen Routinediagnostik unterschiedlicher Erkrankungen eingesetzt. Eine Grundvoraussetzung hierfür ist die hohe Reliabilität der Untersuchung. Diese kann durch sorgfältige Vorbereitung und Durchführung sowie durch Standardisierung der Untersuchung erhöht werden. Sie wurde in dieser Studie ausgewählt, um Einblick auf die Funktion zentraler Mechanismen der Patienten und Probanden zu gewinnen.

Die Dauer der Silent Period wird durch persönlich bedingte Faktoren des Probanden, wie z.B. Größe, Alter oder Geschlecht nicht beeinflusst (Kukowski et al, 1992).

Die Silent Period zeigt eine hohe interindividuelle Variabilität, intraindividuell ist sie vom Untersucher abhängig relativ stabil. Fritz und Mitarbeiter zeigten 1997, dass bei Messungen, die vom selben Untersucher zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt wurden, die Länge SP eine hohe Reliabilität aufzeigt. Bei unterschiedlichen Untersuchern sinkt die Reliabilität zwar ab, ist aber dennoch zufrieden stellend (Fritz et al, 1997).

Die Dauer der SP kann jedoch von der individuellen Reaktionszeit sowie vom genauen Ablauf der Messung beeinflusst werden. Lässt der Proband den Zielmuskel unmittelbar nach der Stimulation erschlaffen, so ist die SP signifikant länger als bei gleich bleibender Anspannung. Bittet man den Probanden den Zielmuskel unmittelbar nach der Stimulation anzuspannen, so verkürzt sich die SP signifikant. Diese Veränderungen sind umso ausgeprägter, je niedriger die Anspannung des Muskels und die Simulationsintensität waren (Mathis et al, 1998). Aus den genannten Gründen wurden die Probanden in unserer Studie angehalten, den Zielmuskel schon vor der Stimulation anzuspannen und diese Spannung auch nach der Stimulation beizubehalten. Somit konnten wir methodische Fehler in Bezug auf die Messtechnik weitgehend ausschließen.

Das Auftreten der für die PLMD charakteristischen PLM zeigt bei den Betroffenen einen circadianen Rhythmus. So treten PLM vor allem in den frühen Abendstunden und nachts auf. Daher erscheint es sinnvoll, die Messungen zu diesem Zeitpunkt durchzuführen. Optimal wäre ein Durchführen der Messungen am jeweiligen Maximum der PLM. Dieses Maximum könnte man individuell mit der PSG ermitteln.

Die Umsetzung dieser Überlegung ist jedoch fraglich, da nicht erwiesen ist, ob das individuelle PLM-Maximum eines Patienten konstant ist. Wir führten aus diesen Gründen die Messungen zu einem festen Zeitpunkt morgens und abends durch. Von den 9 Patienten klagten nur 3 (33,3%) über Beinruckungen. Objektiv konnten vom Untersucher während der TMS-Messungen keine PLM-typischen Beinbewegungen beobachtet werden.

Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls zu festgelegten Zeitpunkten morgens und abends gemessen. Bisher gibt es nur eine Studie bezüglich der Konstanz der SP bei gesunden Probanden im Verlauf des Tages (Stiasny-Kolster et al, 2003). Um eine eventuelle Rhythmik der SP in die Untersuchung mit einzubeziehen, führten wir auch in der Kontrollgruppe zwei Messungen durch. Somit kann man den direkten Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen ziehen. Tatsächlich lässt sich aber keine signifikante Veränderung der SP der Kontrollen zwischen den morgendlichen und abendlichen Messungen nachweisen. Eine Messung der Kontrollpersonen unter L-Dopa Medikation wurde nicht durchgeführt.

Die Auswahl der geeigneten Patienten lag in der Hand der Studienleiterin. Da es um das Eruiere pathophysiologischer Mechanismen von PLMD ging, wurden nur schwer betroffenen PLMD-Patienten in die Studie aufgenommen. Erwähnenswert ist, dass es schon bei gesunden Probanden eine sehr hohe interindividuelle Variabilität der Länge der SP gibt, diese wird in den statistischen Tests berücksichtigt.

Ein großes Problem bei der Rekrutierung der Patienten ist die extreme Seltenheit der Erkrankung. Dies ist der Grund, warum in dieser Studie nur 9 schwer betroffene Patienten mit PLMD untersucht werden konnten. Bisher vorliegende Studien untersuchen häufig Patienten mit PLMS und ziehen anhand der Ergebnisse Rückschlüsse auf PLMD. Dabei wird vergessen, dass PLMS bei zahlreichen neurologischen, internistischen Erkrankungen und auch bei Gesunden auftreten kann (Stiasny et al, 2002). So untersuchten Askenasy et al das gehäufte Auftreten von PLMS bei Parkinsonpatienten (Askenasy et al, 1993). Die Definition des PLMD beruht jedoch auf dem Symptom der ausgeprägten Tagesmüdigkeit sowie der Fragmentierung des Schlafes durch stereotype Beinbewegungen, die in der Polysomnografie aufgezeichnet werden müssen. Es ist fraglich, ob durch Untersuchungen bei Patienten mit PLMS Rückschlüsse auf die Pathophysiologie der PLMD gezogen werden können.

Ein Teilaspekt der Studie war die Messung der Patienten unter adäquater L-Dopa Therapie. Da vor Studienbeginn von den 9 Patienten bereits 3 unter Pramipexol und 5 unter Madopar- Dauertherapie standen, wurde diese -entsprechend ihrer Halbwertszeit - vor Beginn der Studie abgesetzt. Möglicherweise hätte die Untersuchung von bisher unbehandelten PLMD-Patienten zu anderen Ergebnissen geführt. Da jedoch die Halbwertszeit der eingenommenen Medikamente relativ kurz ist, diese entsprechend abgesetzt wurden und mit keiner anhaltenden Wirkung der Medikamente nach Absetzen zu rechnen ist (wie bei RLS gezeigt wurde, (Collado-Seidel et al, 1999), ist diese Fehlermöglichkeit als gering anzusehen.

Wir verwendeten als primären Zielmuskel der Messungen den M. tibialis anterior neben dem M. abductor digiti minimi. Ein Grund dafür ist, dass der M. tibialis anterior bei PLMD betroffen ist und auch bei der durchgeführten Polysomnografie zum Registrieren der PLM genutzt wird. So ist es sinnvoll, diesen Muskel ebenfalls zur Bestimmung der zu untersuchenden Parameter heranzuziehen. Ein weiterer Punkt ist, dass die Schwellen und die MEPs mit 10% Muskelspannung bestimmt wurden. Diese Spannung lässt sich an den ausgewählten Muskeln gut realisieren.

Ein wichtiger methodischer Einflussparameter ist die Positionierung der Reizspule während der Transkraniellen Magnetstimulation. Die repräsentativen Areale auf dem Kortex für den M. tibialis anterior und den M. abductor digiti minimi sind nicht kongruent zueinander. Deshalb muss die optimale Spulenposition für jeden Muskel getrennt bestimmt werden. Der optimale Stimulationsort für die handmuskelpäsentierende Region ist die Positionierung des Zentrums der Reizspule direkt über dem Vertex. Bei der Stimulation des M. tibialis anterior sollte das Spulenzentrum ca. 2 cm weiter rostral in einem Areal über der Fz-Schädelmarke liegen (Meyer et al, 1991). Betrachtet man die Größe des Spulenzentrums von ca. 10 cm², so wird deutlich, dass eine exakte Spulenposition sowie die Reproduzierbarkeit der Position erschwert sind. Eine Markierung bzw. Dokumentation der Spulenposition wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Zusätzlich zur Spulenposition wurde auch bei jeder Messung die Reizschwelle neu bestimmt. Die Silent Period wurde mit dem 1½ fachen der Schwellenreizstärke bestimmt. Das bedeutet, dass bei verschiedenen Messungen mit unterschiedlichen Schwellen auch mit veränderter Stimulationsintensität gemessen wurde. Die Länge der SP nimmt proportional mit der Stimulationsintensität zu. Daraus folgt, dass wenn bei zwei verschiedenen

unterschiedliche Schwellen vorlagen, auch mit zwei verschiedenen Stimulationsintensitäten gemessen wurde. Umgekehrt bedeutet eine identische SP zu zwei verschiedenen Messzeitpunkten nicht unbedingt die gleiche Stimulationsintensität.

5.4 Ausblick auf weitere Studien

Ein Problem bei der Durchführung von Studien bei PLMD ist die extreme Seltenheit der Erkrankung. Die meisten vorliegenden Studien, die sich nur auf das Krankheitsbild PLMD (nicht auf RLS und PLMS) beziehen, haben häufig sehr geringe Fallzahlen (Ehrenberg et al, 2000, Ohayon und Roth, 2002). Es wäre wünschenswert, im Hinblick auf die geringe PLMD-Patientenzahl einer Klinik, eine Multicenterstudie zum Eruiere der Pathophysiologie und auch der Prävalenz durchzuführen.

In der vorliegenden Studie, die konzipiert ist, um Rückschlüsse auf die Pathophysiologie der PLMD anhand von Veränderungen der Silent Period zu ziehen, ergaben sich statistisch nicht signifikante Daten. Die Hypothese der Arbeit war, dass PLMD Patienten eine signifikante SP-Verkürzung haben, die auch mit geringen Fallzahlen erfasst werden kann. Hierbei lag das Hauptaugenmerk auf der SP am M. tibialis anterior (TA) am Abend im Vergleich zu den Kontrollen, da das Maximum der Symptome abends an den Beinen beobachtet werden kann. Es fand sich bei den PLMD Patienten, im Gegensatz zu einer an RLS Patienten durchgeführten Studie (Stiasny-Kolster et al, 2003), abends keine signifikante SP-Verkürzung. Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie an RLS Patienten bei ebenfalls niedriger Fallzahl (n=15) eine statistisch signifikante Verkürzung der SP am TA abends erhoben werden (Stiasny-Kolster et al, 2003). Bei RLS Patienten vermutet man aufgrund dieser und anderer Studienergebnisse eine Disinhibition des zentral inhibitorischen Systems oder eine spinale Übererregbarkeit als pathophysiologischen Mechanismus. Dies scheint bei PLMD keine oder eine geringe bzw. unbedeutende Rolle zu spielen. Es bedarf weitere Studien, aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes am ehesten als Multicenter-Studie durchgeführt, zur Erforschung der Pathophysiologie.

Das ausgewählte PLMD-Kollektiv setzte sich aus bereits behandelten, schwer betroffenen PLMD-Patienten der Klinik für Neurologie an der Philipps-Universität Marburg zusammen. Teilweise hatten sie eine bisherige Therapie von Madopar und

Pramipexol erhalten. Interessant wäre nun die Untersuchung an unbehandelten PLMD-Patienten durchzuführen. Man könnte Patienten nach der Diagnosestellung ohne Medikation in die Studie aufnehmen und Veränderungen der SP untersuchen. Im Rahmen einer Longitudinalstudie im Sinne eines regelmäßigen follow-up könnte man bei diesen Patienten nun regelmäßig eine erneute SP-Messung durchführen und einen evtl. Gewöhnungseffekt an die Medikamente untersuchen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Nach der internationalen Klassifikation von Schlafstörungen gehört die Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) zu den intrinsischen Schlafstörungen. Bis dato ist die pathophysiologische Grundlage der PLMD unklar. Eine zentrale Genese wird als wahrscheinlich angesehen. Leider wird die Klinik häufig verkannt und es dauert Jahre bis die Patienten, die teilweise einen starken Leidensdruck haben, einer adäquaten Therapie zugeführt werden.

Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist eine Überprüfung der zentralen inhibitorischen Systeme mittels der Transkraniellen Magnetstimulation.

In dieser Arbeit erfolgt zu Beginn die Vorstellung des Krankheitsbildes der Periodic Limb Movement Disorder. Diese muss vom Begriff der PLMS (Periodic Limb Movements in Sleep = Periodische Extremitätenbewegung im Schlaf) abgegrenzt werden, die ein Symptom der PLMD beschreiben. Die PLMS sind charakteristisch für die PLMD, können jedoch auch als Symptom bei unterschiedlichen Erkrankungen (z.B. Restless Legs Syndrom (RLS), Obstruktive Schlafapnoe, u.a.) auftreten. Ebenso treten PLMS bei Gesunden, häufig im höheren Lebensalter, ohne Krankheitswert auf.

In Bezug auf den experimentellen Teil der Arbeit folgt eine ausführliche Darstellung der Untersuchungsmethode, der transkraniellen Magnetstimulation. Dabei wird im Besonderen auf die klinische Anwendung dieser Untersuchungsmethode und die Messgröße der Silent Period eingegangen.

Im nächsten Abschnitt wird die Methodik der Arbeit dargestellt. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf den Untersuchungen der Patienten und der Kontrollen mittels der Transkraniellen Magnetstimulation. Besonderes Interesse galt hierbei den Messungen der Silent Period am M. tibialis anterior, gemessen abends gegen 20:00 Uhr, sowie als sekundäre Parameter die Exzitatorische und die Inhibitorische Schwelle. Alle Parameter wurden zusätzlich morgens am linken M. tibialis anterior und am linken M.

abductor digiti minimi erhoben.

In die Studie aufgenommen wurden 9 schwer betroffene PLMD-Patienten und eine Gruppe von 9 durch Alter und Geschlecht entsprechende Kontrollen. In beiden Gruppen wurde vor Beginn der Studie eine Polysomnografie im Schlaflabor durchgeführt. Bei der Patientengruppe erfolgte dies zur Diagnosestellung, in der Kontrollgruppe zum Ausschluss von PLMD oder anderen Schlafstörungen. Die Untersuchungen erfolgten in beiden Gruppen jeweils morgens und abends ohne die Gabe einer zentral wirksamen Medikation. Die gleichen Messungen wurden in der Patientengruppe unter der Standardmedikation von 2 Tabletten Madopar[®] 125 T wiederholt, um den Medikationseinfluss zu prüfen.

Als Nächstes folgt der Ergebnisteil. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf der Silent Period des M. tibialis anterior. Es ist festzustellen, dass bei den Messungen der Silent Period keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen gefunden wurden. Beim direkten Vergleich der SP der Patienten, abends am Bein gemessen zu den Kontrollen, zeigt sich statistisch keine signifikante Differenz. Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied bei den morgendlichen Messungen der SP am Bein zwischen Patienten und Kontrollen. Betrachtet man die zusätzlichen erhobenen Parameter der Exzitatorischen und Inhibitorischen Schwelle, so lässt sich ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen feststellen.

Die Studie zeigt, dass die Medikation mit 200 mg L-Dopa bei den Patienten zu keiner Verlängerung der SP am M. tibialis anterior am Abend führt, wie dies aus anderen Studien bekannt ist.

In der Diskussion erfolgt eine kritische Bewertung der gemessenen Parameter und Ergebnisse. Aufgrund der Vermutung, dass PLMD einem ähnlichen pathophysiologischen Mechanismus wie das Restless Legs Syndrom unterliegen könnte, wird vorliegende Studie insbesondere mit Daten an RLS-Patienten verglichen. Bei Personen mit RLS wurde eine deutliche Verkürzung der SP am M. tibialis anterior sowohl abends als auch morgens festgestellt.

Die Zusammenhänge zwischen der Symptomverbesserung der Erkrankung unter Medikation und der fehlenden Beeinflussung der SP durch L-Dopa werden aufgezeigt. Ebenso erfolgt die kritische Beurteilung der Methodik.

Zum Abschluss wird ein Ausblick auf mögliche folgende Studien zur Klärung der pathophysiologischen Grundlagen der PLMD gegeben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es insbesondere aufgrund der Seltenheit von PLMD kaum Studien zur Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes gibt. Durchgeführte Studien basieren häufig auf PLMS, z.B. in Assoziation mit RLS. Zur weiteren Erforschung des zugrunde liegenden Defektes bei PLMD besteht weiterhin Forschungsbedarf.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Ahonen JP, Jehkonen M, Dastidar P, Hakkinen V: Cortical silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke: Electroencephalogr. Clin Neurophysiol 1998; 109: 224-229.
- 2 Akpinar S: Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide: Arch Neurol 1982; 39: 739.
- 3 Aksu M, Bara-Jimenez W: State dependent excitability changes of spinal flexor reflex in patients with restless legs syndrome secondary to chronic renal failure. Sleep Med. 2002 Sep; 3(5): 427-430.
- 4 Aldrich M, Shipley J: Alcohol use and periodic limb movements in sleep. Clin Exp Res 17 (1): 192-196, 1993.
- 5 Allen RP, Barker PB; Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. Neurology 2001; 56: 236-265.
- 6 Allen RP, Pichietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, the participants in the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group: Restless Legs Syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Medicine (4) 2003: 101-119.
- 7 Ali N, Davies R, Fleetham J, Stradling J: periodic movements of the legs during sleep associated with the rises in systemic blood pressure. Sleep 14 (2): 163-165, 1991.
- 8 Ammasian VE, Quirk GJ, Stewart M: Magnetic coil versus electrical stimulation of monkey motor cortex: J Physiol 1988; 394: 119P.
- 9 Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O: Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. Sleep 1991, 14 (6): 496-500.
- 10 Askenasy JJM: Sleep in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1993; 87: 167-170.

- 11 Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association. The International Classification of Sleep Disorders - Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minnesota, 1997.
- 12 Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993; 16: 748-759.
- 13 Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association. The International Classification of Sleep Disorders - Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minnesota, 2005
- 14 Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallet M: Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of spinal flexor reflex: *Neurology*. 2000 Apr 25; 54(8):1609-16.
- 15 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; ii: 1106-1107.
- 16 Becker PM, Jamieson AO, Brown WD: Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases: *Sleep* 1993; 16(8): 713-716.
- 17 Becker PM, Ondo W, Sharon D. Encouraging initial response of restless leg syndrome to pramipexole. *Neurology* 1998; 51(4):1221-3.
- 18 Benes H, Hening W, Hogl B, Peglau I, Schuler P, Stiasny K, Trenkwalder C, Voderholzer U: Restless Legs Syndrome. Guidelines for diagnostic and therapy. *MMW Fortschr Med*. 2001 Nov 8; 143 (45): 50-1.
- 19 Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R: Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized multicenter, crossover trial. *Sleep* 1999 Dec 15; 22 (8): 1073-81.
- 20 Bernhard CG, Bohm E: Cortical representation and functional significance of the cortico-motoneural system. *Arch Neurol Psychiat* 1954; 72: 473-502.
- 21 Bernhard A, Haug MD, Kukowski B: Latency and duration of the muscle silent period following transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis, cerebral ischemia and other upper motoneuron lesions: *Neurology* 1994; 44: 936-940.
- 22 Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU. Repetitive transkranielle Magnetstimulation. Möglichkeiten, Grenzen, Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 1997; 68(10): 778-84.
- 23 Brasil-Neto JP, Cammarota A, Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Hallett M, Cohen

- LG: Role of intracortical mechanism in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex.: *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 383-386.
- 24 Braune HJ, Fritz C: Transcranial magnetic stimulation-evoked inhibition of voluntary muscle activity (silent period) is impaired in patients with ischemic hemispheric lesion: *Stroke* 1995; 26: 550-53.
- 25 Braune HJ, Fritz C: Assymetrie of silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in stroke patients: *Acta Neurol Scand.* 1996 Feb-Mar; 93(2-3):168-74.
- 26 Bridgers SL: The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl)* 43 1991: 170-179.
- 27 Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R: Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep with L-Dopa: A double-blind, controlled study: *Neurology* 1988; 38: 1845-48.
- 28 Brouwer B, Ashby P, Midroni G: Excitability of corticospinal neurons during tonic muscle contraction in man: *Exp Brain Res* 1989; 74: 649-652.
- 29 Cadwell J: Principles of magnetolectric stimulation: In: Chokroverty S (Hrsg.) *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology.* Butterworth, Boston 1990; 13-32.
- 30 Cadwell J: Movement of metal objects by magnetic stimulation: International motor evoked symposium, Chicago 1989.
- 31 Calancie B, Nordin M, Wallin U, Hagbarth KE: Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli: *J Neurophysiol* 1987; 58: 1168-1185.
- 32 Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R: Magnetic brain stimulation: The silent period after the motor evoked potential: *Neurology* 1992; 42: 1951-1959.
- 33 Catano A, Houa M, Noel P: Magnetic transcranial stimulation: clinical interest of the silent period in acute and chronic stages of stroke: *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1997; 105: 290-296.
- 34 Chesson AL, Wise M, Davilla D et al: Practice parameter for the treatment of patients with restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An*

- American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice
Committee of the Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999, 22: 961-968.
- 35 Claus D: *Die transkranielle motorische Stimulation*: Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1989.
- 36 Clough JFM, Kernell D, Phillips CG: The distribution of monosynaptic excitation from the pyramidal tract and from primary spindle afferents to motoneurons of the baboon's hand and forearm: *J Physiol* 1968; 198: 145-166.
- 37 Cohen L, Hallet M. Non invasive electrical stimulation of the brain does not cause short-term changes in the electroencephalogram. Rossini PM, Marsden CD (HRSG.) *Non invasive stimulation of the brain and spinal cord: fundamentals and clinical application*. Liss, New York, S. 159-161, 1988.
- 38 Colemann RM, Pollak C, Weitzmann ED: Periodic Movements in Sleep (Nocturnal myoclonus): relation to sleep-wake disorders. *Ann Neurol* 1980; 8: 416-21.
- 39 Collado-Seidel V, Winkelmann J, Trenkwalder C: Aetiology and Treatment of Restless Legs Syndrome. *Disease Management*, 1999 Jul. 12 (1): 9-20.
- 40 Conca A, Koppi ST, Swoboda F, Krecke N, König P: Transcranial magnetic stimulation - a new therapeutic approach to the treatment of depressive illness. *Eur Psychiatry* 1996 (Suppl 4): 209 S.
- 41 Conner JR, Wangs XS, Patton SM, Menzies SL, Troncoso JC, Earley CJ et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 62: 1563-1567.
- 42 Counter SA: Neurobiological Effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 89 1993: 341-348.
- 43 Counter SA, Borg E, Lofquist L, Brismar T: Hearing loss from the acoustic artifact of the coil used in extracranial magnetic stimulation. *Neurology* 40 1990: 1159-1162.
- 44 Culpepper WJ, P. B, Shaffer JI: Time-of-night patterns in PLMS activity. *Sleep* 1992; 15: 306-311.
- 45 Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD: Differential effect of cutaneous stimuli on

- responses to electrical and magnetic stimuli of the human brain: *J Physiol* 1988; 399: 68P.
- 46 Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human cortex: surface EMG single motor unit responses. *J Physiol (Lond)*, 412: 449-473; 1989.
- 47 De Mello MT, Silva AC, Rueda AD, Poyares D, Tufik S: correlation between K complex, periodic leg movements (PLM) and myoclonus during sleep in paraplegic adults before and after an acute physical activity. *Spinal Cord* 1997; 35(4): 248-252.
- 48 Desiato MT, Caramia MD: Towards a neurophysiological marker of amyotrophic lateral sclerosis as revealed by changes in cortical excitability: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 1-7.
- 49 Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A: Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: *Neurology* 1991; 41: 1067-71.
- 50 Dickel MJ, Mosko SS. Morbidity cut-offs for sleep apnea and periodic movements in predicting subjects complaints in seniors. *Sleep* 1990; 13:155-166.
- 51 Dioszeghy P, Hidasi E, Mechler F: Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease: *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39: 101-105.
- 51 Earley CJ, Allan RP: Pergolid and Carbidopa/Levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep* 1996; 19(10): 801-10.
- 52 Ehrenberg BL, Eisensehr J, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS: Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 Oct; 20 (5): 574-8.
- 53 Ekblom KA: Restless Legs Syndrome: *Neurology* 1960; 10: 868-73.
- 54 Entezari-Taher M, Singleton JR, Jones CR, Meekins G, Petajan JH, Smith AG: Changes in excitability of motor cortical circuitry in primary restless legs syndrome; *Neurology*, 1999, 53: 1201-5.
- 55 Estvill E, de la Fuente V. Uso de ropinerol come tratamieto del sindrome de peirnas inquietas. *Rev Neurol* 1999; 28:962-963.
- 56 Faig J, Busse O: Silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in

- unilateral thalamic infarcts: *J Neurol SCI* 1996; 142: 85-92.
- 57 Ferrini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994; 125: 194-197.
- 58 Ferrini-Strambi L, Oldani A, Castronovo V, Zucconi M: RLS augmentation and pramipexol longterm treatment. *Neurology* 2001; 56(8(Suppl.3)):A20.
- 59 Fritz C, Braune HJ, Pylatiuk C, Pohl M: Silent Period following transcranial magnetic stimulation: a study of intra- and inter-examiner reliability: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 235-240.
- 60 Fuhr P, Agostini R, Hallet M: Spinal motor excitability during the silent period after cortical stimulation: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 257-262.
- 61 Garcia-Borreguero D, Montagna P, Trenkwalder C, Group obotRRS. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome: a double-blind placebo-controlled 12-week study conducted in 10 countries. *Neurology* 2003; 60(Suppl.1)A11.
- 62 Gassel MM, Wiesendanger M: Recurrent and reflex discharges in plantar muscle of the cat. *Acta physiol. scand.* 1965; 65: 138.
- 63 Gupta P, Hening W, Rahman K, Walters AS, Chokroverty S. Periodic Limb Movements (PLMs) in a patient with multiple sclerosis and central sleep apnea: independent right and left leg movement periods suggest lateralized PLM oscillators. *Sleep Res* 1996; 25:417.
- 64 Haag C, Padberg F, Moller HJ: Transcranial magnetic stimulation. *Nervenarzt* 1997; 68(3): 274-8.
- 65 Hallet M: Transcranial magnetic stimulation: a useful tool for clinical neurophysiology: *Ann Neurol* 1996; 40: 344-5.
- 66 Haug BA, Schonle PW, Knobloch C, Kohne M: Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992; 85(2): 158-60.
- 67 Haug BA, Kukowski B: Latency and duration of the silent period following transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis, cerebral ischemia and other upper motorneurons lesions: *Neurology* 1994; 44:936-40.
- 68 Hening WA, Walters AS, Chokroverty S, Truong D. Are there dual oscillators

- producing dyskinesias of the arms and legs in restless legs syndrome (RLS) ?
Muscle Nerve 1989; 12:751.
- 69 Hening WA, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M: The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder-an American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep 1999; 22: 970-998.
- 70 Hess CW, Mills KR, Murray NMF: Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observation on amputee. Neurosci Lett. 1986; 71: 235-240.
- 71 Hess CW, Mills KR, Murray NMF: Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. J Physiol 1987; 388: 397-419.
- 72 Hess CW, Ludin HP: Transcranial cortex stimulation with magnetic field pulses: methodologic and physiologic principles: EEG EMG Z Electroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb. 1988 Dec; 19(4): 209-15.
- 73 Hess CW, Mills KR, Murray NM: Characteristics of electrical discharge by transcranial cortex stimulation activated motor units of the hand muscle of the human: EEG EMG Z Electroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb. 1988 Dec; 19(4): 216-21.
- 74 Högl B, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Poewe W. Transient restless legs syndrome after spinal anaesthesia – a prospective study. Neurology 2002; 59: 1705-1707.
- 75 Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. Sleep 1998; 21 (5): 501-505.
- 76 Hufnagel A, Elger CE, Durwen HF, Boker DK, Entzian W: Activation of epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain: Ann Neurol 1990a; 27: 49-60.
- 77 Izumi S, Findley TW, Ikai T, Andrews J, Daum M, Chino N : Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74: 207-213.

- 78 Kaplan PW, Allan RP, Buchholz DW, Walters KW: A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993; 16(8): 717-23.
- 79 Kastner S, Demmer I, Ziemann U: Transient visual field defects induced by transcranial magnetic stimulation over human occipital pole: *Exp. Brain Res* 1998; 118: 19-26.
- 80 Krnjevic K, Randic M, Straughan DW: nature of cortical inhibitory process: *J Physiol (Lond)* 1996b; 184: 49-77.
- 81 Krnjevic K, Randic M, Straughan DW: An inhibitory process in the cerebral cortex: *J Physiol (Lond)* 1996a; 184: 16-48.
- 82 Kukowski B, Haug B: Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction in normal man and patients with stroke: *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992; 32: 373-378.
- 83 Kunz D, Bes F: Exogenous melatonin in periodic limb movement disorder: an open clinical trial and a hypothesis. *Sleep* 2001, 24: 183-187.
- 84 Lee MS, Choi YC, Lee SH, u.a. Sleep - related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Movement Disorders* 1996; 11(6): 719-22.
- 85 Leis AA, Ross MA, Emori T, Matsue Y, Saito T: The silent period produced by electrical stimulation of mixed peripheral nerves: *Muscle Nerv* 1991; 14: 1202-1208.
- 86 Lin SC, Kaplan J, Burger CD, Fredrickson PA. Effect of pramipexole in treatment of resistant restless leg syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(6): 497-50.
- 87 Mathis J, de Quervain D, Hess CW: Dependence of the transcranially induced silent period on the "instruction set" and the individual reaction time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 426-435.
- 88 Merton PA, Morton HB: Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject: *Nature* 1980; 285:227.
- 89 Meyer BU, Britton TC, Kloten H, Steinmetz H, Benecke R: Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Feb; 81(1): 38-46.
- 90 Meyer BU, Britton TC, Benecke R: Investigation of unilateral facial weakness:

magnetic stimulation of the proximal facial nerve and of the face-associated motor cortex. *J Neurol.* 1989 Feb; 236(2): 102-7.

- 91 Meyer BU, Diehl R, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R: Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes and eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1991; 43: 121-34.
- 92 Mills KR, Murray NMF, Hess CW. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery* 1987; 20: 164-168.
- 93 Montplaisir J, et al. The treatment of restless leg syndrome with or without periodic leg movements in sleep. *Sleep* 1992; 15(5):391-5.
- 94 Montplaisir J, Godbout R: Restless legs syndrome and periodic movements during sleep, in Kryger M, Roth T, Dement W (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994, pp 402-409.
- 95 Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: A double-blind randomized trial. *Neurology* 1999; 52:938-943.
- 96 Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J: Night to night variability in sleep apnea and sleep related periodic leg movements in the elderly: *Sleep* 1988; 11:340-348.
- 97 Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K: The lack of dopaminerg effects on the motor responses produced by magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease: *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36: 433-437.
- 98 Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K: Shortened silent period produces by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease: *J Neurol Sci* 1995; 130: 209-214.
- 99 Ohayon MM, Roth T: Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002 Jul; 53 (1): 547-54.
- 100 Ondo W: Ropinirole for restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14(1): 138-140.
- 101 Parker KP, Rye DB: Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: *Nurs Clin N Am* 37(2002): 655-673.

- 102 Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil- Neto JP, Valls-Solé J, Hallet M: No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992; 42: 647-651.
- 103 Patton HD, Amassian VE: Single - and multiple- unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954; 17: 345-363.
- 104 Perretti A, Grossi D, Fragassi N, Lanzillo B, Nolano M, Pisacreta AI, Caruso G, Santoro L: Evaluation of the motor cortex by magnetic stimulation in patients with Alzheimer disease: *J Neurol Sci* 1996; 135: 31-37.
- 105 Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13 (12): 588-594.
- 106 Pollmächer T, Schulz H. Periodic leg movement (PLM): their relationship to the sleep stages. *Sleep* 1993; 16(6): 572-7.
- 107 Pouget J, Trefouret S, Attarian S: Transcranial magnetic stimulation (TMS): compared sensitivity of different motor response parameters in ALS. *Amyotroph Lateral Sclerosis. Other Motor Neuron Disord* 2000 Jun; 1 Suppl 2: S45-9.
- 108 Priori A, Berardelle A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M: Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994; 117(Pt 2):317-23.
- 109 Prout AJ, Eisen AA: The cortical silent period and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1994; 17(2): 217-23.
- 110 Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC: Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's Disease: *Ann Neurol* 1995; 37: 181-188.
- 111 Robinson LR, Goldstein BS, Little JW: Silent period after electromagnetic stimulation of the motor cortex: *Am J Phys Med Rehabil* 1993; 72: 23-28.
- 112 Roick H, Giesen HJ von, Benecke R: The origin of postexcitatory inhibition after transcranial magnetic cortex stimulation: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87: 1P.

- 113 Rosler KM, Hess CW, Heckmann R, Ludin HP: Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett.* 1989 May 22; 100 (1-3): 347-52.
- 114 Rossini PM, Desiato MT, Lavaroni F, Caramia MD: Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation: *Brain Res* 1991; 567: 111-119.
- 115 Rossini PM, Silverstrini PM, Zarola F et al: Effects of non-invasive magnetic brain stimulation on transcranial doppler and computerized EEG: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 1:130.
- 116 Salerno A, Georgesco M: Alterations of various parameters of evoked motor potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurophysiol Clin.* 1996; 26(4): 227-35.
- 117 Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, Gruber G, Hauer C, Saletu B: Restless legs Syndrome (RLS) and periodic Limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *European Neuropsychopharmacology* 2001; 11: 153-161.
- 118 Sandyk R, Bamford CR, Gillmann MA: Opiates in the restless legs syndrome. *Int J Neuroscience* 1987; 36: 99-104.
- 119 Schnitzler A, Benecke R: The silent period after transcranial magnetic stimulation is exclusively of cortical origin. Evidence from isolated cortical ischemic lesion in man: *Neurosci Lett* 1994; 180: 41-45.
- 120 Schonbrunn E, Riemann D, Hohagen F, Berger M: Restless legs and sleep apnoea: random coincidence or causal relation: *Nervenarzt* 1990; 61:306-311.
- 121 Schubert M: Klinische und experimentelle Aspekte der Magnetstimulation: *Z EEG EMG* 1997; 28: 114-118.
- 122 Silber MH, Shepard JW, Wisbey JA: The role of pergolide in the management of restless legs syndrome. *Sleep Res* 1995; 24: 366.
- 123 Smith R: Confirmation of Babinski-like response in periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1271-1273.
- 124 Smith RC. Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the babinski sign. *Sleep* 1985; 8:239-43.

- 125 Smith RC, Gouin PR, Minkley P, u.a. Periodic limb movement disorders associated with normal motor conduction latencies when studied by central magnetic stimulation - successful use of a new technique. *Sleep* 1992; 15(4):312-8.
- 126 Stiasny K, Roebbecke J, Schüler P, Oertel WH. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline- an open clinical trial: *Sleep* 2000; 23(3): 349-354.
- 127 Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C: Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med Rev* 2002; Vol.6, No. 4, pp 235-265.
- 128 Stiasny-Kolster K, Haeske H, Tergau F, Müller HH, Braune HJ, Oertel WH: Cortical silent period is shortened in restless legs syndrome independently from circadian rhythm: *Clin Neurophysiology*, 2003 (Suppl.); 56: 381-389.
- 129 Stiasny-Kolster K, Kohlen R, Schollmayer E, Möller JC, Oertel WH, Rotigotine SP 666 Study Group: Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome-a double blind placebo-controlled pilot study: *Mov Disord* 2004; Dec; 19(12):1432-1438.
- 130 Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, Hornyak M, Holinka B, Wessel K, Emser W, Leroux M, Kohlen R, Oertel WH: Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome (RLS). *Neurology*, 2004, Dec 28; 63(12):2272-2279.
- 131 Symonds CP: Nocturnal Myoclonus: *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953; 16: 166-177.
- 132 Tassinari CA, Michelucci R, Forti A et al: Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety: *Neurology* 1990; 40: 1132-1133.
- 133 Tergau F, Wischer S, Paulus W: Motor system excitability in patients with restless legs syndrome; *Neurology*, 1999, 52: 1060-1063.
- 134 Tergau F, Wanschura V, Canelo M, Wischer S, Wassermann EM, Ziemann U, Paulus W: Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation; *Exp Brain Res*, 1999, 124: 447-54.
- 135 Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Paulus W, Plendl H, Proeckl D:

- Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993 Apr; 89(2): 95-103.
- 136 Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer Th, Wetter Th, Schwarz J, Kohnen R, Kazenwadel J, Krüger HP, Ramm S, Künzel M, Oertel WH: L-Dopa Therapy of Uremic and Idiopathic Restless Legs Syndrome: A Double-Blind, Crossover Trial. *Sleep*, 1995; 18 (8): 681-688.
- 137 Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, Swieca J, Polo O, Wetter TC, Ferini-Strambi L, de Groen H, Quail D, Brandenburg U; PEARLS Study Group. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology*. 2004 Apr 27; 62(8):1391-7.
- 138 Trenkwalder C, Gracia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, Saletu-Zyhlarz G, Telstad W, Ferini-Strambi L; Therapy with Ropinirole; Efficacy and Tolerability in RLS 1 Study Group. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan; 75(1):92-7.
- 139 Triggs WJ, Mac Donnel RAL, Cros D, Chiappa KH, Shahani BT, Day BJ: Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation: *Ann Neurol* 1992; 32: 345-351.
- 140 Uncini A, Treviso M, Dimuzio A, Simone P, Pullmann S: Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 211-220.
- 141 Uozumi T, Tsuji S, Murai Y: Motor evoked potentials by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 251-256.
- 142 Uozumi T, Ito Y, Tsuji S, Murai Y: Inhibitory period following motor potentials evoked by magnetic cortical stimulation: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992; 85(4): 273-9.
- 143 Walker SL, Fine A, Kryger MH: L-Dopa/carbidopa for nocturnal movement disorder in uremia. *Sleep* 1996; 19(3):214-8.
- 144 Walters AS, Hening W, Coté L, Fahn S: Dominantly inherited restless legs with myoclonus and periodic movements of sleep: A syndrome related to the

- endogenous opiates?: *Advances in Neurology*; Vol. 43: Myoclonus, edited by Fahn et al. Raven Press, New York, 1986.
- 145 Walters AS, Hening W: Clinical presentation and neuropharmacology of restless syndrome [publishes erratum appears in *Clin Neuropharmacol* 1987 Oct; 10(5):482]. *Clin Neuropharmacol* 1987; 10:225-237.
- 146 Walters AS, Hening WA, Kayey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double blind randomized cross-over trial of bromocriptine and placebo in restless-legs syndrome. *Ann Neurol* 1988; 24(3):455-8).
- 147 Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chikroverty S, Kavey N: Successful treatment of idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; 16:327-332.
- 148 Walters AS, Wagner M, Hening WA. Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy (letter). *Sleep* 1996; 19(10): 825-826.
- 149 Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M et al: Dopaminergic therapy in children with restless legs/Periodic limb movements in sleep and ADHD. *Pediatric Neurology* 2000; 22 (3): 182-186.
- 150 Walters AS, Ondo W, Sethi K, Dreykluft T, Grunstein R. Ropinirol versus placebo in the treatment of restless legs syndrome (RLS): 12 week multicenter placebo-controlled study conducted in 6 countries. *Sleep* 2003; 26: A 344.
- 151 Wayne H, Stiasny K. Involuntary movements during sleep. Handout for Tapas Seminar, 6th International congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. 2000, June 13.
- 152 Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52:944-950.
- 153 Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Yassoudris A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug free patients with Parkinson's disease and Multiple System Atrophy. *Sleep* 2000; 23(3):361-367.

- 154 Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL: The muscle silent period following transcranial magnetic stimulation: *J Neurol Sci* 1993; 114: 216-222.
- 155 Winkelmann J, Wetter TC, Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Treatment of restless leg syndrome with pergolide-an open clinical trial. *Mov Disord* 1998; 13(3):566-569.
- 156 Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H: Sleep related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion.: *J Neurol Sci* 1991; 104: 13-18.
- 157 Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W: Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminerg and antidopaminerg drugs: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 Dec; 105(6): 430-437.
- 158 Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A: Decreased Motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation: *Am J Psychiatry* 1997 Sep; 154(9): 1277-84.
- 159 Zimmermann KP, Simpson RK: "Slinky" coils for neuromagnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996 Apr; 101(2): 145-52.

8 AUFLISTUNG EINZELNER MESSERGEBNISSE

In diesem Kapitel erfolgt die Darstellung aller erhobenen Messwerte, geordnet nach Gruppen und Messzeitpunkt.

8.1 Silent Period

8.1.1 Abendliche Messung

	SP PLMD (ms)	SP Kontrollen (ms)
M. tibialis anterior vor Therapie	115,4 ± 27,3	130,1 ± 35,2
M. tibialis anterior nach Therapie	109,6 ± 35,2	/
M. abductor minimi vor Therapie	114,4 ± 45,4	133,7 ± 46,4
M. abductor minimi nach Therapie	134,7 ± 39,4	/

Tabelle 42: Silent Period gemessen am M. tibialis anterior und M. abductor digiti minimi bei PLMD-Patienten und Kontrollen, abendliche Messungen.

8.1.2 Morgendliche Messung

	SP PLMD (ms)	SP Kontrollen (ms)
M. tibialis anterior vor Therapie	101,8 ± 28,6	121,9 ± 24,8
M. tibialis anterior nach Therapie	127,9 ± 41,0	/
M. abductor minimi vor Therapie	128,6 ± 34,5	156,1 ± 28,9
M. abductor minimi nach Therapie	131,6 ± 42,5	/

Tabelle 43: Silent Period gemessen am M. tibialis anterior und M. abductor digiti minimi bei PLMD-Patienten und Kontrollen, morgendliche Messungen.

8.2 Zentrale Leitungszeit (ZL), Exzitatorische (ES) und Inhibitorische Schwelle (IS)

8.2.1 Patientengruppe

8.2.1.1 Abendliche Messung

	ZL (ms)	ES(%)	IS (%)
M. tibialis anterior vor Therapie	14,3 ± 3,9	53,3 ± 10,0	48,9 ± 5,2
M. tibialis anterior nach Therapie	13,2 ± 3,6	52,4 ± 7,0	47,2 ± 5,8
M. abductor minimi vor Therapie	7,9 ± 1,6	43,9 ± 9,1	38,3 ± 7,8
M. abductor minimi nach Therapie	7,2 ± 2,1	47,2 ± 8,5	40,6 ± 6,0

Tabelle 44: Zentrale Leitungszeit (ZL), Exzitatorische (ES) und Inhibitorische Schwelle (IS) gemessen am M. tibialis anterior und M. abductor digiti minimi bei PLMD-Patienten, abendliche Messungen.

8.2.1.2 Morgendliche Messung

	ZL (ms)	ES (%)	IS(%)
M. tibialis anterior vor Therapie	14,3 ± 3,7	51,7 ± 3,4	49,4 ± 6,4
M. tibialis anterior nach Therapie	14,0 ± 3,3	54,8 ± 10,1	49,4 ± 5,0
M. abductor minimi vor Therapie	7,3 ± 3,2	42,2 ± 12,5	38,3 ± 5,3
M. abductor minimi nach Therapie	7,1 ± 1,7	45,0 ± 8,5	37,8 ± 7,1

Tabelle 45: Zentrale Leitungszeit (ZL), Exzitatorische (ES) und Inhibitorische Schwelle (IS) gemessen am M. tibialis anterior und M. abductor digiti minimi bei PLMD-Patienten, morgendliche Messungen.

8.2.2 Kontrollgruppe

8.2.2.1 Abendliche Messung

	ZL (ms)	ES (%)	IS (%)
M. tibialis anterior vor Therapie	12,7 ± 0,9	51,7 ± 3,4	46,7 ± 2,4
M. abductor minimi vor Therapie	6,8 ± 1,3	43,3 ± 4,7	41,7 ± 6,2

Tabelle 46: Zentrale Leitungszeit (ZL), Exzitatorische (ES) und Inhibitorische Schwelle (IS) gemessen am M. tibialis anterior und M. abductor digiti minimi bei Kontrollen, abendliche Messungen.

8.2.2.2 Morgendliche Messung

	ZL (ms)	ES (%)	IS(%)
M. tibialis anterior vor Therapie	12,7 ± 0,8	49,4 ± 2,8	45,6 ± 2,8
M. abductor minimi vor Therapie	7,2 ± 1,2	45,0 ± 3,4	40,6 ± 5,0

Tabelle 47: Zentrale Leitungszeit (ZL), Exzitatorische (ES) und Inhibitorische Schwelle (IS) gemessen am M. tibialis anterior und M. abductor digiti minimi bei Kontrollen, morgendliche Messungen.

9 ANHANG

9.1 Aufklärungsblatt

KLINIKUM

der Philipps-Universität Marburg

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE
KLINIK FÜR NEUROLOGIE MIT POLIKLINIK

Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel

35039 Marburg, Rudolf-Bultmann-Str.8, Telefon: (0 64 21) 28 5200,

Dr. Stiasny: Telefon: (0 64 21) 28 5217, Telefax:(0 64 21) 28 5307

PATIENTENAUFKLÄRUNGSBLATT

zur klinischen Studie

“Transkranielle Magnetstimulation bei Patienten mit Periodic Limb Movement Disorder (Periodischen Beinbewegungen im Schlaf)”

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir bitten Sie freiwillig an der klinischen Untersuchung “Transkranielle Magnetstimulation bei Patienten mit Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)” teilzunehmen. Sinn und Zweck dieser Untersuchung ist es, genaueres über die Entstehung bzw. mögliche Ursachen dieser Erkrankung zu erfahren.

Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLM) stellen ein eigenständiges Krankheitsbild dar. Es ist dadurch gekennzeichnet, dass bei Patienten mit PLM regelmäßig in der Nacht kurzzeitige Muskelzuckungen der Beine auftreten, die eine kontinuierliche "Zerhackung" des Schlafes und somit eine geringe Schlafeffizienz bedingen. Neben eines gestörten Nachtschlafes kann eine deutliche Tagesmüdigkeit oder eine geringe Leistungsfähigkeit tagsüber resultieren. Die Ursache dieser für den Patienten z.T. äußerst unangenehmen Erkrankung ist noch nicht geklärt. Um eine Funktionsstörung bestimmter Nervenbahnen zu überprüfen, stellt die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) eine geeignete Untersuchungsmethode dar. Zu diesem Zweck werden wir Sie mit der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) untersuchen. Im Folgenden möchten wir Ihnen kurz erläutern, was für eine Untersuchung dies ist und wie sie ablaufen wird.

Mit einer handtellergroßen Magnetspule, die wir Ihnen auf den Kopf auflegen, können wir durch Erzeugung eines Magnetfeldes zentral die Zuckung einzelner Muskeln auslösen. Durch elektrische Reizung an den Extremitäten wird die Muskelaktivität zusätzlich peripher ausgelöst. Die Muskelaktivität wird mit Hautelektroden an Armen und Beinen abgeleitet und auf einem Monitor sichtbar gemacht. Wir können daraus die Leitungszeiten bestimmter Nervenbahnen ermitteln und diesbezüglich Vergleiche

zwischen Probanden mit und ohne RLS anstellen. Diese Untersuchungen sind für Sie völlig ungefährlich, sie sind auch nahezu schmerzfrei. Es könnte sein, dass Ihnen diese Muskelzuckungen etwas unangenehm sind, aber das sollte Sie nicht beunruhigen.

Die Untersuchung findet in Rückenlage auf einer Liege statt. Als erstes werden wir bei Ihnen die Ableitelektroden, mit denen wir die Muskelantwort registrieren, auf den vier Gliedmaßen leicht mit Klebeband befestigen. Dann werden Sie gebeten, den jeweils untersuchten Muskel leicht anzuspannen, d.h. entweder einen kleinen Finger leicht abzuspreizen oder einen Fuß etwas anzuheben. Als nächstes werden wir an den Extremitäten und über dem Kopf mit der Magnetspule eine Zuckung des Muskels stimulieren. Das kann für Sie etwas unangenehm sein, Schmerzen werden Sie aber nicht verspüren. Diese Vorgehensweise wird einige Male wiederholt, so dass die Untersuchung insgesamt etwa knapp eine Stunde dauern wird.

Diese Methode lässt sich bei dem Großteil der Bevölkerung gefahrlos anwenden. Bei einem kleinen Teil sollte man sie aufgrund bestehender Begleit- oder Vorerkrankungen, die durch die Untersuchung beeinflusst werden können, nicht durchführen. Zu diesen Erkrankungen gehören die folgenden:

- Erkrankungen des Herzens, die zu einer Herzschrittmacher-Implantation geführt haben.
- Operationen, bei denen Metallclips im Körper eingesetzt worden sind (z.B. Aneurysma-Operationen, Schädeloperationen)
- Neigung zu Krampfanfällen (Epilepsie)

Sollten Sie an einer der aufgeführten Erkrankungen leiden oder im Bereich des Kopfes, Bauches oder der Brust operiert worden sind, so bitten wir Sie uns dies mitzuteilen. Wir werden dann entscheiden, ob die Untersuchung riskant sein könnte. Sie können jederzeit von sich aus, ohne Angabe von Gründen, die Untersuchung abbrechen oder von ihr zurücktreten.

Die erlangten Messdaten der PLMD-Patienten werden in der Patientenakte festgehalten. Die Behandlung der Daten erfolgt gemäß des allgemein üblichen Datenschutzes wie er bei ambulanten oder stationären Patienten befolgt wird. Die erlangten Daten der Kontrollgruppe werden in einem Aktenordner anonymisiert, d.h. unter Verwendung der Initialen, gespeichert. Die Initialen werden zusammen mit den Identifizierungsdaten in einer Liste geführt, auf die nur die/der Untersucher/in Zugriff hat. Eine eventuelle wissenschaftliche Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt in anonymisierter Form.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Bitte wenden Sie sich in der Klinik an Frau Dr. Stiasny (Tel.: 06421-28-5217 oder 5200).

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. K. Stiasny (Wiss. Assistentin)

cand. med. S. Hack

9.2 Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich mich, _____,
geboren am _____, damit einverstanden, an der Studie zur Erforschung der
Periodischen Beinbewegungen im Schlaf mittels Transkranieller Magnetstimulation
teilzunehmen. Ich bestätige außerdem, dass ich über die Durchführung der
Untersuchung und die Kontraindikationen aufgeklärt worden bin. Das
Aufklärungsblatt wurde mir ausgehändigt.

Über mein Recht, die Teilnahme oder eine laufende Untersuchung zu jedem Zeitpunkt
ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können, bin ich unterrichtet worden.

Marburg, den _____

Unterschrift des Patienten

Unterschrift der aufklärenden Ärztin

9.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren in Marburg:

Aumüller G., Aumüller M., Arnold, Basler, Bien, Fruhstorfer, Fuhrmann, Gemsa, Grzeschik, Gotzen, Griss, Habermehl, Happle, Havemann, Joseph, Kern, Kleine, Klenk, Kleinsasser, Klose, Koolmann, Krieg, Lang, Lange, Lemberg, Lennartz, Lorenz, Maisch, Müller, Oertel, Remschmidt, Roemheld, Röhm, Rothmund, Schneider, Schmidt, Schüffel, Schulz, Steininger, Vogel, Voland, Voss, Walther, Werner, von Wichert, Wiegand

Sowie in Heidelberg: Bastert, Diehl, von Fournier, Grischke, von Holst, Rabe, Strowitzki

Sowie in Gießen: Alzen, Breithaupt, Lang, Seeber, Schnettler, Schwemmler, Tillmanns

Sowie in Canberra/Australien: Mac Lellan, Mac Mahon

9.4 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med W.H. Oertel für die Arbeitsmöglichkeit an der Klinik für Neurologie. Prof. Dr. med Braune möchte ich für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die Unterstützung bei der praktischen Ausführung der Arbeit danken. Frau Dr. Karin Stiasny-Kolster gilt mein besonderer Dank für die Betreuung, die wertvollen Anregungen und die geduldige Unterstützung bei technischen und fachlichen Fragen. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med Müller aus dem Institut für Biometrie der Philipps-Universität Marburg für die perfekte Hilfe bei der Statistik, sowie Herrn Dr. Schneider aus dem Klinikum Suhl für seine Hilfe beim Erstellen der Diagramme.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank allen Patienten und Patientinnen sowie den freiwilligen Probanden und Probandinnen, die durch Ihre Beteiligung diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Ein großes Dankeschön an Harald Haeske, der mir jederzeit mit Antworten auf die vielen Fragen helfen konnte.

Einen ebenfalls großen Anteil an der Arbeit haben mein Ehemann, Edgar Fischer, der mich stets wunderbar unterstützt und motiviert hat, meine Eltern und meine gesamte Familie, denen ich für Ihren Beistand und Ihre Hilfe zu tiefem Dank verpflichtet bin.