

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde  
der Philipps-Universität Marburg  
Geschäftsführender Direktor : Prof. Dr. med C. Krieg  
Klinik für Neurologie mit Poliklinik, Direktor : Prof. Dr. med. W.H. Oertel

UNTERSUCHUNG DES RESTLESS LEGS SYNDROMS MITTELS DER  
TRANSKRANIELLEN MAGNETSTIMULATION

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin

dem  
FACHBEREICH HUMANMEDIZIN  
der Philipps-Universität  
Marburg

vorgelegt von  
Harald Haeske

aus  
Georgsmarienhütte

Marburg  
2002

---

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg am 19.09.2002  
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Dekan : Prof. Dr. med. Arnold  
Referent: PD Dr. med. Braune  
Correferent: Prof. Dr. med. Schüffel

---

Meinen Eltern gewidmet, die mich während des  
Studiums großartig unterstützt haben.

---

---

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	8
1.1 Restless Legs Syndrom.....	8
1.1.1 Epidemiologie .....	9
1.1.2 Klinische Symptomatik.....	10
1.1.3 Ätiologie.....	12
1.1.4 Pathophysiologie.....	13
1.1.5 Diagnostik / Differentialdiagnostik.....	17
1.1.6 Therapie.....	18
1.1.7 Periodic Limb Movements in Sleep.....	19
1.2 Transkranielle Magnetstimulation .....	20
1.2.1 Geschichte .....	20
1.2.2 Physikalische Grundlagen .....	20
1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen .....	21
1.2.4 Kontraindikationen und Nebenwirkungen.....	24
1.2.5 Klinische Anwendung.....	24
2 Zielsetzung.....	27
3 Methodik.....	28
3.1 Studienplan.....	28
3.1.1 Zielkriterien.....	28
3.2 Patientengruppe.....	28
3.3 Kontrollgruppe.....	29
3.4 Ausschlußkriterien.....	29
3.5 Aufklärung.....	30
3.6 Zeitlicher Ablauf.....	30
3.7 Statistische Auswertung.....	31
3.8 Untersuchungsmethoden.....	32
3.8.1 Ableitungstechnik .....	32
3.8.2 Plazierung der Ableitelektroden.....	32
3.8.3 Durchführung der Untersuchung.....	33
3.8.4 Elektroneurographie.....	33
3.8.5 Transkranielle Magnetstimulation.....	34
3.8.6 Auswertung der Meßergebnisse.....	35

---

3.9 Polysomnographie.....	35
4 Ergebnisse.....	37
4.1 Kontrollgruppe.....	37
4.2 Patientengruppe.....	38
4.3 Prüfung auf Normalverteilung.....	43
4.4 Silent Period.....	48
4.4.1 M. tibialis anterior.....	48
4.4.2 M. abductor digiti minimi.....	58
4.5 Inhibitorische Schwelle.....	63
4.5.1 M. tibialis anterior.....	64
4.6 Exzitatorische Schwelle.....	71
4.6.1 M. tibialis anterior.....	71
4.7 Übersicht der Durchschnittswerte .....	78
5 Diskussion.....	79
5.1 Kritische Bewertung der Methodik.....	79
5.2 Kritische Bewertung der Ergebnisse.....	82
5.2.1 Veränderungen der SP.....	82
5.2.2 Inhibitorische und exzitatorische Schwelle.....	85
5.2.3 Einfluß von L-DOPA auf die gemessenen Parameter.....	85
5.3 Ausblick auf weitere Studien.....	87
6 Zusammenfassung.....	89
7 Literaturverzeichnis.....	91
8 Anhang.....	103
8.1 Meßwerte.....	103
8.1.1 Meßwerte der Kontrollgruppe.....	103
8.1.2 Meßwerte der Patientengruppe.....	105
8.1.3 Quotienten abends/morgens des M. tibialis anterior.....	109
8.2 Zentrale Leitungszeit.....	110
8.2.1 M. abductor digiti minimi.....	110
8.2.2 M. tibialis anterior.....	112
8.3 Exzitatorische Schwelle.....	114
8.3.1 M. abductor digiti minimi.....	114
8.4 Inhibitorische Schwelle.....	116

---

---

8.4.1 M. abductor digiti minimi.....	116
9 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	118
10 Danksagung.....	119

### 1 EINLEITUNG

#### 1.1 RESTLESS LEGS SYNDROM

Das Restless Legs Syndrom (RLS) bezeichnet eine Erkrankung, deren Symptome verstärkt unter Ruhebedingungen auftreten. Unangenehme Mißempfindungen in den Beinen - selten auch in den Armen - gehen mit einem ausgeprägten Bewegungsdrang einher und stellen die Kardinalsymptome des RLS dar. Charakteristischerweise sistieren die Symptome bei Bewegung und kehren in Ruhesituationen zurück. In aller Regel sind nächtliche periodische Beinbewegungen - periodic leg movements (PLM) - elektrophysiologisch nachweisbar. Die zirkadiane Rhythmik des RLS bedingt eine Verstärkung der Beschwerden in den Abendstunden, insbesondere in der Nacht, so daß schwere Ein- und Durchschlafstörungen resultieren können.

Die erste Beschreibung eines Beschwerdekompleses ähnlich dem des Restless Legs Syndroms stammt von Thomas Willis aus dem Jahre 1685. Er gibt die Unruhe und die damit verbundenen Schlafstörungen sowie seelischen Belastungen, zu denen das RLS in vielen Fällen führt, wieder (Willis 1685):

*„Wherefore to some, when being a Bed they betake themselves to sleep, presently in the Arms and Leggs, Leapings and Contractions of the Tendons, and so great a Restlessness and Tossings of their Members ensue, that the diseased are no more able to sleep, than if they were in a Place of the greatest Torture.“*

Im Jahre 1861 folgte eine weitere Darstellung des Beschwerdebildes durch Wittmaack. Er spricht von „Anxietas tibiaram“ und hielt dieses Leiden für ein Symptom der Hysterie (Wittmaack 1861). Ebenfalls aus dieser Zeit stammt die Beschreibung von George M. Beard (Beard 1880). Er schreibt in seinem Buch über Neurasthenie :

*„Fidgetiness and nervousness, inability to keep still- a sensation that amounts to pain - is sometimes unspeakably distressing. When the legs feel this way, the sufferer must get up and walk or run, even though he be debilitated and is made worse by severe exercise“*

Erst in der Mitte des 20. Jahrhunderts führte Karl Ekbom den Begriff Restless Legs Syndrom ein (Ekbom 1945). Andere häufig gebrauchte Bezeichnungen sind : „Ekbom-Syndrom“ und „Syndrom der unruhigen Beine“.



## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

### 1.1.1 Epidemiologie

Über die Prävalenz des RLS in der Gesamtbevölkerung gibt es verschiedene Aussagen. Ekbom konnte bei 5% von 500 gesunden Personen die Erkrankung diagnostizieren (Ekbon 1945), Strang fand bei 2,5% von 320 Probanden ein RLS (Strang 1967). Bei Patienten, die aufgrund ihrer Schlafstörungen eine Klinik aufsuchten, wurden bei 11% ein Restless Legs Syndrom diagnostiziert (Zorick et al. 1981). Die neueste Studie aus dem Jahre 2000 gibt eine Prävalenz von 9,8% in der Gruppe der über fünfundsiebzehnjährigen an, wobei Frauen deutlich häufiger (13,8%) als Männer (6,1%) an RLS erkranken. Im Alter von 65 bis 69 Jahre liegt die Erkrankungshäufigkeit bei beiden Geschlechtern bei ungefähr 12 bis 13%, und bleibt bei den Frauen auch im Alter über 75 Jahre auf diesem Niveau, während sie bei den Männern bei den über fünfundsiebzehnjährigen auf 3,7% absinkt (Rothdach et al. 2000). Andere Autoren geben eine Zunahme der Prävalenz im Alter an (Strang 1967, Akpinar 1987), jedoch gaben bei einer Fragebogenaktion mehr als 1/3 der befragten Restless Legs Patienten an, die Symptome das erste Mal vor dem zwanzigsten Lebensjahr gespürt zu haben (Walters et al. 1996). Auch wurde in einer neueren Veröffentlichung eine Familie mit erblichem Restless Legs Syndrom über mehrere Generationen beobachtet. Man stellte fest, daß das Manifestationsalter von in der zweiten Generation 51,5 Jahre auf 19,8 Jahre in der vierten Generation sank (Trenkwalder et al. 1996b). Ebenfalls sind Fälle von Restless Legs Syndrom auch im Kleinkindesalter beschrieben worden (Walter et al. 1994).

Man unterscheidet zwei Formen des Restless Legs Syndroms. Eine idiopathische, in 40% aller Fälle, wobei etwa 50% familiär gehäuft mit autosomal-dominantem Erbgang auftreten, und eine sekundäre Form, die etwa 60% der Erkrankungen ausmacht (Danek u. Pollmächer 1990). Die Expressivität des familiären Restless Legs Syndroms kann bei Genträgern innerhalb einer Familie erheblich variieren. (Walters et al. 1990).

## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

### 1.1.2 Klinische Symptomatik

Das Restless Legs Syndrom zeichnet sich durch einen charakteristischen Symptomenkomplex aus. Als Hauptbeschwerde geben die Betroffenen extrem unangenehme Mißempfindungen in den Beinen an, selten in den Armen. Die Parästhesien treten symmetrisch oder unilateral alternierend auf. Es besteht eine deutliche zirkadiane Rhythmik mit einem Maximum der Beschwerden kurz nach Mitternacht. Die Symptome treten typischerweise nur am Abend oder in der Nacht auf, bei schwer betroffenen Patienten können die Beschwerden auch am Tage bestehen. Die Patienten haben häufig Schwierigkeiten, die Qualität der Mißempfindungen zu definieren, sie sind „unbeschreiblich“. Manche Personen schildern sie als Kribbeln, Ziehen oder Reißen, selten als Schmerz. Weiterhin besteht ein imperativer Bewegungsdrang. Die Patienten fahren im Bett mit den Beinen Fahrrad oder laufen umher. Typischerweise sistieren die Beschwerden durch Bewegung oder werden dadurch in der Regel deutlich gemindert. (Ekblom 1970, Strang 1967, Sandyk 1983, O’Keeffe 1993). Die Beschwerden treten nur in Ruhe und gehäuft abends auf, wenn die Patienten im Bett liegen oder vor dem Fernseher sitzen. Aber auch bei langen Autofahrten oder Flugreisen können sich Mißempfindungen einstellen. Das RLS kann ausgeprägte Schlafstörungen und all ihre Folgen verursachen. Chronische Schlafstörungen können zu tiefgreifenden psychischen Veränderungen führen. Es wird sogar von Selbstmorden aufgrund des Restless Legs Syndroms berichtet (Spillane 1970). In der Regel zeigt das Restless Legs Syndrom einen chronisch progredienten Verlauf. (Walters et al. 1994). Es können sich symptomatische mit asymptomatischen Perioden oder Zeiträume mit leichter Beeinträchtigung mit schwerer Manifestation vor allem zu Beginn der Erkrankung abwechseln. Über die Jahre gesehen nimmt die Intensität der Mißempfindungen und Schlafstörungen zu.

1995 wurden von der *International Restless Legs Syndrome Study Group* erstmals Diagnosekriterien festgelegt. Für die Diagnose eines Restless Legs Syndroms müssen demnach folgende Minimalkriterien vorhanden sein (siehe Tab. 1).

Diagnosekriterien des Restless Legs Syndroms
<p><b><u>Minimalkriterien (1-4)</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bewegungsdrang der Extremitäten, der in der Regel mit sensiblen Symptomen assoziiert ist.</li><li>2. Motorische Unruhe.</li><li>3. Die Symptome verstärken sich oder treten nur auf in Ruhe (d.h. beim Liegen oder Sitzen) und können zumindest teilweise und vorübergehend durch Aktivität verbessert werden.</li><li>4. Die Symptome verstärken sich am Abend oder in der Nacht.</li></ol>
<p><b><u>Zusätzliche klinische Zeichen</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>5. Schlafstörungen und ihre Folgen: Ein- und Durchschlafstörungen, erhöhte Tagesmüdigkeit, seltener Tagesschläfrigkeit.</li><li>6. Unwillkürliche Bewegungen:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Periodische Beinbewegungen im Schlaf / periodic leg movements / PLM / periodic movements in sleep / PMS)</li><li>b) Unwillkürliche Bewegungen im Wachen und in Ruhe ( PLM / periodic movements while awake / dyskinesias while awake )</li></ol></li><li>7. Neurologische Untersuchung: beim idiopathischen RLS unauffällig. Bei den symptomatischen RLS-Formen können Klinik und Zusatzuntersuchungen Hinweise für eine zugrundeliegende Erkrankung (z.B. Polyneuropathie) geben.</li><li>8. Klinischer Verlauf: RLS-Symptome können in jedem Lebensalter beginnen; längere Remissionen können vorkommen, das RLS ist jedoch im allgemeinen eine chronische Erkrankung.</li><li>9. Familienanamnese: häufig positiv (autosomal-dominanter Erbgang).</li></ol>

Tab. 1 : Diagnosekriterien der RLS Study Group (1995)

## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

### 1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie des RLS ist bislang noch ungeklärt. Neben der idiopathischen gibt es eine sekundäre Form mit identischen Symptomen, die assoziiert mit verschiedenen Grunderkrankungen auftritt.

Die wichtigste symptomatische Form ist das urämische RLS. Neuere Studien, in denen die Diagnosekriterien der *International RLS Study Group* (Walter et al. 1995a) angewendet wurden, geben eine Häufigkeit zwischen 20 und 35% an. Eine Abhängigkeit der Symptomatik von der Dauer der Nierenerkrankung oder der Länge des Zeitraums der Dialysebehandlung wurde nicht gefunden (Winkelman et al. 1996, Collado-Seidel et al. 1998, Voderholzer u. Hornyak 1998).

Von vielen Autoren wurde ein Zusammenhang von der Höhe des Serumeisenspiegels und dem Auftreten des RLS berichtet. Ekbom fand bei 19 von 77 Patienten mit schwerer RLS Symptomatik einen erniedrigten Serumeisenspiegel (Ekbom 1960). Bei Screening-Untersuchungen wurde bei 43% der Patienten, die einen Eisenmangel zeigten, RLS diagnostiziert (Aspenström 1964). Bestätigt wurden diese Befunde von O'Keeffe, der bei 30% der untersuchten 11 Patienten mit RLS einen Eisenmangel fand. Nach Substitution von Eisen konnte bei 75% (3 von 4) dieser Personen eine Verbesserung der Symptomatik festgestellt werden (O'Keeffe et al. 1993). Sun et al. fanden bei 26 von 27 RLS-Patienten einen deutlich erniedrigten Serumferritinspiegel, wobei die Höhe mit der Ausprägung der Symptomatik korrelierte (Sun et al. 1998). Eine neuere Studie untersuchte mittels einer speziellen MRI-Technik die regionalen Eisenkonzentrationen im Gehirn bei 5 RLS-Patienten und 5 gesunden Kontrollpersonen. In der Patientengruppe war die Eisenkonzentration in der Substantia nigra signifikant und im Putamen weniger deutlich vermindert. Beide Veränderungen waren proportional zum Schweregrad der Erkrankung (Allen et al. 2001). Diese Befunde deuten auf eine Eisenutilisationsstörung hin.

Auch unter einer Schwangerschaft tritt das Restless Legs Syndrom gehäuft auf. Bei einer Umfrage unter 486 Frauen, die kurz vorher entbunden hatten, gaben 55 (11%) an, während ihrer Schwangerschaft Symptome des Restless Legs gespürt zu haben. Ein vorheriges Bestehen des RLS wurde von 67% dieser Gruppe verneint. Von den Patientinnen, die schon vor der Schwangerschaft betroffen waren, bemerkte die Hälfte eine Verschlimmerung der Beschwerden (Ekbom 1945). In neueren Untersuchungen

## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

schwanken die Angaben zwischen 19% und 30% (Goodman et al. 1988, McParland u. Pearce 1990). Im Allgemeinen treten die Parästhesien erst im letzten Trimenon auf und verschwinden kurze Zeit nach der Entbindung. Einige Frauen zeigen eine Manifestation des RLS nur während Schwangerschaften, sind in der übrigen Zeit aber symptomfrei (Ekblom 1970).

### 1.1.4 Pathophysiologie

Bis vor wenigen Jahren wurde eine periphere Genese des RLS als wahrscheinlich angesehen (Gibb and Lees 1986). Diese Vermutung wurde jedoch insbesondere durch pharmakologische Beeinflussung mit zentral wirksamen Substanzen und bildgebenden Untersuchungen in neuerer Zeit revidiert.

#### 1.1.4.1 PERIPHERE GENESE

Eine Annahme war, daß sich durch eine Verlangsamung des Blutflusses infolge von Gefäßläsionen vermehrt Stoffwechselprodukte in den betroffenen Extremitäten ansammeln und diese durch verschiedene Mechanismen die Entstehung der Parästhesien hervorrufen. Eine aktive Bewegung der Extremität (wodurch RLS-Beschwerden sistieren) oder eine Verabreichung von Vasodilanzien würde einen verstärkten Blutfluß und damit einen Abtransport dieser Stoffwechselprodukte verursachen (Ekblom 1960, Gibb und Lees 1986).

Die Symptome des RLS und der Polyneuropathie weisen, insbesondere hinsichtlich der sensiblen Symptome, Ähnlichkeiten auf. Ein möglicher Zusammenhang der beiden Erkrankungen wird noch kontrovers diskutiert. Rutkove und Mitarbeiter diagnostizierten in einem Kollektiv von 154 Patienten bei 8 (5,2%) Patienten eine Polyneuropathie. Fünf dieser Patienten zeigten auch ein Ansprechen auf eine L-DOPA-Medikation (Rutkove et al. 1996). In einer anderen Studie wurden unter anderem N. suralis-Biopsien von Patienten mit idiopathischem RLS untersucht. Man fand elektronenmikroskopisch bei allen acht untersuchten Patienten eine axonale Atrophie und Veränderungen des Myelins (Iannacone et al. 1995). Ondo und Jankovic diagnostizierten bei 37% der untersuchten RLS-Patienten (n=54) eine subklinische Neuropathie. Auffällig war, daß diese Patienten seltener eine positive Familienanamnese aufwiesen als Patienten mit unauffälligem neurographischem Befund. Sie postulierten daher eine nicht-hereditäre Unterform des RLS mit Polyneuropathie (Ondo u. Jankovic 1996). Andere Autoren fanden keinen

## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

Zusammenhang zwischen RLS und Polyneuropathien (Montplaisir et al. 1985, Wechsler et al. 1986, Bliwise et al. 1989).

### 1.1.4.2 ZENTRALE GENESE

In den letzten Jahren wurden immer mehr Hinweise gegen eine periphere Pathogenese gefunden. In einem Fall wurde von einem Patienten berichtet, der unter Epiduralanästhesie massive Symptome eines Restless Legs Syndroms verspürte. Da durch die Anästhesie alle afferenten Bahnen zum Gehirn zeitweise unterbrochen waren, ist zumindest in diesem Beispiel ein peripherer Pathomechanismus auszuschließen (Shin 1987). Ekbom beschreibt einen Patienten, der 30 Jahre an einem Restless Legs Syndrom litt, und der die Symptome auch nach erfolgter Amputation eines Unterschenkels im Phantombein weiterhin wahrnahm (Ekbom 1961).

Magnetresonanztomographisch ließen sich bei RLS Patienten keine pathologischen Befunde erheben, was gegen eine strukturelle cerebrale Schädigung als Ursache des RLS spricht (Bucher et al. 1996).

Auch konnten Untersuchungen mittels Positronenemissionstomographie (PET) weder einen pathologischen zerebralen Glucosemetabolismus noch eine veränderte präsynaptische Fluorodopaaufnahme nachweisen (Walters et al. 1995b).

Hinsichtlich der lokalisatorischen Zuordnung läßt sich bisher eine cortikale Beteiligung mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen, da elektrophysiologisch kein PLM-assoziiertes Bereitschaftspotential auftritt (Trenkwalder et al 1993a). PLM sind periodische Extremitätenbewegungen (periodic limb movements), die bei RLS-Patienten typischerweise in Ruhesituationen vor allem während des Schlafes auftreten. Ähnlichkeiten zwischen PLM und dem Babinski-Zeichen lassen das Fehlen einer schlafbezogenen Disinhibition, welche über spinale Bahnen moduliert wird, vermuten. Die Beteiligung spinaler deszendierender Bahnen wird weiterhin durch das Auftreten von PLM bei Patienten mit myelopathischen Veränderungen bei Encephalomyelitis disseminata und traumatischen Querschnittssyndromen bestätigt (Yokota et al. 1991)

Bei Untersuchungen mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) wurde bei RLS Patienten während des Auftretens sensibler Mißempfindungen und/oder motorischer Symptome die Aktivität verschiedener Hirnareale untersucht. Nachweisbar waren eine Aktivierung des Cerebellums und Thalamus während Phasen

## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

rein sensibler Symptome sowie eine Aktivierung des Nucleus ruber und Hirnstamms während Phasen motorischer Aktivität (Bucher et al. 1997).

Über den Einfluß der verschiedenen Transmittersysteme an der Entstehung des RLS wird immer noch kontrovers diskutiert.

### Dopaminerges System

In den letzten Jahren erzielte Therapieerfolge mit dopaminergen Substanzen machen eine Beteiligung des dopaminergen Systems wahrscheinlich (Earley u. Allen 1996, Walters et al. 1988, von Scheele u. Kempf 1990, Becker et al. 1993, Brodeur et al. 1988). L-DOPA ist zur Zeit Mittel der ersten Wahl und seit September 2000 in Deutschland als erstes Medikament zur Behandlung des RLS zugelassen. Es existiert eine Vielzahl von kontrollierten Studien, die eine gute bis sehr gute Wirksamkeit von L-DOPA, mit dem bislang auch die meisten Erfahrungen vorhanden sind, bei RLS beweisen. Es reduziert signifikant die Beschwerdesymptomatik und verbessert deutlich die Schlaffeffizienz (Trenkwalder et al. 1995b, Trenkwalder et al. 1996a, Oertel et al. 1997, Stiasny et al. 1996, Stiasny et al. 1998a). In der letzten Zeit wurde zunehmend die Effektivität von Dopaminagonisten als alternative Therapieform überprüft. Die meisten kontrollierten Studien liegen mit Pergolid, einem langwirkenden Dopaminagonisten, vor. Sie zeigten eine gute Wirksamkeit der Substanz (Winkelmann et al. 1998, Wetter et al. 1999, Stiasny et al. 2001). In neuer Zeit konnten gute Erfolge mit dem Dopaminagonisten Cabergolin erzielt werden. Die sehr lange Halbwertszeit von Cabergolin mit über 65 Stunden eröffnet möglicherweise weitere Therapieoptionen (Stiasny et al. 2000).

Die Gabe des Dopaminantagonisten Pimozid führt zu einer Verschlechterung der Symptomatik (Akpınar 1982). Auch erreicht sie meistens ihren Höhepunkt nachts (Hening et al. 1998), wenn der Plasmadopaminspiegel die niedrigste Konzentration erreicht hat (Sowers et al. 1984). Die Beobachtung, daß Gammaaminobuttersäure (GABA), ein kurzwirksamer Hemmer der Dopaminfreisetzung, in den ersten beiden Stunden nach Einnahme das RLS verstärkt, die folgenden sechs Stunden die Symptomatik verbessert, wird durch die Wirkweise des GABA<sup>+</sup> serklärt. Erst hemmt GABA die Dopaminfreisetzung und steigert dessen Synthese und Konzentration in den Neuronen (Roth et al. 1973). Nach dem Ende der GABA-Wirkung wird das

## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

vermehrt gespeicherte Dopamin freigesetzt wodurch die Milderung der RLS Beschwerden erklärt werden könnte (Montplaisir et al. 1986).

In neueren Untersuchungen der nigrostriatalen Dopamin-Speicherung mittels  $^{18}\text{F}$ -Dopa und der striatalen  $\text{D}_2$ -Rezeptor-Bindung mittels  $^{11}\text{C}$ -Racloprid-PET wurde bei RLS Patienten eine im Vergleich zu Kontrollpersonen geringere  $^{18}\text{F}$ -DOPA-Aufnahme im Putamen und eine geringere Bindung von  $^{11}\text{C}$ -Racloprid an postsynaptischen  $\text{D}_2$ -Rezeptoren im Putamen und im Nucleus caudatus gefunden (Turjanski et al. 1999).

### GABAerges und serotonerges system

Die Beeinflussung des RLS durch Benzodiazepine wie das Clonazepam (Boghen 1981, Matthews 1979, Montagna et al. 1984) lassen auf einen Einfluß des GABAergen und/oder serotonergen Systems schließen. Die GABAerge Wirkung wird vermutlich durch eine positiv reziproke Interaktion zwischen GABA und Benzodiazepinen am Rezeptor vermittelt (Guidotti et al. 1979, Gallagher 1978). Bei Mäusen fand sich nach Injektion von Clonazepam eine Erhöhung des cerebralen Serotoninspiegels (Jenner et al. 1975)

### Endogenes Opioid-System

Ein befriedigendes Ansprechen des RLS auf eine Therapie mit Opioiden läßt ein Mitwirken des endogenen Opiat-Systems an der Pathogenese des RLS erwarten (Akpınar 1982, Trzepacz et al. 1984, Walters et al. 1986). Da sich durch Naloxon der Effekt der Opioide auf die Beschwerden wieder aufheben läßt und die Opioid-Medikation oder deren Metabolite an den  $\mu$ -Rezeptoren angreifen, wird eine Beteiligung dieses Morphinrezeptorsubtyps an der Entstehung des RLS diskutiert. Aufgrund der großen Verbreitung dieses Rezeptorsubtyps in den Basalganglien, dem Hirnstamm und dem Rückenmark (Ninkovic et al. 1981) konnte man den genauen Ort der Opioidwirkung noch nicht feststellen (Hening et al. 1986).



## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

### Adrenerges System

Eine Beteiligung des adrenergen Systems wird aufgrund der positiven Wirkung von Clonidin auf die RLS-Symptomatik diskutiert. Clonidin wirkt an postsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren agonistisch und aktiviert präsynaptische Autorezeptoren an postganglionär-sympathischen Nervenendigungen. Beide Wirkungsmechanismen bedingen einen antisymphotonen Effekt (Handwerker u. Palmer 1985, Braude u. Barnes 1982).

### Bedeutung des Eisens

Die Bedeutung des Eisens wird dadurch deutlich, daß ein Eisenmangel ein RLS auslösen oder zumindest verstärken kann (Ekblom 1960, O'Keefe et al. 1994, Sun et al 1998). Patienten mit durch Eisenmangel ausgelöstem RLS können durch eine Substitution von Eisen beschwerdefrei werden (Nordlander 1954, O'Keefe et al. 1993). Auch RLS-Patienten ohne manifesten Eisenmangel profitieren in seltenen Fällen von einer parenteralen Eisenzufuhr (Nordlander 1953).

Eisen wird von spezifischen Enzymen zur Synthese von Dopamin benötigt. Auch die Verteilung des Eisens im Gehirn entspricht der des Dopamins. Experimentell zeigten Ratten mit einem Eisenmangel eine Verminderung in der Bildung oder in der Reaktion von postsynaptischen, insbesondere  $D_2$ , Dopaminrezeptoren (Youdim et al. 1982).

### 1.1.5 Diagnostik / Differentialdiagnostik

Die Diagnose des RLS ist aufgrund der meist sehr charakteristischen Schilderungen der Patienten meist klinisch zu stellen. Der neurologische Befund ist bei idiopathischem RLS unauffällig. Oft findet sich hier eine positive Familienanamnese. Um sekundäre Formen zu erfassen, sind Laborparameter wie Blutbild, Nierenfunktion, Serumeisen und Ferritin notwendig. Läßt sich durch die Anamnese und die klinische Symptomatik allein die Diagnose eines RLS nicht sicher stellen, ist eine Polysomnographie (PSG) indiziert. Sie dient auch zur Erfassung der bei RLS-Patienten charakteristischerweise im Schlaf auftretenden periodischen Beinbewegungen (periodic limb movements - PLM). Diese Flexionsbewegungen im Fuß - und Kniegelenk werden durch Oberflächenelektroden auf den Mm. tibiales anteriores erfasst. Anzahl und Häufigkeit der durch sie ausgelösten Weckreaktionen

## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

(Arousals) lassen auf den Schweregrad des RLS schließen. Mit der PSG werden auch andere spezifische Schlafstörungen, vor allem schlafbezogene Atmungsstörungen ausgeschlossen.

Aber es gibt auch eine Reihe von Erkrankungen, die sich durch eine ähnliche Symptomatik manifestieren. Bei Verdacht auf eine Polyneuropathie sollte eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt werden (Shronts 1985). Eine Akathisie kann einen ähnlichen Bewegungsdrang auslösen und gehört ebenfalls mit in die differentialdiagnostischen Überlegungen (Trenkwalder u. Oertel 1993).

Eine weitere Abgrenzung sollte gegen andere sich überwiegend als Schlafstörung manifestierende Erkrankungen erfolgen. Ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) kann mit häufigen PLM einhergehen (Mosko et al. 1998, Schönbrunn et al. 1990), ebenso die Narkolepsie (Boiven et al. 1993).

Nicht selten werden PLM bei polysomnographischen Untersuchungen als Epiphänomen ohne Krankheitswert registriert. Bei der Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) treten eine Tagesmüdigkeit, seltener subjektive Schlafstörungen aufgrund von gehäuft mit Weckreaktionen in der Nacht vorkommenden PLM, auf. Sensible oder andere Symptome treten bei der PLMD nicht auf.

### 1.1.6 Therapie

Eine Indikation zur Therapie besteht bei erheblicher Beeinträchtigung der Schlaf- und Lebensqualität des Patienten. Als erste Maßnahme sollte man versuchen, kausale Ursachen eines möglicherweise sekundären RLS zu therapieren. Durch eine sorgfältige Medikamentenanamnese muß eine Auslösung des RLS durch Medikamente wie D2-Rezeptorantagonisten oder bestimmte Antidepressiva ausgeschlossen werden (Paik In-Ho 1989).

Mittel der ersten Wahl beim idiopathischen RLS ist L-DOPA in Kombination mit einem Dopamindecarboxylasehemmer. L-DOPA bewirkt eine deutliche Reduzierung sowohl der Anzahl der periodischen Beinbewegungen als auch die unangenehmen Mißempfindungen und des Bewegungsdranges. Die Dosis sollte zu Beginn niedrig gewählt und abends appliziert werden, kann aber bei Bedarf und guter Verträglichkeit auf 300-400 mg täglich gesteigert werden. Aufgrund der kurzen Wirkdauer des L-DOPA von vier Stunden kann bei Wiederauftreten der Symptomatik in der zweiten Nachthälfte entweder eine zweite Dosis verabreicht werden oder man gibt eine Stunde

## 1.1 Restless Legs Syndrom

---

vor dem zu Bett gehen ein retardiertes L-DOPA-Präparat (Trenkwalder et al. 1995b, Collado-Seidel et al 1999, Stiasny et al. 1996).

Im Falle einer Progredienz der RLS-Beschwerden mit vermindertem Ansprechen von L-DOPA oder primär starker Ausprägung der Symptomatik kann die Gabe langwirkender Dopaminagonisten versucht werden (Walters et al. 1988, Silber et al. 1997, Winkelmann et al. 1998, Wetter et al. 1999, Stiasny et al. 2000, Stiasny et al. 2001).

Bei Nichtansprechen auf Dopaminergika können Opioide eingesetzt werden, wobei bisher nur das Codeinpräparat Oxycodon kontrolliert geprüft wurde (Sandyk et al. 1987, Walters et al. 1993).

### 1.1.7 Periodic Limb Movements in Sleep

Eine Begleiterscheinung des RLS sind stereotype periodisch auftretende Bewegungen der Beine, seltener auch der Arme, die sich als eine schnelle Dorsalflexion im Fußgelenk, eine Extension der Großzehe sowie teilweise eine Flexion im Kniegelenk oder in der Hüfte äußern. Sie lassen sich häufig anamnestisch vom Bettpartner eruieren und wurden früher nicht definitionsgemäß als „nächtlicher Myoklonus“ bezeichnet (Symonds 1953).

Eine eindeutige Definition der beim Restless Legs Syndrom auftretenden nächtlichen Muskelaktivität erfolgte erstmals bei Coleman und Mitarbeitern. Auch wurde von ihnen der Begriff Periodic Limb Movements during Sleep (PLMS) eingeführt (Coleman et al. 1980), der jedoch der Symptomatik nicht ganz gerecht wurde, da Coccagna und Lugaresi zeigten, daß PMS bei Restless Legs Patienten nicht nur im Schlaf, sondern auch in den Wachphasen auftreten (Coccagna und Lugaresi 1982). Ungefähr 30% der Bewegungen werden während der nächtlichen Wachphasen beobachtet. Da viele Patienten einen hohen Anteil der Nacht wach liegen, ist es unerlässlich, um ein vollständiges Bild der Beschwerdesymptomatik zu erlangen, auch die PLM während der Wachphasen zu registrieren und in die Beurteilung mit einzubeziehen (Pollmächer und Schulz 1993). Um dieser Tatsache gerecht zu werden, wurde der Begriff Periodic Limb oder Periodic Leg Movements (PLM) eingeführt der sowohl PLMS im Schlaf als auch „PLMS“ im Wachzustand bezeichnet. Eine entsprechende Ergänzung wurde in die derzeit gültige internationale Klassifikation der Schlafstörungen noch nicht aufgenommen (ICSD 1997 revised).

## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

---

### 1.2 TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION

#### 1.2.1 Geschichte

Obwohl die Methode der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) schon seit ungefähr 16 Jahren bekannt ist, wird sie erst seit einigen wenigen Jahren in der routinemäßigen neurologischen Diagnostik angewandt. Die vorher verwendete Methode der elektrischen Hochvoltreizung des motorischen Kortex, die erstmals im Jahre 1980 durchgeführt wurde, war aufgrund gleichzeitiger Reizung von Nozizeptoren der Kopfhaut sehr schmerzhaft. Trotzdem wurde sie benutzt, um die Funktion zentraler motorischer Bahnen zu erfassen (Merton u. Morton 1980). Bei der elektrischen Stimulation muß der Strom erst den hohen Widerstand des Haut-, Fett- und Muskelgewebes überwinden, um schließlich auch Hirngewebe erregen zu können. Dies gelingt nur mit hohen Stromdichten, die dann in beträchtlichem Maße auch die Nozizeptoren der Haut aktivieren, was bei der Magnetstimulation nicht der Fall ist (Meyer et al. 1989). Mit der Einführung der TMS 1985 stand nun eine schmerzlose Untersuchung zur Verfügung, die in vielen folgenden Studien die transkranielle elektrische Kortexstimulation ersetzte (Barker et al. 1985).

In den vergangenen Jahren wurden viele Studien durchgeführt, die zum einen das Ziel hatten, gefährliche Nebeneffekte der TMS für die Probanden auszuschliessen, zum anderen die Beeinflußung der verschiedenen Parameter durch die TMS zu erforschen.

#### 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. Im Falle der TMS trifft die zweite Möglichkeit zu. Mit einer Magnetspule wird über dem Vertex ein passageres Magnetfeld aufgebaut, welches ohne nennenswerte Abschwächung die intakte Schädelkalotte durchdringt, und im darunterliegenden Hirngewebe (als stationärer Leiter) einen Stromfluß induziert, welcher dann eine Entladung von Neuronen oder ihrer Axone bewirkt. Da die induzierte Spannung sich proportional zur Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes verhält, ist es sinnvoll, einen möglichst kurzen Magnetimpuls zu verwenden. Um einen genügend großen Stromfluß im Gewebe zu erhalten, muß der Aufbau des Magnetfeldes sehr schnell

## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

---

erfolgen. Würde der Abfall des Feldes jedoch gleich schnell geschehen, so würde man einen zweiten, dem ersten entgegengesetzten, Stromfluß induzieren. Um diese Interferenz zu vermeiden, werden Magnetimpulse verwendet, deren Abfall deutlich langsamer geschieht als der Anstieg (Schubert 1997, Rossini et al. 1994).

### 1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen

Es ist prinzipiell möglich, durch Veränderung der Spulenposition beliebige Kortexareale zu erregen und so auch eine Vielzahl von Reizantworten hervorzurufen. So lassen sich zum Beispiel durch Reizung über dem visuellen Kortex schon mit niedriger Reizstärke Phospheme auslösen. Auch ließen sich während der Magnetstimulation bei ungefähr der Hälfte der Probanden kurzzeitige Gesichtsfeldausfälle nachweisen (Kastner et al. 1998).

Bei dieser Studie liegt das Hauptaugenmerk jedoch auf der Auslösung motorischer Antworten. Eine Stimulation über dem Vertex ruft bei dem Probanden je nach eingestellter Stimulatorstärke eine mehr oder wenige starke einfache Muskelzuckung hervor, jedoch nie komplexere Bewegungsabläufe. Sie werden von der Versuchsperson wahrgenommen, geschehen jedoch ohne das Gefühl einer Anstrengung. Aufgrund von Kartierungen („mapping“) dieser Reizeffekte und Vergleich mit durch elektrischer Kortexstimulation erlangter Karten nimmt man an, daß der motorischen Antwort eine Erregung des primär motorischen Kortex im Bereich des Gyrus praecentralis zugrunde liegt (Amassian et al. 1990, Meyer et al. 1991). Wenn man nach einer solchen magnetischen Kortexstimulation die motorisch evozierten Potentiale (MEP) von den kleinen Handmuskeln ableitet, erhält man Latenzen von ungefähr 5 ms. Legt man eine zentrale Leitungsstrecke von 30 cm und eine synaptische Verzögerung von 1 ms zugrunde, so muß die Leitungsgeschwindigkeit der benutzten zentralen Bahnen mindestens 60 m/s betragen. Daraus schließt man eine Leitung der Erregung durch die großkalibrigen und schnelleitenden Fasern des Tractus cortikospinalis (Bernhard u. Bohm 1954, Clough et al. 1968). Als Ursprung nimmt man die Betz-Riesenpyramidenzellen (Area 4 nach Brodman) an. Diese werden jedoch nicht direkt, sondern transsynaptisch über Interneurone aktiviert. (Amassian et al. 1988, Day et al. 1988).

## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

---

Einer der Faktoren mit dem größten Einfluß auf die exzitatorische Wirkung der transkraniellen Magnetsimulation ist die Reizstärke. Eine Erhöhung führt zu einer Zunahme der Amplituden und Flächen und zu einer Abnahme der Latenzzeiten der Muskelsummenaktionspotentiale. Grund hierfür ist die Ausdehnung des Magnetfeldes und die damit verbundene größere Zahl der aktivierten Neurone (Meyer et al. 1991).

Jedoch besitzt die Magnetstimulation nicht nur exzitatorische Effekte, sondern auch inhibitorische. Einer der wichtigsten ist die postexzitatorische Innervationsstille, die im Jahre 1990 erstmals von Rossini als „silent period“ bezeichnet wurde (Rossini et al. 1990).

### 1.2.3.1 ZENTRALE LEITUNGSZEIT:

Eine weitere mit der TMS bestimmbare Größe ist die zentrale Leitungszeit. Sie entspricht der Differenz zwischen zentral motorischer Latenz und peripherer Leitungszeit (distal motorische Latenz). In der Routinediagnostik wird sie überwiegend bei Verdacht auf Läsionen der Pyramidenbahnen eingesetzt.

### 1.2.3.2 SILENT PERIOD

Mit dem Begriff der Silent Period (SP) wird eine Phase der Innervationsstille bezeichnet, die in einem tonisch angespannten Muskel nach transkranieller Magnetstimulation auftritt. Mit dem Magnetimpuls werden vermutlich im Hirn gleichzeitig exzitatorische und inhibitorische Neurone erregt, jedoch überwiegen zuerst die exzitatorischen Einflüsse auf die  $\alpha$  - Motoneurone. Folge ist eine auch meistens vom Probanden spürbare Muskelzuckung (Triggs et al. 1992). Danach gewinnen die hemmenden Neurone die Überhand. Leitet man nun mittels eines EMG die Willküraktivität des Zielmuskels ab, so zeigt sich nach dem motorisch evozierten Potential (MEP) eine je nach Spulenkfiguration bis zu wenige Hundert Millisekunden lange Nulllinie (Brouwer et al. 1991, Wilson et al. 1993). Es gibt verschiedene Definitionen der Länge dieser Silent Period. Am weitesten verbreitet ist es, den Beginn der Silent Period mit dem Beginn des MEP gleichzusetzen. Als Ende wird das Wiedereinsetzen der willkürlichen Muskelaktivität definiert (Fuhr et al. 1991, Hess u. Ludin 1988).

## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

---

Über die genaue Genese der SP war lange Zeit nur spekuliert worden. Man vermutete erst periphere Mechanismen, wie inhibierende Afferenzen aus Hautrezeptoren (Uncini et al. 1993). Gegen diese Theorie spricht jedoch die Tatsache, daß sich eine Silent period auch ohne vorhergehendes MEP auslösen läßt (Davey et al. 1992, Wassermann et al. 1993), ebenfalls waren bei Patienten mit schwerer Polyneuropathie auch eine SP nach TMS nachweisbar (Fuhr et al. 1991, Triggs et al. 1992). Auf spinaler Ebene wurde die Refraktärphase von Motoneuronen (Merton 1951) oder ein Einwirken von hemmenden Renshaw-Zellen als Mechanismus vermutet, diese Hypothese erklärt jedoch allenfalls die ersten 50 ms der SP (Calancie et al. 1987, Cantello et al. 1992, Leis et al. 1991). Eine Untersuchung fand eine Hemmung des H-Reflexes während des frühen Teils der SP, die vor Ende der SP jedoch wieder auf Ausgangsniveau zurückkehrte (Fuhr et al. 1991). Andere Studien fanden im Gegensatz eine ungestörte spinale Erregbarkeit durch Auslösung des H-Reflexes während der SP (Roick et al. 1993, Robinson et al. 1993, Kukowski u. Haug 1992). Letzteres läßt vermuten, daß während der SP die  $\alpha$ -Motoneurone voll erregbar sind, jedoch von supraspinal kein exzitatorischer Impuls ankommt (Hallett 1995). Ursache hierfür ist wahrscheinlich intracortikale Inhibition durch Aktivierung von hemmenden GABAergen Interneuronen (Krnjevic et al. 1966a, Krnjevic et al. 1966b).

Durch Untersuchungen mit der Doppelstimulation ließ sich eine Depression der corticalen Erregbarkeit durch TMS nachweisen. Nach einem durch TMS induzierten MEP zeigte sich ein bestimmtes Muster an Fazilitation und Inhibition. Bei einer Stimulation mit einer niedrigen Intensität schloß sich zwischen 5 und 40 ms eine Phase der Inhibition an, gefolgt von Fazilitation zwischen 50 und 90 ms. Nach einer Stimulation mit einer hohen Intensität zeigte sich zwischen 25 und 50 ms Fazilitation, gefolgt von Inhibition zwischen 60 und 150 ms (Valls-Solé et al. 1992).

Weitere Hinweise für eine cortikale Genese der SP kommen durch Vergleiche der SP durch TMS, transkranielle elektrischer Stimulation (TES) und direkter Stimulation des Hirnstamms (PBS). Die längsten SP lassen sich durch TMS auslösen, die PBS produziert die kürzesten SP's, während die SP's durch TES in der Mitte liegen. Dies läßt vermuten, daß je mehr intracortikale Prozesse rekrutiert werden, desto länger die SP ist (Inghilleri et al. 1993).

## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

---

### 1.2.4 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Obgleich die TMS nun schon einige Jahre in der klinischen Routinediagnostik und im Rahmen von Studien angewandt wird, sind bislang noch keine gravierenden Nebenwirkungen am Patienten/Probanden bekannt geworden. Es gibt jedoch einige wenige Kontraindikationen die man bei der Anwendung beachten muß.

Aufgrund der Stärke des Magnetfeldes von bis zu 2 Tesla ist es verständlich, daß bei Patienten, die im Körper leitfähige Metallobjekte besitzen, wie zum Beispiel Aneurysmaclips oder ähnliche magnetische Fremdkörper, eine Magnetstimulation kontraindiziert ist. Eine Dislokation von solchen Objekten könnte schwerwiegende oder sogar letale Folgen mit sich bringen. Zahnkronen, Osteosynthesematerial oder Drahtzerklagen nach Sterniotomie sind jedoch so fest, daß nicht mit negativen Effekten gerechnet werden muß (Cadwell 1989, Cadwell 1990).

Da die TMS eine Aktivierung von Nervenzellen des Hirns auslöst, ist es theoretisch möglich, einen cerebralen Krampfanfall bei einem Probanden auszulösen. Es gibt jedoch keine Berichte über ein solches Ereignis bei mit Epilepsie unbelasteten Patienten. Im *National Hospital for Nervous Diseases*, London, traten bei über 2000 Untersuchungen mit der TMS kein einziger Krampfanfall auf (Claus 1989). Studien im Rahmen präoperativer Untersuchungen vor Epilepsiechirurgie zeigten eine Aktivierung von epileptogenen Foci durch die TMS, es wurde sogar das Auftreten einen partiellen Anfalls während der Stimulation berichtet. Hierzu wurde jedoch direkt über dem epileptogenen Areal stimuliert (Dhuna et al. 1991, Hufnagel et al. 1990a). Bei ausschließlicher Reizung über dem Motorcortex fanden sich in einer anderen Untersuchung bei 58 Epilepsiepatienten weder EEG-Veränderungen noch wurden Anfälle ausgelöst (Tassinari et al. 1990). Dennoch sollte man darauf achten, die einzelnen Stimuli in genügendem Abstand, ungefähr 4-5 sec, zu applizieren.

### 1.2.5 Klinische Anwendung

Es gibt eine ganze Reihe von Anwendungsmöglichkeiten der TMS in der klinischen Routinediagnostik. Die in diesen Rahmen am häufigsten bestimmten Parameter sind die zentrale Leitungszeit (central motor conduction time oder CMCT) und die zentrale motorische Latenz (MEP-Latenz). Sie werden hauptsächlich zur Diagnostik von Erkrankungen der Pyramidenbahnen benutzt. Auf Studien, in denen Latenz des MEP oder die CMCT untersucht werden, wird hier nicht näher eingegangen. Das



## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

---

Hauptaugenmerk dieser Studie liegt in der Bestimmung der SP. Sie wird in der Routinediagnostik bisher selten bestimmt, wird aber in wissenschaftlichen Untersuchungen häufig benutzt. Sie zeichnet sich durch eine hohe interindividuelle Variabilität aus, ist aber im Seitenvergleich relativ konstant (Fritz et al. 1997). Die SP besitzt eine hohe Reliabilität, wenn die Messungen jeweils vom selben Untersucher vorgenommen werden. Bei Messungen durch verschiedene Untersucher sinkt die Reliabilität zwar ab, sie bleibt aber noch im befriedigenden Bereich (Fritz et al. 1997). Zwei Studien untersuchten die SP bei Patienten mit ischämischem Insult im Stromgebiet der A. cerebri media. Sie fanden übereinstimmend eine Verlängerung der SP der betroffenen Körperseite im Vergleich zur nicht betroffenen Seite. Diese Seitendifferenz vergrößerte sich mit dem Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung der Patienten (Ahonen et al. 1998, Braune u. Fritz 1995, Kukowski u. Haug 1992). Auch bei Hirninfarkten im Thalamus war die SP der kontralateralen Seite verlängert (Faig u. Busse 1996). Andere Untersucher fanden im Gegensatz dazu bei einem kleinen Patientenkollektiv eine Verkürzung auf der paretischen Seite (Uozumi et al. 1991, Uozumi et al. 1992). In einer weiteren Studie wurde die Abhängigkeit der SP von der Prognose untersucht. Es zeigte sich, daß bei Patienten, die in der akuten Phase des Hirninfarkts eine Verkürzung der SP aufwiesen, mit größerer Wahrscheinlichkeit als Spätfolge eine Spastik zurückbehalten als Patienten ohne eine solche Verkürzung (Catano et al. 1997).

Bei Patienten mit M. Parkinson fanden Haug und Mitarbeiter eine Verkürzung der SP (Haug et al. 1992). Nach Gabe von L-DOPA, der Vorstufe von Dopamin, zeigte sich bei Parkinson-Patienten jedoch wieder eine Verlängerung der SP (Nakashima et al. 1995). Auch bei Vergleich der SP in ON und OFF Phasen ließ sich eine Verlängerung der SP in den ON Phasen nachweisen (Ridding et al. 1995).

Eine Studie untersuchte die SP im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen des ZNS wie Encephalomyelitis disseminata und bei Neurosarkoidose. Sie fand eine Verlängerung der SP auf der paretischen Seite. In der selben Studie wurden auch acht Patienten mit einem Tumor oder einem Trauma des Gehirns oder der Wirbelsäule untersucht. Bei ihnen fand sich eine geringe Verlängerung der SP. Eine genaue Übersicht der Zusammensetzung hinsichtlich der Erkrankungen oder Lokalisation der Läsion der untersuchten Patienten wird nicht gegeben (Haug u. Kukowski 1994).

## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

---

Bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) findet sich neben einer signifikanten Verkürzung der SP auch ein abnormes Verhalten der SP bei Erhöhung der Reizintensität. Bei Normalpersonen nimmt die Länge der SP proportional mit Erhöhung der Stimulationstärke zu, bei ALS Patienten jedoch nicht. Besonders ausgeprägt war dies bei Stimulatorstärken über 70% (Desiato u. Caramia 1996, Salerno u. Georgesco 1996). Auch bei M. Alzheimer läßt sich eine Verkürzung der SP nachweisen (Perretti et al. 1996), ebenso wie bei Patienten mit Tourette Syndrom (Ziemann et al. 1997).

Periphere Nerven- oder Muskelerkrankungen beeinflussen die Länge der SP nicht (Haug u. Kukowski 1994).

### 2 ZIELSETZUNG

Über die Pathophysiologie des RLS wird immer noch kontrovers diskutiert. Als wahrscheinlichster zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismus wird eine Störung der Balance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen zentralen Systemen angesehen. Um eine Störung inhibitorischer, am ehesten kortikaler Mechanismen, zu erfassen ist die Bestimmung der SP durch die TMS ein geeigneter Parameter. Inwieweit periphere Triggermechanismen eine Rolle spielen ist unklar.

In der vorliegenden Studie versuchen wir, mögliche Veränderungen der SP in einem Patientenkollektiv von 15 an RLS erkrankten Personen nachzuweisen. Primärer Endpunkt ist die SP des linken M. tibialis anterior (TA), gemessen am Abend. Sekundäre Parameter sind die SP des TA morgens, die SP des M. abductor minimi (ADM) morgens und abends, die exzitatorischen und inhibitorischen Schwellen sowie die zentrale Leitungszeit abgeleitet vom ADM und TA.

Bei den meisten RLS-Patienten beginnt die Symptomatik erst gegen Abend, während morgens gewöhnlich keine Beschwerden bestehen. Um eine mögliche Korrelation der Meßwerte mit der Fluktuation der Symptomatik während des Tages nachzuweisen, führen wir die Messungen jeweils morgens und abends durch. Das RLS betrifft meist die Beine stärker als die Arme. Um einen möglichen Unterschied auch den Meßwerten zu erfassen, untersuchen wir Arme und Beine.

In den letzten Jahren haben sich zunehmend dopaminerge Substanzen als Therapie der Wahl beim RLS herausgestellt. Unter adäquater Therapie zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Beschwerdesymptomatik und eine Reduktion der Schlafstörungen. Einer möglichen Beeinflussung der Meßwerte durch die Medikation wurden durch weitere Messungen der Patientengruppe unter einer abendlichen Medikation mit L-DOPA Rechnung getragen.

Zur Zeit stehen außer der Polysomnographie (PSG) keine einfachen diagnostischen Methoden zur Verfügung, um das Vorliegen eines RLS zu verifizieren. Wir wollen in der vorliegenden Studie eine mögliche Verwendung der TMS in der Diagnostik des RLS überprüfen.

## 3 METHODIK

### 3.1 STUDIENPLAN

Hauptziel dieser Studie ist die Untersuchung der kortikalen inhibitorischen motorischen Systeme durch Messung der SP. Da bei RLS die Symptome fast ausschließlich in den Beinen auftreten, wird die SP getrennt an Armen (M. abductor digiti minimi) und Beinen (M. tibialis anterior) bestimmt. Um eine eventuelle Korrelation der SP mit der circadianen Rhythmik des RLS zu erfassen, werden die Patienten jeweils morgens und abends (wenn die Ausprägung der Symptomatik am stärksten ist) gemessen.

Eine Abhängigkeit der Werte von einer Medikation mit L-DOPA wird durch eine Wiederholung der Messungen nach einer abendlichen Gabe von 2 Tabletten Madopar 125 T (entspricht 2 x 100/25 mg Levodopa / Benserazid) versucht nachzuweisen.

#### 3.1.1 Zielkriterien

Das primäre Zielkriterium der Studie ist die Dauer der SP des M. tibialis anterior (TA) am Abend. Sekundäre Zielkriterien sind die SP des TA morgens, die SP des M. abductor digiti minimi (ADM) morgens und abends, die exzitatorischen und inhibitorischen Schwellen und die zentrale Leitungszeit am Abend und am Morgen abgeleitet vom M. abductor digiti minimi und M. tibialis anterior. Weiterhin werden die eben genannten Parameter noch einmal unter einer geeigneten Therapie mit L-DOPA bestimmt.

### 3.2 PATIENTENGRUPPE

In die Studie aufgenommen werden 15 Patienten, bei denen sich anhand der Diagnosekriterien der *internationalen RLS-Studygroup* ein Restless-Legs-Syndrom diagnostizieren läßt. Die Einschätzung des Schweregrades erfolgte von der Studienleiterin anhand der *Clinical Global Impression Scale* (normal, grenzwertig krank, leicht krank, mittelgradig krank, deutlich krank, schwer krank, schwerst krank). Zu Beginn der Studie wird bei den Patienten eine Polysomnographie zur Sicherung der Diagnose und Quantifizierung der Schlafstörungen durchgeführt.

### 3.2 Patientengruppe

---

Einschlußkriterien sind :

1. Tägliche Schlafstörungen seit mindestens 3 Monaten
2. Ein PLM-Arousal-Index im PSG  $> 5/h$
3. eine Schlafeffizienz (Gesamt Schlafzeit / Zeit im Bett)  $< 85\%$  und/oder Schlaflatenz  $> 25$  min.

Eine eventuelle RLS-spezifische Therapie dieser Gruppe wird entsprechend der jeweiligen Halbwertszeit vor Studienbeginn abgesetzt.

### 3.3 KONTROLLGRUPPE

Die Kontrollgruppe besteht aus 15 nach Alter und Geschlecht gematchten Probanden . Eine Altersabweichung von maximal  $\pm 2$  Lebensjahren wird zugelassen. Vor Beginn der Studie wird ein RLS und eine bestehende zentral wirksame Medikation anamnestisch ausgeschlossen.

### 3.4 AUSSCHLUßKRITERIEN

Da während der Magnetstimulation starke Magnetfelder von bis zu 2 Tesla Stärke entstehen, werden, um eine Gefährdung der Probanden auszuschließen, Personen mit bestimmten Erkrankungen von der Studie ausgeschlossen.

Zu diesen gehören :

bekannte Epilepsie : Bei Patienten mit bekannter Epilepsie ist eine Anfallsauslösung durch die TMS, wenn man einen Mindestabstand von fünf Sekunden zwischen den einzelnen Stimuli einhält, zwar äußerst selten, es wurde jedoch darauf verzichtet, solche Patienten in die Studie aufzunehmen.

Zustand nach Herzschrittmacherimplantation : Da moderne Schrittmacher mittels auf der Brustwand aufgesetzter Magnete transcutan programmiert werden, konnte eine Beeinträchtigung durch das Magnetfeld der TMS nicht ausgeschlossen werden.

### 3.4 Ausschlußkriterien

---

Implantierte Metallgegenstände im Bereich des Thorax oder Schädels : Patienten, bei denen sich Metallplatten (Osteosynthese, Clips, ...) oder andere derartige Gegenstände im durch die TMS beeinflussten Bereich befanden, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Hierunter fielen auch Patienten, bei denen sich noch aus Kriegszeiten Metallsplitter im Körper befanden.

Ebenfalls ausgeschlossen werden Patienten mit Erkrankungen, bei denen eine Beeinflussung der Meßwerte wahrscheinlich ist. Zu diesen gehören alle Affektionen des ZNS wie zB. M. Parkinson, M. Alzheimer, Schlaganfall oder Encephalomyelitis disseminata. Aber auch bestimmte Beeinträchtigungen des peripheren Nervensystems wie z.B. Polyneuropathien sind ein Ausschlußgrund.

Personen, die psychotrope Medikamente wie zum Beispiel Tranquillizer oder Antidepressiva innerhalb der letzten vier Wochen einnahmen, werden von der Studie ausgeschlossen. Eine Ausnahme gilt für RLS-Patienten mit einer RLS-spezifischen Therapie. Bei ihnen wurde vor Studienbeginn die Therapie abgesetzt. Eine Medikation mit L-DOPA wird mindestens zwei Tage, eine Therapie mit Dopamin-Agonisten eine Woche vorher abgesetzt.

### 3.5 AUFKLÄRUNG

Alle untersuchten Personen werden mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung über den Zweck, den Ablauf, Risiken, die allein wissenschaftliche Indikation und die Freiwilligkeit der Untersuchung aufgeklärt. Besonders werden sie auf ihr Recht zum Abbruch der Untersuchung zu jedem Zeitpunkt unterrichtet. Zusätzlich wird ihnen ein Merkblatt mit den wichtigsten Informationen hinsichtlich der TMS und des RLS ausgehändigt, welches sie sich in Ruhe noch einmal durchlesen können. Eventuelle Fragen werden noch vor der Untersuchung geklärt. Die Einwilligungserklärung wird von den Patienten unterschrieben zur Untersuchung mitgebracht. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg in Übereinstimmung mit den Deklarationen von Helsinki befürwortet.

### 3.6 Zeitlicher Ablauf

---

#### 3.6 ZEITLICHER ABLAUF

Am ersten Untersuchungstag wird bei beiden Gruppen jeweils morgens gegen 8:00 und abends gegen 20:00 gemessen. Da in der Kontrollgruppe keine Messung unter Therapie erforderlich ist, beschränkt sich die Studie bei ihnen auf einen Tag, während die Patientengruppe an einem zweiten Tag mit einer RLS-spezifischen Medikation gemessen wird. An diesem Tag bekommen die Patienten um 18:30 jeweils 250 mg Madopar T. Die erste Untersuchung erfolgt dann gegen 20:00. Am darauffolgenden Morgen erfolgt die nächste Messung. Während der Nacht darf keine weitere RLS-Medikation eingenommen werden.

#### 3.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Zur deskriptiven Auswertung der Meßergebnisse erfolgt eine Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichung. Diese Werte werden mittels Box & Whisker Plots dargestellt. Die „Box“ entspricht der einfachen Standardabweichung, die Whiskers der zweifachen Standardabweichung.

Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgt mittels des Testverfahrens nach Kolmogorov und Smirnov. Liegt die hiermit bestimmte Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) unter 0,05, so wurde eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung angenommen. Die Berechnung des  $p$ -Wertes erfolgt getrennt für den M. abductor digiti minimi und M. tibialis anterior. Zur Veranschaulichung der Verteilung erfolgt noch eine Darstellung der gemessenen Werte im Histogramm als absolute Häufigkeiten.

Für die Testung der Gruppenunterschiede zwischen Kontrollpersonen und Patienten verwenden wir den zweiseitigen nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Die zwei-Seitigen  $p$ -Werte wurden ohne Anpassung für multiple Testung angegeben. Das Signifikanzniveau für Fehler 1. Ordnung wird auf 5% gesetzt. Die intraindividuelle Testung der Unterschiede in der Patientengruppe vor und nach Therapie erfolgt mittels des gepaarten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

## 3.8 Untersuchungsmethoden

---

### 3.8 UNTERSUCHUNGSMETHODEN

#### 3.8.1 Ableitungstechnik

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 auf 0,5 mV/Div eingestellt, die Bandbreite des Filters lag zwischen 1 Hz und 10 kHz. Um die komplette SP erfassen zu können, verwendeten wir eine Analysezeit von 100-300 ms.

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

Die Magnetstimulation führten wir mit einem Magnetstimulator der Firma Novamatrix, Typ Magstim 200, durch. Der Durchmesser der Magnetspule betrug 14 cm, mit ihr ließ sich ein Magnetfeld der maximalen Flußdichte von 1,5 Tesla aufbauen. Die Pulsdauer lag bei 100 Millisekunden mit einer bipolaren Pulsform. Zwischen den einzelnen Reizen wurde ein Mindestabstand von 5 Sekunden eingehalten.

#### 3.8.2 Plazierung der Ableitelektroden

##### 3.8.2.1 MESSUNG AM M. ABDUCTOR DIGITI MINIMI

An der Hand wurde die differente Elektrode über dem Muskelbauch des M. abduktor digiti minimi und die indifferente Elektrode 4 cm weiter distal am Muskelansatz auf der proximalen Phalanx des kleinen Fingers fixiert. Die zirkuläre Erdungselektrode wurde direkt über dem Handgelenk plaziert.

##### 3.8.2.2 MESSUNG AM M. TIBIALIS ANTERIOR

Die Plazierung der zirkulären Erdungselektrode am Bein erfolgte 5 cm distal des Caput fibulae. Die differente Elektrode wurde 0,5 cm distal der Erdungselektrode über dem Muskelbauch des M. tibialis anterior fixiert, in einem Abstand von 5 cm weiter distal erfolgte die Plazierung der indifferenter Elektrode.



## 3.8 Untersuchungsmethoden

---

### 3.8.3 Durchführung der Untersuchung

Bei der Untersuchung lagen die Patienten entspannt auf einer Liege in leichter Oberkörperhochlage. Der Untersucher erläuterte ihnen noch einmal kurz die Vorgehensweise und besprach eventuelle Unklarheiten.

Die Untersuchung bestand pro Extremität aus zwei Teilen: Als erstes wurden bei der jeweiligen untersuchten Extremität elektroneurographisch die distal motorische Latenz (DML) und die F-Wellen-Latenz des N. ulnaris respektive des N. peroneus bestimmt, die zur Berechnung der zentralen Leitungszeit wichtig waren. Im zweiten Teil schloß sich die Durchführung der transkraniellen Magnetstimulation an, mit deren Hilfe die zentrale Latenz und die silent period bestimmt wurde.

Dies wurde für die andere Extremität wiederholt. Die Gesamtdauer der Untersuchung belief sich auf knapp eine Stunde.

### 3.8.4 Elektroneurographie

Die Elektroneurographie wurde eingesetzt, um die distal motorische Latenz und die F-Wellen-Latenz bestimmen zu können.

Zur Ermittlung der DML wurde mit einer Reizelektrode am Arm der N. ulnaris knapp proximal des Handgelenks und am Bein der N. peroneus communis unterhalb des Fibulaköpfchens mit konsekutiv steigender Reizstärke stimuliert, bis ein weiteres Ansteigen der Amplitude des abgeleiteten Aktionspotentials nicht mehr festgestellt werden konnte. Mit dieser Stromstärke wurden die folgenden Reizungen durchgeführt (supramaximale Reizung). Aus dieser Kurve wurden dann die Latenz und die Amplitude der Muskelaktionspotentials bestimmt.

Die F-Wellen-Latenz wurde durch repetitive Stimulation am selben Reizort bestimmt, nur wurde am EMG-Gerät eine größere Stauchung der Zeitachse und eine größere Verstärkung eingestellt. Es wurde die vorher bestimmte supramaximale Stromstärke zur Reizung benutzt.

## 3.8 Untersuchungsmethoden

---

### 3.8.5 Transkranielle Magnetstimulation

#### 3.8.5.1 OPTIMIERUNG DES REIZORTES

Zuerst wurde die Optimierung des Reizortes für den jeweiligen untersuchten Muskel vorgenommen. Dazu wurde die Spule auf den Vertex aufgelegt und mit 45% bis 50% der maximalen Stimulatorleistung stimuliert. Die Spule wurde solange nach rostral oder dorsal verschoben, bis sich auf dem Monitor eine möglichst große Amplitude des Muskelaktionspotentials zeigte. Diese Spulenstellung wurde für den Rest der Untersuchung der jeweiligen Extremität beibehalten.

#### 3.8.5.2 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 jeweilige Extremität möglichst ruhig zu halten. Die Stimulationsleistung wurde in 5%-Schritten solange erhöht, bis sich auf dem Monitor ein evoziertes Potential nachweisen ließ. Diese Reizstärke wurde als exzitatorische Schwelle definiert.

#### 3.8.5.3 BESTIMMUNG DER ZENTRALEN LATENZ

Zur Bestimmung der zentralen Latenz wurde mit dem 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.

#### 3.8.5.4 BESTIMMUNG DER INHIBITORISCHEN SCHWELLE

Zur Ermittlung der inhibitorischen Schwelle wurde der Patient gebeten, den jeweiligen Muskel aktiv zu innervieren, daß heißt den kleinen Finger abzuspreizen oder den Fuß dorsal zu flektieren.

Es wurde wieder mit einer Reizstärke von 20% begonnen, die solange in 5% Schritten erhöht wurde, bis sich zum ersten Mal eine silent period nachweisen ließ. Die jeweilige Reizstärke wurde als inhibitorische Schwelle definiert.

### 3.8 Untersuchungsmethoden

---

#### 3.8.5.5 BESTIMMUNG DER SILENT PERIOD.

Als Reizstärke wurde hierbei das 1½-fache der vorher ermittelten inhibitorischen Schwelle verwandt. Der Patient wurde wieder gebeten, jeweils vor der Stimulation den jeweiligen Muskel aktiv anzuspannen. Die silent period definierten wir vom Beginn des Muskelsummenaktionspotentials bis zum postinhibitorischen Wiederbeginn der aktiven Muskelinnervierung, welche mindestens 10 % der nachfolgenden deutlich sichtbaren Willküraktivität betragen mußte.

#### 3.8.6 Auswertung der Meßergebnisse

Um eine Reproduktivität der Meßergebnisse zu gewährleisten, wurde pro gemessenem Parameter viermal stimuliert. Diese Kurven wurden auf dem Monitor übereinander gelegt dargestellt. Zeigte eine Kurve zu große Unstimmigkeiten im Verhältnis zu den drei anderen, wurde sie bei der Berechnung der Werte ignoriert. Bei mindestens zwei sich grob unterscheidenden Kurven wurde die Messung wiederholt, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt wurde.

Mittels vom Untersucher gesetzter Marker wurden vom EMG-Gerät die jeweiligen Amplituden und Intervalle gemessen.

### 3.9 POLYSOMNOGRAPHIE

Zu Beginn der Studie wurde bei den Probanden der Patientengruppe zur Diagnosesicherung und objektiven Beurteilung des Schweregrades eine Schlafpolygraphie (PSG) durchgeführt. In einer 9-Kanalableitung wurden ein EEG (gemäß dem 10/20 Schema C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> gegen A<sub>1</sub> bzw. A<sub>2</sub> und C<sub>3</sub> gegen C<sub>4</sub>), ein EOG (Fp<sub>1</sub> und Fp<sub>2</sub> gegen A<sub>1</sub> bzw. A<sub>2</sub>) und ein 1 Kanal Oberflächen-EMG der Kinnregion abgeleitet. Zusätzlich wurde an beiden Beinen (M. tibialis anterior) ein EMG (T<sub>6</sub> gegen Cb<sub>2</sub> rechts bzw. T<sub>5</sub> gegen Cb<sub>1</sub> links) aufgezeichnet. Mittels eines Fingeroxymeters wurde die Sauerstoffsättigung des Blutes, mit einem Respirometer die Nasen- und Mundatmung und mit Thorax und Abdominalgurten die Atemexkursionen von Brust und Bauch registriert.

### 3.9 Polysomnographie

---

Durch die PSG erfolgte eine Erfassung der folgenden Parameter :

Einschlafzeit (Schlaflatenz) : Entspricht der Zeit vom Beginn der Messungen bis zum Einschlafen

Anzahl der PLM : Anzahl der PLM während der gesamten im Bett verbrachten Zeit (n / TIB; TIB = Time in Bed)

PLM-Index : Anzahl der PLM pro Stunde im Bett verbrachter Zeit (n / h TIB)

Anzahl der Awakenings : Gesamtanzahl der Aufwachreaktionen

PLM-Arousal-Index : Anzahl der durch PLM hervorgerufenen Arousals pro geschlafener Stunde (n / h TST; TST = Total Sleep Time)

Gesamtschlafdauer (TST)

Schlafeffizienz-Index : Prozentualer Anteil der geschlafenen Zeit an der im Bett verbrachten Zeit (TST/TIB)

### 4 ERGEBNISSE

#### 4.1 KONTROLLGRUPPE

Die Kontrollgruppe bestand aus 15 Personen, 10 Frauen (66,7%) und 5 Männern (33,3%), bei einem Durchschnittsalter von  $55,64 \pm 9,65$  Jahren mit einer Schwankungsbreite von 38 - 71 Jahren (siehe Tab. 2).

KG	Männer	Frauen	gesamt
N	5	10	15
Alter Min	44	38	38
Alter Max	71	64	71
Durchschnitt	58,4	54	55,4
SD	12,26	8,42	9,65

**Tab. 2 : Altersverteilung der Kontrollgruppe.**

Von den 15 Probanden bestand bei dreien 3 (20%) keine bekannte Vorerkrankung, die restlichen 12 (80%) Probanden rekrutierten sich aus Patienten, die einige Monate zuvor in der Neurologischen Uniklinik Marburg stationär aufgenommen und inzwischen wieder entlassen worden waren. Sie stellten sich nach entsprechender Rückfrage als Probanden für diese Studie zur Verfügung. Bei allen bestanden zum Zeitpunkt der damaligen Klinikaufnahme Erkrankungen, die nach heutigem Wissen keinen Einfluß auf die Dauer der SP haben. Die Erkrankungen gliedern sich auf wie folgt:

- 1 Patient mit Z.n. viraler Meningitis
- 1 Patientin mit Z.n. idiopathischer N. fazialisparese
- 1 Patient mit V.a. Kopfschmerz vom Spannungstyp
- 1 Patientin mit Z.n. Vestibulopathie
- 1 Patientin mit Schaden des N. radialis
- 4 Patienten mit Z.n. Bandscheibenvorfall LWK5/Os sacrum
- 2 Patienten mit Z.n. Bandscheibenvorfall LWK 4/5
- 1 Patient mit Bandscheibenprolaps

## 4.2 Patientengruppe

---

### 4.2 PATIENTENGRUPPE

15 Patienten mit idiopathischem RLS wurden in die Studie aufgenommen, 10 Frauen (66,7%) und 5 Männer (33,3%) mit einem Durchschnittsalter von  $55,4 \pm 9,33$  Jahren. Die Variationsbreite erstreckte sich von 38 bis 72 Jahren (siehe Tab. 3). Für die Messungen nach Therapie stand Patient Nr. 6 nicht mehr zur Verfügung, so daß dieser Studienabschnitt nur mit vierzehn Patienten durchgeführt wurde.

RLS	Männer	Frauen	gesamt
N	5	10	15
Alter Min	47	38	38
Alter Max	72	64	72
Durchschnitt	58,2	54	55,4
SD	11,14	8,58	9,33

Tab. 3 : Altersverteilung der Patientengruppe.

Die Dauer der Beschwerden betrug bei den männlichen Patienten im Schnitt  $14,8 \pm 8,67$  Jahre vs. bei den weiblichen Patienten  $17,8 \pm 12,78$  Jahre. In der Gesamtpopulation bestand die Symptomatik seit  $16,8 \pm 11,41$  Jahren (siehe Tab. 4).

	Männer	Frauen	gesamt
N	5	10	15
Dauer Min (Jahre)	10	3	3
Dauer Max (Jahre)	30	40	40
Durchschnitt (Jahre)	14,8	17,8	16,8
SD	11,41	8,67	12,87

Tab. 4 : Dauer des Bestehens der RLS-Beschwerden in Jahren.

Einer (6,7%) der Patienten war mittelgradig betroffen, 4 (26,7%) deutlich, 7 (46,7%) schwer und 3 (20%) Patienten waren schwerst betroffen. Bei 9 Patienten (60%)

## 4.2 Patientengruppe

---

bestanden die Symptome auch regelmäßig tagsüber, 4 Patienten (26,7%) verspüren Beschwerden nur selten auch tagsüber, nur 2 Personen (13,3%) verspürten am Tage keine Symptome. Bei den Patienten mit den regelmäßigen Beschwerden am Tage bestanden diese so im Mittel seit  $2,8 \pm 4,6$  Jahren (2 Monate bis 14 Jahre) (siehe Tab. 5).

Pat. Nr.	Symptome	Schweregrad des RLS (CGI)
	Bei Tage (seit)	
1	5 Jahre	schwer krank (5)
2	Selten	deutlich krank (4)
3	Selten	schwer krank (5)
4	Nein	schwer krank (5)
5	Selten	deutlich krank (4)
6	12 Monate	schwerst krank (6)
7	2 Monate	deutlich krank (4)
8	4 Jahre	schwerst krank (6)
9	6 Monate	schwer krank (5)
10	Selten	mittelgradig krank (3)
11	3 Jahre	deutlich krank (4)
12	Nein	schwer krank (5)
13	3 Jahre	schwer krank (5)
14	14 Jahre	schwerst krank (6)
15	3 Monate	schwer krank (5)

Tab. 5 : Ausprägung der Symptomatik im CGI-Score und Dauer seit dem Auftreten von Symptomen auch am Tage.

Alle Patienten waren vor der Studie unter einer RLS-spezifischen Therapie. Zwölf (80%) bekam L-DOPA, 1 Patient (6,7%) Pergolid, 1 Patient (6,7%) Zolpidem und 1 Patient (6,7%) erhielt L-DOPA und Pergolid. Die Personen unter L-DOPA-Therapie nahmen im Durchschnitt  $366,67 \pm 267,42$  mg L-DOPA (100-900 mg) täglich. Patient Nr. 8 nahm 0,5 mg Pergolid, Patient Nr. 13 bekam 5 mg Zolpidem und Patient Nr. 9 nahm 100 mg L-DOPA und 0,5 mg Pergolid (siehe Tab. 6).

## 4.2 Patientengruppe

Pat. Nr.	Vorherige RLS Therapie
1	600 mg L-DOPA
2	300 mg L-DOPA
3	100 mg L-DOPA
4	400 mg L-DOPA
5	200 mg L-DOPA
6	600 mg L-DOPA + 200 mg retardiertes L-DOPA
7	100 mg L-DOPA + 100 mg retardiertes L-DOPA
8	0,5 mg Pergolid
9	100 mg L-DOPA + 0,25 mg Pergolid
10	100 mg L-DOPA + 100 retardiertes L-DOPA
11	100 mg L-DOPA
12	400 mg L-DOPA
13	5 mg Zolpidem
14	900 mg L-DOPA
15	200 mg L-DOPA

Tab. 6 : Therapie der Patienten vor Studienbeginn.

Zu Beginn der Studie wurde bei allen Patienten eine Polysomnographie (PSG) zur Unterstützung der Diagnose und Erfassung des Schweregrades durchgeführt. Ohne Medikation erfolgte sie bei 13 Probanden (86,7%), bei 2 Patienten (13,3%) war schon vor der Studie eine PSG unter einer L-DOPA Therapie erfolgt, so daß auf eine weitere PSG im Rahmen der Studie verzichtet wurde. Patient 1 erhielt vor der PSG eine abendliche Gabe von 300 mg L-DOPA und Patient 6 nahm 400 mg L-DOPA während der PSG.

Die Schlaflatenz (SL) lag bei  $172,15 \pm 142,60$  min mit einer Variationsbreite von 6,0 bis 370,0 min. Auch für die Gesamtschlafdauer (total sleep time = TST) ergab sich eine ähnliche Schwankungsbreite. Sie erstreckte sich von 8,5 - 362,0 min bei einem Mittelwert von  $171,21 \pm 123,41$  min. Für die Schlafeffizienz, d.h. den Anteil in Prozent der kumulierten Schlafzeit an der Registrierzeit, ermittelten wir im Durchschnitt einen Wert von  $35,77 \pm 23,54\%$ . Hier reichte die Variationsbreite von 1,7 - 75,4%. Diesen höchsten Wert erreichte Patient 5, der mit 6,0 min ebenfalls die kürzeste Schlaflatenz und mit 362,0 min auch die längste Gesamtschlafdauer erzielte. Die Patienten 1 und 6, die während der PSG unter Medikation waren, lagen bei den Parametern Gesamtschlafdauer (278,0 bzw. 271,5 min) und Schlafeffizienz (58,0 bzw.



## 4.2 Patientengruppe

57,0%) jeweils im Mittelfeld, für die Schlaflatenz fanden sich bei ihnen sehr gute Werte (30,5 bzw. 15,0 min) im Vergleich zu den anderen Patienten (siehe Tab. 7).

Pat. Nr.	Schlaflatenz (min.)	Gesamtschlafdauer (min.)	SE(%)	CGI
1*	30,5	278,0	58,0	5
2	15,0	294,0	61,0	4
3	149,0	212,0	44,0	5
4	355,0	49,5	10,0	5
5	6,0	362,0	75,4	4
6*	15,0	271,5	57,0	6
7	86,0	310,0	65,0	4
8	146,0	127,0	26,5	6
9	368,0	8,5	1,7	5
10	39,5	348,0	72,5	3
11	23,5	124,0	25,8	4
12	338,0	79,0	16,0	5
13	140,4	316,5	65,0	5
14	370,0	33,5	7,0	6
15	210,5	138,5	28,0	5
Mittelwert	152,83	171,21	35,77	
SD	141,60	123,41	23,54	
VB	6,0-370,0	8,5-362,0	1,7-75,4	

Tab. 7 : Schlafbezogene Baseline-daten der Patienten. (SE : Schlafeffizienz; CGI : Clinical-Global-Impression-Score). \*PSG unter 300 mg levodopa, \*\* PSG unter 200 + 200 CR levodopa;

Ein weiterer Indikator für den Schweregrad der Schlafstörungen sind die Periodic leg movements (PLM). Sie treten meist zusammen mit dem RLS auf und wurden in dieser Studie während der PSG bestimmt. Die Registrierung der Anzahl der PLM pro im Bett verbrachter Zeit (n PLM/TIB) ergab einen Mittelwert von  $402,53 \pm 355,96$  PLM bei einer Variationsbreite von 6,7 bis 1314,0 PLM. Aus diesen Werten ließ sich ein PLM-Index, d.h. die Anzahl der PLM pro Stunde im Bett verbrachter Zeit, von im Schnitt  $44,46 \pm 50,60$  PLM errechnen. Minimal fanden sich in der Patientengruppe ein PLM-Index von 6,2, maximal ein Index von 161,1. Die Anzahl der nächtlichen Weckreaktionen pro Stunde (PLM-Arousal-Index) betrug im Durchschnitt  $25,71 \pm 29,17$  (VB 2,0 - 114,4). Die schlechtesten Werte erzielte hierbei jeweils Patient 15.

## 4.2 Patientengruppe

Die Anzahl der PLM pro im Bett verbrachter Zeit betrug 1314,0, der PLM-Index 161,1 und der PLM-Arousal-Index 114,4 (siehe Tab. 8).

Pat. Nr.	PLM (N/TIB)	PLM-Index (N/h TIB)	PLM-Arousal-Index (N/h TST)	CGI
1*	128,0	16,0	8,0	5
2	67,0	8,4	3,0	4
3	389,0	48,6	11,0	5
4	118,0	6,2	17,0	5
5	287,0	35,9	15,0	4
6*	146,0	18,0	2,0	6
7	192,0	24,0	6,0	4
8	387,0	48,4	35,0	6
9	452,0	56,0	42,0	5
10	292,0	36,5	8,0	3
11	327,0	40,9	24,7	4
12	1038,0	128,5	59,2	5
13	697,0	85,4	22,4	5
14	204,0	25,0	18,0	6
15	1314,0	161,1	114,4	5
Mitt	402,53	44,46	25,71	
SD	355,96	50,60	29,17	
VB	6,7-1314,0	6,2-161,1	2,0-114,4	

Tab. 8 : Baselinedaten der Patienten.

### 4.3 Prüfung auf Normalverteilung

---

#### 4.3 PRÜFUNG AUF NORMALVERTEILUNG

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels des Testes von Kolmogorov-Smirnov. Bei einem signifikanten p-Wert, das heißt  $p < 0,05$ , wird eine Normalverteilung der Meßwerte ausgeschlossen. P-Werte über 0,05 weisen demnach auf eine Normalverteilung hin. Die Testung erfolgte getrennt nach Parametern und Zielmuskeln.

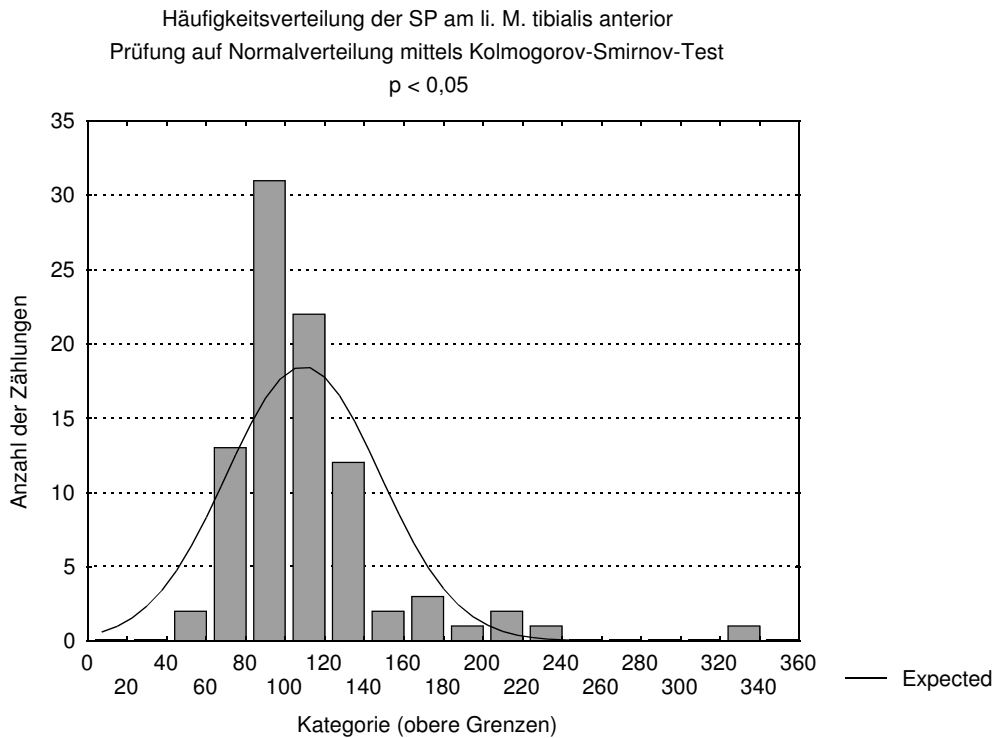
Die Werte der exzitatorischen und der inhibitorischen Schwellen an beiden Zielmuskeln sind mit einem p-Wert  $< 0,01$  nicht normalverteilt (Abb. 5, Abb. 6, Abb. 7, Abb. 8, ). Im Gegensatz zu den normalverteilten Werten der SP des *M. abductor digiti minimi* (Abb.2 ) ist die SP am *M. tibialis anterior* mit einem p-Wert kleiner als 0,05 nicht normalverteilt (siehe Tab. 9, Abb. 1).

Kolmogorov-Smirnov	<i>M. abductor dig V</i>	<i>M. tibialis anterior</i>
Exzitatorische Schwelle	$p < 0,01^*$	$< 0,01^*$
Zentrale Leitungszeit	n.s.	n.s.
Inhibitorische Schwelle	$p < 0,01^*$	$p < 0,01^*$
Silent Period	n.s.	$p < 0,05^*$

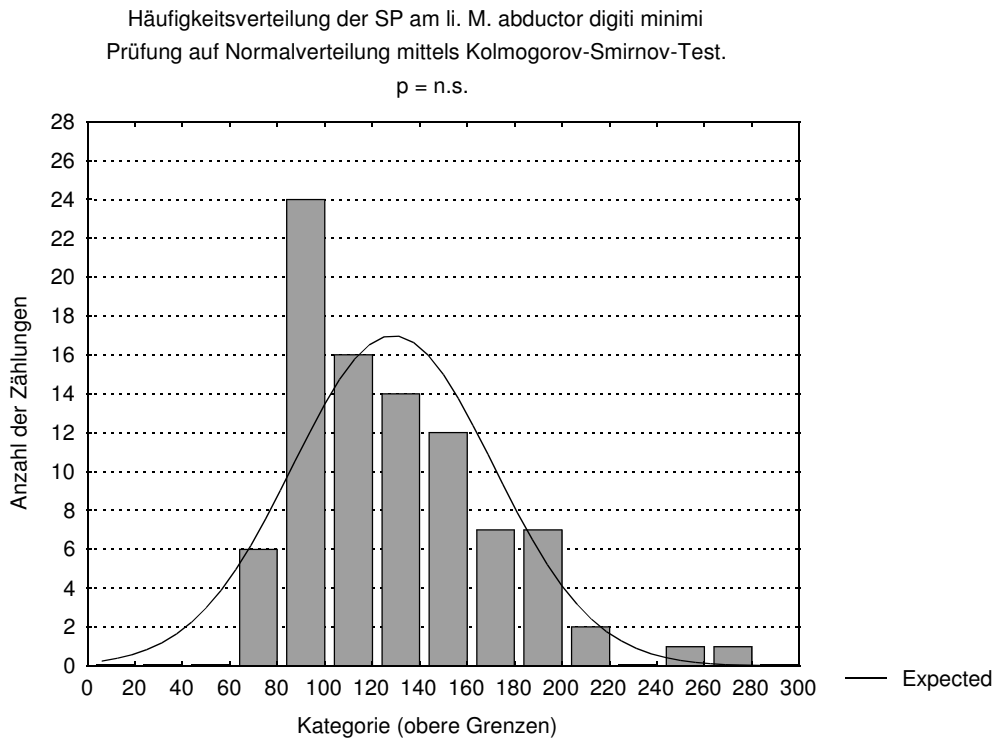
**Tab. 9 : Prüfung der Werte beider Gruppen auf Normalverteilung, Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei einem p-Wert  $> 0,05$  (nicht signifikant = n.s.) wird eine Normalverteilung angenommen. \* keine Normalverteilung.**

Bei den gemessenen Werten der zentralen Leitungszeit (Abb.3, Abb.4) kann man bei nicht-signifikanten p-Werten von einer Normalverteilung ausgehen.

### 4.3 Prüfung auf Normalverteilung



**Abb. 1 : Häufigkeitsverteilung der SP des li. M. tibialis anterior. Die Darstellung zeigt die Meßwerte beider Gruppen. Es liegt keine Normalverteilung vor.**

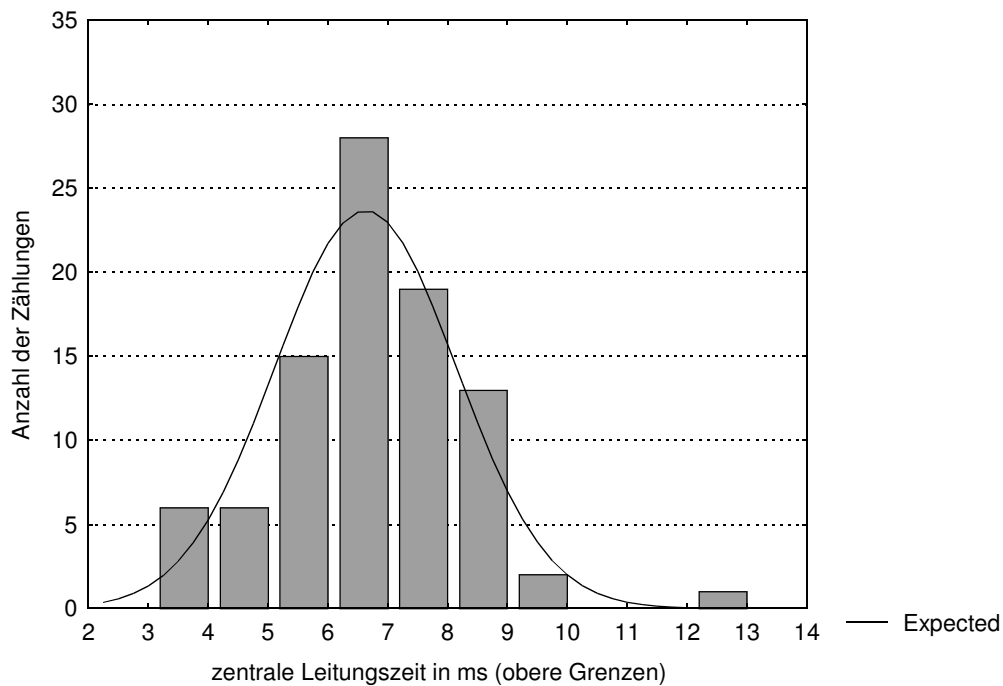


**Abb. 2 : Häufigkeitsverteilung der SP des li. M. abductor digiti minimi. Die Darstellung zeigt die Meßwerte beider Gruppen. Es liegt eine Normalverteilung vor.**

### 4.3 Prüfung auf Normalverteilung

Häufigkeitsverteilung der zentralen Leitungszeit am li. M. abductor digiti minimi  
Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test

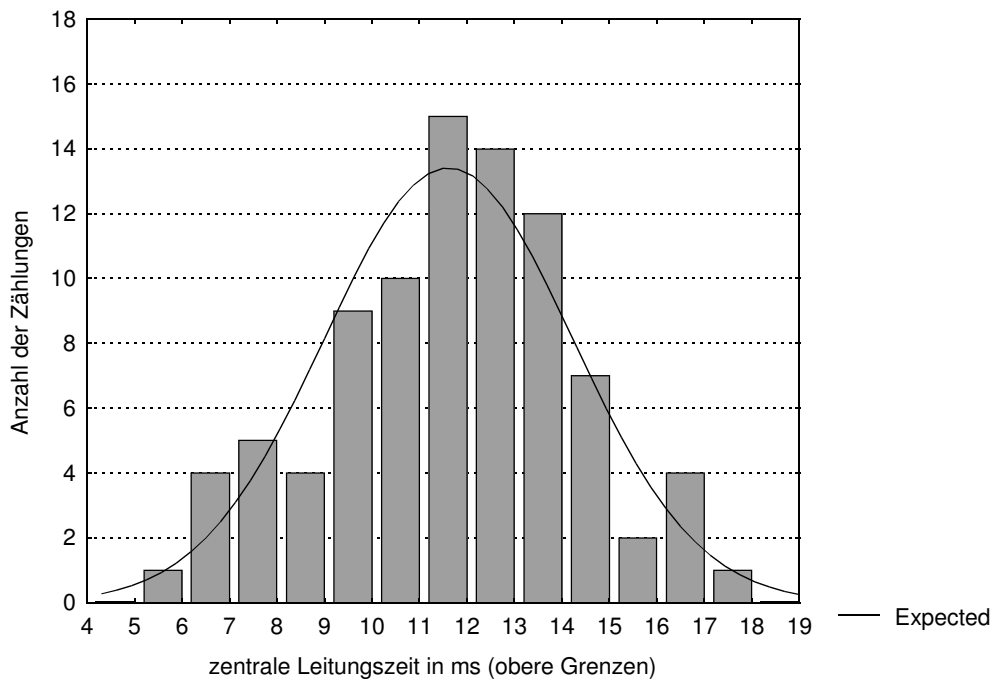
$p = n.s.$



**Abb. 3 : Häufigkeitsverteilung der zentralen Leitungszeit des li. M. abductor digiti minimi. Die Darstellung zeigt die Meßwerte beider Gruppen. Es liegt eine Normalverteilung vor.**

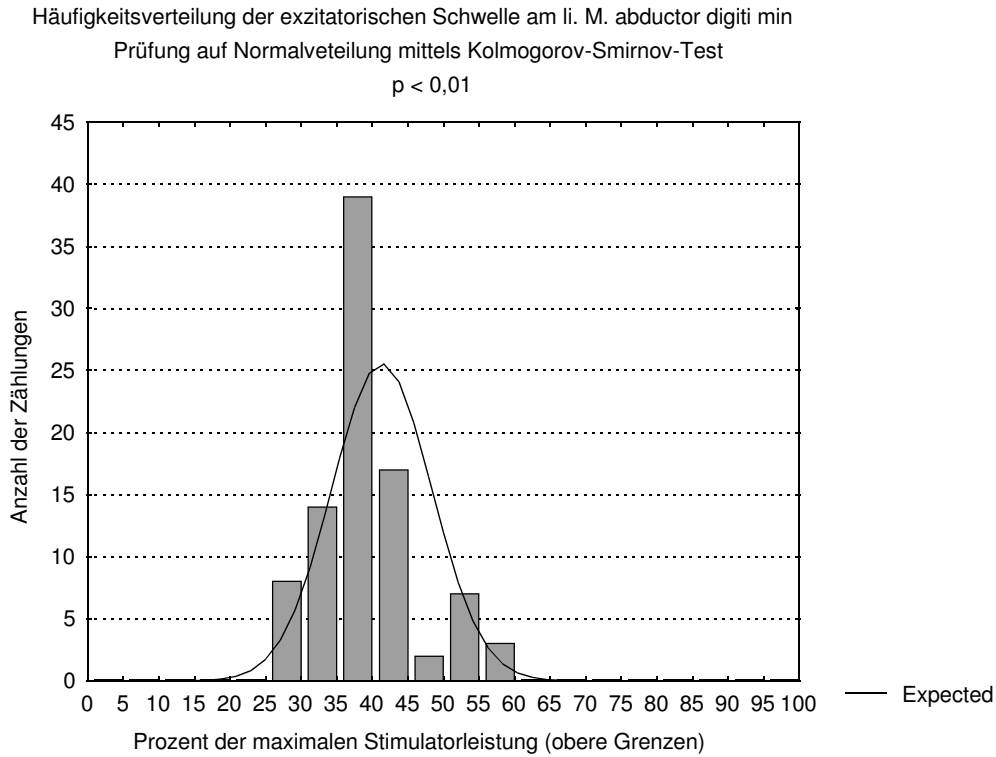
Häufigkeitsverteilung der zentralen Leitungszeit am li. M. tibialis anterior  
Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test

$p = n.s.$

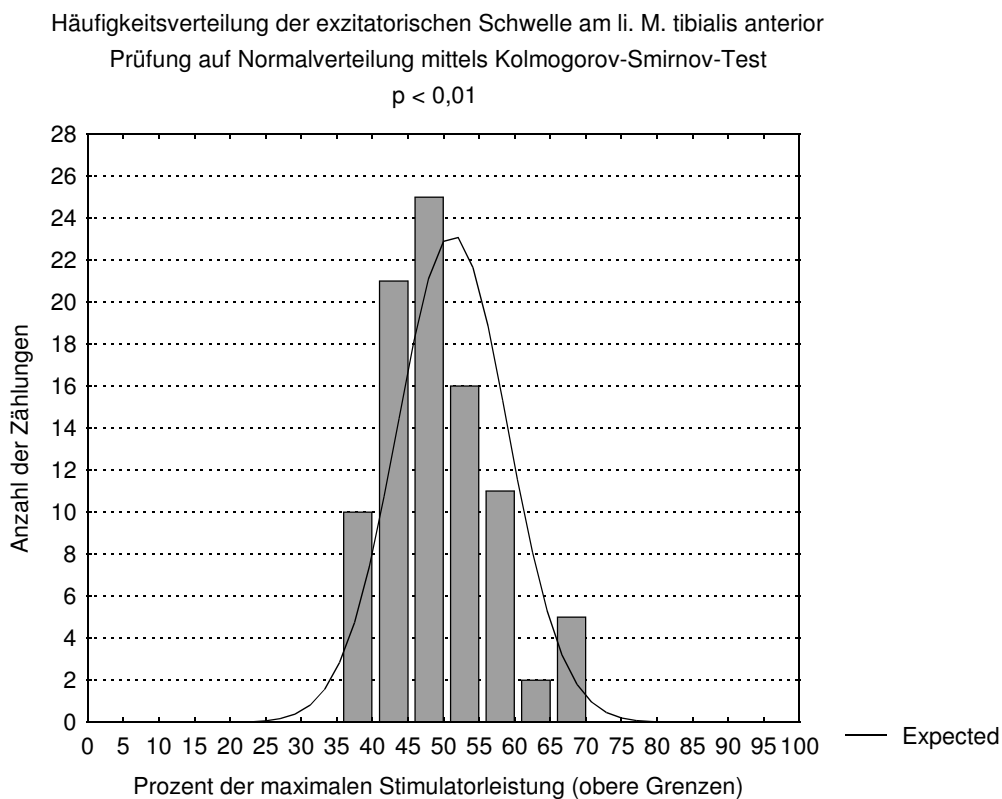


**Abb. 4 : Häufigkeitsverteilung der zentralen Leitungszeit des li. M. tibialis anterior. Die Darstellung zeigt die Meßwerte beider Gruppen. Es liegt eine Normalverteilung vor.**

### 4.3 Prüfung auf Normalverteilung

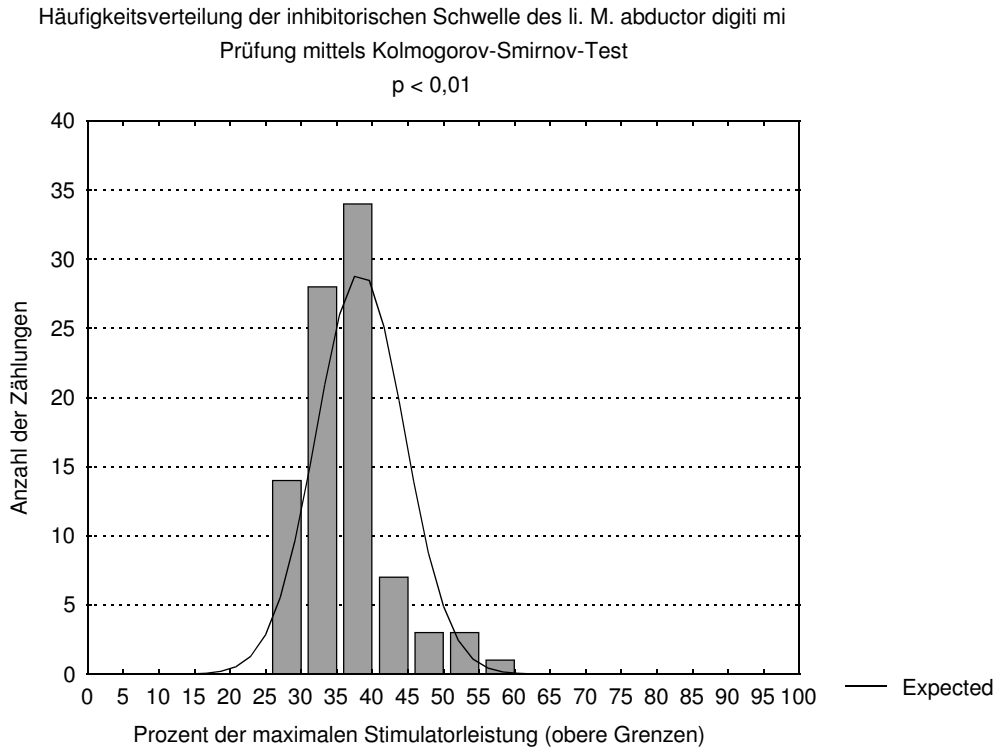


**Abb. 5 : Häufigkeitsverteilung der exzitatorischen Schwelle des li. M. abductor digiti minimi. Die Darstellung zeigt die Meßwerte beider Gruppen. Es liegt keine Normalverteilung vor.**

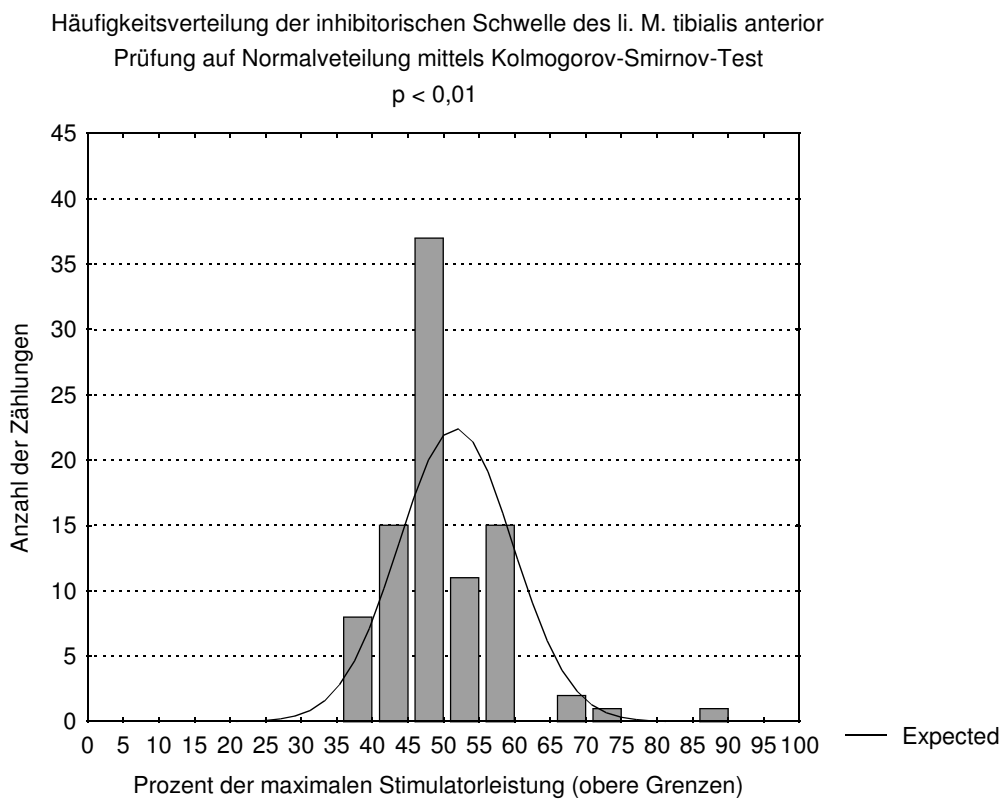


**Abb. 6 : Häufigkeitsverteilung der exzitatorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior. Die Darstellung zeigt die Meßwerte beider Gruppen. Es liegt keine Normalverteilung vor.**

### 4.3 Prüfung auf Normalverteilung



**Abb. 7 :** Häufigkeitsverteilung der inhibitorischen Schwelle des li. M. abductor digiti minimi. Die Darstellung zeigt die Meßwerte beider Gruppen. Es liegt keine Normalverteilung vor.



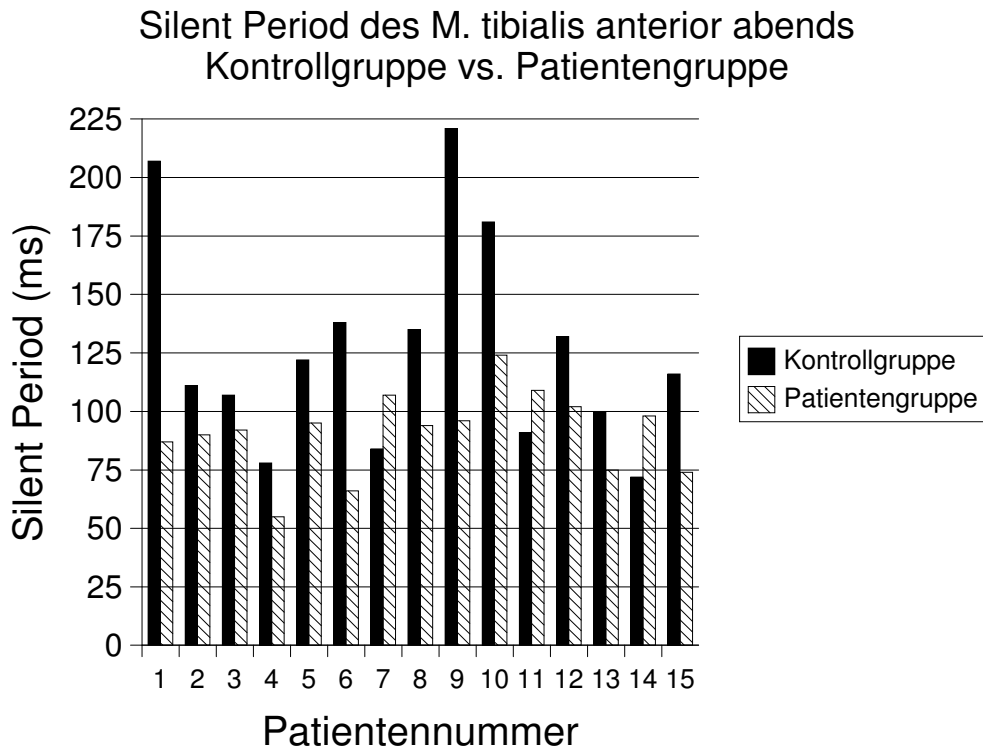
**Abb. 8 :** Häufigkeitsverteilung der inhibitorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior. Die Darstellung zeigt die Meßwerte beider Gruppen. Es liegt keine Normalverteilung vor.

#### 4.4 Silent Period

#### 4.4 SILENT PERIOD

#### 4.4.1 M. tibialis anterior

#### 4.4.1.1 INTERINDIVIDUELLE VERGLEICHE



**Abb. 9 : Darstellung der SP des li. M. tibialis anterior abends.**

Vergleicht man die Werte des Abends im Diagramm, so zeigt sich tendenziell eine Verkürzung der SP in der Patientengruppe (siehe Abb. 9). In der statistischen Auswertung findet sich eine Verkürzung der SP der Patientengruppe mit einer Dauer von  $90,9 \pm 17,7$  im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit  $126,3 \pm 45,1$  ms. Diese Differenz von im Durchschnitt 35,4 ms ist statistisch signifikant ( $p = 0,013$ ) (siehe Tab. 10, Abb. 10, Meßwerte siehe S. 105, S. 107).

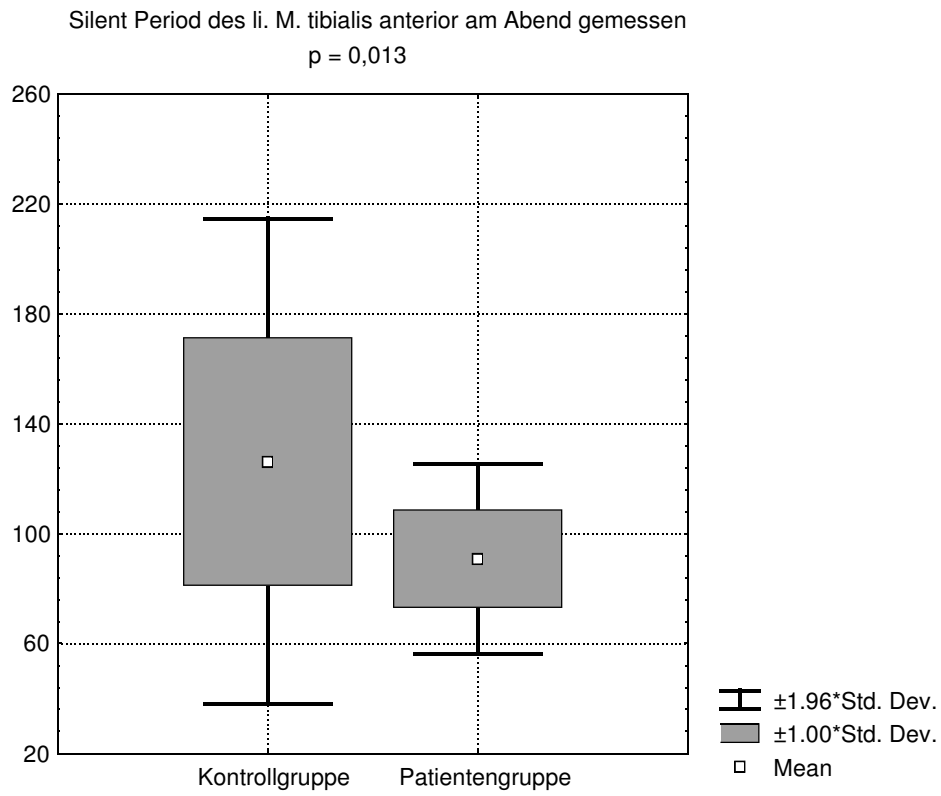
SP-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
KGA	72	221	15	$126,3 \pm 45,1$	
VTA	55	124	15	$90,9 \pm 17,7$	0,013

**Tab. 10 : Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior abends, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. Kontrollgruppe. (TA = M. tibialis anterior; KGA = Kontrollgruppe abends; VTA = vor Therapie abends)**

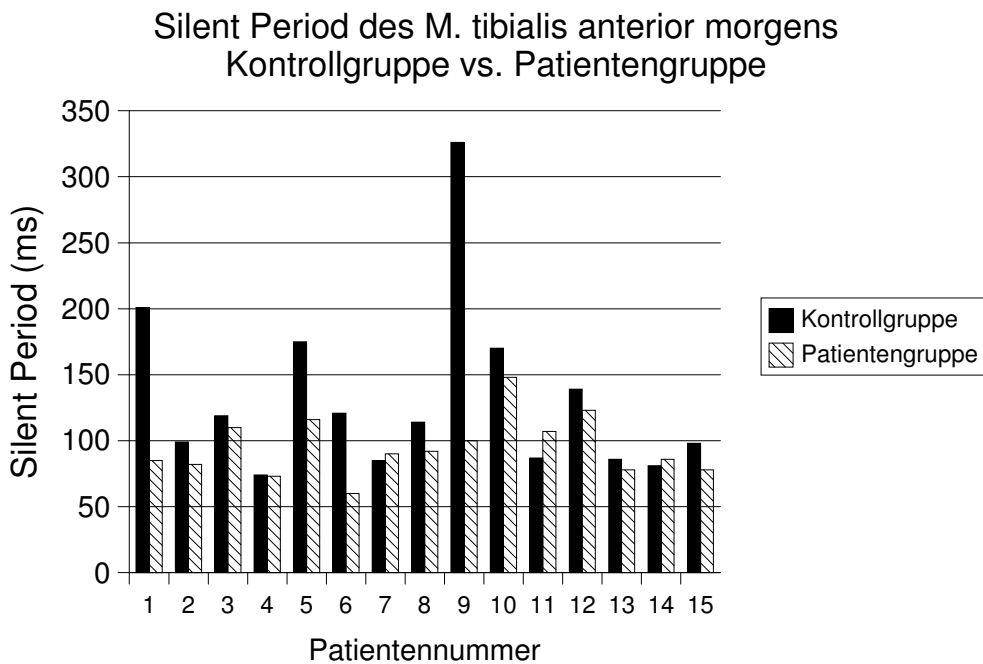


## 4.4 Silent Period

---



**Abb. 10 :** Vergleich der SP am M. tibialis anterior abends gemessen; Kontrollgruppe vs. Patienten.



**Abb. 11 : Darstellung der SP des li. M. tibialis anterior morgens. Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.**

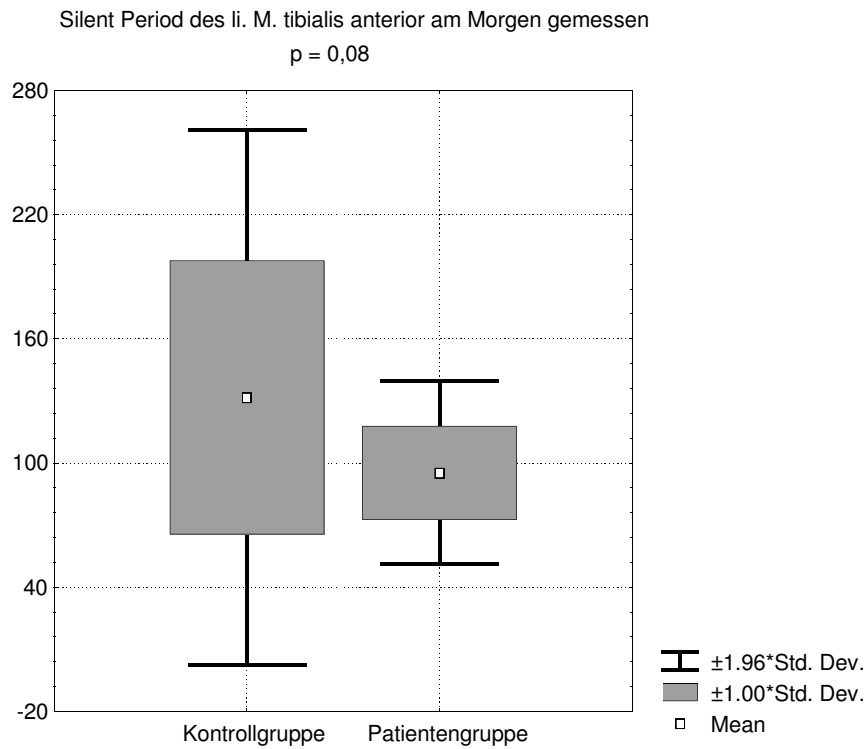
Bei Betrachtung des Diagramms der SP des linken M. tibialis anterior am Morgen (siehe Abb. 11) zeigt sich in der Patientengruppe eine Tendenz zu einer niedrigeren SP. Die Messung ergab für die Kontrollgruppe eine Länge von  $95,2 \pm 22,5$  ms im Gegensatz zur SP der Kontrollgruppe von  $131,7 \pm 66,0$  (Abb. 12). Diese Differenz von 36,5 ms ist mit einem p-Wert von 0,08 statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 11, Meßwerte siehe S. 104, S. 106).

SP-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
KGM	74	326	15	$131,7 \pm 66,0$	
VTM	60	148	15	$95,2 \pm 22,5$	0,08

**Tab. 11 : Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior morgens, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. Kontrollgruppe. (TA = M. tibialis anterior; KGM = Kontrollgruppe morgens; KGA = Kontrollgruppe abends)**

## 4.4 Silent Period

---



**Abb. 12 : Box & Whisker Plot : Vergleich der SP am M. tibialis anterior morgens gemessen; Kontrollgruppe vs. Patienten. Die Box stellt den Bereich der einfachen Standardabweichung dar, die Whisker den Bereich der 2-fachen Standardabweichung.**

## 4.4 Silent Period

### 4.4.1.2 VERGLEICH DER ABENDS/MORGENS QUOTIENTEN

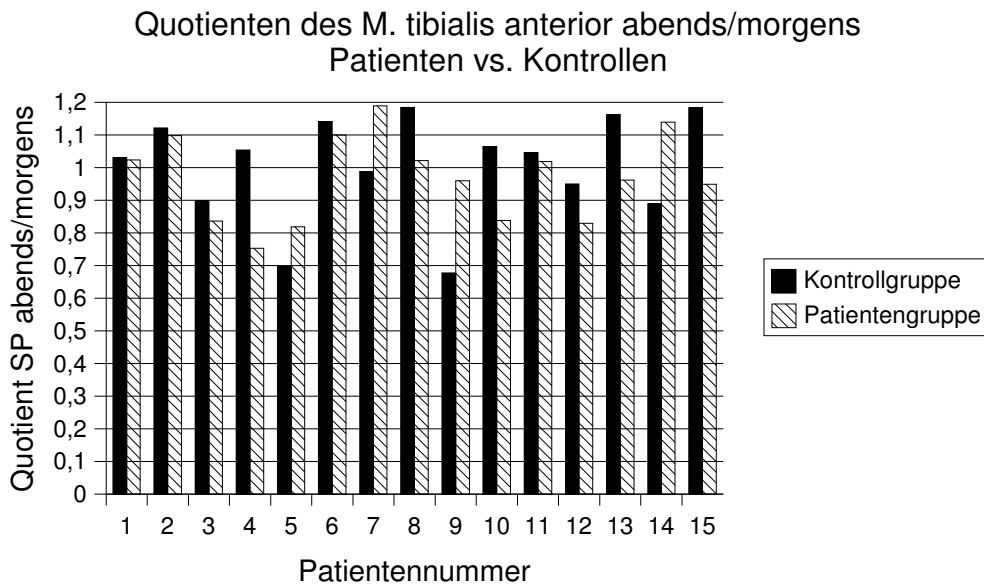


Abb. 13 : Vergleich der Quotienten abends/morgens des M. tibialis anterior Patientengruppe (vor Therapie) vs. Kontrollen.

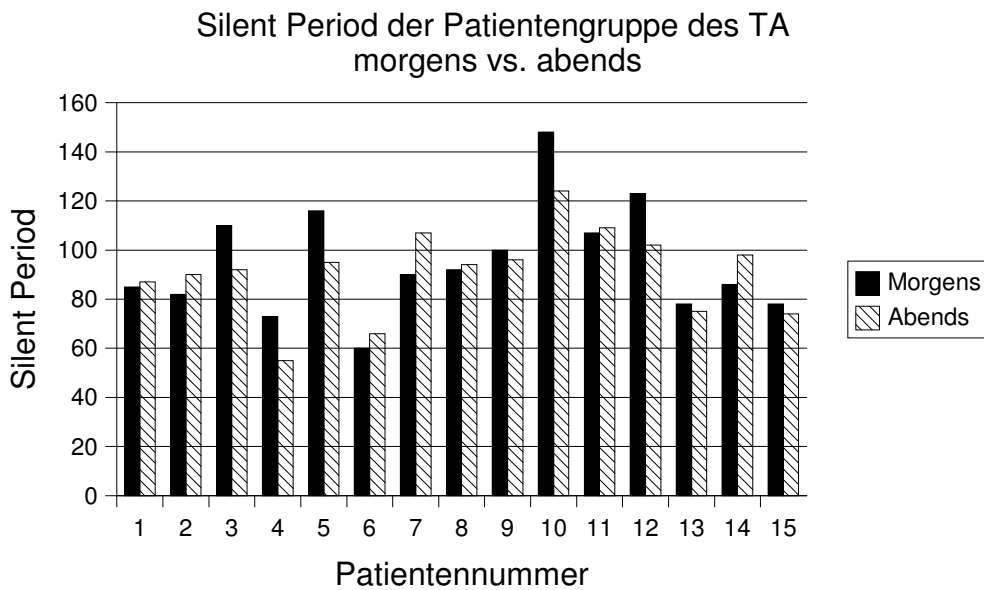
Wenn man sich die Quotienten abends/morgens der SP des M. tibialis anterior anschaut, so findet man keine Korrelation zum Meßzeitpunkt. Der Quotient abends/morgens betrug in der Patientengruppe im Durchschnitt 0,97 ms, in der Kontrollgruppe 1,01 ms. Der p-Wert von 0,31 ist nicht signifikant (siehe Abb. 13, Tab. 12, S. 109).

SP-TA A/M	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
Patienten	0,76	1,19	15	0,97 $\pm$ 0,13	
Kontrollen	0,68	1,19	15	1,01 $\pm$ 0,16	0,31

Tab. 12 : Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior, Quotienten abends/morgens , Vergleich Patienten ohne Therapie vs. Kontrollgruppe. (TA = M. tibialis anterior)

## 4.4 Silent Period

### 4.4.1.3 INTRAINDIVIDUELLE VERGLEICHE



**Abb. 14** Darstellung der SP des li. M. tibialis anterior der Patientengruppe abends vs. morgens

Im Vergleich der Meßwerte des TA der Patientengruppe morgens vs. abends zeigt sich kein deutlicher Unterschied. Morgens liegt die SP bei  $95,2 \pm 22,5$  ms, abends fällt sie auf  $90,9 \pm 17,7$  ms. Die Differenz ist statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 13, Abb. 14, Meßwerte siehe S. 106, S. 107).

SP-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
VTM	60	148	15	$95,2 \pm 22,5$	
VTA	55	124	15	$90,9 \pm 17,7$	0,26

**Tab. 13** : Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior der Patientengruppe, Vergleich morgens vs. abends. (TA = M. tibialis anterior; VTM = vor Therapie morgens; VTA = vor Therapie abends)

Silent Period des M. tibialis anterior der Patienten abends  
vor vs. nach Therapie

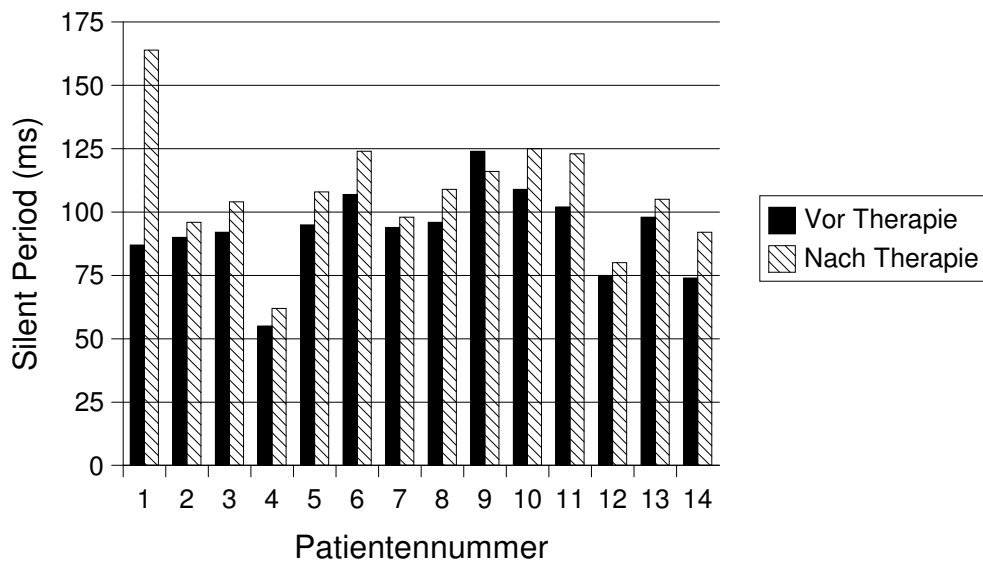


Abb. 15 : Darstellung der SP des li. M. tibialis anterior der Patientengruppe abends.

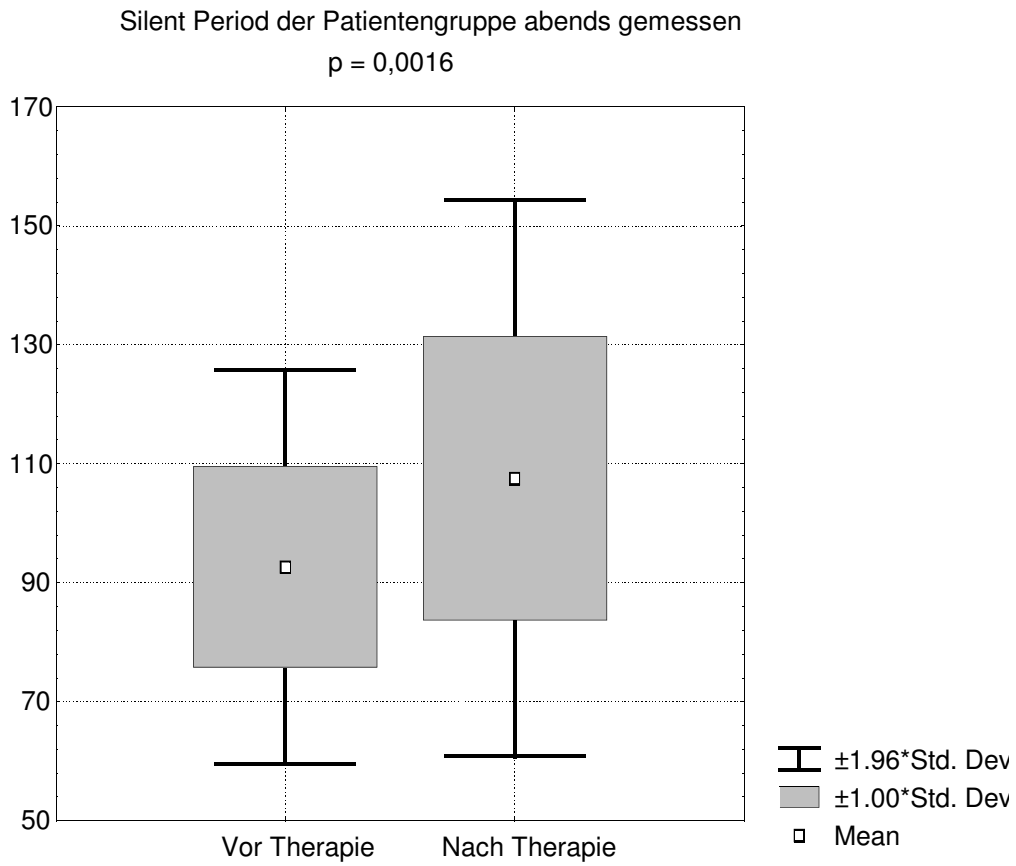
Am Abend nach Medikamentengabe differieren die Werte deutlicher (siehe Abb. 15). Es findet sich eine Verlängerung der SP von  $92,71 \pm 16,89$  ms vor Therapie auf  $107,57 \pm 23,85$  ms unter L-DOPA Therapie. Die Differenz ist mit einem p-Wert von 0,0016 hochsignifikant (siehe Tab. 14, Meßwerte siehe S. 107, S. 109).

SP-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
VTA	55	124	14	$92,71 \pm 16,89$	
NTA	62	164	14	$107,57 \pm 23,85$	0,0016

Tab. 14 : Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior abends, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. unter Therapie. (TA = M. tibialis anterior; VTA = vor Therapie abends; NTA = nach Therapie abends)

#### 4.4 Silent Period

---



**Abb. 16 : Vergleich der SP der Patientengruppe am M. tibialis anterior abends gemessen; vor Therapie vs. nach Therapie.**

Silent Period des M. tibialis anterior der Patienten morgens vor Therapie vs. nach Therapie

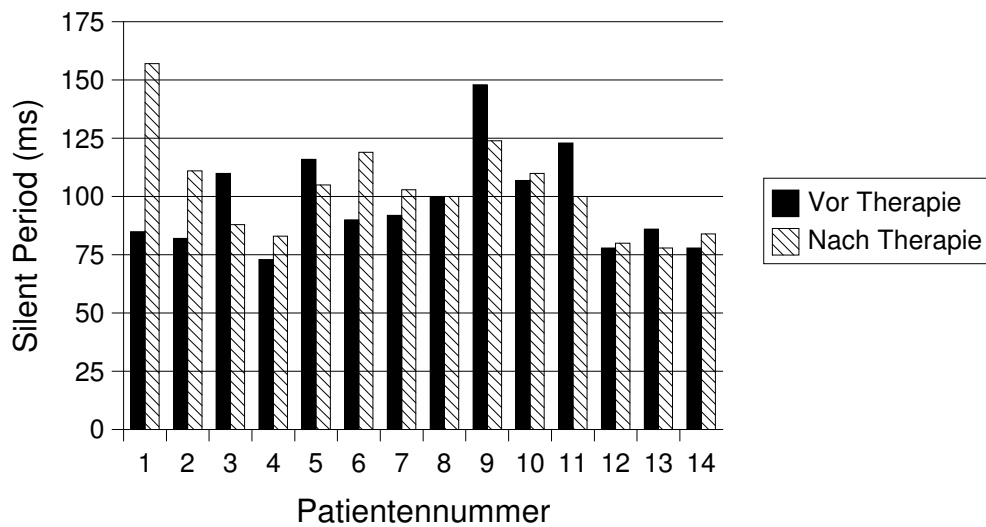


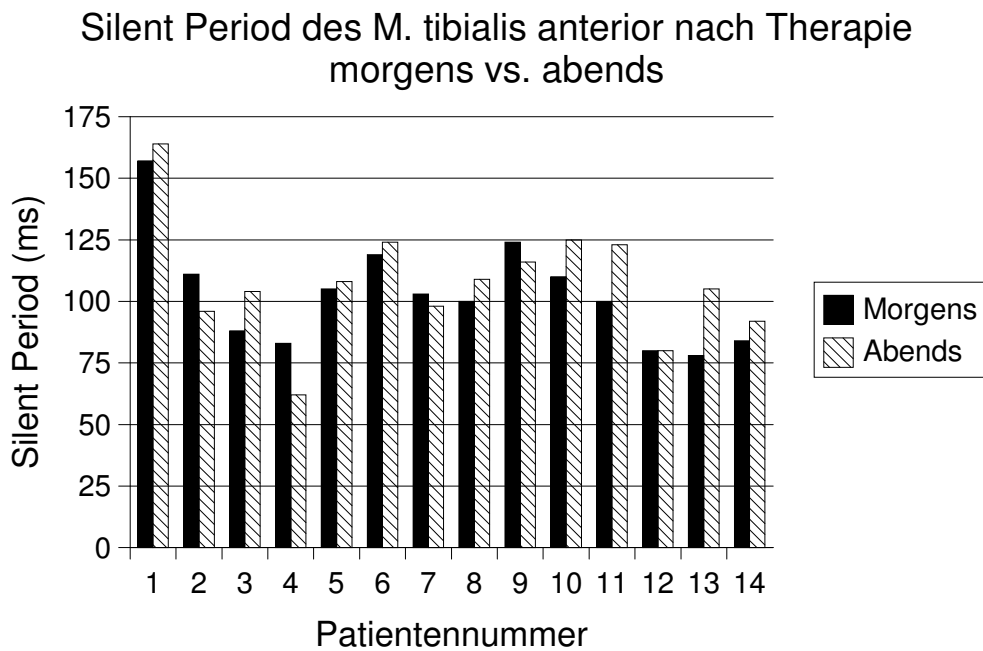
Abb. 17 : Darstellung der SP des li. M. tibialis anterior der Patientengruppe morgens.

Vergleicht man die vor Therapie am Morgen gemessenen Werte mit denen nach Therapie, so zeigt sich eine Verlängerung der SP von  $95,2 \pm 22,5$  ms auf  $103,00 \pm 42,59$  ms zugunsten der Messung nach Therapie. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,6 nicht signifikant (siehe Tab. 15, Abb. 17, Meßwerte siehe S. 106, S. 108).

SP-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
VTM	73	148	14	$97,71 \pm 21,07$	
NTM	78	157	14	$103,00 \pm 42,59$	0,6

Tab. 15 : Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior morgens, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. unter Therapie. (TA = M. tibialis anterior; VTM = vor Therapie morgens; NTM = nach Therapie morgens)





**Abb. 18 :** Darstellung der SP des li. M. tibialis anterior der Patientengruppe nach Therapie.

Vergleicht man die Werte der Therapiemessungen morgens mit den am Abend gemessenen (siehe Abb. 18), so zeigt sich nur ein geringer Unterschied. Am Abend ist die SP mit  $107,57 \pm 23,85$  ms im Gegensatz zu  $103,00 \pm 21,28$  nur ein wenig länger. Bei einem p-Wert von 0,21 ist diese Verlängerung nicht signifikant (siehe Tab. 16, Meßwerte siehe S. 108, S. 109).

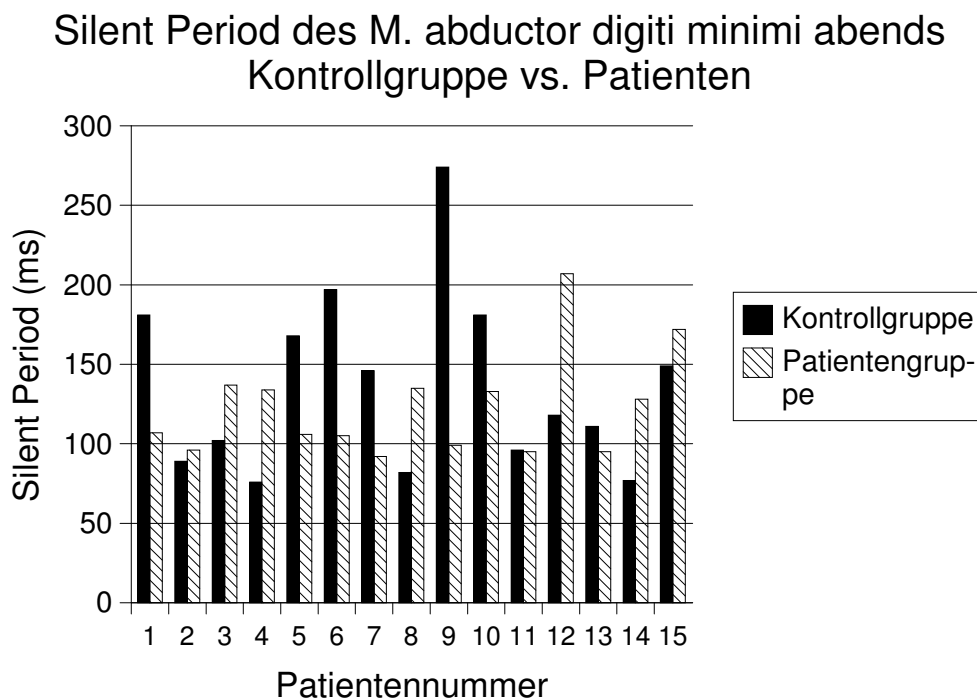
SP-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
NTM	78	157	14	$103,00 \pm 42,59$	
NTA	62	164	14	$107,57 \pm 23,85$	0,21

**Tab. 16 :** Silent Period, gemessen am M. tibialis anterior unter Therapie, Vergleich Patienten morgens vs. abends. (TA = M. tibialis anterior; NTM = nach Therapie morgens; NTA = nach Therapie abends)

#### 4.4 Silent Period

##### 4.4.2 M. abductor digiti minimi

##### 4.4.2.1 INTERINDIVIDUELLE VERGLEICHE



**Abb. 19 :** Darstellung der SP des li. M. abductor digiti minimi abends, Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.

Beim Vergleich der Werte der SP am Abend finden sich ähnliche Verhältnisse. Die Probanden der Kontrollgruppe erreichten eine Dauer von  $136,47 \pm 56,07$  ms , bei der Patientengruppe fand sich eine Dauer von  $122,7 \pm 32,45$  ms. Der p-Wert ist 0,75, somit ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (siehe Tab. 17, Abb. 19, Meßwerte siehe S. 104, S. 106).

SP-ADM	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
KGA	76	274	15	$136,47 \pm 56,07$	
VTA	92	207	15	$122,7 \pm 32,45$	0,75

**Tab. 17 :** Silent Period, gemessen am M. abductor digiti V abends, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. Kontrollgruppe. (ADM = M. abductor digiti minimi; KGA = Kontrollgruppe abends; VTA = vor Therapie abends)

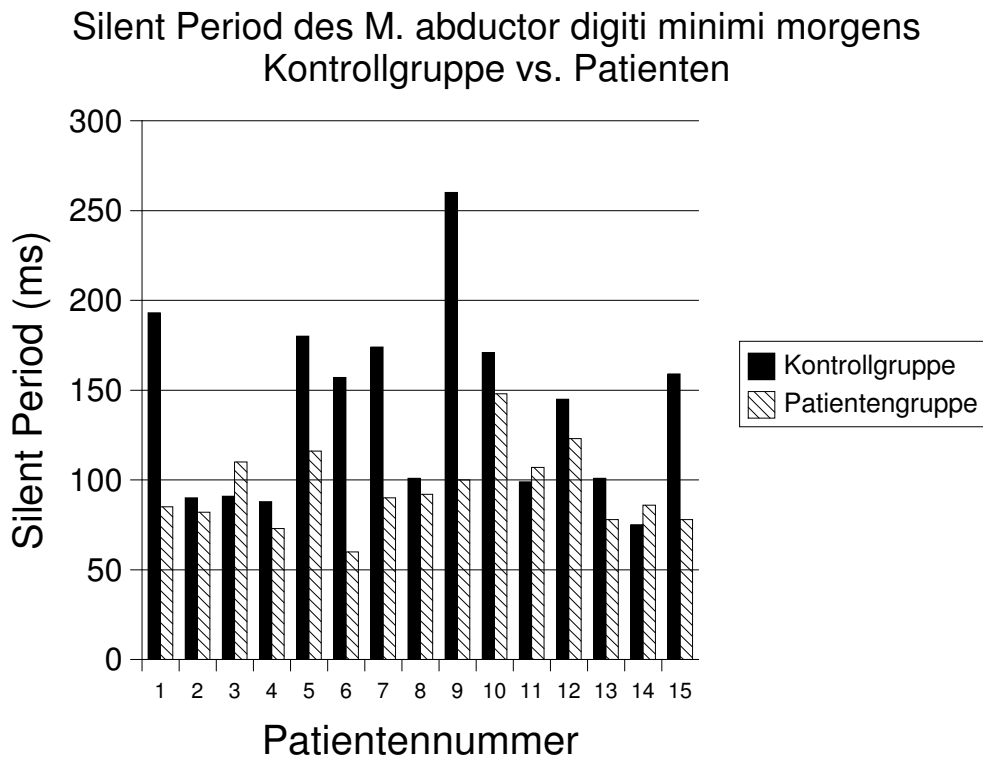


Abb. 20 : Darstellung der SP des li. M. abductor digiti minimi morgens, Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.

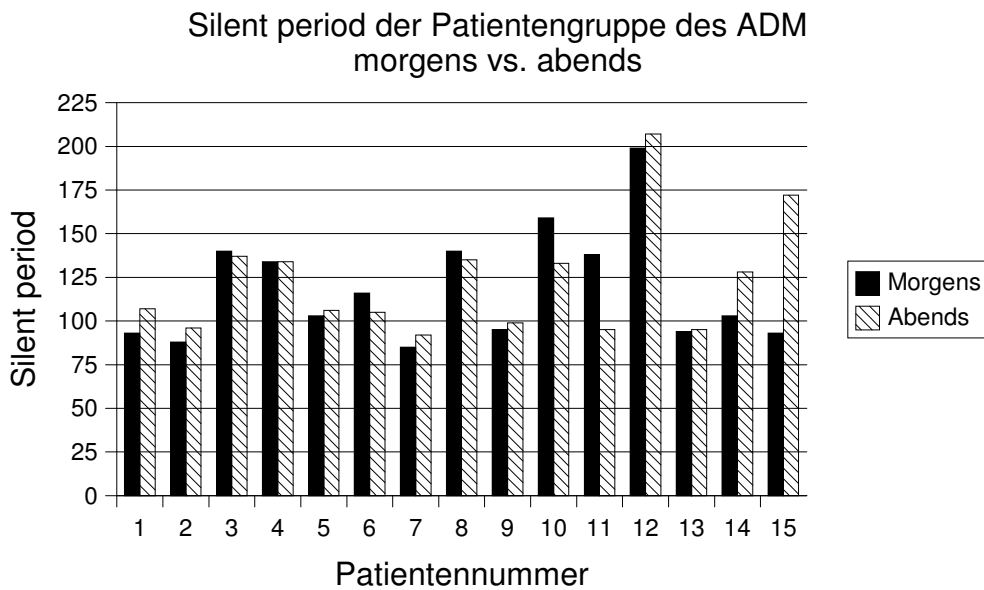
Bei der Morgenmessung findet sich im Vergleich der SP eine Dauer von  $138,9 \pm 52,2$  ms für die Kontrollgruppe vs.  $118,7 \pm 32,4$  ms bei der Patientengruppe. Die Differenz von 20,2 ms ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,38$ ) (siehe Tab. 18, Abb. 20, Meßwerte siehe S. 103, S. 105).

SP-ADM	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
KGM	75	260	15	$138,9 \pm 52,2$	
VTM	85	199	15	$118,7 \pm 32,4$	0,38

Tab. 18 : Silent Period, gemessen am M. abductor digiti V morgens, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. Kontrollgruppe. (ADM = M. abductor digiti minimi; KGM = Kontrollgruppe morgens; VTM = vor Therapie morgens)

## 4.4 Silent Period

### 4.4.2.2 INTRAINDIVIDUELLE VERGLEICHE



**Abb. 21** Darstellung der SP des li. M. abductor digiti minimi der Patientengruppe abends vs. morgens

Im Vergleich der Meßwerte des ADM der Patientengruppe morgens vs. abends zeigt sich kein deutlicher Unterschied. Morgens liegt die SP bei  $118,7 \pm 32,4$  ms, abends steigt sie auf  $122,7 \pm 32,45$  ms. Die Differenz ist statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 19, Abb. 21, Meßwerte siehe S. 105, S. 106).

SP-ADM	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
VTM	85	199	15	$118,7 \pm 32,4$	
VTA	92	207	15	$122,7 \pm 32,45$	0,49

**Tab. 19** : Silent Period, gemessen am M. abductor digiti minimi der Patientengruppe, Vergleich morgens vs. abends. (ADM = M. abductor digiti minimi; VTM = vor Therapie morgens; VTA = vor Therapie abends)

Silent Period des M. abductor digiti minimi abends  
vor Therapie vs. nach Therapie

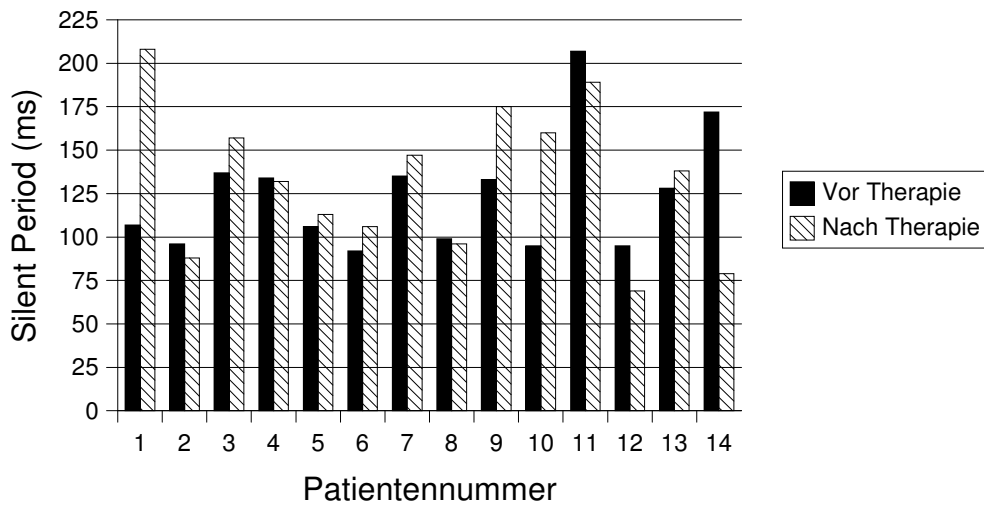
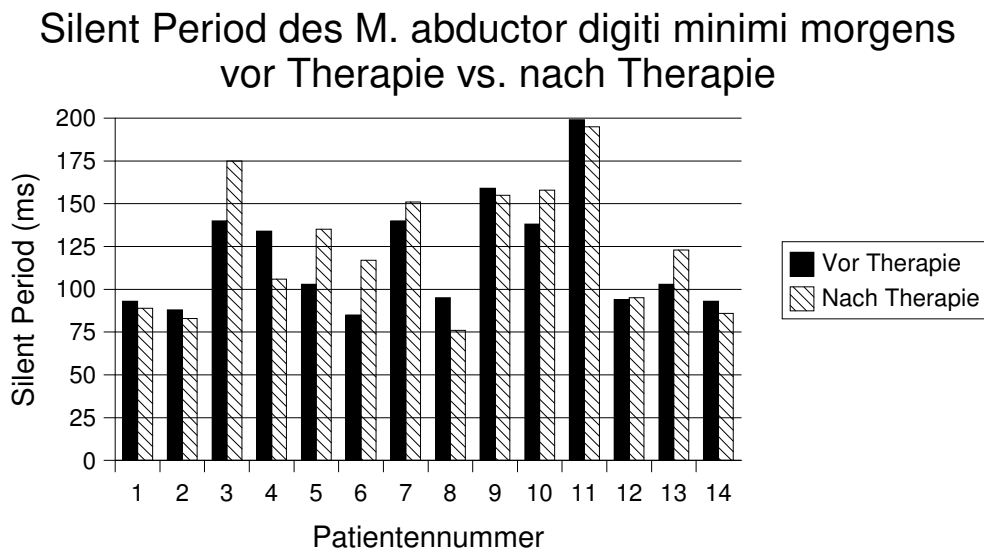


Abb. 22 : Darstellung der SP des li. M. abductor digiti minimi abends, vor Therapie vs. nach Therapie.

Auch im Vergleich der am Abend gemessenen Werte wird die SP nur geringfügig länger. Ohne Therapie ist sie  $124,00 \pm 33,29$  ms lang, nach Therapie  $132,64 \pm 42,59$  ms. Mit einem p-Wert von 0,39 ist der Unterschied nicht signifikant (siehe Tab. 20, Abb. 22, Meßwerte siehe S. 106, S. 108).

SP-ADM	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
VTA	92	207	14	$124,00 \pm 33,29$	
NTA	69	208	14	$132,64 \pm 42,59$	0,39

Tab. 20 : Silent Period, gemessen am M. abductor digiti V abends, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. unter Therapie. (ADM = M. abductor digiti minimi; VTA = vor Therapie abends; NTA = nach Therapie abends)

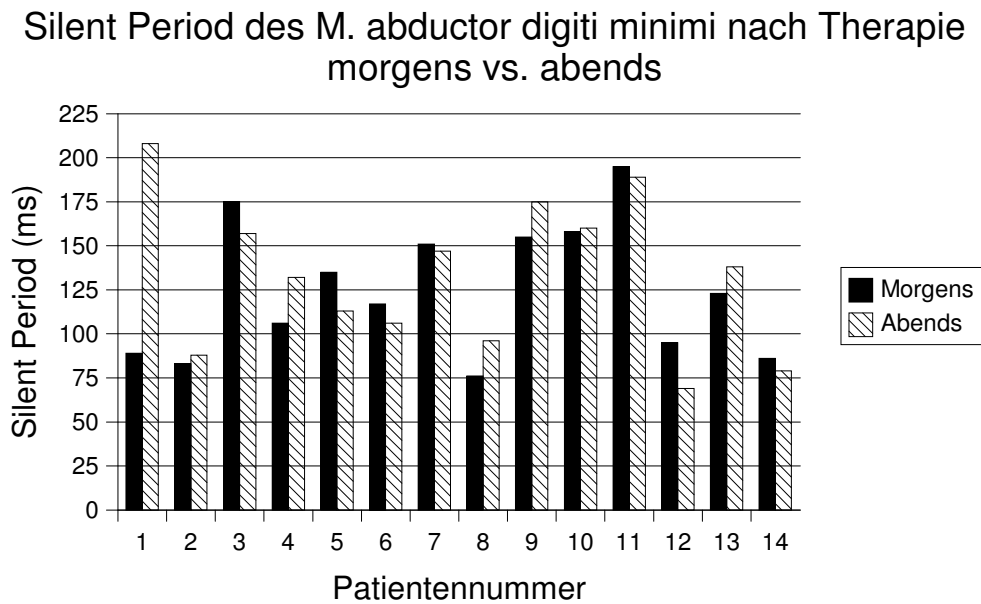


**Abb. 23 :** Darstellung der SP des li. M. abductor digiti minimi morgens, vor Therapie vs. nach Therapie.

Nach einer abendlichen L-DOPA-Therapie stiegen die Werte am Morgen im Vergleich zu den Messungen ohne Medikation nur gering an. Am Morgen ohne Therapie war die SP  $118,98 \pm 33,57$  ms lang, unter Therapie erfolgte ein Anstieg auf  $124,57 \pm 37,7$  ms. Der Anstieg war nicht signifikant (siehe Tab. 21, Abb. 23, Meßwerte siehe S. 105, S. 107).

SP-ADM	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
VTM	85	199	14	$118,86 \pm 33,57$	
NTM	76	195	14	$124,57 \pm 37,7$	0,42

**Tab. 21 :** Silent Period, gemessen am M. abductor digiti V morgens, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. unter Therapie. (ADM = M. abductor digiti minimi; VTM = vor Therapie morgens; NTM = nach Therapie morgens)



**Abb. 24 :** Darstellung der SP des li. M. abductor digiti minimi nach Therapie, morgens vs. abends.

In der Patientengruppe erfolgt am Abend im Vergleich zum Morgen durch die Medikamentengabe nur eine geringe und nicht signifikante ( $p = 0,8$ ) Verlängerung der SP von morgens  $124,57 \pm 37,7$  ms auf  $132,64 \pm 42,59$  ms abends (siehe Tab. 22, Abb. 24, Meßwerte siehe S. 107, S. 108).

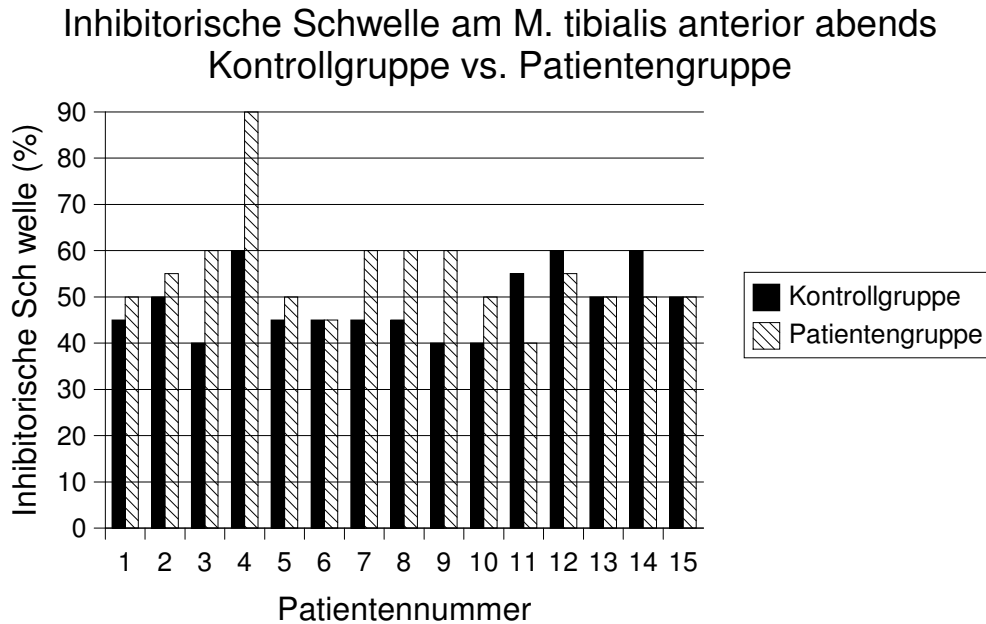
SP-ADM	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
NTM	76	195	14	$124,57 \pm 37,7$	
NTA	69	208	14	$132,64 \pm 42,59$	0,8

**Tab. 22 :** Silent Period, gemessen am M. abductor digiti V unter Therapie, Vergleich Patienten morgens vs. abends. (ADM = M. abductor digiti minimi; NTM= nach Therapie morgens; NTA = nach Therapie abends)

## 4.5 Inhibitorische Schwelle

### 4.5 INHIBITORISCHE SCHWELLE

#### 4.5.1 M. tibialis anterior



**Abb. 25 : Darstellung der inhibitorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior abends, Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.**

Die gemessenen Werte zeigen am Abend einen gering höheren Unterschied von  $48,7 \pm 7,2\%$  bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur Patientengruppe mit  $55,0 \pm 11,3\%$ . Er ist mit einem p-Wert von 0,06 nicht signifikant (siehe Tab. 23, Abb. 25, Abb. 26, Meßwerte siehe S. 105, S. 107).

SI-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
KGA	40	60	15	$48,7 \pm 7,2$	
VTA	40	90	15	$55,0 \pm 11,3$	0,06

**Tab. 23 : Inhibitorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior abends, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. Kontrollgruppe. (TA = M. tibialis anterior; KGA = Kontrollgruppe abends; VTA = vor Therapie abends)**



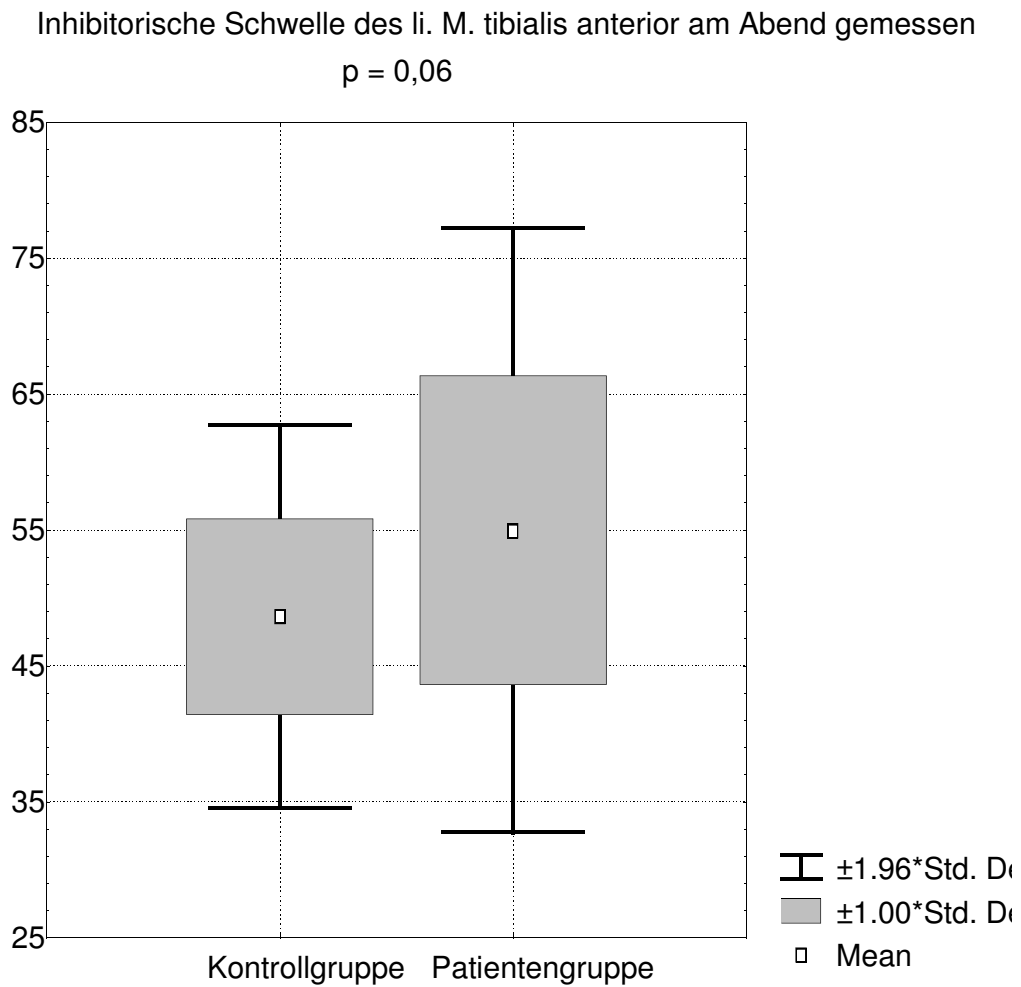
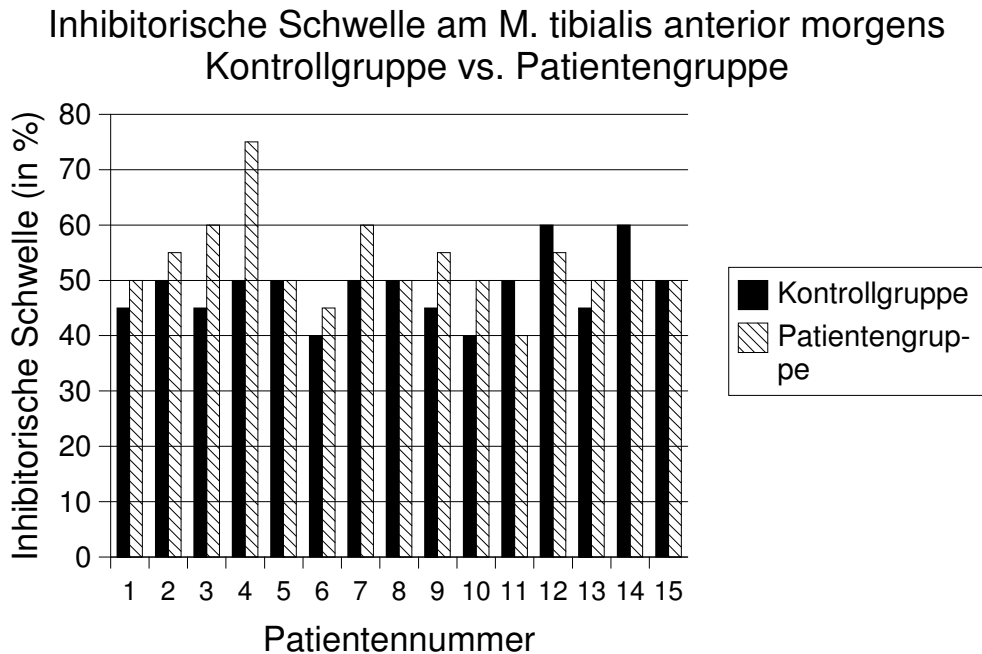


Abb. 26 : Vergleich der SI der Patientengruppe am M. tibialis anterior abends gemessen; Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.



**Abb. 27 :** Darstellung der inhibitorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior morgens, Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.

Die Höhe der inhibitorischen Schwelle am Morgen beträgt im Durchschnitt in der Kontrollgruppe  $48,7 \pm 5,8 \%$  und in der Gruppe der RLS-Patienten  $53,0 \pm 8,0 \%$ . Das entspricht einer Differenz von im Schnitt  $4,3\%$ , die nicht signifikant ist ( $p = 0,07$ , siehe Tab. 24, Abb. 27, Abb. 28, Meßwerte siehe S. 104, S. 106).

SI-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (%)	p
KGM	40	60	15	$48,7 \pm 5,8$	
VTM	40	75	15	$53,0 \pm 8,0$	0,07

**Tab. 24 :** Inhibitorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior morgens, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. Kontrollgruppe. (TA = M. tibialis anterior; KGM = Kontrollgruppe morgens; VTM = vor Therapie morgens)

#### 4.5 Inhibitorische Schwelle

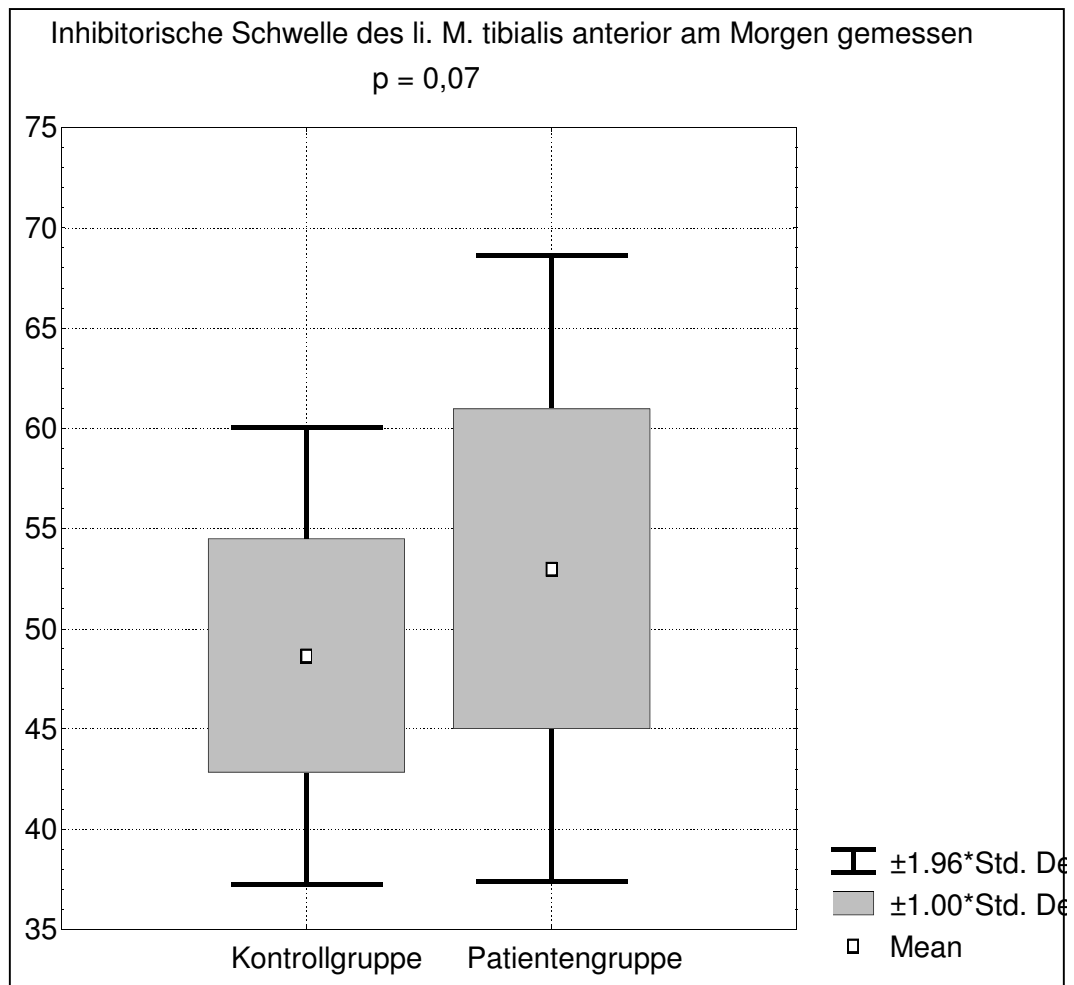
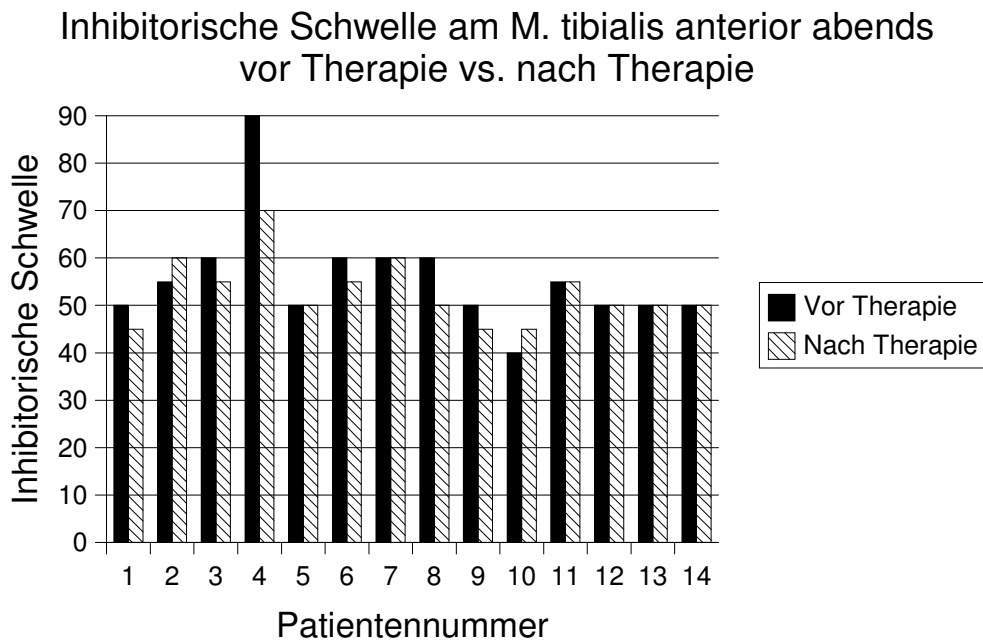


Abb. 28 : Vergleich der SI am M. tibialis anterior morgens gemessen; Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.

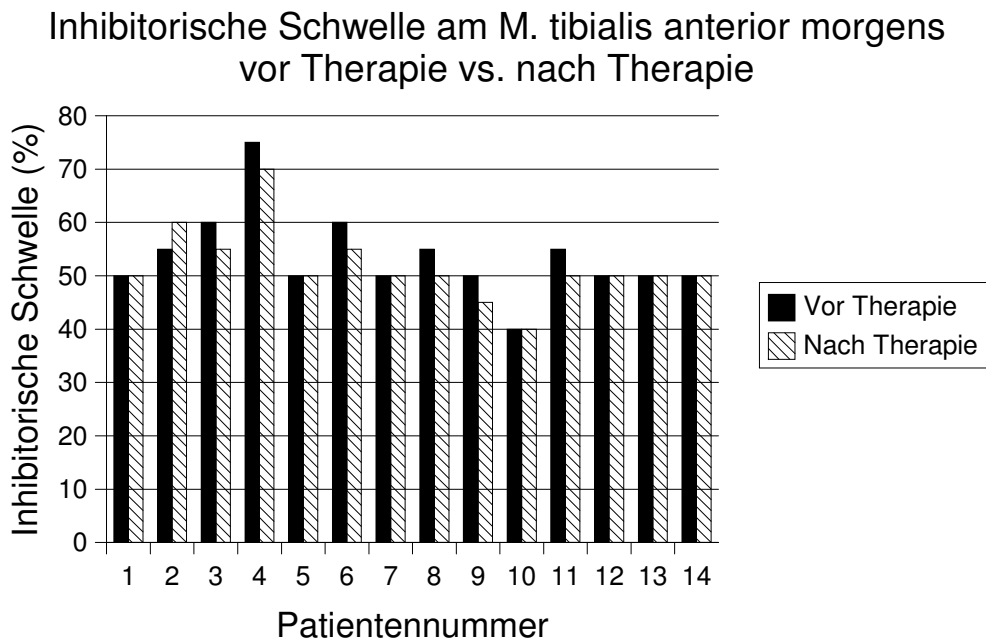


**Abb. 29 :** Darstellung der inhibitorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior der Patientengruppe abends, vor Therapie vs. nach Therapie.

Auch bei den am Abend erhaltenen Werte bleibt dieser Trend bestehen. Ohne Therapie lagen die inhibitorischen Schwellen bei  $55,71 \pm 11,41 \%$  im Gegensatz zu  $52,86 \pm 6,99 \%$  mit Therapie ( $p = 0,18$ ). Auch hier besteht keine statistische Signifikanz (siehe Tab. 25, Abb. 29, Meßwerte siehe S. 107, S.109).

SI-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (%)	p
VTA	40	90	14	$55,71 \pm 11,41$	
NTA	45	70	14	$52,86 \pm 6,99$	0,18

**Tab. 25 :** Inhibitorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior abends, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. unter Therapie. (TA = M. tibialis anterior; VTA = vor Therapie abends; NTA = nach Therapie abends)



**Abb. 30 : Darstellung der inhibitorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior der Patientengruppe morgens, vor Therapie vs. nach Therapie.**

Einen geringen, nicht signifikanten ( $p = 0,13$ ) Einfluß hat die L-DOPA Medikation auf die Höhe der inhibitorischen Schwelle. In den Morgenmessungen sind die Schwellen unter Therapie mit  $51,59 \pm 6,96 \%$  gering niedriger als ohne Therapie ( $53,57 \pm 7,95 \%$ ) (siehe Tab. 26, Abb. 30, Meßwerte siehe S. 106, S. 108).

SI-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (%)	p
VTM	40	75	14	$53,57 \pm 7,95$	
NTM	40	70	14	$51,79 \pm 6,96$	0,13

**Tab. 26 : Inhibitorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior morgens, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. unter Therapie. (TA = M. tibialis anterior; VTM = vor Therapie morgens; NTM = nach Therapie morgens)**

Inhibitorische Schwelle am M. tibialis anterior nach Therapie morgens vs. abends

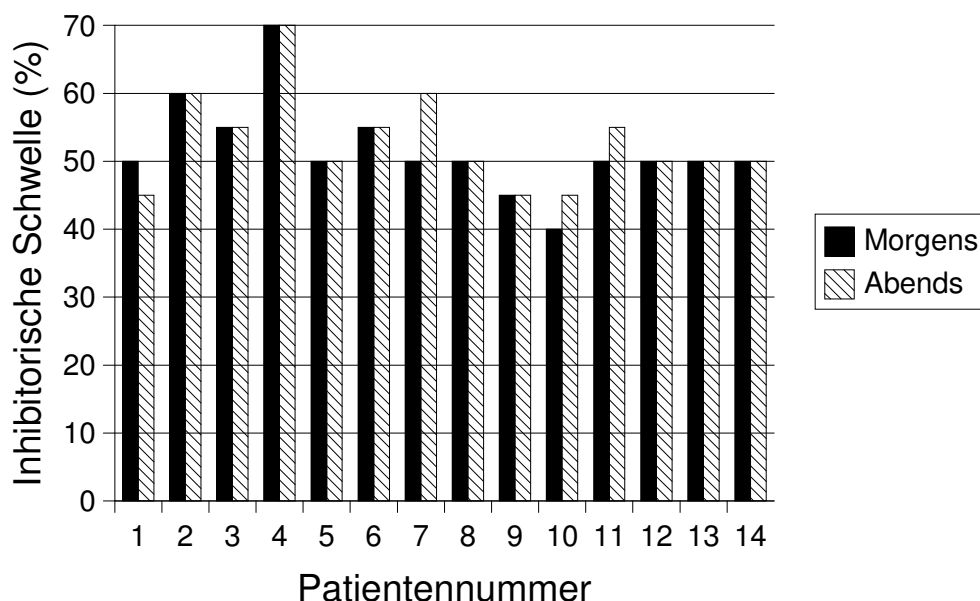


Abb. 31 : Darstellung der inhibitorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior der Patientengruppe nach Therapie, morgens vs. abends.

Der Abstand der Messungen von der Medikamentengabe hat nur einen sehr geringen Einfluß auf die Höhe der inhibitorischen Schwelle. Am Abend, also ungefähr 90 Minuten nach Medikamentengabe, liegt sie bei  $52,86 \pm 6,99$  %. Nach 12 bis 14 Stunden liegt sie mit  $51,79 \pm 6,96$  ( $p= 0,27$ ) ein wenig niedriger (siehe Tab. 27, Abb. 31, Meßwerte siehe S. 108, S. 109).

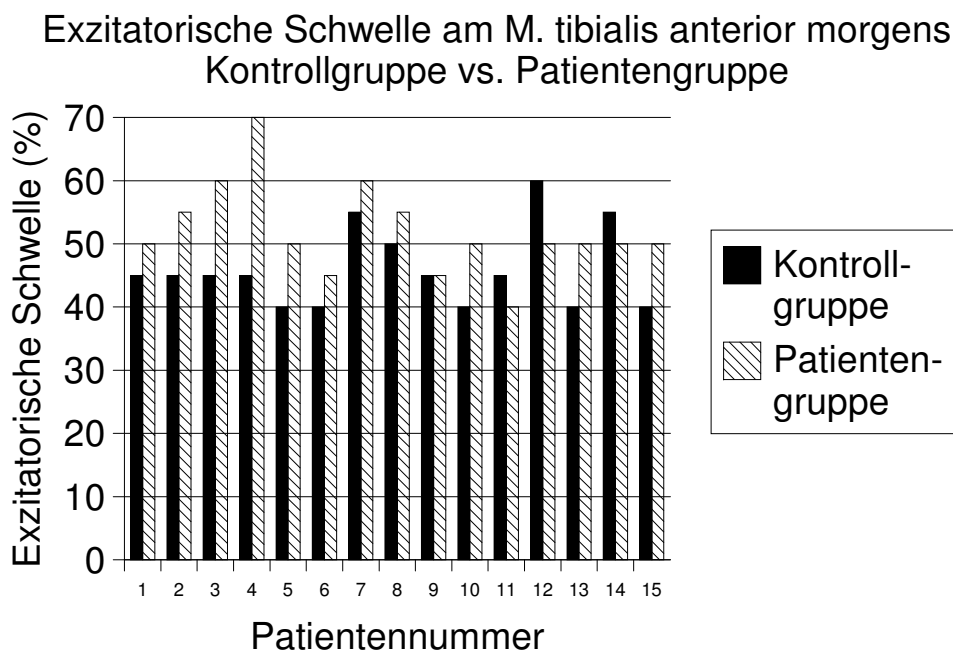
SI-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (%s)	p
NTM	40	70	14	$51,79 \pm 6,96$	
NTA	45	70	14	$52,86 \pm 6,99$	0,27

Tab. 27 : Inhibitorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior unter Therapie, Vergleich Patienten morgens vs. abends. (TA = M. tibialis anterior; NTM = nach Therapie morgens; NTA = nach Therapie abends)

## 4.6 Exzitatorische Schwelle

### 4.6 EXZITATORISCHE SCHWELLE

#### 4.6.1 M. tibialis anterior



**Abb. 32 : Darstellung der exzitatorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior morgens Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.**

Die Höhe der exzitatorischen Schwelle am Morgen gemessen beträgt in der Kontrollgruppe  $46,0 \pm 6,3\%$  und in der Patientengruppe  $52,0 \pm 7,3\%$ . Die Differenz von  $6,0\%$  ergibt einen p-Wert von  $p=0,02$  und ist (bei multipler Testung trotz eines p-Wertes  $< 0,05$ ) statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 28, Abb. 32, Abb. 33, Meßwerte siehe S. 104, S. 106).

SE-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
KGM	40	60	15	$46,0 \pm 6,3$	
VTM	40	70	15	$52,0 \pm 7,3$	0,02

**Tab. 28 : Exzitatorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior morgens, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. Kontrollgruppe. (TA = M. tibialis anterior; KGM = Kontrollgruppe morgens; VTM = vor Therapie morgens)**

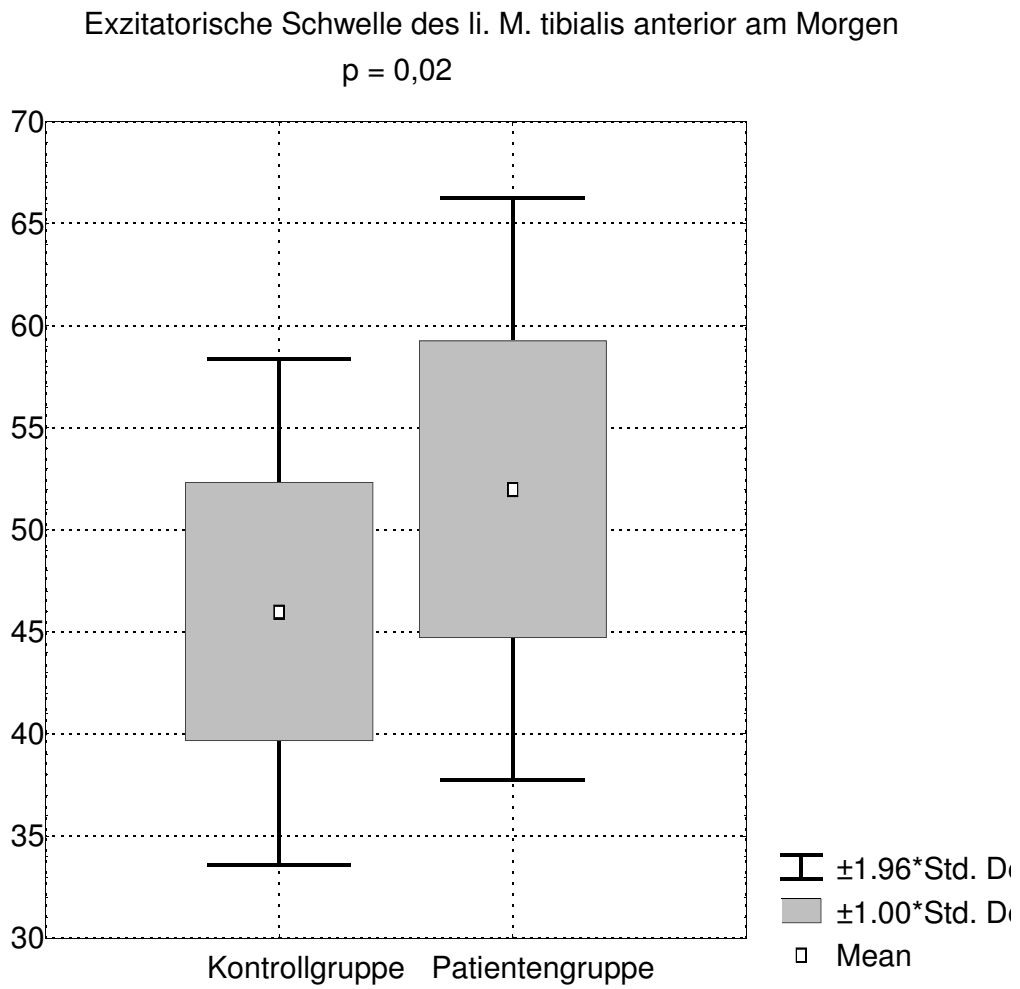


Abb. 33t : Vergleich der SE am M. tibialis anterior morgens gemessen; Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.



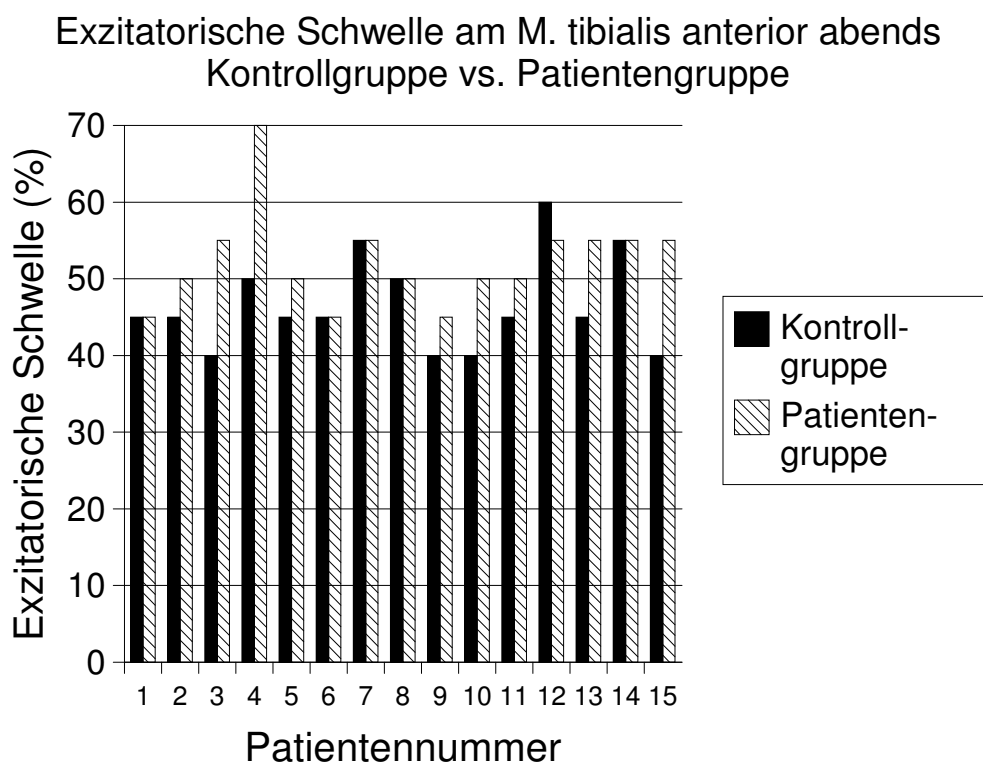


Abb. 34 : Darstellung der exzitatorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior abends Kontrollgruppe vs. Patientengruppe.

In der Untersuchung am Abend finden sich für die exzitatorische Schwelle ähnliche Verhältnisse. Sie ergibt eine Höhe von  $46,7 \pm 6,2\%$  in der Kontrollgruppe und  $52,3 \pm 6,2\%$  in der Patientengruppe. Die Differenz von  $5,6\%$  im Durchschnitt ist (bei multipler Testung trotz eines p-Wertes  $< 0,05$ ) statistisch nicht signifikant ( $p = 0,01$ ) (siehe Tab. 29, Abb. 34, Abb. 35, Meßwerte siehe S. 105, S. 107).

SE-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
KGA	40	60	15	$46,7 \pm 6,2$	
VTA	45	70	15	$52,3 \pm 6,2$	0,01

Tab. 29 : Exzitatorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior abends, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. Kontrollgruppe. (TA = M. tibialis anterior; KGA = Kontrollgruppe abends; VTA = vor Therapie abends)

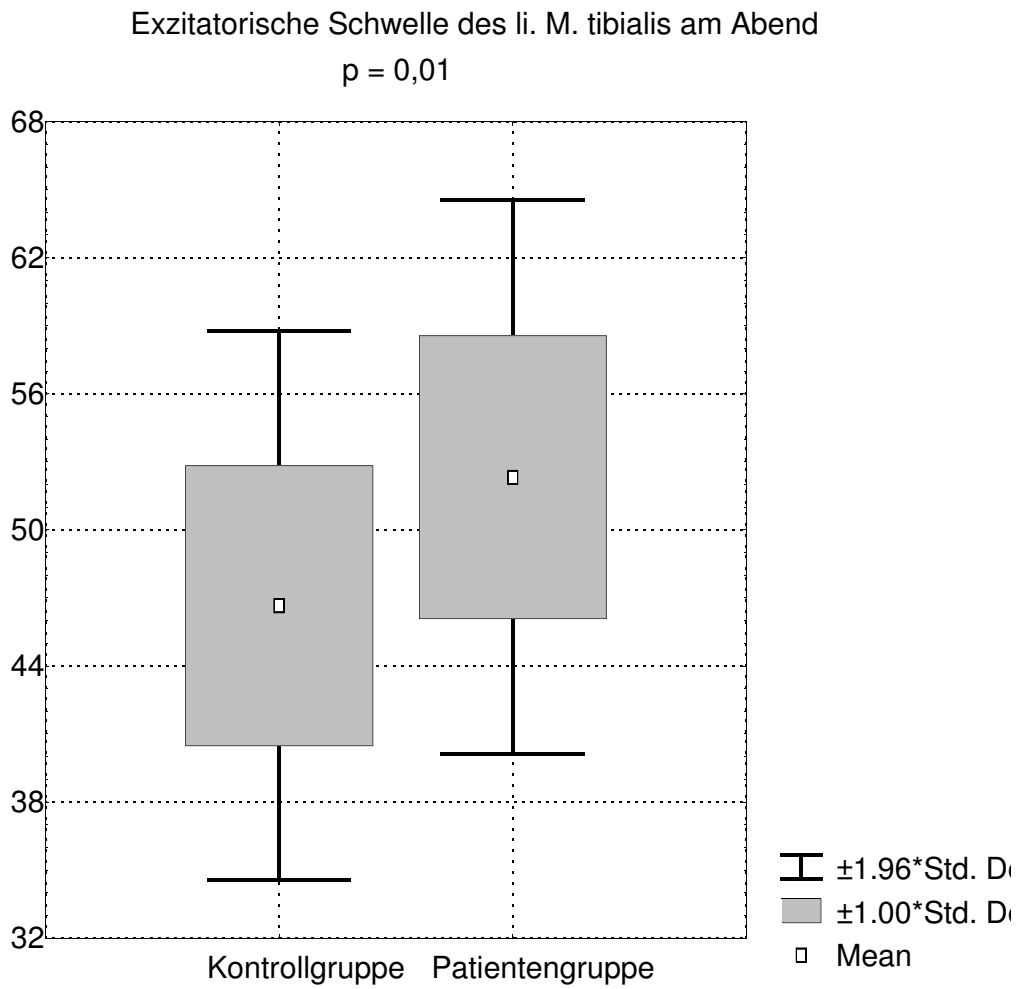
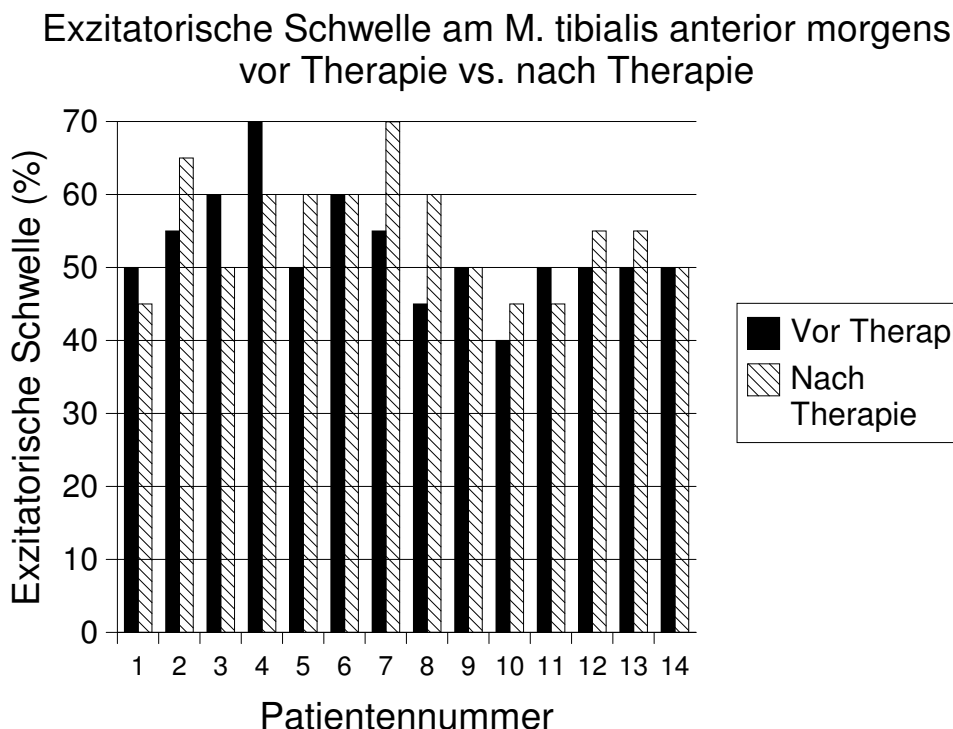


Abb. 35 : Vergleich der SE am M. tibialis anterior abends gemessen; Kontrollgruppe vs. Patienten.

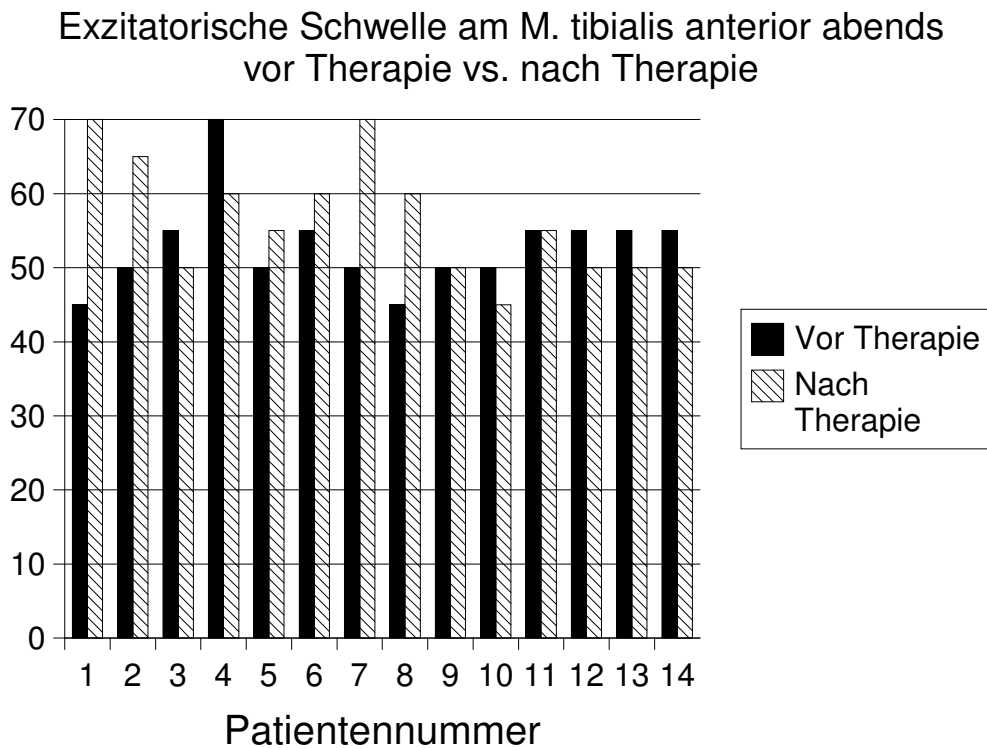


**Abb. 36 :** Darstellung der exzitatorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior morgens vor Therapie vs. nach Therapie.

Eine L-DOPA-Medikation hat auf die Höhe der exzitatorischen Schwelle nur einen geringen Einfluß. Die am Morgen gemessenen Werte ergaben ohne Therapie eine Schwelle von  $52,5 \pm 7,27$  % im Vergleich zur Schwelle unter Therapie mit  $55,0 \pm 7,84$ . Bei einem p-Wert von 0,35 ist diese Differenz nicht signifikant (siehe Tab. 30, Abb. 36, Meßwerte siehe S. 106, S. 108).

SE-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
VTM	40	70	14	$52,5 \pm 7,27$	
NTM	45	70	14	$55,00 \pm 7,84$	0,35

**Tab. 30 :** Exzitatorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior morgens, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. unter Therapie. (TA = M. tibialis anterior;VTM = vor Therapie morgens; NTM = nach Therapie morgens)



**Abb. 37 :** Darstellung der exzitatorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior abends, vor Therapie vs. nach Therapie.

Die Messungen am Abend bieten ein ähnliches Bild. Ohne Therapie liegt die exzitatorische Schwelle bei  $52,86 \pm 6,11$  %. Unter Therapie steigt sie auf  $56,43 \pm 7,95$  %. Mit einem p-Wert von 0,4 liegt auch hier keine statistische Signifikanz vor (siehe Tab. 31, Abb. 37, Meßwerte siehe S. 107, S. 109).

SE-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
VTA	45	70	14	$52,86 \pm 6,11$	
NTA	45	70	14	$56,43 \pm 7,95$	0,4

**Tab. 31 :** Exzitatorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior abends, Vergleich Patienten ohne Therapie vs. unter Therapie. (TA = M. tibialis anterior; VTA = vor Therapie abends; NTA = nach Therapie abends)

Exzitatorische Schwelle am M. tibialis anterior nach Therapie  
morgens vs. abends

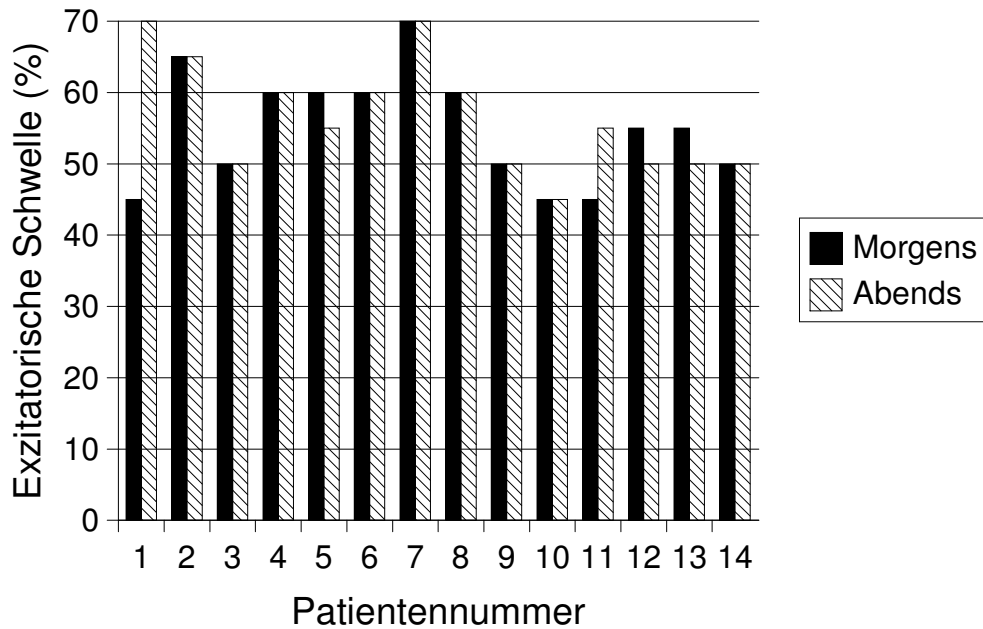


Abb. 38 : Darstellung der exzitatorischen Schwelle des li. M. tibialis anterior nach Therapie, morgens vs. abends.

Im Vergleich der exzitatorischen Schwellen unter Therapie findet sich am Abend mit  $56,43 \pm 7,95 \%$  eine geringfügig höhere Schwelle als am Morgen mit  $55,0 \pm 7,84 \%$  ( $p = 0,69$ ) (siehe Tab. 32, Abb. 38, Meßwerte siehe S. 108, S. 109).

SE-TA	Min (ms)	Max (ms)	N	Mittel $\pm$ SD (ms)	p
NTM	45	70	14	$55,00 \pm 7,84$	
NTA	45	70	14	$56,43 \pm 7,95$	0,69

Tab. 32 : Exzitatorische Schwelle, gemessen am M. tibialis anterior unter Therapie, Vergleich Patienten morgens vs. abends. (TA = M. tibialis anterior; NTM = nach Therapie morgens; NTA = nach Therapie abends)

## 4.7 Übersicht der Durchschnittswerte

### 4.7 ÜBERSICHT DER DURCHSCHNITTSWERTE

<b>Parameter</b>	<b>Kontrollgruppe</b>			
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
	<b>TA</b>	<b>ADM</b>	<b>TA</b>	<b>ADM</b>
Silent Period (ms)	131,7 ± 66,0	138,9 ± 52,2	126,3 ± 45,1	136,47 ± 56,07
Inhibit. Schwelle (%)	48,7 ± 5,8	37,0 ± 4,1	48,7 ± 7,2	37,0 ± 4,6
Exzit. Schwelle (%)	46,0 ± 6,3	38,7 ± 6,4	46,7 ± 6,2	40,7 ± 7,0
Zentr. Leitungszeit (ms)	13,0 ± 1,5	6,7 ± 1,4	11,3 ± 1,5	6,4 ± 1,5

Tab. 33 : Durchschnittswerte der Kontrollgruppe mit Standardabweichungen.

<b>Parameter</b>	<b>Patienten vor Therapie</b>			
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
	<b>TA</b>	<b>ADM</b>	<b>TA</b>	<b>ADM</b>
Silent Period (ms)	95,2 ± 22,5	118,7 ± 32,4	90,9 ± 17,7	122,7 ± 32,45
Inhibit. Schwelle (%)	53,0 ± 8,0	38,7 ± 5,2	55,0 ± 11,3	41,3 ± 8,8
Exzit. Schwelle (%)	52,0 ± 7,3	41,7 ± 6,5	52,3 ± 6,2	42,7 ± 7,3
Zentr. Leitungszeit (ms)	11,7 ± 2,7	5,8 ± 1,4	10,7 ± 3,4	6,5 ± 1,4

Tab. 34 : Durchschnittswerte der Patientengruppe vor Therapie mit Standardabweichungen.

<b>Parameter</b>	<b>Patienten nach Therapie</b>			
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
	<b>TA</b>	<b>ADM</b>	<b>TA</b>	<b>ADM</b>
Silent Period (ms)	103,00 ± 42,59	124,57 ± 37,7	107,57 ± 23,85	132,64 ± 42,59
Inhibit. Schwelle (%)	51,79 ± 6,96	37,86 ± 7,26	52,86 ± 6,99	38,57 ± 6,33
Exzit. Schwelle (%)	55,0 ± 7,84	41,43 ± 7,7	56,43 ± 7,95	42,86 ± 8,02
Zentr. Leitungszeit (ms)	11,61 ± 2,85	7,43 ± 1,91	11,72 ± 3,0	6,81 ± 1,26

Tab. 35 : Durchschnittswerte der Patientengruppe nach Therapie mit Standardabweichungen.

### 5 DISKUSSION

Seit vielen Jahren ist das RLS Gegenstand vieler Studien. Dennoch erfolgte bisher noch keine Identifizierung des dem RLS zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus. Allein eine zentrale Genese scheint zum jetzigen Zeitpunkt gesichert. Die vorliegende Studie untersucht eine mögliche Beteiligung des zentralen inhibitorischen Systems an der Pathogenese des RLS. Zu diesem Zweck wurden 15 schwer betroffene RLS Patienten und 15 gesunde und nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen. Die Untersuchung beider Gruppen erfolgte mittels der Transkraniellen Magnetstimulation. Zusätzlich wurde der Effekt von L-DOPA, welches derzeit als Standardtherapie angesehen wird, auf die erhobenen Parameter überprüft.

#### 5.1 KRITISCHE BEWERTUNG DER METHODIK

Die TMS wird seit einigen Jahren in der Routinediagnostik verschiedener Erkrankungen eingesetzt. Voraussetzung hierfür ist eine hohe Reliabilität der Untersuchung. Sie kann durch sorgfältige Vorbereitung und Durchführung der Untersuchung erhöht werden. Auch eine Standardisierung der Untersuchung trägt hierzu bei. Die SP zeigt eine hohe interindividuelle Variabilität, intraindividuell ist sie jedoch vom Untersucher abhängig relativ stabil. Die Länge der SP zeigt bei vom selben Untersucher durchgeführten Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten eine hohe Reliabilität, die bei verschiedenen Untersuchern zwar absinkt, aber immer noch befriedigend ist (Fritz et al. 1997). Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden in der vorliegenden Studie alle Messungen vom selben Untersucher durchgeführt.

Durch die Probanden selbst bedingte Faktoren wie Körpergröße und Alter haben keinen Einfluß auf die Länge der SP (Kukowski et al. 1992).

Beeinflußt wird die Länge der SP jedoch von der individuellen Reaktionszeit und vom genauen Ablauf der Messung. Wenn die Probanden direkt nach der Stimulation den Zielmuskel erschlaffen liessen, war die SP signifikant länger als bei weiterhin konstanter Anspannung nach der Stimulation. Wenn die Probanden instruiert waren, schnell nach dem Stimulus den Zielmuskel anzuspannen, so war die SP signifikant

## 5.1 Kritische Bewertung der Methodik

---

verkürzt. Diese Veränderungen waren um so ausgeprägter je niedriger die Anspannung des Muskels und die Stimulationsintensität waren. Bei der Bestimmung der SP waren die Probanden angehalten, den Zielmuskel schon vor Stimulation maximal anzuspannen und diese Spannung auch nach Stimulation beizubehalten (Mathis et al. 1998).

Ein besonderes Charakteristikum des RLS ist das fast ausschließliche Auftreten der Beschwerden am Abend. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, die Patienten zu diesem Zeitpunkt zu messen. Optimal wäre es gewesen, die Messungen jeweils bei voller Beschwerdeintensität durchzuführen. Dies war jedoch nicht praktikabel, da bei vielen Patienten das Maximum der Symptomatik erst einige Zeit nach dem zu Bett gehen oder während des Schlafes auftritt. Aus logistischen Gründen war es nicht möglich, die Messungen erst beim Vorhandensein von Symptomen durchzuführen. Die Untersuchungen erfolgten zu einem festgelegten Zeitpunkt am Abend und auch am Morgen. Nur bei 47% der Patienten bestanden während der Messungen am Abend Beschwerden, am Morgen klagten ebenfalls 47% der Patienten über Symptome. Bis auf zwei Patienten hatten alle, die am Abend Symptome hatten, auch morgens Beschwerden.

Es existiert bisher keine Studie, welche die Konstanz der SP während des Tages bei gesunden Probanden untersucht. Eine natürliche Rhythmik der SP könnte, würde man die Kontrollgruppe nur an einem Zeitpunkt untersuchen, die Ergebnisse verfälschen. Aus diesem Grunde untersuchten wir die Probanden auch zu jeweils zwei verschiedenen Zeitpunkten, morgens und abends. Auf eine Messung unter Medikation verzichteten wir bei dieser Gruppe. Wir konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede der Werte in der Kontrollgruppe zwischen den Messungen morgens versus abends feststellen.

Ein weiterer wichtiger Einflußfaktor auf die Untersuchungsergebnisse ist die Position der Reizspule während der Stimulation. Da die Areale für den M. abductor digiti minimi und den M. tibialis anterior nicht kongruent zueinander sind, war es nötig, die optimale Spulenposition für jeden Muskel jeweils getrennt zu bestimmen. Um die präzentrale handmuskelrepräsentierende Region zu stimulieren, sollte das Zentrum der



## 5.1 Kritische Bewertung der Methodik

---

Reizspule ungefähr über dem Vertex liegen, bei Stimulation des M. tibialis anterior sollte das Spulenzentrum ungefähr 2 cm weiter anterior in einem Areal über der Fz-Schädelmarke liegen (Meyer et al. 1991). Da die Spulenposition in dieser Studie nicht dokumentiert wurde, konnten die Positionen bei den Messungen am Morgen und am Abend nicht verglichen werden.

Weiterhin wurden bei jeder Messung die Schwellen neu bestimmt. Da die SP jeweils mit der 1 ½-fachen Schwellenreizstärke bestimmt wurde, wurde bei einer zu einem anderen Zeitpunkt veränderten Schwelle die SP auch mit einer anderen Stimulatorstärke gemessen. Die Länge der SP nimmt proportional mit der Stimulationsintensität zu. Lagen zu zwei verschiedenen Meßzeitpunkten verschiedene Schwellen vor, so wurde die SP auch mit zwei verschiedenen Stimulationsintensitäten gemessen. Eine fast identische SP zu verschiedenen Meßzeitpunkten legt jedoch nicht zwingend die gleiche Stimulationsintensität zugrunde. Bei zukünftigen Studien wäre es möglicherweise sinnvoll, bei im Vergleich zur ersten Messung veränderter Schwelle die SP beim zweiten Meßzeitpunkt zusätzlich mit der Stimulationsintensität der ersten Messung zu bestimmen. In der vorliegenden Studie wurde die Abhängigkeit der SP von der Schwelle nicht berücksichtigt.

Ein weiterer wichtiger Faktor war die Auswahl der geeigneten Patienten. Da es in dieser Studie um den qualitativen, nicht den quantitativen, Nachweis von Veränderungen der gemessenen Parameter ging, war es zweckmäßig, nur schwerstbetroffene RLS-Patienten in die Gruppe einzuschließen. Bei dieser Patientengruppe sollte die Veränderung der SP, falls vorhanden, am stärksten ausgeprägt sein. Dies war um so wichtiger, als schon bei gesunden Probanden eine hohe interindividuelle Variabilität der SP besteht.

In der vorliegenden Studie wurden als Zielmuskeln der M. abductor digiti minimi und der M. tibialis anterior verwandt. Dies hat zum einen den Grund, daß beide Muskeln sehr gut zur Befestigung der Oberflächenelektroden zugänglich sind. Zum anderen wurden die Schwellen und die MEP mit 10% Muskelspannung bestimmt, dies ließ sich bei diesen beiden Muskeln am besten realisieren. Auch werden standardmäßig bei der Polysomnographie bei RLS-Patienten die PLM am M. tibialis anterior registriert.

## 5.1 Kritische Bewertung der Methodik

---

Dieser Muskel ist am meisten bei RLS involviert. So ist es sinnvoll, ihn auch für die Bestimmung der SP und der anderen Parameter zu verwenden.

Ein wichtiger Teil dieser Studie war die Messung der Patienten unter einer adäquaten L-DOPA Therapie. Aus organisatorischen Gründen lag zwischen den Untersuchungen ohne und mit Therapie bei einigen Patienten ein Zeitraum von ungefähr einem Jahr. Da das RLS bei vielen Patienten jedoch chronisch progredient verläuft, wäre es denkbar, daß nach einem Jahr sich das RLS verschlechtert hätte, was durch die Medikation aber maskiert wäre. Legt man eine entsprechende, wenn auch geringe weitere Verkürzung der SP mit der Progredienz des RLS zugrunde, so würde man bei diesen Patienten einen zu geringen Unterschied der Werte vor und nach Therapie annehmen. Da bislang aber Verlaufsbeobachtungen der SP fehlen, kann man nicht sagen, ob dieser Effekt überhaupt relevant ist.

## 5.2 KRITISCHE BEWERTUNG DER ERGEBNISSE

### 5.2.1 Veränderungen der SP

Obwohl seit wenigen Jahren eine zentrale Genese des RLS angenommen wird, scheiterte bisher eine genaue Lokalisation der Schädigung. Untersuchungen auf strukturelle Schädigungen mittels der Magnetresonanztomographie fielen negativ aus (Bucher et al. 1996), ebenso ließen sich mit der PET bzw. SPECT weder ein pathologischer cerebraler Glucosemetabolismus, noch eine veränderte striatale dopaminerge präsynaptische oder postsynaptische Störung nachweisen (Walters et al. 1995b). Für eine cortikale Auslösung fand sich bisher kein Hinweis. Trenkwalder et al. fanden bei den mit dem RLS assoziierten PLM kein vorausgehendes Bereitschaftspotential, wie es normalerweise vor selbstintendierten Bewegungen gefunden wird (Trenkwalder et al. 1993). Die Hypothese einer subcortikalen Entstehung wird unterstützt durch Befunde mit der funktionellen Magnetresonanztomographie. Während Phasen rein motorischer Symptome waren eine Aktivierung des Hirnstamms und des Nucleus ruber, während rein sensibler Symptome eine Aktivierung des Cerebellums und des Thalamus nachweisbar (Bucher et al. 1997).

## 5.2 Kritische Bewertung der Ergebnisse

---

Auf einen Verlust von supraspinaler Inhibition weisen Befunde von Bara-Jimenez und Kollegen hin. Normalerweise ist der Flexor-Reflex bei gesunden Personen während des Schlafes gehemmt, bei Patienten mit RLS assoziiertem PLM war diese Inhibition deutlich reduziert (Bara-Jimenez u. Hallet 1998). Die von uns gefundene Verkürzung der SP nur am Bein ist ein weiterer Hinweis auf eine Störung im Gleichgewicht von hemmenden und erregenden Einflüssen in cortikalen oder subcortikalen Zentren. Ein mögliches Fehlen von hemmenden oder ein Überwiegen von erregenden Impulsen würde dazu führen, daß motorische oder sensible Reize, welche beim Gesunden unterdrückt werden, überschwellig würden und motorische und/oder sensible Erscheinungen im Sinne des RLS oder PLM auslösen.

Diese Hypothese der fehlenden Inhibition steht im Einklang mit Ergebnissen von Tergau und Mitarbeitern. Sie untersuchten siebzehn RLS-Patienten mit der TMS und bestimmten die SP als auch unter anderem mittels Doppelstimulation die intracortikale Facilitation (ICF), die intracortikale Inhibition (ICI) sowie die aus beiden Parametern zusammengesetzte intracortikale Erregbarkeit (ICE). Zielmuskeln waren der ADM sowie der M. abductor hallucis (AH). Die ICF war am ADM gering erhöht, am AH erniedrigt. Die ICI war bei RLS Patienten signifikant reduziert, am ADM wie am AH. Die ICE war insgesamt unverändert. Diese Veränderungen waren bei Patienten, die während der Messung Beschwerden verspürten, ausgeprägter, als bei Patienten ohne Symptome während der Untersuchung. Eine Verkürzung der SP konnten sie nicht finden. (Tergau et al. 1999, Tergau et al. 1998). Möglicherweise ist die Verwendung des AH anstatt des TA Ursache dieses abweichenden Ergebnisses, auch könnten weniger stark betroffene Patienten untersucht worden sein..

Eine andere Studie aus dem Jahre 1999 von Entezari-Taher und Mitarbeitern fand wie die hier vorliegende Studie eine Verkürzung der cortikalen SP. Sie verwendeten wie wir den TA als Zielmuskel. Diese Verkürzung war nicht wie bei unserer Untersuchung nur auf den M. tibialis anterior beschränkt, sondern erreichte auch am M. abductor pollicis brevis (APB) statistische Signifikanz. Die SP war in der Patientengruppe am TA im Vergleich prozentual mehr verkürzt als am APB, auch waren die Ergebnisse am TA signifikanter (TA:  $p < 0.0005$  vs. APB:  $p < 0.05$ ). Es ist nicht bekannt, ob beide Gruppen zu gleichen Tageszeitpunkten gemessen wurden oder eventuell die

## 5.2 Kritische Bewertung der Ergebnisse

---

Patientengruppe im Durchschnitt später am Tag untersucht wurde als die Kontrollgruppe. Der Einfluß der normalen circadianen Rhythmik der Symptomatik auf die Ergebnisse läßt sich so nicht einschätzen (Entezari-Taher et al. 1999). Eine Veränderung der SP an der Hand konnten wir nicht nachweisen, allerdings verwendeten wir auch einen anderen Zielmuskel, den M. abductor digiti minimi. Ob dies die Ursache dafür ist, bleibt unklar.

Es gab bislang keine Studien, die die Länge der SP bei Patienten und Kontrollen in Abhängigkeit von der Tageszeit untersuchten. Während ein Charakteristikum des RLS eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik der Beschwerden mit Höhepunkt am Abend und in der Nacht ist, konnte eine solche bei den gemessenen Parametern nicht gefunden werden. Während die SP des TA der Patientengruppe im interindividuellen Vergleich abends signifikant kürzer ist, erreicht die Differenz am Morgen kein statistisch signifikantes Niveau. Sie liegt morgens und abends bei 35 bis 36 ms. Am ADM ist die Differenz mit abends 13ms vs. 19ms morgens geringer, hier wird morgens wie abends aber keine statistische Signifikanz erreicht. Auch im direkten intraindividuellen Vergleich findet sich zwischen den Messungen morgens und abends kein signifikanter Unterschied, auch zwischen den Mittelwerten besteht nur eine Differenz von ungefähr 5 ms. Aus organisatorischen Gründen war es nicht möglich, alle Patienten so spät abends beim Auftreten von Symptomen zu messen, so daß während der Untersuchung nur 60% der Patienten Beschwerden angaben. Sieht man die Verkürzung der SP als ein generelles Phänomen bei RLS an, so läßt sich das Fehlen von Tagesschwankungen durch eine quantitativ und vielleicht auch qualitativ zu geringe Ausprägung der Symptomatik während der Messungen interpretieren. Bei folgenden Studien müsste man demnach die Patienten abends zu dem Zeitpunkt untersuchen, zu dem die Beschwerden am stärksten ausgeprägt sind.

Die in der vorliegenden Studie verstärkt an den Beinen gefundene Verkürzung der SP bei Patienten mit RLS steht im Einklang mit der Hypothese einer Dysfunktion des zentralen inhibitorischen Systems. Auch bei anderen Erkrankungen, die vermutlich durch Imbalancen des zentralen inhibitorischen Systems ausgelöst werden, konnten Veränderungen der SP nachgewiesen werden. So zeigte sich bei Patienten mit M.

## 5.2 Kritische Bewertung der Ergebnisse

---

Parkinson eine Verkürzung der SP. (Dioszeghy et al. 1999, Nakashima et al. 1996, Cantello et al. 1992, Haug et al. 1992).

Als Silent Period wird eine Phase der Innervationsstille bezeichnet, die in einem tonisch angespannten Muskel nach transkranieller Magnetstimulation auftritt. Der genaue Entstehungsmechanismus der SP ist noch nicht vollständig geklärt. Derzeit wird angenommen, daß allenfalls der frühe Teil der SP spinalen Ursprungs ist (Fuhr et al. 1991, Roick et al. 1993). Der späte und sehr viel längere Teil der SP wird durch supraspinale, wahrscheinlich cortikale Mechanismen ausgelöst. Möglich wären eine rekurrierende Hemmung durch kollaterale Axone der aktivierten cortiko-spinalen Neurone oder eine direkte Aktivierung der inhibitorischen intracortikalen Interneurone (Brasil-Neto et al. 1995).

Eine ausschließliche Generierung der SP auf kortikaler Ebene vermuten Schnitzler und Benecke. Sie fanden bei zwei Patienten mit fokalen isolierten ischämischen Läsionen des primär motorischen Cortex einmal des Arms und einmal des Beins ein komplettes Fehlen der SP. 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 (Schnitzler und Benecke 1994).

### 5.2.2 Inhibitorische und exzitatorische Schwelle

Ausgehend von der Annahme, daß dem RLS eine Unterfunktion des inhibitorischen oder eine Überfunktion des exzitatorischen Systems zugrunde liegt, würde man eine Erhöhung der inhibitorischen (SI) und eine Erniedrigung der exzitatorischen (SE) Schwelle erwarten. In der Gruppe der RLS Patienten fanden wir am M. tibialis anterior abends eine Erhöhung der SI um im Durchschnitt 6,3%, morgens war sie im Durchschnitt 4,3 % höher. Beide Unterschiede verfehlen nur knapp das Signifikanzniveau. In einem größeren Patientenkollektiv würde die Tendenz wahrscheinlich noch stärker ausgeprägt sein.

Die SE war in der Gruppe der RLS Patienten am M. tibialis anterior jedoch nicht erniedrigt, sondern erhöht. Morgens und abends betrug die Differenz ungefähr 4 - 5 %

## 5.2 Kritische Bewertung der Ergebnisse

---

und war mit p-Werten von 0,02 und 0,01 bei multipler Testung jedoch nicht signifikant. Am ADM war diese Veränderung nur gering ausgeprägt. Dies Ergebnis scheint eher gegen die Hypothese einer beeinträchtigten Inhibition und für eine verminderte Erregbarkeit des Motorkortex zu sprechen. Die Erhöhung der SE könnte auch durch kompensatorische Mechanismen ausgelöst werden.

### 5.2.3 Einfluß von L-DOPA auf die gemessenen Parameter

Es gibt eine ganze Reihe von Medikamenten, die einen Einfluß auf die Erregbarkeit des motorischen Cortex haben, so zum Beispiel Neuroleptika oder Antikonvulsiva. Eine Studie untersuchte die Wirkung von L-DOPA, Bromocriptin, Selegillin, Sulpirid und Haloperidol auf die intracortikale Inhibition und die exzitatorischen Schwellen bei gesunden Probanden mit der Doppelstimulation. Von den Dopaminagonisten hatte nur Bromocriptin einen steigernden Effekt auf die intracortikale Inhibition, Haloperidol verminderte sie. Keines der getesteten Medikamente zeigte einen signifikanten Einfluß auf die exzitatorischen Schwellen (Ziemann et al. 1997b, Priori et al. 1994). Eine andere Studie wies bei ebenfalls gesunden Kontrollpersonen für Pergolid, einen langwirksamen Dopaminagonisten, eine Verlängerung der SP sowie eine Steigerung der intracortikalen Inhibition nach. Diese Effekte waren drei Stunden nach Medikamenteneinnahme am ausgeprägtesten und vierundzwanzig Stunden nach Einnahme voll reversibel (Ziemann et al. 1996). Auch bei Patienten mit M. Parkinson, einer Erkrankung der Basalganglien mit verkürzter SP, hatte L-DOPA eine positive Wirkung auf die Länge der SP, die Höhe der exzitatorischen Schwelle blieb unverändert (Nakashima et al. 1995). Eine ähnliche Wirkung wurde für verschiedene Antikonvulsiva nachgewiesen. So verlängerten Gabapentin und Carbamazepin bei gesunden Probanden die SP (Ziemann et al. 1996b).

Ein Charakteristikum des RLS ist die gute Beeinflußbarkeit der Beschwerden durch dopaminerge Substanzen. In der vorliegenden Studie untersuchten wir auch den Einfluß einer L-DOPA Therapie auf die gemessenen Parameter. Die abendlichen Messungen erfolgten jeweils 90 Minuten nach der Gabe von 200 mg L-DOPA (2 Tabletten Madopar 125 T), also zu einem Zeitpunkt des zu erwartenden höchsten Plasmaspiegels von L-DOPA. Am nächsten Morgen um 8 Uhr, also 13 Stunden nach der Gabe von Madopar führten wir eine weitere Messung durch. In den abendlichen

## 5.2 Kritische Bewertung der Ergebnisse

---

Messungen am M. tibialis anterior zeigte sich nach Therapie eine signifikante Verlängerung der SP im Vergleich zu den Werten vor Therapie. Auffällig ist, daß die Verlängerung nur am M. tibialis anterior und nicht am vom RLS nicht betroffenen M. abductor digiti minimi signifikant ist. Entsprechend der kurzen Halbwertszeit des L-DOPA von 1 - 2 Stunden zeigt sich in den morgendlichen Messungen kein signifikanter Unterschied mehr. Die anderen gemessenen Parameter wurden durch die Medikation nicht beeinflußt.

L-DOPA normalisiert somit eine pathologisch verkürzte SP durch eine signifikante Verlängerung. Es verlängert aber auch die SP am ADM bei gesunden Probanden, dies jedoch nicht signifikant. Diese Effekte verlaufen abhängig von der Pharmakokinetik des L-DOPA und sind nach Abklingen der Wirkung voll reversibel. Auf welcher Ebene des ZNS die Wirkung erfolgt (cortikal, Basalganglien oder spinal), bleibt zu eruieren.

## 5.3 AUSBLICK AUF WEITERE STUDIEN

Diese Untersuchung wurde als Querschnittuntersuchung geplant und durchgeführt. Aufgrund der positiven Ergebnisse hinsichtlich der SP und der Tatsache, daß das RLS meistens einen chronisch progredienten Verlauf hat, wären weitere Untersuchungen im Sinne von Verlaufsbeobachtungen sinnvoll. Durch den zunehmenden Bekanntheitsgrad des RLS werden viele Erkrankungen heute in einem früheren Stadium diagnostiziert als noch vor einigen Jahren, so daß hier eine Beobachtung über einen Zeitraum von einigen Jahren möglich wäre.

Bei Fällen mit positiver Familienanamnese mit autosomal-dominantem Erbgang besteht die Möglichkeit, beschwerdefreie Angehörige von Patienten zu untersuchen. Vielleicht läßt sich so aufgrund der gemessenen Werte eine Prognose erstellen, wie wahrscheinlich das Auftreten von Beschwerden bei den noch nicht symptomatischen Familienmitgliedern ist.

### 5.3 Ausblick auf weitere Studien

---

Die Pathophysiologie des RLS wird seit langer Zeit kontrovers diskutiert, in neuer Zeit scheint sich jedoch durch die Therapieerfolge mit dopaminergen Medikamenten und auch durch die Ergebnisse dieser Studie eine zentrale Genese wahrscheinlich zu werden. Die genaue Lokalisation der Störung ist noch nicht bekannt, viele Befunde sprechen für einen kortikalen Mechanismus. Ein wirklicher Beweis steht aber immer noch aus. Ähnlich wie beim M. Parkinson geht man von einer Imbalance zwischen zentralen exzitatorischen und inhibitorischen Systemen aus.

Die oben erwähnten Veränderungen der SP waren aufgrund der bisherigen pathophysiologischen Überlegungen vermutet worden, wobei sich die Hypothese bestätigte. Entsprechend der pathophysiologischen Überlegungen fand sich ebenfalls eine erhöhte inhibitorische Schwelle. Die gefundene Erniedrigung der exzitatorischen Schwelle läßt möglicherweise auf Kompensationsmechanismen schließen.

Ein Manko in der Diagnostik des RLS ist bis heute das Fehlen einer zuverlässigen Untersuchungsmethode. Bis heute hat sich als wichtigstes Hilfsmittel zum Nachweis eines RLS die Polysomnographie erwiesen. Sie ist jedoch zeitaufwendig, teuer und nur unter stationären Bedingungen durchführbar. Da in anderen Folgeuntersuchungen mit mutmaßlich leichter betroffenen Patienten keine signifikante Verlängerung der SP gefunden werden konnte, scheint die SP kein geeigneter Parameter insbesondere zur Frühdiagnose des RLS zu sein. Doppelstimulationsstudien, die keine signifikante Änderung der SP zeigten, haben für eine verminderte intracortikale Inhibition konstantere Ergebnisse gebracht. Möglicherweise kann man hierdurch RLS-Patienten früher identifizieren.

In einer Untersuchung aus dem Jahre 1995 wurde der Effekt von Hyperventilation auf die Länge der SP untersucht. Es zeigte, daß nach 10 minütiger Hyperventilation die Länge der SP signifikant abnahm. Eine Veränderung der exzitatorischen Schwelle und der Amplitude und Latenz der Muskeleigenpotentiale konnte nicht nachgewiesen werden (Priori et al. 1995). Vielleicht könnte man die Hyperventilation als Provokationstest bei RLS Patienten einsetzen. Es wäre durchaus denkbar, bei schwerstbetroffenen Patienten, die Symptomatik auch in einem normalerweise beschwerdefreien Zeitraum zu provozieren.



### 6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Restless Legs Syndrom (RLS) gehört zu den häufigsten Ursachen von Schlafstörungen. Bis die Betroffenen richtig diagnostiziert werden, vergehen aber oftmals Jahre, so daß eine adäquate Therapie in vielen Fällen zu spät begonnen wird. Über die Pathophysiologie des RLS wird immer noch diskutiert, eine zentrale Genese wird als wahrscheinlich angesehen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Überprüfung der zentralen inhibitorischen Systeme mittels der Transkraniellen Magnetstimulation. Hauptzielkriterium dieser Studie war die SP. Hier wiederum legten wir auf die abendliche Messung am M. tibialis anterior besonderes Augenmerk. Zu den weiterhin erhobenen Parametern gehören die inhibitorischen und exzitatorischen Schwellen sowie die zentral motorische Leitungszeit. Alle Parameter wurden am jeweils linken M. abductor digiti minimi und M. tibialis anterior gemessen, diese beiden Muskeln sind ohne große Probleme einer elektromyografischen Ableitung zugänglich. Der M. tibialis anterior wird außerdem bei der Polysomnographie zur Erfassung der bei RLS-Patienten typischerweise auftretenden unwillkürlichen Beinbewegungen (Periodic Limb Movement / PLM) verwendet. Beide Gruppen wurden ohne eine zentral wirkende Medikation jeweils morgens und abends untersucht. Aufgrund der Variabilität der Symptomatik in Abhängigkeit von der Tageszeitpunkt war auch eine Veränderung der Meßwerte zu verschiedenen Meßzeitpunkten nicht unwahrscheinlich. Daher wurde die Patientengruppe zwei weitere Male, morgens und abends, diesmal unter einer adäquaten Therapie mit 2 Tabletten Madopar 125 T, untersucht.

In die Studie eingeschlossen wurden 15 RLS Patienten und 15 in Alter und Geschlecht angepaßte Kontrollpersonen. Die RLS Patienten wurden vor Studienbeginn zur Bestimmung des Schweregrades der Symptomatik und zur Verifizierung der Diagnose einer Polysomnographie unterzogen. Von den 15 Patienten waren einer mittelgradig, vier deutlich, sieben schwer und drei schwerst erkrankt (nach CGI-Score).

Als Bestätigung unserer Hypothese fanden wir eine Verkürzung der SP bei Patienten mit RLS. Statistische Signifikanz erlangte dieser Befund nur bei den abendlichen Messungen am M. tibialis anterior. Eine deutliche Tendenz von kürzeren SP' s findet sich auch morgens am M. tibialis anterior. Die SP am M. abductor digiti minimi ist in der Patientengruppe tendenziell, wenn auch nicht so deutlich, kürzer. Eine Korrelation

## 6 Zusammenfassung

---

der gemessenen Parameter mit der Fluktuation der Symptomatik während des Tages konnten wir nicht nachweisen.

Nach Therapie mit Madopar zeigte sich im intraindividuellen Vergleich der Patientengruppe eine Verlängerung der SP. Statistisch signifikant war dies unmittelbar nach Einnahme am Abend am M. tibialis anterior.

Bei den inhibitorischen Schwellen und der zentralen Leitungszeit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, auch nach Therapie fand sich keine Veränderung.

Zusammenfassend kann man sagen, daß diese Studie die neueren Hypothesen zur Pathophysiologie des RLS im Sinne gestörter Inhibitionsmechanismen stützt. Zur weiteren Eingrenzung des Defektes bei RLS besteht weiterhin Forschungsbedarf.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahonen JP, Jehkonen M, Dastidar P, Molnar G, Hakkinen V: Cortical silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke. : Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 109: 224-229.
2. Akpınar S: Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs : Clin Neuropharmacol 1987; 10: 69-79.
3. Akpınar S: Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. : Arch Neurol 1982; 39: 739.
4. Albin RL, Young AB, Penny JB: The functional anatomy of basal ganglia disorders. : Trends Neurosci 1989; 12: 366-375.
5. Allen RP, Barker PB, Wehrli F, Song HK, Earley CJ: MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. : Neurology 2001; 56: 263-265.
6. Amassian VE, Cracco RQ, Cracco JB: Basic mechanisms of magnetic coil excitation of nervous system in humans and monkeys: application in focal stimulation of different cortical areas in human. In: Chokroverty S (Hrsg): Magnetic stimulation in clinical neurophysiology. Butterworth, Boston 1990; 73-111.
7. Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M: Magnetic coil versus electric stimulation of monkey motor cortex. : J Physiol 1988; 394: 119P.
8. Aspenström G: Pica och restless legs vid järnbrist. : Svenska Läkartidn 1964; 61: 1174-1177.
9. ICSD; Atlas of ASDA: The International Classification of Sleep Disorders - Diagnostic and Coding Manual : 1997
10. Ausserwinkler M, Schmidt P: Erfolgreiche Behandlung des Restless legs Syndroms bei chronischer Niereninsuffizienz mit Clonidin : Schweiz Med Wochenschr 1989; 119: 184-186.
11. Bara-Jimenez W, Hallett M: Increased spinal cord excitability in patients with restless legs syndrome. : Mov Disord 1998; 13(sup2): 294.
12. Barker AT, Jalilov R, Jarrat JA: Non-invasive stimulation of the human motor cortex. : Lancet I 1985; : 1106-07.
13. Beard GM: A Practical Treatise on Nervous Exhaustion. : 2d ed. William Wood & Co., New York 1880; : 41-42.

14. Becker PM, Jamieson AO, Brown WD: Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases. : *Sleep* 1993; 16(8): 713-716.
15. Bernard CG, Bohm E: Cortical representation and functional significance of the cortico-motoneuronal system. : *Arch Neurol Psychiat* 1954; 72: 473-502.
16. Bliwise DL, Ingham RH, Date ES, Dement WC: Nerve Conduction and creatinine clearance in aged subjects with periodic movements in sleep. : *J Gerontol* 1989; 44: 164-167.
17. Boghen D : Successfull treatment of restless legs with clonazepam. : *Ann Neurol* 1981; 8: 341.
18. Boiven DB, Lorrain D, Montplaisir J: Effects of bromocriptine on periodic limb movements in human narcolepsy. : *Neurology* 1993; 43: 2134-2136.
19. Brasil-Neto JP, Cammarota A, Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Hallett M, Cohen LG: Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulaton of the human motor cortex. : *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 383-386.
20. Braude W, Barnes T: Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome in uraemia. : *BMJ* 1982; 284: 510.
21. Braune HJ, Fritz C : Transcranial magnetic stimulation-evoked inhibition of voluntary muscle activity ( silent period ) is impaired in patients with ischemic hemisphereic lesion. : *Stroke* 1995; 26: 550-53.
22. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R: Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: A doubleblind, controlled study. : *Neurology* 1988; 38: 1845-48.
23. Brouwer B, Ashby P, Midroni G: Excitability of corticospinal neurons during tonic muscle contraction in man. : *Exp Brain Res* 1989; 74: 649-652.
24. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C: Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. : *Ann Neurol* 1997; 41: 639-45.
25. Bucher SF, Trenkwalder C, Oertel WH: Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. : *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 145-150.
26. Cadwell J: Principles of magnetoelectric stimulation. : In: Chokroverty S (Hrsg) *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Butterworth, Boston 1990; : 13-32.
27. Cadwell J: Movement of metal objects by magnetic stimulation. : *International motor evoked symposium, Chicago 1989 ; : .*

28. 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.
29. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R: Magnetic brain stimulation: The silent period after the motor evoked potential. : *Neurology* 1992; 42: 1951-1959.
30. 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.
31. Claus D : Die transkranielle motorische Stimulation. : Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1989.
32. 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.
33. Coccagna G, Lugaresi E: Gannacht-Polygraphie bei Patienten mit schmerzhaften Erkrankungen. : *Z EEG EMG* 1982; 13: 149-153.
34. Coleman RM, Pollak C, Weitzman ED: Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep-wake disorders. : *Ann Neurol* 1980; 8: 416-21.
35. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C: Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. : *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 324-328.
36. Danek A, Pollmächer Th: Restless-legs-syndrome. : *Nervenarzt* 1990; 61: 69-76.
37. Davey NJ, Romaguere P, Maskill DW, Ellaway PH: Inhibition of voluntary contraction by transcranial magnetic stimulation of the brain subthreshold for excitation in man. : *J Physiol (Lond)* 1992; 446: 447P.
38. 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.
39. 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.
40. Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A: Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. : *Neurology* 1991; 41: 1067-71.
41. 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.

42. Earley CJ; Allen RP: Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients : *Sleep* 1996; 19: 801-10.
43. Ekbom KA: Restless legs syndrome. : *Neurology* 1960; 10: 868-73.
44. Ekbom KA: Restless Legs. : *Acta Med Scand* 1945; 158(Supp): 1-123.
45. Ekbom KA: Restless legs. : In: Vinhen P.J., Bruyn G.W., eds.: *Handbook of Clinical Neurology*, Bd. 9. Amsterdam/New York 1970; : 311-320.
46. Ekbom KA: Restless legs in Amputees. : *Acta Med Scand* 1961; 169: 419-420.
47. 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: 1201-1205.
48. Faig J, Busse O: Silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in unilateral thalamic infarcts. : *J Neurol Sci* 1996; 142: 85-92.
49. 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.
50. Fuhr P, Agostini R, Hallett M: Spjnal motor excitability during the silent period after cortical stimulation. : *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 257-262.
51. Gallagher DW: Benzodiazepines: potentiation of a GABA inhibitory response in dorsal raphe nucleus. : *Eur J Pharmacol* 1978; 49: 133-143.
52. Gerfen CR: The Neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. : *Trends Neurosci* 1992; 15: 133-139.
53. Gibb WRG, Lees AJ: The restless legs syndrome : *Postgrad Med J* 1986; 62: 329-333.
54. Goodman JD, Brodie C, Ayida GA: Restless leg syndrome in pregnancy. : *BMJ* 1988; 297: 1101-1102.
55. Guidotti A, Baraldi M, Schwartz JP, Costa E: Molecular mechanisms regulating the the ineractions between the benzodiazepines and GABA receptor in the central nervous system. : *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 10: 803-807.
56. Hallett M: Transcranial magnetic stimulation: a useful tool for clinical neurophysiology : *Ann Neurol* 1996; 40: 344-5.
57. Handwerker JV, Palmer RF: Clonidine in the treatment of restless legs syndrome. : *N Engl J Med* 1985; 313: 1228-1229.

58. Haug BA, Kukowski B: Latency and duration of the muscle silent period following transcranial stimulation in multiple sclerosis, cerebral ischemia and other motoneuron lesions. : *Neurology* 1994; 44: 936-40.
59. Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Cote L, Fahn S: Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. : *Neurology* 1986; 36: 1363-1366.
60. Hening WA, Walters AS, Campbell S, et al.: RLS symptoms peak on the falling phase of the core temperature circadian cycle. : *Neurology* 1998; 50(suppl): A68.
61. Hess CW, Ludin HP: Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methoden und physiologische Grundlagen. : *Z EEG EMG* 1988; 19: 209-215.
62. 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.
63. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemmi R, Quattrini A, Palazzi S, Lacerenza M, Formaglio F, Smirne S: Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. : *Mov Disord* 1995; 10: 2-9.
64. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M: Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervico-medullary junction. : *J Physiol* 1993; 466: 521-534.
65. Jenner P, Chadwick D, Reynolds EH, Marsden CD: Altered 5HT metabolism with clonazepam, diazepam, and diphenylhydantoin. : *J Pharm Pharmacol* 1975; 27: 707-710.
66. 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.
67. Krnjevic K, Randic M, Straughan DW: Nature of a cortical inhibitory process. : *J Physiol (Lond)* 199b; 184: 49-77.
68. Krnjevic K, Randic M, Straughan DW: An inhibitory process in the cerebral cortex. : *J Physiol (Lond)* 1996a; 184: 16-48.
69. Kukowski B, Haug B: Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction in normal men and patients with stroke : *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992; 32: 373-378.
70. 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.

71. 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.
72. Matthews WB: Treatment of the restless legs syndrome with clonazepam. : *BMJ* 1979; : 751.
73. McParland P, Pearce JM: Restless legs syndrome in pregnancy. : *Clin Exp Obstet Gynecol* 1990; 17: 5-6.
74. Merton PA: The silent period in a muscle of the human hand. : *J Physiol* 1951; 114: 183-198.
75. Merton PA, Morton HB: Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. : *Nature* 1980; 285: 227.
76. Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E: Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. : *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 428-430.
77. Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, DeChamplain J, Young SN, Lapierre G: Familial restless legs syndrome and periodic movements in sleep: electrophysiological, biochemical and pharmacologic study. : *Neurology* 1985; 35: 130-134.
78. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard MA: Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-DOPA. : *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 456-463.
79. 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.
80. Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K: Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. : *J Neurol Sci* 1995; 130: 209-214.
81. Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K: The lack of dopaminergic effects on the motor responses produced by magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. : *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36: 433-437.
82. Ninkovic M, Hunt SP, Emson PC, Iversen LL: the distribution of multiple opiate receptors in bovine brain. : *Brain Res* 1981; 214: 163-167.
83. Nordlander NB: Restless legs. : *BR J Phys Med* 1954; 17: 160-162.
84. Nordlander NB: Therapy in Restless legs. : *Acta Med Scand* 1953; 145: 453-457.
85. O' Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN: Iron status and restless legs syndrome in the elderly. : *Age Ageing* 1994; 23: 200-203.



86. O' Keeffe ST, Noell J, Lavan JN: Restless legs syndrome in the elderly. : Postgrad Med J 1993; 69: 701-703.
87. Oertel W, Stiasny K: Treatment of restless legs syndrome. : Neurologys - Reviews International 1997; 1: 4-9.
88. Ondo W, Jankovic J: Restless legs syndrome: clinicoethiologic correlates. : Neurology 1996; 47: 1435-1441.
89. Paik In-Ho, Chul Lee, Bo-Moon Choi, Young-Lae Chae, Chong-Eun Kim: Mianserin-induced Restless Legs Syndrome. : Br J Psychiatry 1989; 155: 415-417.
90. 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.
91. Pollmächer T, Schulz H: Periodic Leg Movements (PLM) - their relationship to sleep stages. : Sleep 1993; 16(6): 572-577.
92. Priori A, Beradelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M: Motor cortical inhibition and the dopaminergic system: pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. : Brain 1994; 117: 317-324.
93. Priori A, Beradelli A, Mercuri B, Inghilleri M, Manfredi M: The effect of hyperventilation on motor cortical inhibition in humans: a study of the electromyographic silent period evoked by transcranial brain stimulation.: Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995; 97: 69-72
94. 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.
95. Robinson LR, Goldstein BS, Little JW: Silent periods after electromagnetic stimulation of the motor cortex. : Am J Phys Med Rehabil 1993; 72: 23-28.
96. Roick H, Giesen HJ von, Benecke R: The origin of postexcitatory inhibition after transcranial magnetic cortex stimulation. : Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993; 87: 1P.
97. Rossini PM, Barker AT, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C: Non-invasive electrical and magnetical stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application.: report of an IFCN committee.: Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994; 91: 79-92
98. 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.

99. Roth RH, Wlters JR, Aghajanian GK: Effect of impulse flow on the release and synthesis of DA in the rat striatum. : In: Usdin E, Snyder SH, eds. *Frontiers in catecholamine research*. New York, Pergamon, 1973; : 567-574.
100. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K: Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: The MEMO Study. : *Neurology* 2000; 54: 230-238.
101. Rutkove SB Matheson JK Logigian EL: Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. : *Muscle Nerve* 1996; 19: 670-672.
102. Salerno A, Georgesco M: Alterations of various parameters of evoked motor potentials in amyotrophic lateral sclerosis. : *Neurophysiol Clin* 1996; 26: 227-235.
103. Sandyk R : The restless legs syndrome (Ekbom´ s syndrome). : *S Afr Med J* 1983; 63: 701-702.
104. Sandyk R, Bamford CR, Gillman MA: Opiates in the restless legs syndrome. : *Int J Neuroscience* 1987; 36: 99-104.
105. Schnitzler A, Benecke R: The silent period after transcranial stimulation is of exclusive cortical origin: evidence from isolated cortical ischemic lesions in man. : *Neurosci Lett* 1994; 180: 41-45.
106. Schonbrunn E, Riemann D, Hohagen F, Berger M: Restless legs and sleep apnoea: random coincidence or causal relation. : *Nervenarzt* 1990; 61: 306-311.
107. Schubert M: Klinische und experimentelle Aspekte der Magnetstimulation. : *Z EEG EMG* 1997; 28: 114-118.
108. Shin YK: Restless Legs Syndrome: Unusual cause of agitation under anesthesia. : *S Med J* 1987; 80: 278-279.
109. Shronts RF: Is the syndrome burning feet or restless legs ? : *Postgrad Med* 1983; 73: 34-35.
110. Silber MH, Shepard JW, Wisbey JA: The role of pergolide in the management of restless legs syndrome. : *Sleep Res* 1995; 24: 366.
111. Sowers JR, Vlachakis N: Circadian variations in plasma dopamine levels in mman. : *J Endocrinol Invest* 1984; 7: 341-345.
112. Spillane JD: Restless legs syndrome in chronic pulmonary disease. : *Br Med J* 1970; 4: 796-798.
113. Staedt J, Hunerjager H, Ruther E, Stoppe G: Pergolide: treatment of choice in Restless Legs Syndrome (RLS) and Nocturnal Myoclonus Syndrome (NMS). Longterm follow up on pergolide. Short communication. : *J Neural Transm* 1998; 105: 265-268.

114. Stiasny K, Trenkwalder C, Pollmacher T et al.: Follow-up of effective L-DOPA therapy in idiopathic and uremic restless legs syndrome. : Symposium on Sleep-Wake-Disorders - Abstractbook 1996; 30: .
115. Stiasny K, Moller JC, Oertel WH: Safety of pramipexole in patients with restless legs syndrome. : Neurology 2000; 55: 1589-1590 .
116. Stiasny K, Robbecke J, Schuler P, Oertel WH: Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline--an open clinical trial. : Sleep 2000; 23: 349-354.
117. Stiasny K, Roebbecke J, Schüler P, Oertel WH: Treatment of restless legs syndrome with cabergoline. : J Neurol 1998b; 245: 405.
118. Stiasny K, Trenkwalder C, Oertel WH: Therapie des Restless Legs Syndroms. : Psycho 1998a; 24: 270-281.
119. Stiasny K, Wetter TC, Winkelmann J, Brandenburg U, Penzel T, Rubin M, Hundemer HP, Oertel WH, Trenkwalder C: Long-term effects of pergolide in the treatment of restless legs syndrome. : Neurology 2001; 56: 1399-1402.
120. Strang RR: The symptoms of RLS. : Med J Aust 1967; 1: 1211-1213.
121. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP: Iron and the restless legs syndrome. : Sleep 1998; 21(4): 371-377.
122. Symonds CP: Nocturnal myoclonus. : J Neurol Neurosurg Psychiatry 1953; 16: 166-177.
123. Tassinari CA, Michelucci R, Forti A et al.: Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. : Neurology 1990; 40: 1132-1133.
124. Telstad W, Sörensen Ö, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberghansen R: Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. : BMJ 1984; 288: 444-446.
125. Tergau F, Wischer S, Paulus W: Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. : Neurology 1999; 52: 1060-1063.
126. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Paulus W, Plendl H, Proeckl D: Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. : Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993a; 89: 95-103.
127. Trenkwalder C, Oertel WH: Restless Legs Syndrom und Akathisie. : In: Möller H.-J., Przuntek H., eds. Therapie im Grenzgebiet von Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin Heidelberg New York 1993b; : 38-47.
128. Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH: Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs : Mov Disord 1996b; 11: 389-94.

129. Trenkwalder C, Stiasny K, Oertel WH : Therapy of idiopathic and uremic restless legs syndrome : *Nervenarzt* 1996a; 67: 265-76.
130. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, Wetter TC, Schwarz J, Kohnen R, et al.: L-DOPA therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. : *Sleep* 1995b; 18: 681-688.
131. Trenkwalder C, Walter AS, Hening W, Campbell S, Rahman K, Chokroverty S: Circadian Rhythm of patients with the idiopathic restless legs syndrome. : *Sleep Res* 1995a; 24: 360.
132. Trenkwalder C, Walter AS, Hening WA et al.: Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. : *Mov Disord* 1999; 14: 141-145.
133. Triggs WJ, MacDonnel RAL, Cros D, Chiappa KH, Shahani BT, Day BJ: Motor inhibition and excitation are independant effects of magnetic cortical stimulation. : *Ann Neurol* 1992; 32: 345-351.
134. Trzepacz PT, Violette EJ, Sateia MJ: Response to opioids in three patients with restless legs syndrome. : *Am J Psychiatry* 1984; 141: 993-996.
135. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ: Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome. : *Neurology* 1999; 52: 932-937.
136. Uncini A, Treviso M, DiMuzio A, Simone P, Pullman S: Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial cortical stimulation. : *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 211-220.
137. Uozumi T, Ito Y, Tsuji S, Murai Y: Inhibitory period following motor potentials evoked by magnetic cortical stimulation. : *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 273-279.
138. 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.
139. v. Scheele C, Kempf V: Long-term effect of dopaminergic drugs in restless legs. : *Arch Neurol* 1990; 47: 1223-1224.
140. Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M: Human evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. : *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 355-364.
141. Voderholzer U, Hornyak M: Urämische und andere sekundäre Restless Legs Syndrome. : *Psycho* 1998; 24: 282-292.
142. Walter AS and the International RLS Study Group: Towards a better definition of the restless legs syndrome. : *Mov Disord* 1995a; 10: 634-642.

143. Walter AS, Hening WA, Kavey N et al.: A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. : *Ann Neurol* 1988; 24: 455-458.
144. Walters AS, Hening WA, Coté L, Fahn S: Dominantly inherited restless legs with myoclonus and periodic movements of sleep: a syndrome related to the endogenous opiates ? : *Adv Neurol* 1986; 43: 309-319.
145. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S: A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: The 'Night-Walkers' survey. : *Neurology* 1996; 46: 92-95.
146. Walters AS, Picchietti D, Hening WA, Lazzarini A: Variable expressivity in familial restless legs syndrome. : *Arch Neurol* 1990; 47: 1219-1220.
147. Walters AS, Trenkwalder C, Hening WA, Chokroverty S, Dhavan V, Eidelberg D: Fluorodeoxyglucose PET scanning in 5 Patients with restless legs syndrome. : *Sleep Res* 1995b; 24: 365.
148. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, Kavey N: Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. : *Sleep* 1993; 16: 327-332.
149. Walters AS, Ehrenberg BL, Picchietti DL, Wagner ML : Restless legs syndrome in childhood and adolescence. : *Pediatr Neurol* 1994; 11: 241-245 .
150. Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Toro C, Cohen LG, Hallett M: Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. : *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 424-433.
151. Wechsler LR, Stakes JW, Shanani BT, Busis NA: Periodic leg movement of sleep (nocturnal myoclonus): An electrophysiological study. : *Ann Neurol* 1986; 19: 168-173.
152. Wetter TC, Collado-Seidel V, Winkelmann J: Symptomatik und Diagnostik des RLS. : *Psycho* 1998; 24: 293-300.
153. 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.
154. Willis T: RLS : In: *The London practice of physick*. eds.: Basset T., Cokk W. 1685; : 404.
155. Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL: The muscle silent period following transcranial magnetic stimulation. : *J Neurol Sci* 1993; 114: 216-222.

156. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM: Restless legs syndrome in endstage renal disease. : Am J Kidney Dis 1996; 28: 372-378.
157. 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: 566-569.
158. Wittmack T: Pathologie und Therapie der Sensibilität-Neurosen. : E. Schäfer, Leipzig 1861; : 459.
159. 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.
160. Youdim MBH, Yehuda S, Ben-Shachar D, Ashkenazi R: Behavioral and brain biochemical changes in iron deficient rats: The involvement of iron in dopamine receptor function.: In: Pollitt E, Leibel RL, eds. Iron deficiency: Brain biochemistry and behavior. New York: Raven Press 1982: 39-56
161. Ziemann U, Bruns D, Paulus W: Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. : Neuroscience Letters 1996c; 208: 187-190.
162. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A: Decreased motor inhibition in Tourette' s disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. : Am J Psychiatry 1997a; 154: 1277-84.
163. Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W: Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. : Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997b; 105: 430-437.
164. Zorick FJ, Roth T, Hartze KM, Piccione PM, Stepanski EJ: Evaluation and diagnosis of persistent insomnia. : Am J Psychiatry 1981; 138: 769-773.

## 8 ANHANG

### 8.1 MEßWERTE

In diesem Kapitel erfolgt die Darstellung aller erhobenen Meßwerte, geordnet nach Patientengruppen und Meßzeitpunkten.

#### 8.1.1 Meßwerte der Kontrollgruppe

##### 8.1.1.1 MORGENDLICHE MESSUNG

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	40	8,96	35	193
2	45	6,83	35	90
3	40	8,01	35	91
4	40	6,06	40	88
5	40	5,59	45	180
6	40	5,9	40	157
7	35	6,03	30	174
8	35	6,26	40	101
9	30	8,28	35	260
10	30	6,78	30	171
11	40	8,82	40	99
12	40	5,01	40	145
13	55	3,74	40	101
14	40	7,11	35	75
15	30	7,1	35	159

**Tab. 36 : Meßwerte des M. abductor digiti minimi der Kontrollgruppe morgens.**

## 8.1 Meßwerte

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	45	16,85	45	201
2	45	11,39	50	99
3	45	14,25	45	119
4	45		50	74
5	40	12,08	50	175
6	40	12	40	121
7	55	10,4	50	85
8	50	13,28	50	114
9	45	12,04	45	326
10	40	12,33	40	170
11	45	10,78	50	87
12	60	13,56	60	139
13	40	12,37	45	86
14	55	14,38	60	81
15	40	15,75	50	98

**Tab. 37 : Meßwerte des M. tibialis anterior der Kontrollgruppe morgens.**

### 8.1.1.2 ABENDLICHE MESSUNG

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	40	9,83	35	181
2	50	6,27	35	89
3	40	4,91	40	102
4	45	4,87	35	76
5	40	3,41	40	168
6	40	6,82	45	197
7	35	6,3	35	146
8	50	6,93	35	82
9	30	5,76	35	274
10	30	6,27	30	181
11	40	7,58	35	96
12	40	5,13	40	118
13	55	6,82	45	111
14	40	7,8	40	77
15	35	6,8	30	149

**Tab. 38 : Meßwerte des M. abductor digiti minimi der Kontrollgruppe abends.**



## 8.1 Meßwerte

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	45	11,78	45	207
2	45	9,53	50	111
3	40	12,98	40	107
4	50		60	78
5	45	12,01	45	122
6	45	9,38	45	138
7	55	11,83	45	84
8	50	10,71	45	135
9	40	10,72	40	221
10	40	11,96	40	181
11	45	11,2	55	91
12	60	12,74	60	132
13	45	8,19	50	100
14	55	12,83	60	72
15	40	12,55	50	116

**Tab. 39 : Meßwerte des M. tibialis anterior der Kontrollgruppe abends.**

### 8.1.2 Meßwerte der Patientengruppe

#### 8.1.2.1 MORGENDLICHE MEßWERTE, VOR THERAPIE

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	55	4,67	45	93
2	40	3,98	40	88
3	40	3,71	40	140
4	40	6,2	35	134
5	45	8,39	40	103
6	30	3,99	35	116
7	55	6,05	45	85
8	40	6,36	35	140
9	40	5,72	50	95
10	35	7,54	30	159
11	40	5,51	35	138
12	40	5,43	40	199
13	45	5,91	40	94
14	40	7,79	35	103
15	40	6,52	35	93

**Tab. 40 : Meßwerte des M. abductor digiti minimi der Patientengruppe vor Therapie morgens.**

## 8.1 Meßwerte

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	50	8,95	50	85
2	55	10,68	55	82
3	60	13,35	60	110
4	70	13,97	75	73
5	50	16,5	50	116
6	45	6,6	45	60
7	60	10,27	60	90
8	55	13,52	50	92
9	45	14,2	55	100
10	50	14,1	50	148
11	40	10,7	40	107
12	50	9,7	55	123
13	50	12,06	50	78
14	50	12,24	50	86
15	50	8,44	50	78

**Tab. 41 : Meßwerte des M. tibialis anterior der Patientengruppe vor Therapie morgens.**

### 8.1.2.2 ABENDLICHE MEßWERTE, VOR THERAPIE

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	40	6,02	45	107
2	35	6,15	30	96
3	40	6,57	40	137
4	45	4,22	40	134
5	45	7,16	40	106
6	40	5,23	35	105
7	60	8,18	60	92
8	45	5,1	40	135
9	40	9,14	55	99
10	30	6,39	30	133
11	40	5,41	30	95
12	45	6,7	50	207
13	40	6,68	40	95
14	40	8,9	40	128
15	55	6,17	45	172

**Tab. 42 : Meßwerte des M. abductor digiti minimi der Patientengruppe vor Therapie abends.**

## 8.1 Meßwerte

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	45	9,1	50	87
2	50	11,29	55	90
3	55	7	60	92
4	70	10,85	90	55
5	50	15,6	50	95
6	45	5,35	45	66
7	55	7,63	60	107
8	50	16,5	60	94
9	45	14,88	60	96
10	50	12,78	50	124
11	50	8,55	40	109
12	55	9,6	55	102
13	55	12,33	50	75
14	55	12,12	50	98
15	55	7,13	50	74

**Tab. 43 : Meßwerte des M. tibialis anterior der Patientengruppe vor Therapie abends.**

### 8.1.2.3 MORGENDLICHE MEßWERTE, NACH THERAPIE

Bei den Messungen nach Therapie konnten nur noch vierzehn der ursprünglich fünfzehn Patienten untersucht werden. Patient Nr. 6 stand für diese Messungen nicht mehr zur Verfügung. Entsprechend rutschen in den folgenden Tabellen die Patienten ab einschließlich Nr. 7 einen Platz nach vorne.

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	40	7,15	40	89
2	35	7,76	30	83
3	35	8,09	40	175
4	40	7,03	40	106
5	40	8,57	35	135
6	55	6,57	55	117
7	45	8,81	35	151
8	60	12,22	50	76
9	35	6,21	30	155
10	35	6,48	35	158
11	40	6,9	35	195
12	35	4,48	35	95
13	45	8,78	40	123
14	40	4,9	30	86

**Tab. 44 : Meßwerte des M. abductor digiti minimi der Patientengruppe nach Therapie morgens.**

## 8.1 Meßwerte

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	45	9,65	50	157
2	65	11,92	60	111
3	50	7,83	55	88
4	60	13,31	70	83
5	60	13,73	50	105
6	60	10,63	55	119
7	70	13,15	50	103
8	60	16,67	50	100
9	50	14,85	45	124
10	45	11,6	40	110
11	45	7,85	50	100
12	55	13,3	50	80
13	55	11,26	50	78
14	50	6,8	50	84

**Tab. 45 : Meßwerte des M. tibialis anterior der Patientengruppe nach Therapie morgens.**

### 8.1.2.4 ABENDLICHE MEßWERTE, NACH THERAPIE

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	45	7,2	40	208
2	35	6,85	30	88
3	35	7,15	40	157
4	45	7,59	40	132
5	45	7,56	40	113
6	55	7,92	55	106
7	45	3,69	35	147
8	60	7,19	40	96
9	35	7,6	40	175
10	40	5,4	40	160
11	45	7,38	40	189
12	30	5,45	30	69
13	45	8,43	40	138
14	40	5,9	30	79

**Tab. 46 : Meßwerte des M. abductor digiti minimi der Patientengruppe nach Therapie abends.**

## 8.1 Meßwerte

Nr.	exzitatorische Schwelle	zentrale Leitungszeit	inhibitorische Schwelle	Silent Period
1	70	11,86	45	164
2	65	7,34	60	96
3	50	6,01	55	104
4	60	11,33	70	62
5	55	17,75	50	108
6	60	11,26	55	124
7	70	13,88	60	98
8	60	13,52	50	109
9	50	14,9	45	116
10	45	11,35	45	125
11	55	12	55	123
12	50	13,21	50	80
13	50	10,59	50	105
14	50	9,07	50	92

**Tab. 47 : Meßwerte des M. tibialis anterior der Patientengruppe nach Therapie abends.**

### 8.1.3 Quotienten abends/morgens des M. tibialis anterior

Nr	Kontrollgruppe	Patientengruppe
1	1,03	1,02
2	1,12	1,1
3	0,9	0,84
4	1,05	0,75
5	0,7	0,82
6	1,14	1,1
7	0,99	1,19
8	1,18	1,02
9	0,68	0,96
10	1,06	0,84
11	1,05	1,02
12	0,95	0,83
13	1,16	0,96
14	0,89	1,14
15	1,18	0,95

**Tab. 48 : Quotienten des M. tibialis anterior abends/morgens.**

## 8.2 Zentrale Leitungszeit

### 8.2 ZENTRALE LEITUNGSZEIT

#### 8.2.1 M. abductor digiti minimi

In den interindividuellen Vergleichen der zentralen Leitungszeit am M. abductor digiti minimi zwischen Patienten und Kontrollen zeigen sich kaum Unterschiede. Morgens liegt die CCT im Durchschnitt bei der Kontrollgruppe 0,9 ms als in der Patientengruppe, am Abend beträgt die Differenz 0,1 ms. Beides ist statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 49).

<b>Zentrale Leitungszeit des M. abductor digiti minimi</b>				
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
<b>Nr.</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Patienten</b>
<b>1</b>	8,96	4,67	9,83	6,02
<b>2</b>	6,83	3,98	6,27	6,15
<b>3</b>	8,01	3,71	4,91	6,57
<b>4</b>	6,06	6,2	4,87	4,22
<b>5</b>	5,59	8,39	3,41	7,16
<b>6</b>	5,90	3,99	6,82	5,23
<b>7</b>	6,03	6,05	6,3	8,18
<b>8</b>	6,26	6,36	6,93	5,1
<b>9</b>	8,28	5,72	5,76	9,14
<b>10</b>	6,78	7,54	6,27	6,39
<b>11</b>	8,82	5,51	7,58	5,41
<b>12</b>	5,01	5,43	5,13	6,7
<b>13</b>	3,74	5,91	6,82	6,68
<b>14</b>	7,11	7,79	7,8	8,9
<b>15</b>	7,10	6,52	6,8	6,17
Min	3,74	3,71	3,41	4,22
Max	8,96	8,39	9,83	9,14
Mittel ± SD (ms)	6,7 ± 1,4	5,8 ± 1,4	6,4 ± 1,5	6,5 ± 1,4
p	0,12		1,00	

Tab. 49 : Zentrale Leitungszeit des li. M. abductor digiti minimi, Kontrollgruppe vs. Patientengruppe (Angabe in ms).

## 8.2 Zentrale Leitungszeit

Auch intraindividuell findet man unter einer Therapie mit L-DOPA keine signifikanten Veränderungen, betrachtet man die Durchschnittswerte alleine, so zeigt sich unter Therapie abends wie auch morgens eine Abnahme der CCT von im Schnitt ungefähr 5 ms (siehe Tab. 50).

Nr.	<b>Zentrale Leitungszeit des M. abductor digiti minimi</b>			
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
	<u>Vor Therapie</u>	<u>Nach Therapie</u>	<u>Vor Therapie</u>	<u>Nach Therapie</u>
1	4,67	7,15	6,02	7,20
2	3,98	7,76	6,15	6,85
3	3,71	8,09	6,57	7,15
4	6,2	7,03	4,22	7,59
5	8,39	8,57	7,16	7,56
6	6,05	6,57	8,18	7,92
7	6,36	8,81	5,1	3,69
8	5,72	12,22	9,14	7,19
9	7,54	6,21	6,39	7,60
10	5,51	6,48	5,41	5,40
11	5,43	6,90	6,7	7,38
12	5,91	4,48	6,68	5,45
13	7,79	8,78	8,9	8,43
14	6,52	4,90	6,17	5,90
Min	8,44	4,48	7	3,69
Max	16,50	12,22	16,5	8,43
Mittel ± SD (ms)	12,05 ± 2,34	7,43 ± 1,91	11,1 ± 3,12	6,81 ± 1,26
p	0,30		0,39	

Tab. 50 : Zentrale Leitungszeit des li. M. abductor digiti minimi der Patientengruppe, vor Therapie vs. nach Therapie (Angabe in ms).

## 8.2 Zentrale Leitungszeit

### 8.2.2 M. tibialis anterior

Im Interindividuellen Vergleich der CCT zwischen Kontrollen und Patienten zeigen sich auch am M. tibialis anterior kaum Unterschiede. Die CCT der Patienten ist im Durchschnitt ungefähr eine Millisekunde kürzer, morgens wie auch abends wird jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (siehe Tab. 51).

Nr.	<b>Zentrale Leitungszeit des M. tibialis anterior</b>			
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
	<b>Kontrollen</b>	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>Patienten</b>
1	16,85	8,95	11,78	9,1
2	11,39	10,68	9,53	11,29
3	14,25	13,35	12,98	7
4	*	13,97	*	10,85
5	12,08	16,5	12,01	15,6
6	12,00	6,6	9,38	5,35
7	10,40	10,27	11,83	7,63
8	13,28	13,52	10,71	16,5
9	12,04	14,2	10,72	14,88
10	12,33	14,1	11,96	12,78
11	10,78	10,7	11,2	8,55
12	13,56	9,7	12,74	9,6
13	12,37	12,06	8,19	12,33
14	14,38	12,24	12,83	12,12
15	15,75	8,44	12,55	7,13
Min	10,40	6,6	1,45	3,35
Max	16,85	16,5	8,19	5,35
Mittel ± SD (ms)	13,0 ± 1,5	11,7 ± 2,7	11,3 ± 1,5	10,7 ± 3,4
p	0,19		0,53	

Tab. 51 : Zentrale Leitungszeit des li. M. tibialis anterior Kontrollgruppe vs. Patientengruppe (Angabe in ms).

\* Es konnten keine Werte erhoben werden (Angabe in ms).



## 8.2 Zentrale Leitungszeit

Die Differenzen im intraindividuellen Vergleich der CCT vor Therapie vs. nach Therapie fallen am M. tibialis anterior geringer aus als am M. abductor digiti minimi. Am Morgen verkürzt sich die CCT unter Therapie um 0,4 ms, während sie am Abend um 0,6 ms länger wird. Beides ist statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 52).

Nr.	<b>Zentrale Leitungszeit des M. tibialis anterior</b>			
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
	<b>Vor Therapie</b>	<b>Nach Therapie</b>	<b>Vor Therapie</b>	<b>Nach Therapie</b>
1	8,95	9,65	9,1	11,86
2	10,68	11,92	11,29	7,34
3	13,35	7,83	7	6,01
4	13,97	13,31	10,85	11,33
5	16,5	13,73	15,6	17,75
6	10,27	10,63	7,63	11,26
7	13,52	13,15	16,5	13,88
8	14,2	16,67	14,88	13,52
9	14,1	14,85	12,78	14,90
10	10,7	11,60	8,55	11,35
11	9,7	7,85	9,6	12,00
12	12,06	13,30	12,33	13,21
13	12,24	11,26	12,12	10,59
14	8,44	6,80	7,13	9,07
Min	8,44	6,8	7	6,01
Max	16,50	16,67	16,5	17,75
Mittel ± SD (ms)	12,05 ± 2,34	11,61 ± 2,85	11,1 ± 3,12	11,72 ± 3,0
p	0,11		0,87	

Tab. 52 : Zentrale Leitungszeit, gemessen am M. tibialis anterior, Vergleich Patienten vor Therapie vs. Patienten nach Therapie (Angabe in ms).

## 8.3 EXZITATORISCHE SCHWELLE

## 8.3.1 M. abductor digiti minimi

Im interindividuellen Vergleich der exzitatorischen Schwellen des li. ADM Kontrollgruppe vs. Patientengruppe finden sich weder am Morgen noch am Abend signifikante Unterschiede. Die Mittelwerte der Patientengruppe liegen am Morgen um 3%, am Abend um 2% höher als die der Kontrollgruppe (siehe Tab. 53).

Nr.	<b>Exzitatorische Schwelle des M. abductor digiti minimi</b>			
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Patientengruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Patientengruppe</b>
1	40	55	40	40
2	45	40	50	35
3	40	40	40	40
4	40	40	45	45
5	40	45	40	45
6	40	30	40	40
7	35	55	35	60
8	35	40	50	45
9	30	40	30	40
10	30	35	30	30
11	40	40	40	40
12	40	40	40	45
13	55	45	55	40
14	40	40	40	40
15	30	40	35	55
Min	30,00	30	30	30
Max	55,00	55	55	60
Mittel ± SD (%)	38,7 ± 6,4	41,7 ± 6,5	40,7 ± 7,0	42,7 ± 7,3
p	0,19		0,41	

Tab. 53 : Exzitatorische Schwellen, gemessen am M. abductor digiti minimi, Vergleich Kontrollgruppe vs. Patientengruppe (Angabe in %).

### 8.3 Exzitatorische Schwelle

Im intraindividuellen Vergleich in der Patientengruppe findet sich unter Therapie morgens ein Absinken der Schwelle um 1%, abends findet man keine Veränderung (siehe Tab. 54).

	<u>Exzitatorische Schwelle des M. abductor digiti minimi</u>			
	<u>Morgens</u>		<u>Abends</u>	
<u>Nr.</u>	<u>Vor Therapie</u>	<u>Nach Therapie</u>	<u>Vor Therapie</u>	<u>Nach Therapie</u>
<b>1</b>	55	40	40	45
<b>2</b>	40	35	35	35
<b>3</b>	40	35	40	35
<b>4</b>	40	40	45	45
<b>5</b>	45	40	45	45
<b>6</b>	55	55	60	55
<b>7</b>	40	45	45	45
<b>8</b>	40	60	40	60
<b>9</b>	35	35	30	35
<b>10</b>	40	35	40	40
<b>11</b>	40	40	45	45
<b>12</b>	45	35	40	30
<b>13</b>	40	45	40	45
<b>14</b>	40	40	55	40
Min	35	35	30	30
Max	55	60	60	60
Mittel ± SD (%)	42,5 ± 5,8	41,43 ± 7,7	42,86 ± 7,52	42,86 ± 8,02
p	0,49		0,96	

Tab. 54 : Exzitatorische Schwellen, gemessen am M. abductor digiti minimi der Patientengruppe, Vergleich Patientengruppe vor Therapie vs. nach Therapie (Angabe in %).

---

## 8.4 INHIBITORISCHE SCHWELLE

### 8.4.1 M. abductor digiti minimi

Im interindividuellen Vergleich der inhibitorischen Schwellen am M. abductor digiti minimi finden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Mittelwerte der Patientengruppe sind morgens um 1,7%, abends um 3,7% höher (siehe Tab. 55).

Nr.	<b>Inhibitorische Schwelle des M. abductor digiti minimi</b>			
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Patientengruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Patientengruppe</b>
1	35	45	35	45
2	35	40	35	30
3	35	40	40	40
4	40	35	35	40
5	45	40	40	40
6	40	35	45	35
7	30	45	35	60
8	40	35	35	40
9	35	50	35	55
10	30	30	30	30
11	40	35	35	30
12	40	40	40	50
13	40	40	45	40
14	35	35	40	40
15	35	35	30	45
Min	30,00	30	30	30
Max	45,00	50	45	60
Mittel ± SD (%)	37,0 ± 4,1	38,7 ± 5,2	37,0 ± 4,6	41,3 ± 8,8
p	0,48		0,14	

Tab. 55 : Inhibitorische Schwellen, gemessen am M. abductor digiti minimi, Vergleich Kontrollgruppe vs. Patientengruppe (Angabe in %).

Intraindividuell verglichen sind die Werte der inhibitorischen Schwellen nach Therapie abends tiefer. Statistische Signifikanz wird nicht erreicht. Am Morgen sind die Durchschnittswerte nach Therapie eine knappe Millisekunde, abends gut drei Millisekunden niedriger als vor Therapie (siehe Tab. 56).

<b>Inhibitorische Schwelle des M. abductor digiti minimi der Patienten</b>				
	<b>Morgens</b>		<b>Abends</b>	
<b>Nr.</b>	<b>Vor Therapie</b>	<b>Nach Therapie</b>	<b>Vor Therapie</b>	<b>Nach Therapie</b>
<b>1</b>	45	40	45	40
<b>2</b>	40	30	30	30
<b>3</b>	40	40	40	40
<b>4</b>	35	40	40	40
<b>5</b>	40	35	40	40
<b>6</b>	45	55	60	55
<b>7</b>	35	35	40	35
<b>8</b>	50	50	55	40
<b>9</b>	30	30	30	40
<b>10</b>	35	35	30	40
<b>11</b>	40	35	50	40
<b>12</b>	40	35	40	30
<b>13</b>	35	40	40	40
<b>14</b>	35	30	45	30
Min	30,00	30	30	30
Max	50,00	55	60	55
Mittel ± SD (%)	38,93 ± 5,25	37,86 ± 7,26	41,79 ± 8,9	38,57 ± 6,33
p	0,61		0,2	

Tab. 56 : Inhibitorische Schwellen, gemessen am M. abductor digiti minimi in der Patientengruppe, Vergleich vor Therapie vs. nach Therapie (Angabe in %).

---

## 9 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg

Aumüller, Arnold, Basler, Bauer, Baum, Christiansen, Daut, Fruhstorfer, Fuhrmann, Geus, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Habermehl, Happle, Jakobs, Kälble, Klose, Lennartz, Kern, Koolman, Klenk, Krieg, Lorenz, Maisch, Oertel, Remschmidt, Schachtschabel, Schäfer, Schulz, Schüffel, Seifart, Rothmund, Steiniger, Thomas, Vohland, v. Wichert, Weihe, Werner und Wolf.

sowie in Kassel

Köhler, Neuhaus, Neuzner und Tryba

**DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. W. H. Oertel für die Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik danken. Herrn PD Dr. med. H.-J. Braune gebührt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und der Unterstützung bei der praktischen Ausführung der Arbeit. Ebenso möchte ich Frau Dr. K. Stiasny für ihre hervorragende Betreuung und die wertvollen Anregungen danken. Ein Dankeschön geht auch an Herrn Dr. H.-H. Müller aus dem Institut für Biometrie der Philippsuniversität Marburg für seine große Hilfe bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten. Den Mitarbeiterinnen des neurophysiologischen Labors der Philippsuniversität Marburg danke ich für ihre Hilfsbereitschaft. Auch möchte ich mich bei allen anderen, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit geholfen haben, herzlich bedanken.

---