

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Abteilung für Elektrophysiologie der Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

Beeinflussung der motorischen Exzitabilität durch unterschiedliche
peripher-elektrische Stimulationsmuster bei gesunden Probanden

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Claudia Neuweiler
aus Heidelberg

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 03.05.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. A. Münchau

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. J. Liepert

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. C. Buhmann

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	i
1. Hypothesen und Fragestellung	1
2. Einleitung.....	2
2.1. Grundlagen der TMS.....	2
2.1.1. Historischer Überblick	2
2.1.2. Physikalische Grundlagen.....	4
2.1.3. Die Spulengeometrie und Positionierung.....	5
2.1.4. Neurophysiologische Grundlagen	7
2.1.5. Magnetisch evozierte Potentiale	9
2.2. TMS- Parameter in Forschung und klinischer Anwendung.....	12
2.2.1. Die motorische Schwellenreizstärke	12
2.2.2. Inhibition und Fazilitierung.....	13
2.2.3. Doppelpulsparadigma	13
2.2.4. Stimulus-Reizantwort Kurven.....	17
2.2.5. TMS in der klinischen Neurologie.....	19
2.2.6. Sicherheitsaspekte der transkraniellen Magnetstimulation.....	21
2.3. Motorische Neurographie.....	22
2.3.1. Technik und Parameter der motorischen Neurographie.....	22
2.3.2. F-Wellen.....	23
2.4. Peripher-elektrische Nervenstimulation	25
3. Probanden, Material und Methoden	30
3.1. Probanden und Ausschlusskriterien	30
3.2. Untersuchungsbedingungen	30
3.3. Ableitungstechnik.....	31
3.4. Peripher-elektrische Nervenstimulation	33

3.4.1.	Installation der Geräte	33
3.4.2.	Ermittlung der sensiblen Schwellenreizstärke	33
3.4.3.	Stimulationsprotokolle	34
3.5.	Transkranielle Magnetstimulation	35
3.5.1.	Spulenpositionierung	35
3.5.2.	Bestimmung der motorischen Schwellenreizstärke	36
3.5.3.	Protokolle der ICI und ICF	36
3.5.4.	Protokoll der Stimulus-Reizantwort Kurven.....	37
3.6.	Motorische Neurographie.....	38
3.7.	Datenanalyse	39
3.7.1.	Vorgehensweise und Datenstruktur	39
3.7.2.	Statistische Analyse	39
4.	Ergebnisse	40
4.1.	Die motorische Schwellenreizstärke.....	40
4.2.	Einzelreize	41
4.3.	Inhibition und Fazilitierung.....	42
4.4.	M-Antworten	44
4.5.	Stimulus-Reizantwort Kurven	45
4.6.	F-Wellen	47
5.	Diskussion	49
5.1.	Einzelreize	49
5.2.	Inhibition und Fazilitierung.....	52
5.3.	Stimulus-Reizantwort Kurven	54
5.4.	F-Wellen	55
5.5.	Topographische Zuordnung der Exzitabilitätsänderungen.....	58
5.6.	Methodische Aspekte	59
6.	Zusammenfassung.....	61
7.	Literaturverzeichnis.....	63

8. Anhang	75
8.1. Danksagung	75
8.2. Lebenslauf	76
8.3. Erklärung	77

Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere, SI-Einheit der elektr. Stromstärke
ADM	Musculus abductor digiti minimi
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
ANOVA	Analysis of Variance
APB	Musculus abductor pollicis brevis
BES	brainstem electrical stimulation
Ca ⁺⁺	Calcium
CS	conditioning stimulus
DC	direct current
D-Wellen	direkte Wellen
EEG	Elektroenzephalographie
ENG	Elektroneurographie
EMG	Elektromyographie
FDI	first dorsal interosseus (Musculus)
GABA	Gammaaminobuttersäure
Hz	Hertz, SI-Einheit für die Frequenz
ICF	Intrakortikale Fazilitierung
ICI	Intrakortikale Inhibition
ISI	Interstimulusintervall
I-Wellen	indirekte Wellen
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, Levodopa
MEP	Magnetisch evoziertes Potential
MW	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSAP	Muskel-Summen-Aktionspotential
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
N. ulnaris	Nervus ulnaris
Na ⁺	Natrium
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit

RMT	resting motor threshold, motorische Schwelle
rPAS	repetitive paired associative stimulation
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	standard deviation
S.E.M.	standard error of the mean
SICF	short-interval intracortical facilitation
SICI	short-interval intracortical inhibition
SRC	stimulus response curve, Stimulus-Reizantwort Kurve, Rekrutierungskurve
TES	Transkranielle Elektrostimulation
TENS	transcutaneous electrical nerve stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
V	Volt, SI-Einheit der elektrischen Spannung
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Hypothesen und Fragestellung

In dieser Arbeit soll der Effekt unterschiedlicher Stimulationsprotokolle der peripher-elektrischen Nervenstimulation auf das motorische System mit Hilfe von transkranieller Magnetstimulation (TMS) untersucht werden.

In vielen Studien zu peripher-elektrischer Nervenstimulation kam das Theta-Burst Protokoll zur Anwendung, bei dem sich reizfreie Intervalle mit so genannten „Bursts“ (500 ms Dauer, 5 Reize, 10 Hz) abwechseln. Hier wurde eine Steigerung der kortikospinalen Exzitabilität gemessen (Ridding et al. 2000, Kaelin-Lang et al. 2002), wobei das Maximum der Exzitabilitätssteigerung nach 45-60 minütiger Stimulation eintrat (McKay et al. 2002). Bei der Stimulation der Pharynxmuskulatur über intraluminale Ringelektroden konnte man zeigen, dass die Wirkung der peripher-elektrischen Stimulation auch von der Reizfrequenz abhängt. Im direkten Vergleich unterschiedlicher Frequenzen lag in Bezug auf die Erregbarkeitssteigerung der kortikonukleären Projektionen die optimale Reizfrequenz bei 5 Hz (Fraser et al. 2002).

Warum bei der peripher-elektrischen Nervenstimulation bisher fast ausschließlich das Theta-Burst Protokoll eingesetzt wurde ist unklar. Es fehlen direkte Vergleiche zwischen einer peripheren Stimulation mit 5 Hz und der Theta-Burst Stimulation. Ausgehend von der Hypothese, dass die Stimulation des N. ulnaris zu einer Erregbarkeitssteigerung im kortikospinalen System führt, ergibt sich für die vorliegende Arbeit die Fragestellung, ob sich bei der peripheren Stimulation mit unterschiedlichen Stimulationsmustern (5 Hz regelmäßig vs. Theta-Burst) aber gleicher Reizanzahl differentielle Effekte auf die kortikospinale Exzitabilität nachweisen lassen. Mit der Frage, auf welcher Ebene des kortikospinalen Traktes die Erregbarkeit durch die peripher-elektrische Stimulation beeinflusst wird, setzen wir TMS-Techniken zur Untersuchung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung und der neuronalen Rekrutierung ein. Zusätzlich wird die spinale Motoneuronerregbarkeit durch F-Wellen-Messungen erfasst.

2. Einleitung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ermöglicht eine nicht-invasive Stimulation der Hirnrinde. In dieser Studie soll mit Hilfe der TMS das kortikale Repräsentationsareal des Musculus abductor digiti minimi (ADM) gereizt werden. Dadurch ist es möglich die kortikospinale Exzitabilität der zugehörigen neuronalen Bahnen von der Hirnrinde bis zu den spinalen Motoneuronen zu untersuchen und die Auswirkung einer peripher-elektrischen Stimulation des N. ulnaris auf die kortikospinale Exzitabilität zu messen. In Kapitel 2.1. sind die historischen, physikalischen und neurophysiologischen Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation zusammengefasst. Kapitel 2.2. gibt einen Überblick über die in dieser Studie verwendeten TMS-Techniken und deren Hintergrund. Das dritte Kapitel der Einleitung (2.3.) befasst sich mit der motorischen Neurographie, die für die Messung von F-Wellen und M-Antworten von Bedeutung ist. Im Kapitel 2.4. werden unterschiedliche Techniken der peripheren Stimulation im Hinblick auf ihre Effekte im motorischen System beschrieben.

2.1. Grundlagen der TMS

2.1.1. Historischer Überblick

Die Ursprünge der Stimulation von Nervenzellen reichen bis zum Ende des 18. Jahrhunderts zurück, als Galvani und Volta durch Experimente mit Froschschenkeln entdeckten, dass sich Nerven und Muskeln über einen elektrischen Strom direkt reizen lassen.

Breitere Anwendung fand das Prinzip, als man eine verlustarme Übertragung des Stroms auf das Gewebe durch die Verwendung von Oberflächen Elektroden, Nadeln und implantierten Elektroden möglich machte. Die Stimulationselektroden konnten so nahe und stabil am zu reizenden Nerv angebracht werden und den Impuls effektiv weiterleiten. Aus diesen Erkenntnissen entwickelte sich die heute weit verbreitete Methode der Elektroneurographie (ENG). Sie dient in der neurologischen Standarddiagnostik der Funktionsprüfung peripherer Nerven.

Die beiden Forscher Merton und Morton versuchten als Erste, mit Hilfe eines elektrischen Hochvoltstroms die Schädeldecke zu durchdringen und Nervenzellen im Gehirn zu reizen. Es gelang ihnen, den Impuls an der kontralateralen Handmuskulatur als Antwortpotential abzuleiten (Merton & Morton 1980).

Da die zu reizenden Nervenzellen jedoch tief im Gewebe liegen und durch Knochenplatten, Schwarte und Haut bedeckt sind, mussten die Reizintensitäten sehr hoch gewählt werden. Der elektrische Strom aktivierte gleichzeitig Schmerzrezeptoren und löste heftige Muskelkontraktionen im Stimulationsgebiet aus. Daher fand diese für die Patienten sehr unangenehme Technik der transkraniellen Elektrostimulation (TES) keinen Einzug in die klinische Routinediagnostik.

Ganz anders verhielt es sich mit dem Verfahren der transkraniellen Magnetstimulation, das sich in der neurophysiologischen Forschung und klinischen Diagnostik schnell etablierte und heutzutage eine anwenderfreundliche Methode zur schmerzfreien, nicht-invasiven Stimulation des Kortex darstellt. Der entscheidende Unterschied zur elektrischen Stimulation liegt in der Umsetzung des von Faraday bereits 1831 entdeckten Prinzips der elektromagnetischen Induktion. Die praktische Anwendung der physikalischen Erkenntnisse gestaltete sich jedoch lange Zeit problematisch. Es fehlte die adäquate Technologie, um mit den damals gebräuchlichen Kondensatoren, die erforderlichen hohen Ströme zu erzeugen. Mit einer ausreichend großen Starkstromspule, wie sie damals in elektrischen Kraftwerken verwendet wurden, schaffte es d'Arsonval 1896 zu zeigen, dass ein sich änderndes Magnetfeld im menschlichen Gehirn einen Stromfluss induziert. Der Proband, der seinen Kopf im Zentrum der Spule platzieren musste, sah allerdings während der Stimulation Phosphene und erlebte Schwindelattacken (Geddes 1991).

Es dauerte noch fast ein weiteres Jahrhundert, bis der technische Fortschritt es möglich machte, eine kompakte Stimulationsspule mit einer ausreichend großen Feldstärke von ca. 2 Tesla zu konstruieren. Barker gelang es 1985, den motorischen Kortex mit einer solchen Rundspule zu stimulieren und dadurch Handbewegungen auszulösen (Barker et al. 1985). Sein hierfür entwickeltes Gerät weckte beim 11ten Internationalen Kongress der Elektroenzephalographie und

klinischen Neurophysiologie 1985 in London großes Interesse, da sich die Teilnehmer selbst von der schmerzfreien Stimulation überzeugen konnten.

Heute spielt die transkranielle Magnetstimulation in der klinischen Routineanwendung und der neurophysiologischen Forschung insbesondere für die Untersuchung der funktionellen Integrität absteigender motorischer Bahnen bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems eine wichtige Rolle. Etwas komplexere Anwendungen ermöglichen es, Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Mechanismen kortikaler Erregbarkeitsänderungen zu ziehen und die Aktivität der Hirnrinde sogar zu beeinflussen. Vor allem die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) zog in den letzten Jahren als therapeutische Option bei Depressionen (Shimamoto et al. 2001, Padberg et al. 2002) in der psychiatrischen Forschung und Klinik große Aufmerksamkeit auf sich.

2.1.2. Physikalische Grundlagen

Die transkranielle Magnetstimulation basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Faraday hatte erkannt, dass sich durch die Änderung eines Magnetfeldes elektrische Spannung, die so genannte Induktionsspannung, erzeugen lässt (Faraday 1839). Das erforderliche Magnetfeld wird von einer Spule generiert, die von elektrischem Strom durchflossen wird. Das Faraday'sche Gesetz besagt, dass die Änderung des magnetischen Flusses proportional zur Induktionsspannung ist. Sie ist definiert als:

$$U_{ind} = -\frac{d\Phi}{dt}$$

U = Spannung

Φ = Magnetischer Fluss (magnetische Flussdichte * durchsetzte Fläche)

t = Zeit

Um das für die transkranielle Stimulation nötige Wechselmagnetfeld zu erzeugen, wird ein Hochspannungskondensator (Spannung ca. 3000 V) über eine Kupferdrahtspule entladen. Dies induziert einen kurzen Stromimpuls mit einer Stromstärke von mehreren tausend Ampere, der die Spule durchfließt und so ein senkrecht zur Windungsrichtung der Spule stehendes Magnetfeld (ca. 2 Tesla) erzeugt. Das Magnetfeld baut sich innerhalb von 100 bis 600 μs auf und nimmt nach Entladung rasch wieder ab. Die induzierte Spannung ist direkt proportional zur Änderung des Magnetfeldes und ist in der Lage in elektrisch leitendem Material z.B. im Gehirn einen Ionenstrom, den so genannten Induktionsstrom, zu bewirken.

2.1.3. Die Spulengeometrie und Positionierung

Stimulationsspulen für die TMS sind in einer Vielzahl von Formen und Größen erhältlich. Die meisten Magnetstimulatoren sind mit einer 70-100 mm durchmessenden Rundspule ausgestattet. Eine andere weit verbreitete Spulenform ist die von Ueno et al. (1988) entwickelte achtförmige Spule oder Schmetterlingsspule. Sie ist aus zwei Einzelspulen mit einem äußeren Spulendurchmesser von je 70 mm zusammengesetzt, die dicht nebeneinander in einer Ebene liegen. Die beiden Spulen werden so miteinander verbunden, dass sie der Strom jeweils in der entgegengesetzten Richtung durchläuft. Da sich an der Taillenregion die beiden in der Acht integrierten Einzelspulen fast berühren, überschneiden und addieren sich hier die von ihnen erzeugten elektrischen Felder. Elektrische Feldstärke und Reizeffekt sind also unter der Brücke zwischen den Spulen am größten und nehmen unter den lateralen Spulenteilen ab (Barker 2002). Die achtförmige Spule sollte demnach mit der Taillenregion flach über das zu stimulierende Areal gehalten werden. Dabei ist wichtig, dass sich beide Spulen im gleichen Abstand zur Schädeloberfläche befinden.

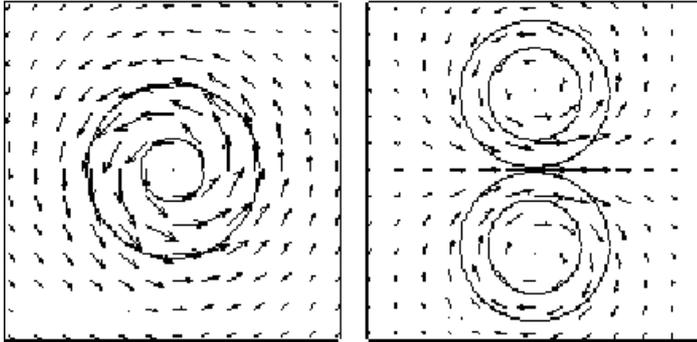


Abb. 1: Darstellung magnetischer Feldlinien bei unterschiedlichen Spulenformen. Links: zirkuläre Spule, Rechts: Schmetterlingsspule. Lange AC (2006) Kortikomotorische Exzitabilität und Ecstasy. Med. Dissertation. Universität Hamburg

Während eine herkömmliche Rundspule eher zur Stimulation größerer Anteile der Hirnrinde verwendet wird, erlaubt die achtförmige Spule eine gute Fokussierung des induzierten elektrischen Feldes auf eine Fläche von 2-4 cm² (Rothwell et al. 1991a). Eine handelsübliche Spule von ca. 8 cm Durchmesser und einer maximalen Feldstärke von 2 Tesla kann bis zu 2,5 cm unter der Oberfläche ein ausreichend starkes elektrisches Feld erzeugen, um messbar Nervenzellen zu erregen (Barker 2002).

2.1.4. Neurophysiologische Grundlagen

Wenn eine solche Stimulationsspule über dem motorischen Kortex des Probanden platziert wird, durchdringt das magnetische Feld den Schädel sowie die ihn bedeckenden Gewebsschichten und den äußeren Liquorraum ohne nennenswerte Abschwächung. Die Haut, das Fettgewebe, die Schädelkalotte und die weiße Substanz des Gehirns, haben sehr viel höhere elektrische Widerstandswerte als die graue Hirnsubstanz. Da in Gewebe mit niedrigem elektrischen Widerstand und hoher Leitfähigkeit stärkere Ströme induziert werden, kann das Magnetfeld in der Hirnrinde stärkere Induktionsströme generieren, als in dem sie bedeckenden Gewebe und in den subkortikalen Strukturen (Claus 2000). Die effektive Eindringtiefe des magnetischen Feldes beträgt ca. 2,5 cm (Rudiak & Marg 1994, Barker 2002). Ein großer Vorteil der TMS besteht in der Tatsache, dass die an der Oberfläche liegenden Schmerzrezeptoren in der Haut durch ihren hohen Widerstand nicht erregt werden.

Auf zellulärer Ebene ist der Stimulationsmechanismus derselbe wie bei der elektrischen Stimulation. Die Ladung fließt in eine erregbare Zellmembran, verursacht eine Veränderung des transmembranären Potentials und kann zu einer Depolarisation und somit zur Auslösung eines Aktionspotentials führen (Barker 1999).

Wenn die transkraniellen Magnetstimuli über einem Areal des motorischen Kortex appliziert werden, können sie in der Peripherie elektromyographisch messbare Potentiale auslösen.

Verschiedene Kortexareale sind dem motorischen System zuzuordnen. Sie werden in den primär motorischen Kortex (Area 4 nach Brodmann), den prämotorischen Kortex (Area 6 und Teile der Area 8) und den häufig separat genannten medialen Anteil der Area 6, den supplementär motorischen Kortex, gegliedert (Brodmann 1909). Für diese Studie ist vor allem der primär motorische Kortex von Bedeutung, da anzunehmen ist, dass man unser Stimulationsareal diesem zuordnen kann (Borojerdi et al. 1999). Er ist im Gyrus precentralis lokalisiert und weist einen somatotopischen Aufbau auf. Die Repräsentationsareale der verschiedenen Körperteile werden sehr anschaulich durch den „Homunculus“ (siehe Abb. 2) verdeutlicht. Da die Handmuskulatur aufgrund ihrer differenzierten Bewegungsmöglichkeiten ein recht großes Repräsentationsareal und niedrige

2. Einleitung

Schwellen zum Auslösen von Antwortpotentialen besitzt, eignet sie sich besonders zur transkraniellen Stimulation.

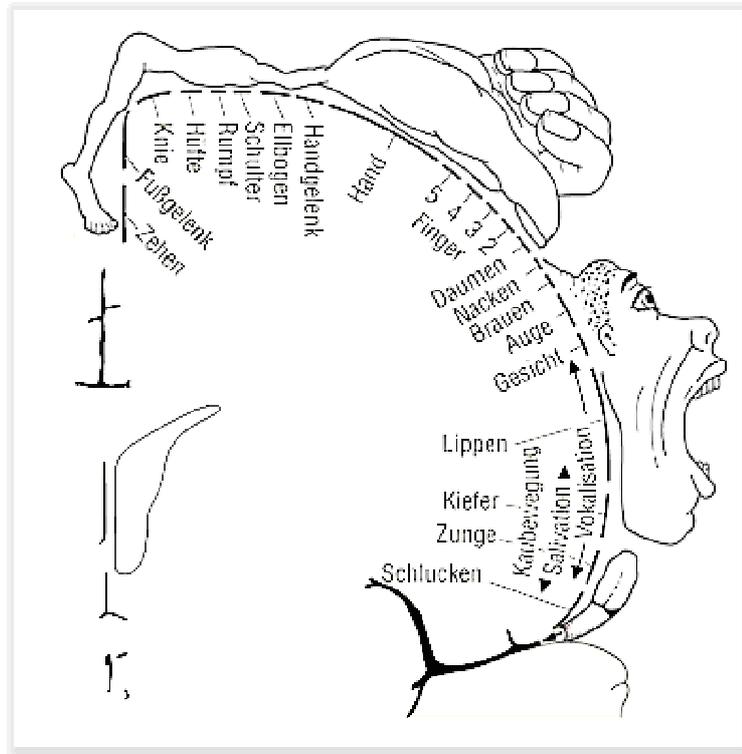


Abb. 2: Motorischer Homunculus nach Penfield W & Rasmussen T 1957: The cerebral cortex of man - a clinical study of localization of function. NY, Macmillan.

Der Stimulus wird über die Nervenfasern aus Area 4 weitergeleitet, die ca. 50% der Fasern des Tractus corticospinalis ausmachen. Sie ziehen durch die Decussatio pyramidum, wo sie zum überwiegenden Teil zur Gegenseite kreuzen. Das von einer großen Pyramidenzelle des primär motorischen Kortex ausgehende Axon reicht in der Regel bis zu den α -Motoneuronen des Rückenmarks und bildet hier monosynaptische Kontakte. Nach Erregung der spinalen Motoneurone wird das Aktionspotential durch den peripheren motorischen Nerv geleitet und führt zu einer Erregung an der motorischen Endplatte und somit zur Kontraktion der Muskelfasern. So können transkraniell über dem motorischen Kortex applizierte Magnetstimuli in der kontralateralen Muskulatur ein elektromyographisch registrierbares evoziertes Potential auslösen (Trepel 2004).

Mikroskopisch kann man im Motorkortex sechs Schichten unterscheiden, die von außen nach innen nummeriert werden. Als histologische Besonderheit der Area 4 gilt Schicht V, die innere Pyramidenschicht. Hier finden sich ungewöhnlich große Pyramidenzellen (Perikaryendurchmesser bis zu 100 μ m). Die so genannten Betz-Riesenzellen machen mit ihren stark ummarkten Fortsätzen 3-4% des Tractus corticospinalis aus und schicken schnell leitende Axone (50-74m/s) (Boyd et al. 1986) zu den α -Motoneuronen des Rückenmarks.

Die Ausrichtung der Zellkörper und Fortsätze dieser Zellen ist stets senkrecht zur Hirnrinde. Daher können sie bei intrasulkärer Lage horizontal, bei extrasulkärer Lage vertikal stehen. Durch TMS über dem primär motorischen Kortex werden vorwiegend direkt oder indirekt diese Betz-Riesenzellen stimuliert (Claßen 2005). Der durch das magnetische Feld induzierte Strom verläuft jedoch parallel zur Schädeloberfläche und erregt überwiegend gleichsinnig gerichtete Strukturen. Daher werden bei niedrigen Reizstärken weniger die Betz-Riesenzellen, als die kortikalen Interneurone und Axonkollateralen von Pyramidenzellen aus Schicht III und V, die gemäß der Richtung des durch TMS induzierten Stroms verlaufen, aktiviert. Eine maximale MEP Amplitude lässt sich ableiten, wenn der Stromfluss im Gewebe senkrecht zum Zentralsulkus in posterior-anteriorer Richtung induziert wird (Brasil-Neto et al. 1992, Werhahn et al. 1994, Niehaus et al. 2000). Wählt man die Reizintensitäten hoch genug, kann das Magnetfeld auch weiter in der Tiefe einen Strom induzieren und so direkt die intrasulkal gelegenen und parallel zur Flussrichtung ausgerichteten Pyramidenzellen erregen (Amassian et al. 1990).

2.1.5. Magnetisch evozierte Potentiale

Stimuliert man ein Kortexareal mit einem deutlich überschwelligen Magnetimpuls, löst er eine Salve von absteigenden Potentialen aus. Dabei unterscheidet man gemäß der zeitlichen Abfolge D-Wellen (direkte Wellen) und I-Wellen (indirekte Wellen). Die I-Wellen folgen der einzeln auftretenden D-Welle periodisch mit einer Latenz von ca. 1-2 ms. Die unterschiedlichen Wellen lassen sich verschiedenen Reizmodalitäten zuordnen. I-Wellen kann man bei niedrigeren Reizstärken ableiten als D-Wellen. Wahrscheinlich werden die Zellen des Tractus corticospinalis bei niedrigen Reizstärken zunächst nur indirekt über niederschwellige, exzitatorische Interneurone aktiviert (Amassian et al. 1987,

Amassian et al. 1999). Lässt sich bei stärkeren und tiefer wirkenden Magnetimpulsen eine D-Welle ableiten, so spricht dies für eine direkte Aktivierung kortikospinaler Pyramidenbahnneurone. Die kurze Latenzzeit bis zum Auftreten der D-Welle deutet darauf hin, dass die Neurone des kortikospinalen Traktes direkt in der Nähe des Axonhügels oder der proximalen Ranvier'schen Schnürringe aktiviert werden (Edgley et al. 1990, Ziemann et al. 1998a).

Grundsätzlich reicht eine einzelne D-Welle nicht aus, um in den spinalen Vorderhornzellen eine überschwellige Depolarisation zu bewirken. Erst durch räumliche und zeitliche Summation der deszendierenden, salvenartigen Entladungen der Pyramidenzellen werden die motorischen Vorderhornzellen so stark depolarisiert, dass der Magnetimpuls in die periphere Muskulatur weitergeleitet wird. Dieser Effekt lässt sich physikalisch durch eine Erhöhung der Reizintensität des transkraniellen Magnetstimulus erzielen. Auf neuronaler Ebene werden durch stärkere Reize vermutlich Nervenzellen mit höheren Leitungsgeschwindigkeiten rekrutiert und so die Zahl der schnell aufeinander folgenden Salven (zeitliche Summation) erhöht. Eine räumliche Ausdehnung des Magnetfeldes lässt die Anzahl der insgesamt aktivierten Nervenzellpopulationen ansteigen (räumliche Summation) (Maurer et al. 2005).

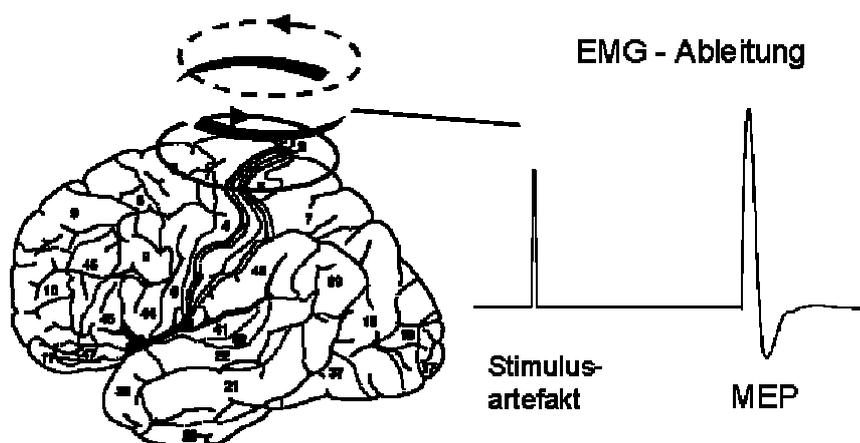


Abb. 3: Darstellung von Spulenposition und entsprechendem elektromyographisch abgeleiteten MEP. Aus: Internetseite der TMS-Forschungsgruppe der Psychiatrischen Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München.

Anders als bei der elektrischen Stimulation eines peripheren motorischen Nerven, bei dem überschwellige Reizung identische Muskelsummenpotentiale (MSAP) auslöst, sind bei der transkraniellen, magnetischen und elektrischen Reizung des Motorkortex die evozierten Potentiale variabel konfiguriert. So spiegelt sich beispielsweise eine Erhöhung der Reizintensität der transkraniell applizierten Stimuli in einer Verkürzung der Latenzzeit und in einer Zunahme der Amplitude und des Integrals der Kurve des motorisch evozierten Potentials wider.

2.2. TMS- Parameter in Forschung und klinischer Anwendung

2.2.1. Die motorische Schwellenreizstärke

Bei Reiz-Antwort Experimenten, wie der transkraniellen Magnetstimulation, stellt die Schwellenreizstärke eine wichtige Bezugsgröße dar (Carley & Raymond 1983). Sie ist definiert als die Reizstärke, bei der die Wahrscheinlichkeit durch Einzelreizstimulation des motorischen Kortex reproduzierbare „erfolgreiche“ Antworten am Zielmuskel ableiten zu können, bei 0,5 liegt (Mills & Nithi 1997, Rothwell et al. 1997). Um eine motorische Schwelle (RMT: Resting Motor Threshold) festlegen zu können, werden nur die Stimuli als erfolgreich betrachtet, deren Antwortamplitude über 50 μ V liegt. Praktisch bedeutet dies, dass mindestens 50% der MEP einer Messreihe eine Amplitude von mehr als 50 μ V aufweisen müssen (Rossini et al. 1994).

Die Schwellenreizstärke scheint durch die Erregbarkeit kortikospinaler Nervenmembranen beeinflusst zu werden. Durch eine Blockade spannungsabhängiger Natrium- oder Calciumkanäle lässt sich durch eine gezielte Senkung der Membranexzitabilität die motorische Schwelle anheben (Ziemann et al. 1996b, Chen et al. 1997). Außerdem wirken sich die Aktivität von Interneuronen, die auf kortikospinale Neurone projizieren, die Erregbarkeit der α -Motoneurone und die neuromuskuläre Verbindung auf das Schwellenniveau aus (Chen 2000, Abbruzese & Trompetto 2002, Curra et al. 2002, Kobayashi & Pascual Leone 2003).

Da die motorische Schwelle individuell sehr variabel sein kann, ist sie in der klinischen Diagnostik nur von begrenztem Nutzen. Als Verlaufsparemeter kann sie jedoch zur Beurteilung des Stadiums bestimmter neurologischer Erkrankungen von Bedeutung sein. Patienten mit ALS beispielsweise zeigen im Frühstadium eine herabgesetzte motorische Schwelle und eine gesteigerte Erregbarkeit der Handmuskelareale der Hirnrinde; im weiteren Verlauf nimmt mit der Progredienz der peripheren Motoneuronschädigung die Schwelle zu (Desiato et al. 1997).

Beim neurologisch gesunden Probanden ist die Schwellenbestimmung wichtig, um individuellen Unterschieden der kortikospinalen Erregbarkeit gerecht zu

werden. Die Reizintensitäten werden relativ zur motorischen Schwelle festgesetzt, sodass sich individuelle und zirkadiane Schwankungen nicht auf die Reizantwortamplituden und deren Vergleichbarkeit auswirken sollten (Kujirai et al. 1993, Ilic et al. 2002a).

2.2.2. Inhibition und Fazilitierung

Durch die Fazilitierung eines MEP verkürzt sich seine Latenzzeit, während die Amplitude und Gesamtdauer ansteigen. Wahrscheinlich beruht sie auf spinalen und supraspinalen Disinhibitions- und Exzitationseffekten, die sich wie bereits erwähnt durch eine Steigerung der Reizintensität fördern lassen. Außerdem kann der Fazilitierungseffekt bei leichter Vorinnervation durch Kontraktion der Zielmuskulatur, durch mentale Aktivierung oder durch Muskelvibration auftreten (Hess et al. 1987, Claus et al. 1988, Izumi et al. 1995, Abbruzzese et al. 1999, Hashimoto & Rothwell 1999, Rossini et al. 1999, Facchini et al. 2002b).

Ein aus einem transkraniellen Magnetstimulus resultierender Strom erregt in kortikalem Gewebe ein komplexes neuronales Netzwerk, das sowohl fazilitierende als auch inhibierende Komponenten besitzt. Die Inhibition eines Potentials spiegelt sich in einer verringerten Amplitude und in der Unterdrückung spät absteigender Entladungen wider (Nakamura et al. 1997).

2.2.3. Doppelpulsparadigma

Mit Hilfe der von Kujirai 1993 eingeführten Doppelreiztechnik ist es möglich die der Inhibition und Fazilitierung zugrunde liegenden Mechanismen auf kortikaler Ebene genauer zu untersuchen. Zwei aufeinander folgende Reize werden über eine Stimulationsspule mit einem kurzen Interstimulusintervall (ISI) von 1-20 ms abgegeben (Rothwell et al. 1991b, Kujirai et al. 1993, Ridding et al. 1995a, Ziemann et al. 1996a). Die Reizstärke des ersten Reizes S1 wird bei einem entspannten Zielmuskel auf ca. 80% der motorischen Schwelle eingestellt (Kujirai et al. 1993), sodass durch den ersten Stimulus (CS: Conditioning Stimulus) keine kortikospinalen Neurone aktiviert werden (Nakamura et al. 1997, Di Lazzaro et al. 1998) und er lediglich auf supraspinaler, wahrscheinlich kortikaler Ebene wirkt. Der zweite Reiz S2 wird so gewählt, dass er ein MEP von ca. 1 mV erzeugt, was in etwa einer Reizstärke von 120% der motorischen Schwelle entspricht. Ob der

konditionierende Reiz einen inhibitorischen oder fazilitierenden Effekt auf das elektromyographisch abgeleitete Potential ausübt, hängt maßgeblich vom Interstimulusintervall zwischen den beiden Impulsen ab:

Kurze Interstimulusintervalle (ISI: 1-5 ms) resultieren in einer Inhibition des MEP um ca. 20-40% des Test-MEP, der so genannten intrakortikalen Inhibition (ICI) (Kobayashi & Pascual-Leone 2003).

Bei längeren Interstimulusintervallen (ISI: 8-20 ms) lässt sich ein fazilitierender Effekt des konditionierenden TMS Reizes auf das Test-MEP beobachten. Mit einer großen interindividuellen Variabilität liegt diese Fazilitierung, auch intrakortikale Fazilitierung (ICF) genannt, bei 120 bis 300% der Testreizantwort (Kobayashi & Pascual-Leone 2003).

Während man mit den Ergebnissen von TMS-Einzelreizprotokollen Rückschlüsse auf die Erregbarkeit des gesamten kortikospinalen Traktes ziehen kann, ermöglicht die Doppelstimulationstechnik eine differenzierte Analyse kortiko-kortikaler Mechanismen. Verschiedene Studien kommen zu dem Schluss, dass die bei Doppelstimulation gemessenen inhibitorischen und exzitatorischen Effekte nicht etwa durch subkortikale oder spinale Faktoren beeinflusst werden, sondern tatsächlich auf kortikalem Niveau wirksam werden:

H-Reflexbestimmungen zeigten, dass der konditionierende, unterschwellige Reiz die Erregbarkeit des spinalen Motoneuronenpools nicht moduliert (Kujirai et al 1993, Ziemann et al. 1996 a). Um die kortikospinalen Strukturen zu untersuchen, wendete man überschwellige TES an, da sie im Gegensatz zur TMS direkt auf kortikospinale Axone wirkt. Da auch hier die abgeleiteten Potentiale durch einen vorangehenden unterschweligen Magnetreiz nicht messbar gehemmt oder fazilitiert wurden, ist anzunehmen, dass die inhibitorischen Mechanismen nur auf kortikaler, transsynaptischer Ebene greifen (Kujirai et al 1993). Diese Hypothese wurde auf andere Weise auch durch einige Studien unterstützt, die die inhibitorischen Effekte auf Erregungssalven kortikospinaler Neurone zum Thema hatten. Ein transkranial applizierter konditionierender Reiz (95% der aktiven Schwelle) erzeugt keinerlei messbare absteigende Salven. Bei dem mit einem ISI von 1-4 ms folgenden Testreiz, wurden lediglich die späten I-Wellen inhibiert, die erste I-Welle blieb unverändert (Hanajima et al. 1998, Trompetto et al. 1999). Man nimmt an, dass sie durch ein Interneuron generiert wird, das in

monosynaptischem Kontakt mit der Pyramidenzelle steht, während die folgenden I-Wellen polysynaptisch durch ein komplexes System verschiedener kortikaler Interneurone entstehen. Die erste I-Welle bleibt also bei der Doppelreizstimulation mit kurzem ISI unverändert, weil die inhibitorischen Interneurone im motorischen System auf „höherer Ebene“, d.h. intrakortikal außerhalb der kortikospinalen Bahn, wirksam werden (Ziemann 2002).

Die Interpretation der Inhibition und Fazilitierung als Parameter der kortikalen Exzitabilität bedeutete einen großen Fortschritt in der Anwendung der TMS und stellte zudem die Grundlage für eine weitere interessante Erkenntnis dar. Die Ergebnisse verschiedener Studien deuten darauf hin, dass Inhibition und Fazilitierung durch unterschiedliche neuronale Systeme gesteuert werden. Hierfür spricht unter anderem, dass maximale Inhibition (ISI 3ms) bei niedrigeren Reizstärken des CS ausgelöst wird als maximale Fazilitierung (ISI 15 ms) (80% der RMT vs. 90% der RMT). Tatsächlich konnten Kujirai et al. erst bei einer Reizstärke von 90% der RMT eine Fazilitierung messen, während sie eine Inhibition schon bei 60% der RMT aufzeichnen konnten (Kujirai et al. 1993). Außerdem scheint die Ausrichtung des von der Magnetspule induzierten Stroms im Kortex für den fazilitierenden Effekt von großer Bedeutung zu sein. Die intrakortikale Inhibition blieb bei verschiedenen Stromflussrichtungen konstant. (Ziemann et al. 1996a).

Die kortikalen Exzitabilitätsänderungen bei Doppelreizstimulation beruhen vermutlich nicht auf einer direkten Modulation der Pyramidenzellen (Di Lazzaro et al. 1998). Es ist vielmehr anzunehmen, dass eine große Zahl inhibitorisch und exzitatorisch wirkender Interneurone auf die Pyramidenzellen konvergiert (Ziemann et al. 1996a).

Womöglich aktiviert der CS bei kurzen ISI mit motorisch unterschwelligen Reizstärken kortikale inhibitorische Kreisläufe, die dann den überschwelligen zweiten Reiz hemmen (Ilic et al. 2002a).

Der fazilitierende Effekt des CS bei langen ISI resultiert vermutlich aus einer Aktivierung kortiko-kortikal projizierender Pyramidenzellen aus Lamina II und III. Hierfür sprechen die oberflächliche, horizontale Lage ihrer Axone und ihr Verlauf in anterior-posteriorer Richtung. So sind sie für die Ströme der TMS, die

in dieser Ausrichtung induziert werden, gut zugänglich und können auch bei niedrigen Reizintensitäten aktiviert werden (Ziemann et al. 1996a). Über die der ICF zugrunde liegenden Mechanismen kann man allerdings auf dem aktuellen Stand der Forschung nur spekulieren, denn die Ergebnisse aktueller Studien lassen sehr unterschiedliche Interpretationen zu. Die neurophysiologischen Grundlagen der ICF scheinen komplexer zu sein, als die der ICI (Di Lazzaro et al. 2006).

Die Auswirkung verschiedener Erkrankungen und pharmakologischer Wirkstoffe auf die inhibierenden und fazilitierenden Prozesse bei Doppelreizstimulation lassen Rückschlüsse auf beteiligte Transmittersysteme ziehen. Man kann sie gemäß ihrer Wirkung auf die intrakortikalen Prozesse in zwei Gruppen einteilen. Zu der ersten Gruppe gehören die Medikamente, die die im Doppelreizprotokoll gemessene Inhibition verstärken und gleichzeitig zu einer Unterdrückung der Fazilitierung führen. Hierzu gehören verschiedene Stoffe, die die GABAerge Aktivität steigern wie Lorazepam, Diazepam, Vigabatrin, Baclofen, Gabapentin und Ethanol. (Chen et al. 1997, Ziemann et al. 1995, 1996b, 1996c, Rizzo et al. 2001). In ähnlicher Weise beeinflusst das dopaminerge Transmittersystem intrakortikale Inhibition und Fazilitierung (Berardelli et al. 1996, Ridding et al. 1995b, Strafella et al. 2000, Ziemann et al. 1997).

In der zweiten Gruppe lassen sich Substanzen zusammenfassen, die über verschiedene Transmitter eine messbare Abnahme der doppelreizinduzierten Inhibition und eine Steigerung der Fazilitierung bewirken. In diesem Sinne scheint das glutaminerge System intrakortikale Exzitabilität zu modulieren (Schwenkreis et al. 1999, Ziemann et al. 1998b, Plaitakis 1990, Rothstein et al. 1990 und 1992, Desiato et al. 1999, Stefan et al. 2000, Liepert et al. 1997, Schwenkreis et al. 2000). Auch ein Antagonist pre- und postsynaptischer muskarinergere Rezeptoren, Atropin, induziert als Modulator cholinergere Neurotransmission bei oraler Gabe einer Dosis von 1 mg einen Verlust intrakortikaler Inhibition. Eine Dosis von 2 mg führte zu einer intrakortikalen Disinhibition und steigerte die ICF (Liepert et al. 2001a).

Neben den genannten Substanzen scheinen an der Steuerung der intrakortikalen Exzitabilität weitere neuromodulatorisch wirkende Stoffe, wie Amphetamine

(Borojerdj et al. 2001), Norepinephrin (Ilic et al. 2003) und Serotonin (Wehrhahn et al. 1998, Jakab et al. 2000, Ilic et al. 2002b) beteiligt zu sein.

Wirkstoffe, die zu einer Blockade von Natrium- und Calciumkanälen führen, sind nicht in der Lage intrakortikale Inhibition und Faziliterung zu modulieren (Borojerdj et al. 2001, Chen et al. 1997). Da sie die motorische Schwellenreizstärke verändern, nimmt man an, dass sie die Erregbarkeit neuronaler Membranen anpassen können und sich in größerem Maße auf die kortikospinale Erregbarkeit als auf intrakortikale Vorgänge auswirken (Borojerdj et al. 2001).

2.2.4. Stimulus-Reizantwort Kurven

Mit Hilfe der durch TMS erzeugten Einzelreize ist es möglich, über verschiedene Parameter, wie beispielsweise die Schwellenreizstärke, die Erregbarkeit des kortikospinalen Systems zu messen (Ziemann et al. 1996a). Dies gelingt auch mit Hilfe der Rekrutierungskurve (SRC: Stimulus Response Curve), die Reizstärke und Reizantwort zueinander in Beziehung setzt. Hierbei wird ein motorisches Kortexareal mit zunehmenden Stimulationsintensitäten gereizt. Die evozierten Potentiale werden an einem kleinen Handmuskel abgeleitet. Während sich die Reizstärke-Reizantwort-Beziehung für einzelne motorischen Einheiten als lineare Funktion darstellen lässt, zeigen bei der TMS die am Zielmuskel abgeleiteten MEP-Amplituden mit zunehmender Reizstärke einen sigmoidalen Anstieg bis ein Plateaulevel erreicht ist. Diese Reiz-Antwortfunktion ergibt sich also nicht nur aus dem Reiz-Antwortverhältnis der einzelnen motorischen Einheiten (Devanne et al. 1997). Vielmehr sind Steigung und Plateauwert der SRC Ausdruck der physiologischen Wirkungskraft von kortikospinalen Verbindungen (Devanne et al. 1997, Ikoma et al. 1996, Ridding and Rothwell 1997, van der Kamp et al. 1996), die auf verschiedenen Ebenen des motorischen Systems eingreifen. Die genauen Mechanismen sind noch nicht bekannt, doch es ist anzunehmen, dass der sigmoidale Anstieg vermutlich durch eine Aktivierung von zusätzlichen motorischen Einheiten und durch ihre bei hohen Reizstärken effektiver synchronisierte Entladung bedingt ist (Devanne et al. 1997).

Die Steigung dieser Kurve unterliegt einer sehr großen interindividuellen Variabilität. Daher ist es sinnvoll, die abgeleiteten MEP-Amplituden bei verschiedenen Reizintensitäten zu messen. Die SRC liefert so eine differenziertere

Einschätzung der kortikospinalen Exzitabilität als die absolute motorische Schwellenreizstärke (Van der Kamp et al. 1996, Ikoma et al. 1996).

In neuropharmakologischen Studien wurde deutlich, dass sich auch die SRC durch Applikation von Substanzen, die im zentralen Nervensystem ihre Wirkung entfalten, in ihrer Konfiguration verändern lassen. Es ist also möglich, mit ihrer Hilfe den kortikospinalen Anteil des motorischen Systems in Hinblick auf die Rolle verschiedener Neurotransmittersysteme zu untersuchen. M-Antworten und F-Wellen als Parameter für neuromuskuläre und spinale Erregbarkeit blieben stets unverändert. Dies deutet darauf hin, dass die Modulation der MEP-Amplituden nicht im Bereich der α -Motoneurone und neuromuskulären Verbindung stattfindet (Boroogerdi et al. 2001).

Die über die Stimulus-Reizantwortkurve gemessenen Eigenschaften des kortikospinalen Systems zeigen unter Lorazepam, einem Benzodiazepin und GABA_A Modulator, eine deutliche Inhibition (Boroogerdi et al. 2001). Neben GABAergen Mechanismen können Veränderungen der Eigenschaften von Natrium- und Calciumkanälen (z.B. durch Lamotrigin) zu einer Supprimierung der SRC führen, während ICI und ICF nicht beeinflusst werden (Boroogerdi et al. 2001). In verschiedenen Studien wurde bereits gezeigt, dass sich durch Manipulation der Ionenkanaleigenschaften im ZNS die motorische Ruheschwelle anheben lässt (Ziemann et al. 1996b, Chen et al. 1997). Die supprimierten Rekrutierungskurven sind also womöglich auch Ausdruck einer Veränderung der Natrium- und Calciumkanal abhängigen neuronalen Membranerregbarkeit. Folglich wird die Erregbarkeit der kortikospinalen Strukturen, anders als die der rein kortikalen Neuronennetzwerke, sowohl von der Membranerregbarkeit als auch von verschiedenen neuromodulatorischen Transmittersystemen beeinflusst.

Amphetamine wirken über verschiedene Transmitter (indirekt agonistisch auf das katecholaminerge System, Anstieg der extrazellulären GABA-Konzentration, Stimulation des glutaminergen Systems) exzitatorisch auf das kortikospinale System. Sie führten sowohl bei den SR-Kurven als auch bei der Doppelreizstimulation zu Veränderungen im Sinne einer Fazilitierung (Boroogerdi et al. 2001).

In Hinblick auf die Messung neuropharmakologischer Einflüsse auf die kortikospinale Exzitabilität sind SR-Kurven ein sensibler, aber nicht sehr spezifischer Parameter. Sie lassen sich jedoch durchaus zur Untersuchung krankhafter Veränderungen des motorischen Systems verwenden. Bei Schlaganfallpatienten mit Läsionen der Capsula interna und des Pons konnte man an der betroffenen Seite eine Beeinträchtigung der neuronalen Rekrutierung feststellen. Die Stimulation mit zunehmenden Reizintensitäten (bis zu 150% der RMT) führte nicht zu dem erwarteten Anstieg der MEP-Amplituden. Die Autoren vermuteten, dass der weitere Amplitudenanstieg ausblieb, weil bereits bei knapp überschwelliger Stimulation der Großteil stimulierbarer Bahnen aktiviert wurde, was möglicherweise Ausdruck einer Kompensation ist (Liepert et al. 2005).

2.2.5. TMS in der klinischen Neurologie

In den letzten zwanzig Jahren hat sich die transkranielle Magnetstimulation zu einer interessanten, nicht-invasiven Methode der neurophysiologischen Forschung und klinisch-neurologischen Diagnostik entwickelt.

In Form von Einzelreizstimulation lässt sich durch Interpretation der motorisch evozierten Potentiale die funktionale Integrität und Leitfähigkeit motorischer Bahnen (kortikospinaler Trakt, Nervenwurzeln, periphere Leitungsbahnen zu den Muskeln) untersuchen. Doppelreizprotokolle dienen der Messung inhibierender und fasilitierender Interaktionen, wodurch sich Rückschlüsse auf die kortikale Exzitabilität ziehen lassen.

Im klinisch-praktischen Kontext können Veränderungen der MEP-Amplitude, der motorischen Schwelle, intrakortikaler Inhibition und Fasilitierung und anderer TMS-Parameter hilfreich für das Verständnis von pathophysiologischen Prozessen sein. Bei einigen neurologischen Erkrankungen kann die TMS Teil der Diagnostik sein (z.B. ALS) und beim Schlaganfall ist es mit Hilfe der TMS möglich, prognostische Voraussagen zu treffen (Kobayashi & Pascual-Leone 2003).

In der Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS) kann die kortiko-motoneurale Funktion durch Analyse der MEP beurteilt werden. Verschiedene Veränderungen der TMS-Parameter werden mit Axonverlust und Demyelinisierung in den zentral-motorischen Bahnen in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit MS kann die Latenzzeit der MEP durch verlangsamte Reizleitung zunehmen und die MEP-

Antwort ist in vielen Fällen verbreitert, fällt kleiner aus oder bleibt völlig aus (Alisauskiene et al. 2005, Thickbroom et al. 2006).

Schlaganfallpatienten, bei denen im Frühstadium durch kortikale Stimulation der betroffenen Hemisphäre MEP auszulösen sind, haben eine gute Rehabilitationsprognose (Alisauskiene et al. 2005, Heald et al. 1993, Liepert 2003).

Die transkranielle Magnetstimulation wird außerdem bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen zur Klärung diagnostischer und neurofunktioneller Fragestellungen erfolgreich eingesetzt. An dieser Stelle sollen einige Beispiele genannt werden:

Amyotrophische Lateralsklerose (Mitsumoto et al. 2006, Attarian et al. 2006)

Alzheimer Krankheit (Nardone et al. 2006, Di Lazzaro et al. 2005, Liepert et al. 2001b)

Ataxie (Restivo et al. 2000, Schwenkreis et al. 2002)

Chorea Huntington (Tunez et al. 2006)

Dystonie (Simonetta-Moreau et al. 2006, Butefisch et al. 2005)

Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (Gilbert et al. 2005)

Morbus Parkinson (Khedr et al. 2006)

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation kann am Stimulationsort selbst oder an einer anderen Stelle einer zentral-nervösen funktionalen Einheit Exzitabilitätsänderungen bewirken. Dies geschieht durch die Applikation niederfrequenter (1 Hz) oder hochfrequenter (> 5 Hz) TMS-Reize der gleichen Intensität. An der Hirnrinde führt die Stimulation in Abhängigkeit von der gewählten Frequenz zu einer Steigerung (> 5 Hz) oder Hemmung (1 Hz) der kortikalen Aktivität (Maeda et al. 2000, Pascual-Leone et al. 1998), sodass es mit ihrer Hilfe möglich ist, ein pathologisch verändertes Erregbarkeitsniveau zu „normalisieren“.

Diese Erkenntnisse legen den therapeutischen Einsatz der rTMS bei Erkrankungen, die mit kortikalen Exzitabilitätsveränderungen einhergehen, nahe. Unter den möglichen klinischen Anwendungsgebieten der rTMS, ist die Behandlung von Depressionen am besten erforscht. Verschiedene Arbeitsgruppen zeigten bereits bei 40% der Patienten mit medikamentös austherapierter

Depression einen andauernden günstigen Effekt der Stimulation (George et al. 2000, Figiel et al. 1998, Pascual-Leone et al. 1996, Wassermann et al. 2001).

In der neurophysiologischen Grundlagenforschung eröffnet die Kombination der rTMS mit funktionellen bildgebenden Verfahren (MRT, PET) neue Wege, die Verknüpfung von Hirnrindenarealen und neurochemische, funktionell-anatomische Grundlagen am lebenden menschlichen Gehirn zu untersuchen (Kobayashi & Pascual-Leone 2003).

2.2.6. Sicherheitsaspekte der transkraniellen Magnetstimulation

Die transkranielle Kortexstimulation mit Einzel- und Doppelreizen wurde in den letzten zwanzig Jahren nicht zuletzt zu einem weit verbreiteten Verfahren in der klinischen und neurophysiologischen Diagnostik, weil es mit sehr wenigen Komplikationen und Nebenwirkungen behaftet ist. Dennoch ist es wichtig, einige Ausschlusskriterien zu definieren, um die Sicherheit dieses Untersuchungsverfahrens zu garantieren.

Elektrische Geräte, wie Herzschrittmacher, können durch die induzierten Ströme in ihrer Funktion gestört werden. Eine andere Kontraindikation stellen stark leitende, metallische Gegenstände (z.B. Granatsplitter) dar, da sie sich durch das Magnetfeld bewegen können. Bei Epileptikern und Patienten mit ausgedehnten Läsionen des Hirngewebes sollte eine transkranielle Stimulation nur bei eindeutiger Indikation vorgenommen werden, da hier das Risiko besteht, einen Krampfanfall auszulösen (Fauth et al. 1992).

Die biologischen Effekte der TMS, wie z.B. die Zunahme der zerebralen Perfusion, liegen bei den üblicherweise applizierten Reizstärken im physiologischen Bereich (Meyer 1992). Die TMS ist also bei gesunden Probanden unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien ein sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren.

2.3. Motorische Neurographie

Die Elektroneurographie dient der Prüfung der elektrischen Nervenleitung. In Abhängigkeit davon, welche Funktion eines peripheren Nervs untersucht werden soll, bedient man sich der motorischen oder der sensiblen Neurographie. Grundlage beider Varianten ist die Tatsache, dass sich periphere Nerven mit definierten Rechteckstromimpulsen über Oberflächen- oder Nadelelektroden leicht reizen lassen.

In der motorischen Neurographie wird einem motorischen Nerv über einen Stimulator ein Reiz zugeführt, der eine überschwellige Depolarisation herbeiführt. Dieser Impuls wird fortgeleitet und lässt sich als Muskelsummenaktionspotential (MSAP), auch M-Antwort genannt, über dem entsprechenden Muskelbauch ableiten. In der klinischen Diagnostik ist es möglich, mit dieser Methode Ausdehnung, Verteilung und Verlauf neuromuskulärer Erkrankungen zu beurteilen.

2.3.1. Technik und Parameter der motorischen Neurographie

Die Reizung eines peripheren Nervs geschieht in der Regel über Oberflächenelektroden, die in einem Reizblock in festem Abstand integriert sind. Die Depolarisation der Nervenfasermembran findet unter der Kathode statt und wird dann in den Nervenfasern zum Zielmuskel fortgeleitet. Die Aktivität, die im Muskel von den Axonen an den motorischen Endplatten generiert wird, breitet sich im Körpergewebe aus (Volumenleitung) und lässt sich daher auch extrazellulär mit Hilfe von Oberflächenelektroden registrieren. Hierbei werden immer nur Potentialdifferenzen zwischen den Ableitelektroden, nicht etwa die realen intrazellulären Spannungsänderungen erfasst. Die differente Elektrode sollte über dem Muskelbauch, also in der Endplattenregion, zu liegen kommen; die indifferente Elektrode wird über der Sehne angebracht. Diese Ableittechnik wird „Belly-Tendon-Montage“ genannt.

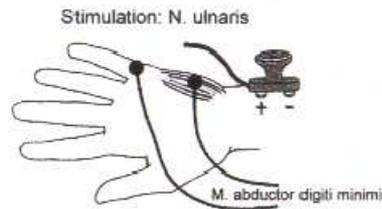


Abb. 4: Stimations- und Ableitungstechnik in der „Belly-Tendon-Montage“. Stimulationsort: N. ulnaris, Ableitung: ADM. Milnik V (2009) Elektrophysiologie in der Praxis. Elsevier, Urban & Fischer, München, Jena

Am besten lässt sich ein MSAP an kleinen Muskeln, wie in unserem Fall dem ADM, ableiten. Die idealtypische Konfiguration des Potentials ist biphasisch, der initiale Abgang ist negativ. Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können, müssen durch den applizierten Reiz sämtliche Axone des Nervs gereizt werden, das heißt die Reizstärke muss ausreichend groß gewählt werden. Dies ist der Fall, wenn durch eine Steigerung keine weitere Amplitudenzunahme des MSAP zu verzeichnen ist.

An den gemessenen MSAP lassen sich verschiedene Parameter auswerten: Die Latenz bis zum Potentialbeginn spiegelt die Funktion der schnell leitenden, großkalibrigen Fasern wider, wohingegen die Amplitude mit Zahl und Größe der aktivierten motorischen Einheiten korreliert. Die Dauer der M-Antworten hängt davon ab, wie synchron die einzelnen Muskelfasern aktiviert werden und entspricht damit der Leitungsgeschwindigkeitsspanne der motorischen Fasern. Sie wird von den langsamer leitenden Fasern bestimmt.

2.3.2. F-Wellen

Mit der bisher beschriebenen Technik ist es lediglich möglich, die der direkten Stimulation zugänglichen Segmente des Nervs zu untersuchen. Möchte man aber weiter proximal gelegene Abschnitte des Nervensystems beurteilen, kann die Analyse der „späten Antworten“, wie zum Beispiel der F-Wellen, hilfreich sein. Bei supramaximaler, peripherer Reizung eines motorischen Nervs folgt auf die M-Antwort, je nach Zielmuskel 30-63 ms verzögert, ein zweites Potential, die F-

2. Einleitung

Welle. Sie tritt nur inkonstant auf und hat eine wesentlich geringere Amplitude als die M-Antwort (Milnik 2009).

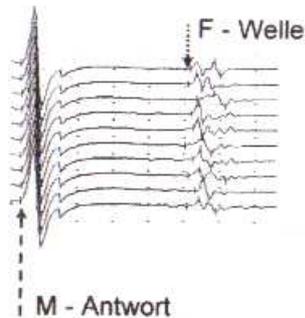


Abb. 5: F-Wellen. Stimulationsort: N. peroneus, Ableitung: M. extensor digitorum brevis. Milnik V (2009) Elektrophysiologie in der Praxis. Elsevier, Urban & Fischer, München Jena

In der motorischen Neurographie hat sich die Bezeichnung F-Welle etabliert, da die späten Potentiale zunächst an den kleinen Fußmuskeln abgeleitet wurden; „F“ steht für „foot“.

Der Entstehungsmechanismus beruht auf der Fähigkeit der Nervenaxone, einen Reizimpuls in beide Richtungen fortzuleiten. Das Nervenaktionspotential läuft also sowohl auf den Ableitmuskel zu, als auch antidrom zu den α -Motoneuronen des Rückenmarks. Wenn man eine F-Welle aufzeichnen kann, hat der ursprünglich gesetzte Stimulationsreiz den peripheren Nerv also zweimal durchlaufen.

Als Parameter der F-Welle sind in der neurologischen Diagnostik in der Regel die kürzeste Latenz und die F-Persistenz (Häufigkeit der F-Wellen) von Bedeutung. Die F-Wellenamplitude kann interindividuell sehr unterschiedlich sein, ist jedoch für bestimmte neurophysiologische Fragestellungen hilfreich. Bei normaler Nervenleitung im Bereich der leicht zugänglichen distalen Extremitätenabschnitte lässt sich mit Hilfe der F-Wellenamplitude eine Aussage über die Exzitabilität der α -Motoneurone des Rückenmarks machen. Es wird außerdem angenommen, dass exzitatorische und inhibitorische Interneurone postsynaptisch auf die Motoneurone einwirken und auf diese Weise die Amplitude und Konfiguration der F-Wellen beeinflussen (Mesrati et al. 2004).

2.4. Peripher-elektrische Nervenstimulation

Ohne sensible Wahrnehmung ist die gezielte Steuerung von Bewegungen nicht möglich. Gerade für die Ausführung von präzisen Bewegungen sind somatosensorische Afferenzen unverzichtbar (Bastian 1887, Pearson 2000). Deutlich erkennbar wird das, wenn man durch Lokalanästhesie die sensible und propriozeptive Wahrnehmung reduziert. Die motorische Kontrolle über die betäubten Areale ist dann erheblich eingeschränkt (Aschersleben et al. 2001). Beim Menschen und bei anderen Säugetieren sind die sensiblen und motorischen Repräsentationsareale der Hirnrinde in ihrer funktionellen Organisation stark anpassungsfähig. Man nimmt an, dass die kortikalen Reorganisationsvorgänge, auch kortikale Plastizität genannt, in direktem Zusammenhang mit Veränderungen des afferenten Reizniveaus stehen. Eine solche Veränderung des afferenten Reizniveaus findet man beispielsweise nach vorübergehender Immobilisierung einzelner Körperteile (Sprunggelenk, Finger), die mit einem stark reduzierten somatosensorischen Feedback einhergeht. Man konnte eine Verkleinerung des kortikalen Repräsentationsareals der geschonten Muskeln (Liepert et al. 1995) und eine Abnahme der Erregbarkeit des motorischen Systems messen (Facchini et al. 2002a). Auch ein Anstieg des somatosensorischen Reizniveaus kann adaptive kortikale Veränderungen hervorrufen. Ein besonders anschauliches Beispiel hierfür ist das motorische Lernen. Funktionelle Magnetresonanztomographie und TMS haben gezeigt, dass die kortikalen Repräsentationsareale der trainierten Muskeln expandieren und einen Erregbarkeitsanstieg erfahren, wenn sich gesunde Probanden neue motorische Fähigkeiten aneignen (Hund-Georgiadis et al. 1999, Perez et al. 2004). Schon allein das Üben einfacher Fingerbewegungen kann am motorischen Kortex zur plastischen Umstrukturierung führen (Classen et al. 1998, Koeneke et al. 2006).

Basierend auf der Erkenntnis, dass die funktionelle Organisation des motorischen Systems auf Veränderungen des peripheren Reizniveaus reagiert, wurden verschiedene Techniken zur Steigerung der afferenten Reize entwickelt, die ohne eine aktive Muskelbewegung des Probanden auskommen. Die Veränderungen im motorischen System, einschließlich der kortikalen Strukturen, lassen sich mit Hilfe von TMS an wachen Probanden schmerzfrei untersuchen. Methoden, die zu

einer Steigerung des somatosensorischen Input eingesetzt werden, sind die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) (Mima et al. 2004, Tinazzi et al. 2005, Fernandez-Del-Olmo et al. 2008), Schmerzinduktion (Svensson et al. 2003), peripher-elektrische Stimulation (Ridding et al. 2000, Ridding et al. 2001, McKay et al. 2002, Kaelin-Lang et al. 2002, Charlton et al. 2003), Muskelvibration (Rosenkranz et al. 2003, Rosenkranz et al. 2006), Hautstimulation (Ridding et al. 2005, Zittel et al. 2007) und rPAS (repetitive paired associative stimulation) (Quartarone et al. 2006). Auf die einzelnen Verfahren soll hier kurz eingegangen werden.

Die **TENS** wird schon seit einigen Jahren in der Therapie chronischer Schmerzzustände eingesetzt (Hansson & Lundberg 1999). Über Elektroden werden die elektrischen Impulse auf die Hautoberfläche in der Nähe der schmerzenden Areale übertragen. Für Frequenzen von 90 Hz konnte gezeigt werden, dass nach einer dreißigminütigen Stimulationsphase die MEP-Amplituden nach TMS über den kortikalen Repräsentationsarealen der stimulierten Muskeln signifikant abnehmen (Mima et al. 2004). Bei Tinazzi et al. hatte die 30 minütige TENS über dem Unterarmflexorenkompartiment reduzierte MEP-Amplituden über M. flexor carpi radialis und einen Anstieg der MEP-Amplituden über dem Antagonisten M. extensor carpi radialis zur Folge (Tinazzi et al. 2005). Diese Ergebnisse waren allerdings bei Fernandez-Del-Olmo et al. nicht reproduzierbar. Mit der Annahme, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auch auf ein größeres Kollektiv zutreffen, muss man also vorsichtig sein (Fernandez-Del-Olmo et al. 2008).

Auch nach experimenteller **Schmerzinduktion** durch hypertone Kochsalzlösung im FDI folgte eine Reihe von stark supprimierten MEP-Amplituden, die jedoch zumindest zum Teil auf Veränderungen in den spinalen Motoneuronen zurückzuführen sind (Svensson et al. 2003). Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sowohl nach TENS als auch nach Schmerzinduktion eine Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit gemessen wurde.

Im Gegensatz dazu sind aus zahlreichen Studien andere Verfahren bekannt, die ebenfalls zur Steigerung des afferenten Reizniveaus eingesetzt werden, die aber

mit einem Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität verbunden sind oder mit einer reduzierten intrakortikalen Inhibition einhergehen.

Bei der **peripher-elektrischen Stimulation**, wie sie auch in dieser Studie durchgeführt wird, werden peripher-gemischte Nerven über eine oberflächlich, längs auf dem Nerven liegende Reizelektrode stimuliert. Die kontinuierliche Reizung von peripher-gemischten Nerven führt zu spezifischen Veränderungen der kortikospinalen Projektionen. In einer Studie von Ridding et al. hatten sich nach einer zweistündigen Stimulation des N. ulnaris die MEP-Amplituden in den vom N. ulnaris innervierten Muskeln (ADM und FDI) vergrößert. Im APB (N. medianus) waren keine Veränderungen festzustellen (Ridding et al. 2000). Der Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität ist bei simultaner Stimulation der N. ulnaris und N. radialis zusätzlich mit einer Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals der kleinen Handmuskeln verbunden (Ridding et al. 2001). Das Maximum des kortikospinalen Erregbarkeitsanstiegs wird nach 45-60 min kontinuierlicher Stimulation erreicht (McKay et al. 2002), wobei wie bei Charlton et al. auch 2 Stunden nach der Stimulationsphase noch Veränderungen nachweisbar sein können (Charlton et al. 2003). Als Mechanismus dieser Erregbarkeitsmodulation wird eine Verminderung kortikaler GABA-erger Aktivität angenommen, da nach der Gabe von Lorazepam (einem GABA_A Rezeptoragonisten) der Effekt ausblieb (Kaelin-Lang et al. 2002).

Die **Muskelvibrationstechnik** wurde von Rosenkranz et al. eingesetzt, um die afferenten Neurone auf eine physiologischere Art und Weise zu aktivieren, als dies mit der elektrischen Stimulation gemischter Nerven möglich ist. Bei der Muskelvibration wird der Muskelbauch eines kleinen Handmuskels hochfrequenter (80 Hz) Vibration mit kleiner Amplitude ausgesetzt. Die TMS-Reize wurden eine Sekunde nach dem Start der Vibration appliziert. Am vibrierten Muskel konnte man eine Zunahme der MEP-Amplituden und eine Abnahme der SICI messen, während in den nicht-vibrierten Muskeln die MEP supprimiert waren und die SICI zunahm. Es war also möglich, die Erregbarkeit des motorischen Systems auf kortikaler Ebene durch Vibration einzelner Muskeln gezielt zu beeinflussen (Rosenkranz et al. 2003).

Für die **elektrische Stimulation von oberflächlichen Hautnerven** über Ringlektroden am Zeigefinger und am kleinen Finger, konnte mittels TMS-Doppelreiztechnik ebenfalls gezeigt werden, dass sich die kortikale Erregbarkeit

bei peripherer Reizung verändert. Die Hautreize wurden mit den Testreizen des TMS-Doppelreizprotokolls zeitlich abgestimmt, sodass sie in der Lage waren, die kortikale Erregbarkeit messbar zu beeinflussen (Ridding & Rothwell 1999). Es wurde eine Abnahme der SICI und eine Zunahme der ICF gemessen (Ridding et al. 2005). Die Veränderung der SICI war begrenzt auf die kortikalen Repräsentationsareale der in der Nähe der stimulierten Hautnerven liegenden Muskeln (Zeigefinger FDI, kleiner Finger ADM). Wie bei der Muskelvibration konnte die SICI also durch die Hautstimulation topographisch spezifisch beeinflusst werden (Ridding et al. 2005). Zittel et al. (2007) wählten ebenfalls die Stimulation des kleinen Fingers, um die Wirkung afferenter Impulse auf unterschiedliche intrakortikale Fazilitierungsphänomene, die ICF und die SICF (SICF: short-interval intracortical facilitation), zu untersuchen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass zeitlich abgestimmte peripher-elektrische Reize fazilitierende Interaktionen im primär motorischen Kortex modulieren können und dass unterschiedliche Fazilitierungsmechanismen bei der ICF und der SICF beteiligt sind.

Die **rPAS** (rPAS: repetitive paired associative stimulation) ist eine Stimulationsmethode, die rTMS mit peripher-elektrischer Stimulation kombiniert. Über eine Zeitspanne von 2 min wurde bei Quartarone et al. 5 Hz Stimulation des N. medianus mit 5 Hz rTMS des Hotspots für APB kombiniert appliziert. Das ISI zwischen peripherem Reiz und TMS-Reiz betrug 10 ms oder 25 ms. Während periphere Nervenstimulation mit 5 Hz und rTMS einzeln angewendet nicht zu messbaren Veränderungen führten, wurde nach der zweiminütigen rPAS mit einem ISI von 25 ms ein fortdauernder, somatotopisch spezifischer Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit gemessen (Quartarone et al. 2006).

Mit Hilfe von peripher-elektrischer Nervenstimulation, Muskelvibration, Hautstimulation und rPAS lässt sich also die Erregbarkeit bestimmter kortikospinaler Projektionen des motorischen Systems gezielt steigern.

In dieser Studie arbeiten wir mit der peripher-elektrischen Nervenstimulation. Es soll der Effekt unterschiedlicher Stimulationsprotokolle der peripher-elektrischen Nervenstimulation auf das motorische System mit Hilfe von transkranieller Magnetstimulation untersucht werden. In den oben genannten Studien zu peripher-elektrischer Nervenstimulation (Ridding et al. 2000, Ridding et al. 2001,

McKay et al. 2002, Kaelin-Lang et al. 2002, Charlton et al. 2003) kam das so genannte Theta-Burst Protokoll zur Anwendung, bei dem sich reizfreie Intervalle mit so genannten „Bursts“ (500 ms Dauer, 5 Reize, 10 Hz) abwechseln. Bei der Stimulation der Pharynxmuskulatur über intraluminale Ringelektroden konnte man zeigen, dass die Wirkung der peripher-elektrischen Stimulation auch von der Reizfrequenz abhängt. Im direkten Vergleich unterschiedlicher Frequenzen lag in Bezug auf die Erregbarkeitssteigerung der kortikonukleären Projektionen die optimale Reizfrequenz bei 5 Hz (Fraser et al. 2002). Warum bei der peripher-elektrischen Nervenstimulation bisher fast ausschließlich das Theta-Burst Protokoll eingesetzt wurde ist unklar. Es fehlen direkte Vergleiche zwischen einer peripheren Stimulation mit 5 Hz und der Theta-Burst Stimulation. Ausgehend von der Hypothese, dass die Stimulation des N. ulnaris zu einer Erregbarkeitsteigerung im kortikospinalen System führt, ergibt sich für die vorliegende Arbeit die Fragestellung, ob sich bei der peripheren Stimulation mit unterschiedlichen Stimulationsmustern (5 Hz regelmäßig vs. Theta-Burst) aber gleicher Reizanzahl differentielle Effekte auf die kortikospinale Exzitabilität nachweisen lassen. Mit der Frage, auf welcher Ebene des kortikospinalen Traktes die Erregbarkeit durch die peripher-elektrische Stimulation beeinflusst wird, setzen wir TMS-Techniken zur Untersuchung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung und der neuronalen Rekrutierung ein. Zusätzlich wird die spinale Motoneuronerregbarkeit durch F-Wellen-Messungen erfasst.

3. Probanden, Material und Methoden

3.1. Probanden und Ausschlusskriterien

Die Probandengruppe bestand aus achtzehn gesunden Personen (10 männlich, 8 weiblich) im Alter von 21 bis 53 Jahren. Vor der Messung wurden alle Probanden ausführlich über Fragestellung, Ablauf und mögliche Nebenwirkungen der Untersuchung aufgeklärt und Fragen wurden beantwortet. Außerdem waren sich die Teilnehmer ihres Rechtes bewusst, die Messung zu jedem Zeitpunkt abbrechen zu können. Sie gaben ihr mündliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung.

In der Anamnese konnten mögliche Kontraindikationen der TMS ausgeschlossen werden. Zu den Ausschlusskriterien gehörte die Einnahme von Medikamenten, die ihre Wirkung im zentralen Nervensystem entfalten (z.B. Neuroleptika, Antidepressiva), neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Epilepsie in der Familienanamnese, Schwangerschaft, implantierte metallische Gegenstände (z.B. Aneurysmaclips) und das Tragen von Herzschrittmachern. Ziel war es, mögliche Wechselwirkungen mit der TMS, Risiken für den Probanden, sowie eine Verfälschung der zu messenden Parameter zu vermeiden.

Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg hatte vor Beginn der Messungen der Studie zugestimmt.

3.2. Untersuchungsbedingungen

Die Untersuchung wurde in zwei Sitzungen durchgeführt und dauerte inklusive der Aufklärung je drei Stunden. Eine Sitzung lässt sich in drei Abschnitte gliedern.

In der ersten Stunde wurden die Geräte angeschlossen und verschiedene Parameter der kortikospinalen Exzitabilität als Ausgangswerte und Vergleichsgrundlage bestimmt (Ergebnisse: „prae“). Zunächst musste die motorische Ruheschwelle ermittelt werden. Im Anschluss wurde die kortikale Exzitabilität mit der Doppelreiztechnik untersucht und die Reizantwortkurven

aufgezeichnet. Zuletzt erfolgte die Messung von M-Antworten und F-Wellen mittels motorischer Neurographie.

Die zweite Phase bestand in der einstündigen peripher sensiblen Stimulation des Nervus ulnaris im Bereich des Handgelenks.

Die im ersten Abschnitt der Untersuchung durchgeführten Messeinheiten wurden in der dritten Phase wiederholt, um die durch die peripher sensible Stimulation hervorgerufenen Veränderungen festzustellen (Ergebnisse: „post“).

Die beiden Sitzungen sollten mindestens 5 Tage auseinander liegen, um einer Beeinflussung der Ergebnisse durch mögliche Langzeiteffekte vorzubeugen. Tatsächlich lag die Zeitspanne zwischen den beiden Messterminen bei 5-41 Tagen (durchschnittlich 14 Tage).

Der Proband saß in ruhiger, heller Umgebung aufrecht in einem bequemen Sessel. Beide Arme lagen in entspannter Haltung auf den Armlehnen, wobei die rechte Extremität zusätzlich zur Stabilisierung einer leicht außenrotierten Haltung des Unterarms in ein Kissen gebettet wurde. Zu Beginn der Messung wurde der Teilnehmer instruiert, eine für ihn möglichst entspannte, lockere Haltung einzunehmen, ohne dabei die Beine übereinander zu schlagen und diese –soweit möglich– während der Untersuchung beizubehalten. Außerdem sollte er in den Phasen der transkraniellen Stimulation eine gerade Blickrichtung beibehalten, die Augen nicht schließen und nicht sprechen.

Diese strikten Anweisungen an den Probanden sind notwendig, da Änderungen der Vigilanz und des Muskeltonus die kortikale Exzitabilität beeinflussen können (Liepert et al. 2001c, Weiss et al. 2003, Gorsler et al. 2004, Faccini et al. 2002b, Stinear et al. 2006). Natürliche Schwankungen lassen sich nie vollkommen vermeiden, aber es ist möglich, sie durch die genannten Maßnahmen zu minimieren.

3.3. Ableitungstechnik

Die Erdung des Probanden erfolgte über eine EEG-Klebe-Elektrode, die an der Innenseite des rechten Oberarms befestigt wurde.

Das Oberflächen-Elektromyogramm des rechten M. abductor digiti minimi (ADM) wurde mit zwei Stahlwaffelelektroden (6mm Durchmesser) in der so genannten „Belly-Tendon-Montage“ abgeleitet. Hierbei wurde die differente Elektrode über dem Muskelbauch des ADM, die indifferente Elektrode über dem proximalen Interphalangealgelenk, knapp distal des Sehnenansatzes des ADM, befestigt. Um Hautwiderstand und Störpotentiale zu verringern, wurden die Elektroden mit Gel beschichtet.

Die EMG-Signale wurden über einen 8 Kanal-Verstärker der Firma Toennies mit einem High-Pass-Filter von 5 Hz und einem Low-Pass-Filter von 1 kHz verstärkt. Die Digitalisierung des Signals erfolgte über einen Analog-Digital-Wandler („1401 Mikro MKII“, Cambridge Electronics Design (CED), Cambridge UK). Zur weiteren Off-Line Analyse wurden die Daten mit der „Signal“ – Software (CED) mit einer Sampling rate von 5 kHz auf einem Standard-PC gespeichert.

Da die Ableitung der MEP von einem möglichst entspannten Zielmuskel erfolgen sollte, wurde der EMG-Kanal des ADM mit einem Lautsprecher verbunden. Die Muskelaktivität wurde in ein akustisches Signal (Rauschen) übersetzt, das bei Kontraktion an Lautstärke zunahm. So war es für Proband und Untersucher möglich, den Entspannungsgrad des Zielmuskels zu kontrollieren und gegebenenfalls bei Vorinnervation die Messung abubrechen. Messreihen, bei denen eine komplette Muskelrelaxation nicht gewährleistet werden konnte, flossen nicht in die Datenanalyse ein und wurden nach einer kurzen Pause wiederholt. Ziel des akustischen Feedbacks war es, möglichst kontinuierlich eine entspannte Haltung des ADM zu gewährleisten und durch Vorinnervation bedingte Signalveränderungen zu vermeiden.

3.4. Peripher-elektrische Nervenstimulation

3.4.1. Installation der Geräte

Für die peripher-elektrische Reizung des N. ulnaris am Handgelenk wurde ein stromkonstanter Stimulator der Firma Digitimer (DS 7) verwendet, der Rechteckimpulse mit einer Dauer von 100 μ s generierte. Eine Blockelektrode wurde möglichst nah am Nerv, an der ulnaren Seite des rechten Handgelenks, mit Klebeband befestigt. Um den Nervus ulnaris möglichst effektiv zu reizen, wurde vor der Fixierung der Elektroden die Stelle gesucht, an der sich bei einer Reizstärke von 8 mA die größte muskuläre Antwort des M. abductor digiti minimi ableiten ließ. Die Muskelpotentiale wurden über die oben beschriebene Installation aufgezeichnet und visualisiert, sodass sie direkt verglichen werden konnten. Die Elektrodenpositionierung wurde im Verlauf der Untersuchung beibehalten und zwischendurch immer wieder kontrolliert.

3.4.2. Ermittlung der Sensiblen Schwelle

Da die Wahrnehmung sensibler Reize sehr subjektiv ist und von verschiedenen äußeren Faktoren beeinflusst wird, setzten wir die Reizintensität für die peripher-elektrische Stimulation in Abhängigkeit von der individuellen sensiblen Schwellenreizstärke fest. Um diese zu ermitteln, wurde in drei Messreihen die applizierte Reizstärke –ausgehend von 1,5 mA– in Schritten von einem mA erhöht. Die niedrigste Reizstärke, bei der der Proband einen sensiblen Stimulus spüren konnte, wurde als sensible Reizschwelle notiert. Die für die peripher-elektrische Stimulation relevante Reizintensität setzten wir schließlich auf das Dreifache des Mittelwerts, der in den drei Stimulationsreihen ermittelten Schwellenreizstärke, fest. Die Schwellenreizstärke wurde am zweiten Messtag überprüft und gegebenenfalls korrigiert, um geringfügige Schwankungen auszugleichen.

3.4.3. Stimulationsprotokolle

Gemäß der Fragestellung dieser Studie wählten wir für die zwei Messtermine unterschiedliche Reizmodalitäten, um die jeweiligen Effekte auf den motorischen Kortex zu untersuchen und zu vergleichen.

Die Reizstärke wurde in beiden Sitzungen auf das Dreifache der sensiblen Schwelle eingestellt, die applizierten Reize blieben somit in ihrer Intensität konstant. Die beiden Stimulationsprotokolle unterschieden sich lediglich in dem Frequenzmuster.

Theta-Burst Stimulation

Ein so genannter „Burst“ ist von 500 ms Dauer und setzt sich aus 5 Reizen (Dauer 1ms) zusammen; diese wurden regelmäßig, also mit einer Frequenz von 10 Hz, appliziert. Auf jeden „Burst“ folgte ein reizfreies Intervall von weiteren 500 ms. Dieses Reizmuster wiederholte sich im Sekundentakt.

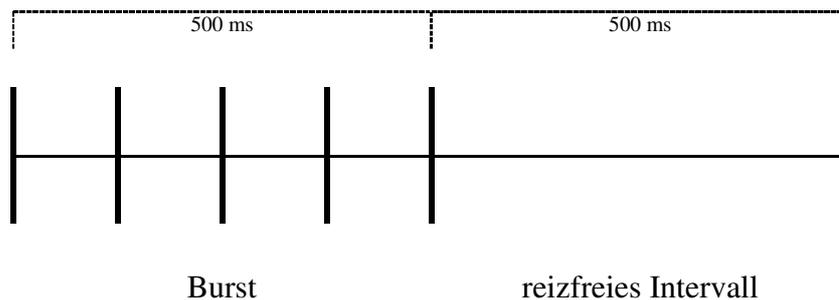


Abb. 6: Stimulationsmuster der Theta-Burst Stimulation

5 Hz Stimulation

Das Frequenzmuster der 5 Hz Stimulation war regelmäßig. Alle 200 ms wurde ein Reiz (Dauer 1 ms) appliziert. Da die Intervalle zwischen den Reizen immer gleich waren, ergab sich eine Gesamtfrequenz von 5 Hz.

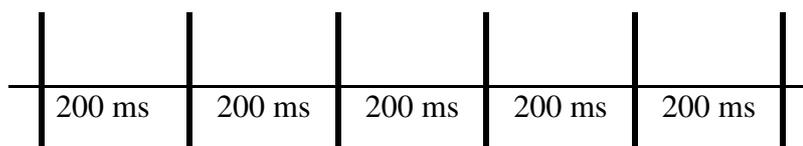


Abb. 7: Stimulationsmuster der 5 Hz Stimulation

3.5. Transkranielle Magnetstimulation

3.5.1. Spulenpositionierung

Für die transkranielle Magnetstimulation verwendeten wir eine achtförmige Spule der Firma Magstim. Sie ist aus zwei Einzelspulen mit einem äußeren Spulendurchmesser von je 70 mm zusammengesetzt, die dicht nebeneinander in einer Ebene liegen. Die Spule wurde über ein Bistim-Modul (Magstim, Whitland, Dyfeld, UK) an zwei Magnetstimulatoren (Magstim 200 HP) angeschlossen. Mit Hilfe des Bistim-Moduls war es möglich, die Entladung beider Magnetstimulatoren über eine Spule laufen zu lassen und mit dieser zwei Magnetimpulse kurz hintereinander zu applizieren. Für die zwei zu einem Doppelreiz gehörenden Reize ließen sich Interstimulusintervalle von 1 ms bis 999 ms einstellen. Der Abstand zwischen zwei Doppelreizen betrug mindestens 3 Sekunden. Die Magstim HP 200 erzeugen über die Spule einen monophasischen Magnetimpuls. Die Reizintensität der Magnetstimulatoren wird in Prozent der Geräteleistung angegeben und ist in 1% Schritten staffelbar. Sie konnte an beiden Geräten separat auf 0% bis 100% eingestellt werden.

Der Untersucher stand während der transkraniellen Stimulation linksseitig hinter dem Probanden und hielt den Spulengriff in der rechten Hand. Die zentrale Spulenfläche legte sich tangential der Rundung der Schädelkalotte an. Die Achse der Spule sollte ungefähr 45 Grad von der Mittellinie abweichen, so dass sie rechtwinklig auf der vermuteten Verlaufsrichtung des linken Sulcus centralis stand. Das Zentrum der Spule wurde ca. 5 cm linkslateral des Vertex im Bereich des kortikalen motorischen Repräsentationsgebiets der rechten Hand positioniert.

Am optimalen Stimulationspunkt des Zielmuskels (ADM), erwartete man definitionsgemäß bei einer geringen Reizstärke größere, konstantere MEP als in seiner Umgebung. Um diesen zu finden und individuell festzulegen, wurden leicht überschwellige Reize systematisch über dem linkskortikalen Repräsentationsgebiet der Hand appliziert. Mit einem Filzschreiber wurde die Stelle markiert, an der die größten MEP abzuleiten waren. An diesem so

genannten „hot spot“ wurden alle TMS-Messungen durchgeführt. Die Markierung diente dabei der exakten Repositionierung der Magnetspule.

3.5.2. Bestimmung der motorischen Schwellenreizstärke

Als kortikale Ruheschwelle wird die Reizstärke bezeichnet, bei der mindestens 50% der am entspannten Zielmuskel (ADM) abgeleiteten MEP eine Amplitude von mehr als 50 μ V aufweisen. Um die RMT (angegeben in % der maximalen Geräteleistung) zu bestimmen, wurde die Spule an der zuvor markierten Stelle positioniert. Die kortikale Ruheschwelle kann interindividuell sehr unterschiedlich sein. Daher wählte man zunächst eine definitiv unterschwellige Reizstärke und erhöhte diese zunächst schrittweise um 2-3%. Es wurden je 4-5 Reize der gleichen Intensität appliziert. In unmittelbarer Nähe der Schwelle wurden die Einstellungen nur noch in 1% Schritten verändert und je 10 Stimuli gesetzt. Die niedrigste Reizstärke, bei der mindestens 5 der 10 Reize ein MEP mit einer Amplitude >50 μ V erzeugten, wurde als die motorische Schwellenreizstärke festgehalten.

Nach der Phase der peripher sensiblen Stimulation wurde die eingangs bestimmte RMT noch einmal überprüft und die für die Doppelstimulation und SRC-Messungen erforderlichen Reizstärken gegebenenfalls angepasst.

3.5.3. Protokolle der ICI und ICF

Zur Durchführung der transkraniell-magnetischen Doppelreizstimulation wurde der konditionierende Reiz (CS) auf eine Stärke von 75% der motorischen Schwellenreizstärke eingestellt. Man nimmt an, dass sich die Wirkung des CS bei dieser niedrigen Intensität auf rein kortikaler Ebene entfaltet (Nakamura et al. 1997, Di Lazzaro et al. 1998). Die Testreizstärke wurde so gewählt, dass MEP mit einer Amplitude von 0,5 bis 1 mV abgeleitet werden konnten. Dies war bei 120% der RMT der Fall.

Die Doppelreizstimulation erfolgte in Kombination mit Einzelreizen in randomisierter Form. Hierfür wurden 47 Impulse, davon 15 Einzelreize und 32 Doppelreize, in einem Abstand von 5 Sekunden appliziert. Für die Doppelreize wurden Interstimulusintervalle von 2,3,10 und 15 ms gewählt. Für jedes ISI erfolgte die Aufzeichnung von je 8 Reizen.

Als Bezugsgröße für den Inhibitions- und Fazilitierungseffekt dienten in der Auswertung die gemittelten Amplituden der Einzelreiz-MEP.

3.5.4. Protokoll der Stimulus-Reizantwort Kurven

Die SR-Kurven vermitteln graphisch die Entwicklung der Reizantwort in Bezug zur ansteigenden Reizstärke. Steigung und Plateauwert der Kurve werden als Parameter der kortikospinalen Exzitabilität angesehen (Devanne et al. 1997, Ikoma et al. 1996, Ridding and Rothwell 1997, van der Kamp et al. 1996).

An der eingangs zur Stimulation des ADM markierten Stelle wurde die Spule erneut positioniert. Die Reize wurden jetzt mit einem Pedal ausgelöst, das der Untersucher bequem mit dem Fuß bedienen konnte. Für die Aufzeichnung der SR-Kurven wurde die Stimulationsphase in drei Messblöcke von je 10 Einzelreizen untergliedert. Die Reizstärke betrug im ersten Block 110% der RMT und wurde im zweiten und dritten um weitere 10% der RMT gesteigert. Von den insgesamt 30 Reizen wurden also 10 mit 110%, 10 mit 120%, und 10 mit 130% der motorischen Schwellenreizstärke appliziert. Die Auswertung der Reizantwortamplituden wird in Kapitel 3.6. beschrieben.

3.6. Motorische Neurographie

Als Ergänzung zu den Messungen am kortikospinalen System mit Hilfe der TMS führten wir eine elektroneurographische Untersuchung des Nervus ulnaris (motorische Innervation des ADM) durch.

Für die Aufzeichnung der M-Antworten und der F-Wellen wurde der Nervus ulnaris proximal des rechten Handgelenkes über eine hier fixierte Blockelektrode gereizt. Die Reize (Rechteckimpulse, Dauer 100 μ s) wurden in einem stromkonstanten Stimulator der Firma Digitimer (DS 7) generiert. Diese Installation wurde auch in der einstündigen Phase der peripher sensiblen Stimulation eingesetzt. Die Ableitungsvorrichtung am M. abductor digiti minimi wurde ebenfalls bereits in Kapitel 3.3. beschrieben. Um die M-Antworten und F-Wellen reproduzierbar aufzeichnen zu können, muss in der elektroneurographischen Technik der periphere Nerv supramaximal gereizt werden. Dies ist der Fall, wenn eine Steigerung der Reizstärke nicht mehr in einem höheren Summen-Aktionspotential resultiert. Die größte Antwortamplitude wird dann als maximale Kontraktionskraft des ADM gewertet.

Für den Probanden ist die peripher-elektrische Stimulation etwas befremdlich und kann bei höheren Reizstärken unangenehm sein. Zur Eingewöhnung wurde daher mit einer Reizstärke von 10 mA begonnen und diese mit jedem Reiz um 5 mA erhöht, bis die MSAP ihre maximale Amplitude erreicht hatten. Dies war üblicherweise bei 30 mA der Fall. Für die weitere statistische Analyse wurden bei dieser Reizstärke fünf M-Antworten und die ihnen folgenden F-Wellen aufgezeichnet.

Die M-Antwortamplituden waren in der Auswertung vor allem in Zusammenhang mit den Potentialen der Stimulus-Reizantwort Kurven von Bedeutung. Die Amplitudenwerte („peak to peak“ gemessen) der zehn MEP, die jeweils bei einer Reizintensität (110%, 120%, 130% der RMT) aufgezeichnet worden waren, wurden gemittelt. Für die Reizantwortkurve wurde der prozentuale Anteil dieses Mittelwertes an der gemittelten M-Antwortamplitude berechnet und verglichen. Bei den F-Wellen wurde als einziger Parameter die Amplitude ausgewertet.

3.7. Datenanalyse

3.7.1. Vorgehensweise und Datenstruktur

Die MEP- und M-Wellenamplituden wurden vom größten negativen Ausschlag zum größten positiven Ausschlag gemessen.

Die Messungen wurden jeweils vor und nach der einstündigen sensiblen Stimulationsphase durchgeführt. Daraus ergeben sich vier Datensätze, die im Folgenden mit „prae“ für „vor der sensiblen Stimulation“ oder „post“ für „nach der sensiblen Stimulation“ und mit „5 Hz“ und „Theta-Burst“ –je nach Protokoll der sensiblen Stimulation– bezeichnet werden. Die einzelnen Ergebnisamplituden von einem Probanden wurden innerhalb der Messprotokolle zu einem Mittelwert zusammengefasst.

Die Ergebnisse von einem Probanden wurden nicht in die Analyse einbezogen, da die planmäßige Durchführung der Messung aufgrund starker Nervosität des Probanden schwierig war. Entsprechend zeigte er in allen Datensätzen ungewöhnlich große Antwortamplituden, was möglicherweise auf eine Steigerung der kortikalen Exzitabilität zurückzuführen ist. Nervosität kann zu einer veränderten Vigilanz oder einem gesteigerten Muskeltonus führen und sich so auf die Ergebnisse der TMS auswirken. Die Auswertung der Daten erfolgte also bei 17 von 18 Probanden.

3.7.2. Statistische Analyse

Ein p-Wert von 0,05 wurde als Signifikanzgrenze festgelegt. Wenn nicht anders bezeichnet, werden die Mittelwerte in der Form $MW \pm 1S.E.M$ angegeben.

Die Ergebnisse der Einzel- und Doppelreizstimulation, SR-Kurven und der F-Wellen wurden zwischen den Datensätzen „5 Hz“ und „Theta-Burst“ sowie den Datensätzen „prae“ und „post“ mit einer Zwischen-Gruppen-Analyse, ANOVA (Analysis of Variance), analysiert.

Bei signifikanten Ergebnissen wurden Post hoc Tests (Tukey-Test) durchgeführt.

Die Ergebnisgruppen der motorischen Schwellenreizstärke und der M-Antworten wurden mit einem t-Test für verbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede überprüft.

4. Ergebnisse

Keiner der Probanden brach die Untersuchung vorzeitig ab oder klagte während oder nach der Messung über Nebenwirkungen.

Die in drei Messreihen ermittelte sensible Schwellenreizstärke lag für das 5 Hz Stimulationsprotokoll durchschnittlich bei 2,7 mA ($\pm 0,7$ mA SD) und für das Theta-Burst Protokoll bei 2,9 mA ($\pm 0,7$ mA SD). Die Reizintensität für die einstündige Stimulationsphase ergibt sich aus dem Dreifachen der sensiblen Schwellenreizstärke. Dementsprechend wurde sie für die 5 Hz Stimulation auf durchschnittlich 8,2 mA ($\pm 2,0$ mA SD) und für die Theta-Burst Stimulation auf durchschnittlich 8,6 mA ($\pm 2,2$ mA SD) eingestellt.

4.1. Die motorische Schwellenreizstärke

Die individuelle motorische Schwellenreizstärke der Probanden wurde für beide Protokolle zu Beginn der Messung bestimmt und nach der Phase der sensiblen Stimulation noch einmal kontrolliert. Erwartungsgemäß variierte sie mit einem Minimum von 31% und einem Maximum von 54% unter den Probanden stark. Im Verlauf des Experiments zeigten die Probanden jedoch weitgehend konstante Schwellenreizstärken. Vor der 5 Hz Stimulation betrug der Mittelwert der Schwellenreizstärke $41,9 \pm 8\%$ SD und in der Kontrollmessung nach der sensiblen Stimulation $42,2 \pm 8,4\%$ SD (t-Test für verbundene Stichproben: $p > 0,05$). Auch bei der Theta-Burst Stimulation veränderte sich die Schwellenreizstärke mit einem Durchschnittswert von $41,4 \pm 8,6\%$ SD „prae“ zu $41,5 \pm 8,5\%$ SD „post“ nur geringfügig (t-Test für verbundene Stichproben: $p > 0,05$).

4.2. Einzelreize

Die mittlere Einzelreizamplitude stieg sowohl nach der Theta-Burst Stimulation als auch nach der 5 Hz Stimulation deutlich an (5 Hz: prae: $0,41 \pm 0,06$ mV; post: $0,56 \pm 0,09$ mV; Theta-Burst: prae: $0,39 \pm 0,05$ mV; post: $0,54 \pm 0,08$ mV).

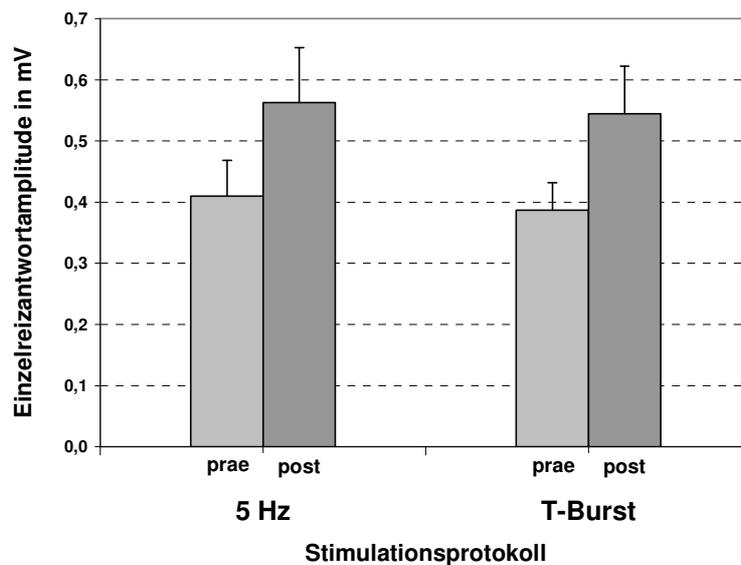


Abb. 8: Darstellung der Mittelwerte der Einzelreizamplituden vor und nach der sensiblen Stimulation mit dem 5 Hz oder Theta-Burst Stimulationsprotokoll. Y-Achse: Einzelreizantwortamplitude in mV. X-Achse: Stimulationsprotokoll: 5 Hz oder Theta-Burst, Zeitpunkt der Messung: „prae“ oder „post“. Die Fehlerbalken entsprechen dem S.E.M

Die mehrfaktorielle Varianzanalyse für unabhängige Stichproben mit den Faktoren „Zeitpunkt“ (2 Ebenen: prae, post) und „Protokoll“ (2 Ebenen: 5 Hz, Theta-Burst) bestätigte die Tendenz der Mittelwerte und ergab für die Einzelreizamplituden im prae-post Vergleich einen signifikanten Unterschied ($p=0,03$; $F=4,65$). Die Analyse des Faktors „Protokoll“ ($F=0,08$; $p=0,77$) und der Interaktion der Faktoren ($F=0,001$; $p=0,97$) waren nicht signifikant.

4.3. Inhibition und Fazilitierung

Die Doppelreize wurden in Kombination mit Einzelreizen in randomisierter Form appliziert. Für die Antworten auf die unterschiedlichen Reizmodalitäten (ISI: 2 ms, 3 ms, 10 ms, 15 ms und Einzelreize) wurden jeweils eigene Datensätze gebildet, die getrennt analysiert wurden.

Die MEP-Amplituden nach Doppelreizstimulation wurden als prozentualer Anteil der Einzelreizamplituden der jeweiligen Messreihen dargestellt. Indem die Einzelreizamplituden als Bezugsgröße gewählt werden, erreicht man eine anschauliche Darstellung der durch Inhibition und Fazilitierung bedingten Amplitudenänderungen.

	ICI 2 ms	ICI 3 ms	ICF 10 ms	ICF 15 ms
5 Hz prae	28,4 ± 4,0	30,6 ± 3,6	184,1 ± 18,3	189,3 ± 17,8
5 Hz post	34,5 ± 4,7	40,6 ± 5,9	185,0 ± 20,1	161,0 ± 15,0
Theta-Burst prae	40,6 ± 6,6	38,5 ± 4,9	210,1 ± 32,8	173,2 ± 26,2
Theta-Burst post	34,3 ± 4,9	36,9 ± 4,6	166,9 ± 20,6	157,4 ± 19,6

Tab. 1: Mittelwerte [% der Einzelreizantwortamplitude] ± S.E.M.

Die Ergebnisse der Doppelreizstimulation wurden für ICI und ICF in getrennten ANOVA, jeweils unter Berücksichtigung der Faktoren „Interstimulusintervall“ (je 2 Ebenen: für ICI 2 ms und 3 ms; für ICF 10 ms und 15 ms), „Zeitpunkt“ (2 Ebenen: prae, post) und „Protokoll“ (2 Ebenen: 5 Hz, Theta-Burst), analysiert.

Weder für ICI, noch für ICF zeigte sich bei der Betrachtung dieser Faktoren und deren Interaktion ein signifikanter Effekt (siehe Tab. 2).

	ICI F	ICI p	ICF F	ICF p
ISI	0,40	0,53	1,10	0,30
Protokoll	1,35	0,25	0,04	0,85
Zeitpunkt	0,35	0,56	1,94	0,17
ISI*Protokoll	0,30	0,58	0,20	0,66
ISI*Zeitpunkt	0,38	0,54	0,00	0,98
Protokoll*Zeitpunkt	2,90	0,09	0,26	0,61
ISI*Protokoll*Zeitpunkt	0,00	0,95	0,83	0,36

Tab. 2: Mit ANOVA berechnete F- und p-Werte. 1.Spalte: Faktoren. 1.Reihe: Bezeichnung des Doppelreizprotokolls.

Da zwischen den Datensätzen der einzelnen ISI kein signifikanter Unterschied bestand, konnten zur Beurteilung und anschaulichen Darstellung des Gesamteffektes „Inhibition“ bzw. „Fazilitierung“ die Ergebnisse der Inhibitions- und Fazilitierungsprotokolle zusammengefasst werden. Dabei wurde für jeden Probanden aus den zwei Werten für ICI (ISI: 2 ms und 3 ms zu ICI kombiniert) bzw. für ICF (ISI: 10 ms und 15 ms zu ICF kombiniert) ein Mittelwert gebildet. Auch für die so entstandenen Datensätze erbrachte die ANOVA keine signifikanten Unterschiede.

	ICI komb.		ICF komb.	
	F	p	F	p
Protokoll	1,07	0,30	0,02	0,89
Zeitpunkt	0,28	0,60	1,08	0,30
Protokoll*Zeitpunkt	2,31	0,13	0,15	0,70

Tab. 3: Mit ANOVA berechnete F- und p-Werte. 1.Spalte: Faktoren. 1.Reihe: Bezeichnung des Doppelreizprotokolls.

Die Auswertung der Mittelwerte der kombinierten Inhibitionsprotokolle zeigt im prae-post Vergleich für die 5 Hz Stimulation eine Tendenz zur Abnahme und für die Theta-Burst Stimulation eine Tendenz zur Zunahme des Inhibitionseffektes. In den kombinierten Fazilitierungsergebnissen sind sowohl nach der 5 Hz als auch nach der Theta-Burst Stimulation die Reizantwortamplituden kleiner. Tendenziell ist der Fazilitierungseffekt der Doppelreizprotokolle also nach der Stimulation geringer. Etwas stärker ausgeprägt ist diese Entwicklung nach der Theta-Burst Stimulation.

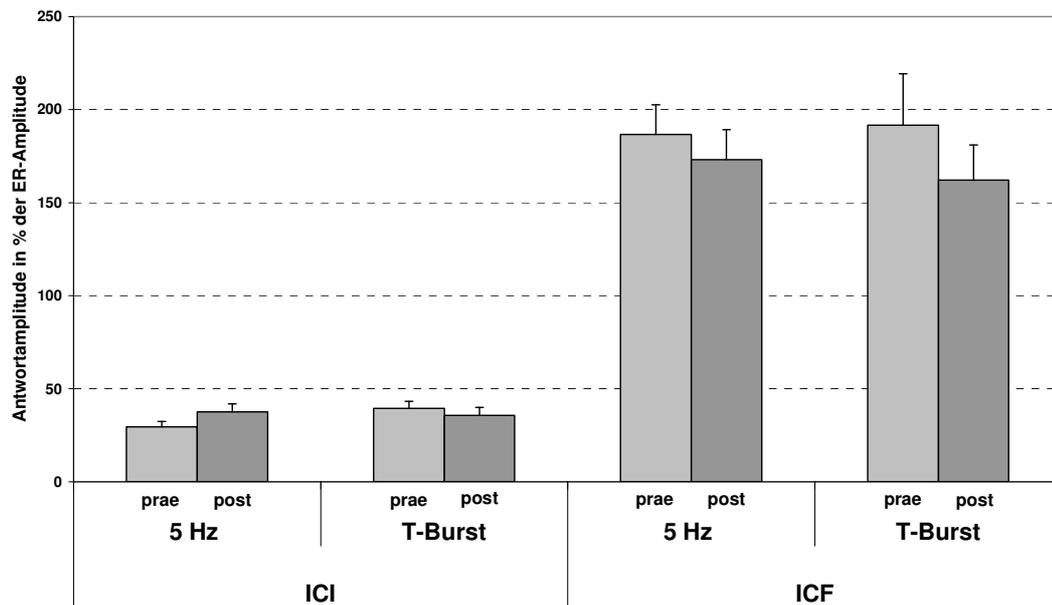


Abb. 9: Darstellung des Mittelwerts der Reizantwortamplituden bei Doppelreizstimulation vor und nach der sensiblen Stimulation mit 5 Hz oder T-Burst Stimulationsprotokollen. Y-Achse: Mittelwert der Reizantwortamplituden, dargestellt als Prozentwert der gemittelten Einzelreizamplituden. X-Achse: ICI: ISI von 2 ms und 3 ms zusammengefasst; ICF: ISI von 10 ms und 15 ms zusammengefasst; 5 Hz/ T-Burst: bezeichnet die Protokolle der sensiblen Stimulation; prae/post: für „vor“ der sens. Stimulation und „nach“ der sens. Stimulation. Fehlerbalken entsprechen dem S.E.M

4.4. M-Antworten

Die M- Antworten wurden bei supramaximaler Stimulation des Nervus ulnaris aufgezeichnet. Da sie in diesem Fall die maximale Kontraktionskraft des Muskels widerspiegeln, stellen sie einen konstanten Bezugswert für die Auswertung der F-Wellen und Einzelreizamplituden der Stimulus-Reizantwort Kurven dar. Sie wurden in allen Messreihen bestimmt (durchschnittliche Amplitudengröße: 5 Hz prae: $11,5 \pm 1,8$ mV SD, 5 Hz post: $11,9 \pm 2,1$ mV SD, Theta-Burst prae: $11,9 \pm 1,8$ mV SD, Theta-Burst post: $12,1 \pm 1,9$ mV SD). Die mehrfaktorielle ANOVA mit den Faktoren „Zeitpunkt“ und „Protokoll“ ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen („Zeitpunkt“: $F=0,498$, $p=0,48$; „Protokoll“: $F=0,52$, $p=0,48$; Interaktion: $F=0,09$, $p=0,77$).

4.5. Stimulus-Reizantwort Kurven

Für die Auswertung der Reizantwortkurven wurden die MEP-Amplituden als prozentualer Anteil der M-Antwort ausgedrückt. Wie erwartet nahmen bei allen Messungen (5 Hz prae/post; Theta-Burst prae/post) mit der Steigerung der Intensität des Testreizes auch die MEP-Amplituden zu. Die Messreihen, die im Anschluss an die sensible Stimulation durchgeführt wurden („post“), ergaben im Vergleich zur Vormessung („prae“) für beide Gruppen eine Amplitudenzunahme. Dieser Effekt ist insbesondere für die Theta-Burst Stimulation etwas deutlicher bei den höheren Stimulationsintensitäten von 120% und 130% der RMT zu beobachten (130% der rMT: 5 Hz prae → 5 Hz post: +18%, T-Burst prae → T-Burst post: +28%; 120% der rMT: 5 Hz prae → 5 Hz post: +31%, T-Burst prae → T-Burst post: +25%; 110% der rMT: 5 Hz prae → 5 Hz post: +20%; T-Burst prae → T-Burst post: +17%).

	110 %	120 %	130 %
5 Hz prae	2,0 ± 0,4	3,8 ± 0,6	7,7 ± 1,2
5 Hz post	2,4 ± 0,4	5,0 ± 0,9	9,1 ± 1,4
Theta-Burst prae	1,8 ± 0,3	4,3 ± 0,9	7,8 ± 1,1
Theta-Burst post	2,1 ± 0,4	5,4 ± 0,7	10,0 ± 1,8

Tab. 4: Mittelwerte [% der M-Antworten] ± S.E.M.

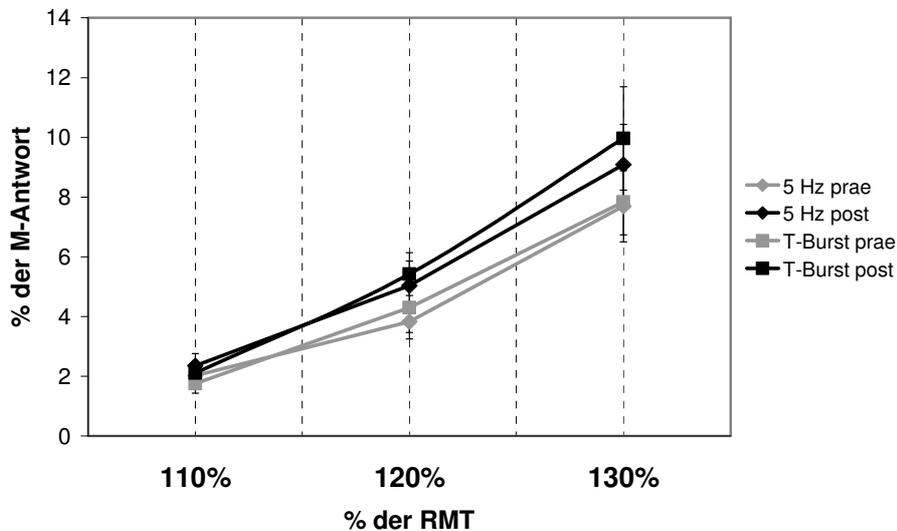


Abb. 10: Stimulus-Response-Kurven der unterschiedlichen Messreihen. Y-Achse: MEP in % der durch periphere elektrische Nervenstimulation maximal auslösbaren M-Antwort, X-Achse: Stimulationsintensität in % der Ruheschwelle. ♦: Vor der 5 Hz Stimulation, ◆: Nach der 5 Hz Stimulation, ■: Vor der Theta-Burst Stimulation, ■: Nach der Theta-Burst Stimulation. Fehlerbalken entsprechen dem S.E.M

Im Vergleich der Antwortamplituden zwischen „prae“ und „post“ (Faktor: „Zeitpunkt“) zeigte die ANOVA mit $p=0,048$ ($F= 3,97$) einen signifikanten Unterschied. Erwartungsgemäß ergab auch der Vergleich der Antwortamplituden bei den unterschiedlichen Stimulationsintensitäten (Faktor: „Stimulationsintensität“ mit 3 Ebenen: 110%, 120%, 130%) einen signifikanten p-Wert ($F=48,94$, $p<0,0001$).

Bei der Betrachtung des Faktors „Protokoll“ (2 Ebenen: 5 Hz, Theta-Burst) erbrachte die mehrfaktorielle Varianzanalyse für unabhängige Stichproben allerdings keinen signifikanten Unterschied. ($F=0,17$, $p=0,68$). Auch für die Interaktion der Faktoren „Zeitpunkt-Stimulationsintensität“, „Zeitpunkt-Protokoll“ und „Protokoll-Stimulationsintensität“ war keine Signifikanz nachzuweisen.

4.6. F-Wellen

Wie bei der Auswertung der SR-Kurven wurden auch die F-Wellenamplituden als prozentualer Anteil der M-Antworten ausgedrückt. So kann man die individuell sehr unterschiedlichen absoluten Amplituden miteinander vergleichen.

Bei allen 17 Probanden wurden fünf F-Wellen aufgezeichnet. Die Mittelwerte der F-Wellenamplituden zeigen eine Amplitudenzunahme von der Messung vor der sensiblen Stimulation zu der Messung nach der sensiblen Stimulation. Dieser Effekt tritt nach beiden Stimulationsprotokollen in ähnlicher Weise auf (durchschnittliche Amplitudenzunahme: 5 Hz prae → 5 Hz post: + 32%; T-Burst prae → T-Burst post: + 27%).

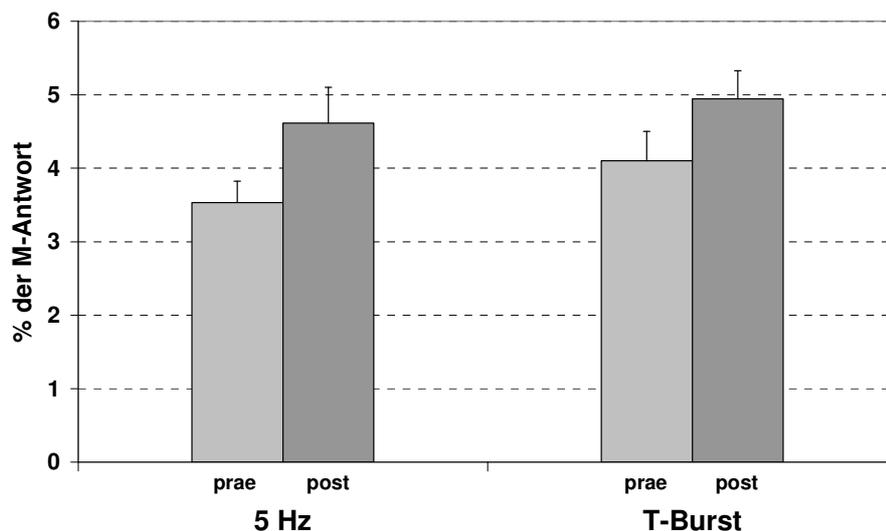


Abb. 11: Darstellung der Mittelwerte der F-Wellenamplituden der unterschiedlichen Messreihen. Y-Achse: MEP in % der durch peripher-elektrische Nervenstimulation maximal auslösbaren M-Antwort, X-Achse: Unterschiedliche Messreihen: 5 Hz/ T-Burst: bezeichnet die Protokolle der sensiblen Stimulation; prae/post: für „vor“ der sens. Stimulation und „nach“ der sens. Stimulation. Fehlerbalken entsprechen dem S.E.M

Die Ergebnisse des einfachen Vergleichs der Mittelwerte bestätigten sich in der mehrfaktoriellen Varianzanalyse für unabhängige Stichproben (ANOVA). Für den Faktor „Zeitpunkt“ (2 Ebenen: prae, post) erbrachte sie einen signifikanten Unterschied ($F= 5,08$, $p= 0,03$), der Faktor „Stimulationsprotokoll“ (2 Ebenen: 5 Hz, T-Burst) und die Interaktion der beiden Faktoren stellten sich jedoch als nicht

4. Ergebnisse

signifikant heraus („Stimulationsprotokoll“: $p= 0,29$, $F= 1,16$; Interaktion: $p= 0,80$, $F= 0,07$).

5. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die Beobachtungen früherer Studien, dass die Stimulation peripherer Nerven zu Veränderungen der kortikospinalen Exzitabilität führen kann. Ziel dieser Studie war es, die Wirkung zweier unterschiedlicher Frequenzmuster der peripheren Stimulation, der 5 Hz Stimulation und der Theta-Burst Stimulation, auf die kortikospinale Exzitabilität zu untersuchen und zu vergleichen. Die gewählten Protokolle haben in früheren Studien bereits Anwendung gefunden (Quartarone et al. 2006, Charlton et al. 2003, Kaelin-Lang et al. 2002). Bislang fehlen jedoch direkte Vergleiche beider Stimulationsverfahren, so dass noch unklar war, ob es differentielle Effekte auf die kortikospinale Exzitabilität in Abhängigkeit von der Stimulationsart gibt.

Der direkte Vergleich der Stimulationsprotokolle bei der gleichen Gruppe von gesunden Probanden ergab für beide Frequenzqualitäten Hinweise auf eine Steigerung der kortikospinalen und der spinalen Exzitabilität. Die Erregbarkeitssteigerung war jedoch sowohl nach der 5 Hz Stimulation, wie auch nach der Theta-Burst Stimulation nachweisbar.

5.1. Einzelreize

Verschiedene Arbeitsgruppen haben bereits gezeigt, dass die Stimulation eines peripheren Nervs zu exzitabilitätssteigernden Veränderung der kortikospinalen Bahnen führen kann (Ridding et al. 2000, Kaeling-Lang et al. 2002, McKay et al. 2002). Auch in dieser Studie wurde ein deutlicher Anstieg der MEP-Amplituden nach der einstündigen peripheren Stimulation des N. ulnaris gemessen. Die entscheidende Erkenntnis liegt aber in der Tatsache, dass dieser Effekt unabhängig vom Frequenzmuster der peripher sensiblen Stimulation aufgetreten ist. Sowohl nach der 5 Hz als auch nach der Theta-Burst Stimulation konnte man einen Anstieg der MEP-Amplituden messen, der sich nicht signifikant unterschied.

Die Stimulationsprotokolle unterscheiden sich vor allem in der Struktur des Reizintervalls. Das Protokoll der Theta-Burst Stimulation setzt sich aus den so

genannten „Bursts“ (500 ms) und den reizfreien Intervallen (500 ms) zusammen, die abwechselnd direkt aufeinander folgen. Während eines „Burst“ werden fünf Reize mit einer Frequenz von 10 Hz appliziert. Bei dem Frequenzmuster der 5 Hz Stimulation hingegen werden die Reize ganz regelmäßig, alle 200 ms, kontinuierlich gesetzt. Daraus ergibt sich die Frequenz von 5 Hz.

Unter der Annahme, dass die Frequenz der peripheren Stimulation ihre Wirkung maßgeblich beeinflusst, stimulierten Fraser et al. die Pharynxmuskulatur über intraluminale Ringelektroden. Die Autoren applizierten die elektrischen Reize über zehn Minuten mit Frequenzen von 1, 5, 10, 20 oder 40 Hz. Ziel war es, die optimalen Stimulationsparameter zu finden, um eine Reorganisation des Schluckareals des Motorkortex bei gesunden Probanden zu bewirken. Die Ergebnisse zeigten, dass das Variieren der Stimulationsfrequenz die MEP in großem Maße verändert. Die Stimulation bei 1 und 5 Hz führte im Schnitt zu größeren Antwortpotentialen und folglich zu einer gesteigerten kortikospinalen Exzitabilität, wohingegen nach 10, 20, und 40 Hz Stimulation kleinere MEP-Amplituden als in der Vormessung aufgezeichnet wurden, was für eine verminderte Erregbarkeit spricht. Im direkten Vergleich erzielte bei Fraser et al. die Stimulation mit 5 Hz über 10 min den größten Effekt (Fraser et al. 2002).

Geht man davon aus, dass die Theta-Burst Stimulation ähnlich wirkt wie eine ununterbrochene Stimulation mit 10 Hz, wäre es also denkbar gewesen, dass sie die kortikospinale Exzitabilität eher senkt als steigert. Wie bei Fraser et al. wurde in dieser Studie gemessen, dass die Einzelreizamplitude nach einer peripher sensiblen Stimulation mit 5 Hz deutlich ansteigt. Die Theta-Burst Stimulation hatte allerdings einen ähnlichen Effekt, obwohl in diesem Fall Reize mit einer Burst-Frequenz von 10 Hz appliziert wurden. Entscheidend für die Wirkung auf die kortikospinale Exzitabilität scheint also nicht die Burst-Frequenz von 10 Hz sondern die Gesamtfrequenz von 5 Hz zu sein. Diese ergibt sich, wenn man die Reizanzahl mit der Gesamtzeit (Burst + reizfreies Intervall) in Beziehung setzt. Es ist also anzunehmen, dass die Theta-Burst Stimulation ähnlich wirkt wie die Stimulation mit einer Frequenz von 5 Hz und so ebenfalls zu einer Steigerung der Erregbarkeit führt.

Man kann allerdings nicht ganz ausschließen, dass das kortikale Repräsentationsareal und die damit in Verbindung stehenden neuronalen Bahnen der Pharynxmuskulatur auf peripher sensible Stimulation in anderer Weise

reagieren als das Repräsentationsareal der Handmuskulatur und der pyramidale Trakt, doch es gibt es bisher keine Studien, die diese Hypothese stützen würden.

Tatsächlich ist die Theta-Burst Stimulation bereits in vielen Arbeiten zur Anwendung gekommen und die Ergebnisse sprechen für ihren exzitabilitätssteigernden Effekt.

Kaeling-Lang et al. (2002) registrierten nach einer zweistündigen Theta-Burst Stimulation des N. ulnaris ebenfalls einen Anstieg der Reizantwortamplituden im ADM. Im FDI und APB blieb dieser Effekt allerdings aus. Die Autoren postulieren, dass der Neurotransmitter GABA bei der Steigerung der kortikomotoneuronalen Exzitabilität durch periphere Stimulation eine Rolle spielt, da nach der Gabe von Lorazepam (einem GABA_A Rezeptoragonisten) der Effekt ausblieb.

In einer anderen Studie untersuchten McKay et al. (2002) den zeitlichen Verlauf der Exzitabilitätsveränderungen, reizten hierfür den N. ulnaris und den N. radialis simultan über zwei Stunden und zeichneten die Reizantwortpotentiale vom FDI auf. Auch hier stiegen die MEP-Amplituden deutlich an bis sie nach 45-60 min ihr Maximum erreichten.

Auch Ridding et al. (2000) konnten bestätigen, dass die periphere Stimulation mit Theta-Burst zu einer Steigerung der Erregbarkeit der kortikospinalen, motorischen Projektionen führt. Nach einer zweistündigen Stimulation des N. ulnaris hatten sich die MEP-Amplituden in den vom N. ulnaris innervierten Muskeln (ADM und FDI) vergrößert. Im APB (N. medianus) waren keine Veränderungen festzustellen. Die Theta-Burst Stimulation scheint also, wie die 5 Hz Stimulation, einen reproduzierbaren Effekt auf die kortikospinale Exzitabilität zu haben.

Quartarone et al. (2006) und Uy et al. (2003) konnten anhand ihrer Ergebnisse diese These nicht bestätigen. In ihren Studien wurde jedoch die reine peripher-elektrische Stimulation lediglich als Vergleichsexperiment zu rPAS (repetitive paired associative stimulation) oder DC-Stimulation (direct current) durchgeführt. Dementsprechend war die Dauer der Stimulationsphase mit 2 bzw. 10 min sehr kurz. Entscheidend für die Reproduzierbarkeit der Erregbarkeitssteigerung nach peripher-elektrischer Stimulation scheint also auch die Zeitspanne der kontinuierlichen Reizung zu sein. Andere Studien haben bereits gezeigt, dass

längere Stimulationsperioden nötig sind, um Veränderungen der Erregbarkeit der kortikospinalen, motorischen Projektionen zu bewirken (Ridding et al. 2000, McKay et al. 2002, Charlton et al. 2003).

5.2. Inhibition und Fazilitierung

Die Integration afferenter Reize ist für die Ausführung differenzierter Handbewegungen von großer Bedeutung (Lemon 1981). Somatosensorische Reize können auf verschiedenen Ebenen die Erregbarkeit des motorischen Nervensystems modulieren (Classen et al. 2000).

Mit Hilfe der Doppelreiztechnik ist es möglich, die komplexen kortikalen Netzwerke inhibierender und fazilitierender Interneurone zu untersuchen (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996a). So konnte gezeigt werden, dass sich auch die Exzitabilität des motorischen, kortikalen Systems durch afferente Impulse beeinflussen lässt.

Ein Beispiel ist die elektrische Stimulation des Zeige- und Ringfingers. Sie kann, wenn die Hautreize mit den TMS-Reizen zeitlich abgestimmt werden, eine Abnahme der SICI und eine Steigerung der ICF bewirken. Im Mittelpunkt dieser Untersuchung von Ridding et al. stand die topographische Zuordnung der peripheren Stimulationspunkte zu den an verschiedenen Zielmuskeln gemessenen Veränderungen der SICI (Ridding et al. 2005).

Zittel et al. (2007) wählten ebenfalls die peripher-elektrische Stimulation, in diesem Fall des kleinen Fingers, um die Wirkung afferenter Impulse auf unterschiedliche intrakortikale Fazilitierungsphänomene, die ICF und die SICF (short-interval intracortical facilitation), zu untersuchen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass zeitlich abgestimmte peripher-elektrische Reize fazilitierende Interaktionen im primär motorischen Kortex modulieren können und dass unterschiedliche Fazilitierungsmechanismen bei der ICF und der SICF aktiviert werden.

In einem anderen Experiment wurde mit Muskelvibration in Verbindung mit TMS gearbeitet. Die TMS-Reize wurden eine Sekunde nach dem Start der Vibration

appliziert. Am vibrierten Muskel konnte man eine Abnahme der ICI messen, während sie in den nicht-vibrierten Muskeln zunahm. Die ICF wurde durch die Vibration nicht beeinflusst (Rosenkranz & Rothwell 2003).

Auch in der vorliegenden Studie wurde die Doppelreiztechnik angewendet, um die Wirkung peripherer Impulse auf die Erregbarkeit des Motorkortex zu untersuchen. Das einstündige Stimulationsprotokoll war so konzipiert, dass im Stimulationsareal lokalisierte Hautrezeptoren, afferente und efferente Fasern des N. ulnaris und die von ihm innervierten Muskeln mit ihren propriozeptiven Rezeptoren aktiviert wurden. Es wäre denkbar gewesen, dass die afferenten Impulse eine Veränderung der intrakortikalen Inhibitions- und Fazilitierungsmuster bewirken.

Die Untersuchungen mit Doppelreizstimulation zeigten jedoch weder für die 5 Hz Stimulation noch für die Theta-Burst Stimulation einen signifikanten Effekt auf die ICI und die ICF. Im Rahmen dieser Studie war es also nicht möglich einen Einfluss der peripher-elektrischen Stimulation auf Interaktionen, die ausschließlich intrakortikalen Mechanismen zugeordnet werden, nachzuweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Kaelin-Lang et al. (2002), die auch nach einer zweistündigen Theta-Burst Stimulation (vgl. mit dieser Studie: einstündig) des N. ulnaris keine messbaren Veränderungen der intrakortikalen Inhibitions- und Fazilitierungsprozesse feststellen konnten.

Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben des Effekts könnte in der unterschiedlichen zeitlichen Abfolge von peripherem Reiz und TMS-Reiz liegen. Es fällt auf, dass in den Studienprotokollen, die zu messbaren kortikalen Exzitabilitätsveränderungen führten, der periphere Stimulus zeitlich auf den TMS-Doppelreiz abgestimmt wurde. Bei der Muskelvibration wurde der TMS-Reiz sogar während der peripheren Stimulation appliziert, für die Fingerstimulation wurde entweder ein Intervall von 25 ms gewählt (Zittel et al. 2007) oder für jeden Probanden individuell ein passendes Intervall bestimmt. In diesem Fall lagen zwischen dem peripheren Reiz und der Doppelreizstimulation durchschnittlich ca. 40 ms (Ridding et al. 2005).

In unserer Studie und bei Kaelin-Lang et al. (2002) wurden die Doppelreize zwar im Anschluss an die Stimulationsphase appliziert, das zeitliche Intervall zwischen

dem letzten peripheren Impuls und dem ersten Doppelreiz betrug jedoch aus methodischen Gründen einige Minuten. Veränderung der Inhibition und Fazilitierung lassen sich in diesem Studiendesign also nur messen, wenn die Wirkung der sensiblen Stimulation über den Stimulationszeitraum hinaus für einige Minuten andauert. Möglicherweise finden im motorischen Kortex relativ rasch kompensatorische Prozesse statt, die stimulationsinduzierte Exzitabilitätsschwankungen ausgleichen.

5.3. Stimulus-Reizantwort Kurven

Die Stimulus-Reizantwort Kurven spiegeln das Verhältnis zwischen der Reizstärke des TMS-Stimulus und der peripher gemessenen Reizantwort wider. Die MEP-Amplituden der kleinen Handmuskeln steigen mit zunehmender Reizintensität sigmoidal an bis ein Plateaulevel erreicht ist. Der sigmoidale Verlauf der SR-Kurve wird durch das Erregbarkeitsverhalten der Neuronengruppen bestimmt, die an der Entstehung des peripher abzuleitenden MEP beteiligt sind und im kortikospinalen System interagieren. Hierzu gehören kortikale Neurone genauso wie spinale Interneurone und Motoneurone. Es ist anzunehmen, dass der sigmoidale Anstieg der SR-Kurve zum Teil durch eine bei hohen Reizstärken effektiver synchronisierte Entladung der motorischen Einheiten bedingt ist (Devanne et al. 1997). Außerdem scheinen bei zunehmenden Reizstärken motorische Neurone mit höheren Reizschwellen zusätzlich rekrutiert zu werden, die nach dem Henneman-Prinzip wiederum größere motorische Einheiten aktivieren können und so für größere Muskelantwortpotentiale sorgen. (Henneman 1957).

Die Erregbarkeit des kortikospinalen Systems lässt sich durch peripher sensible Stimulation steigern (Kaelin-Lang et al. 2002, Ridding et al. 2000, McKay et al. 2002, Charlton et al. 2003). Insofern ist es nicht verwunderlich, dass sich auch das Reiz-Antwort Verhalten der durch TMS-Reize aktivierten Neuronengruppen mit Hilfe von afferenten Impulsen beeinflussen lässt.

Es wurde bereits gezeigt, dass sowohl periphere niederfrequente Stimulation (Theta-Burst Stimulation) des Nervus ulnaris (Kaelin-Lang et al. 2002), als auch hochfrequente Stimulation (150 Hz) der Unterarmflexoren (Tinazzi et al. 2004)

das Reiz-Antwort Verhalten des kortikospinalen Systems verändern können. Niedrige Stimulationsfrequenzen führten zu einer Zunahme (Kaelin-Lang et al. 2002) und hohe Stimulationsfrequenzen zu einer Abnahme der MEP-Amplituden (Tinazzi et al. 2004). Bei höheren TMS-Reizintensitäten war die Amplitudenänderung stets stärker ausgeprägt.

In dieser Studie wurde das Reiz-Antwortverhalten bei einer Stimulationsintensität von 110%, 120% und 130% der RMT untersucht. Die Messreihen, die im Anschluss an die sensible Stimulation („post“) durchgeführt wurden, ergaben im Vergleich zur Vormessung („prae“) für beide Stimulationsmuster eine signifikante Amplitudenzunahme. Wie in den oben zitierten Studien war dieser Effekt bei den hohen Reizintensitäten stärker ausgeprägt. Man könnte annehmen, dass sich die peripher sensible Stimulation stärker auf die Neurone auswirkt, die erst bei höheren TMS-Reizstärken aktiviert werden. Die Interaktion der Faktoren „Zeitpunkt“ und „Stimulationsintensität“ war jedoch nicht signifikant, sodass man in diesem Fall nur von einer Tendenz sprechen kann, die sich womöglich bei einer größeren Stichprobenzahl gefestigt hätte.

Die signifikante Veränderung der Antwortamplituden, die sich im prae-post Vergleich sowohl nach der Theta-Burst als auch nach der 5 Hz Stimulation messen ließ, deutet darauf hin, dass sich die Wirkung der peripher sensiblen Stimulation unabhängig von dem gewählten Stimulationsmuster entfaltet. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Einzelreizamplituden ist also anzunehmen, dass die Ulnarisstimulation zwar zu einem Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität führt, die Auswahl des Stimulationsmusters jedoch nicht von Bedeutung ist.

5.4. F-Wellen

Bei supramaximaler Reizung eines peripheren Nervs lassen sich über einem von ihm innervierten Muskel die M-Antwort und die später eintreffende F-Welle ableiten. Die Amplitude und die Latenz der M-Antwort geben Hinweise auf die Funktionsfähigkeit und Erregbarkeit der peripheren Nerven zwischen

Stimulationspunkt und Zielmuskel. Im Gegensatz dazu trägt die Analyse der F-Wellen zur Beurteilung von Exzitabilitätsänderungen der spinalen Motoneurone bei. Sie kommt durch die antidrome Fortleitung eines peripher applizierten Reizes und die darauf folgende Aktivierung der Motoneurone zustande (Mesrati et al. 2004).

Die Ergebnisse dieser Studie implizieren, dass die Phase der peripher sensiblen Stimulation zu einem Anstieg der spinalen- bzw. motoneuronalen Erregbarkeit geführt hat. Da die M-Antwortamplituden in allen Messungen konstant geblieben sind, ist anzunehmen, dass die Stimulationsphase keine messbaren Veränderungen in der neuro-muskulären Synapse bewirkt hat. Die F-Wellenamplitude hat im prae-post Vergleich nach der 5 Hz Stimulation durchschnittlich um 32% und nach der Theta-Burst Stimulation um 27% zugenommen. Im Einzelvergleich wurde nach der 5 Hz Stimulation bei 15 von 17 Probanden und nach der Theta-Burst Stimulation bei 14 von 17 Probanden eine Amplitudenzunahme gesehen. Die statistische Analyse ergab für den Faktor „Zeitpunkt“ also im prae-post Vergleich ein signifikantes Ergebnis; der Faktor „Stimulationsprotokoll“ stellte sich als nicht signifikant heraus. Es ist also anzunehmen, dass die peripher sensible Stimulation die spinale Exzitabilität beeinflusst hat. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Einzelreizmessung und der Stimulus-Response Kurven ist der erregbarkeitssteigernde Effekt jedoch unabhängig vom gewählten Stimulationsprotokoll aufgetreten.

Ein Anstieg der spinalen Erregbarkeit nach peripher-elektrischer Stimulation ist vor dem Hintergrund der bislang veröffentlichten Literatur ein unerwartetes Ergebnis. In zahlreichen Studien wurde die These formuliert, dass eine Änderung der kortikospinalen Exzitabilität durch afferente Impulse vor allem auf eine Modulation kortikaler Interaktionen zurückzuführen ist. Die spinale Exzitabilität wurde mit verschiedenen Verfahren gemessen. Außer der Aufzeichnung von F-Wellen (Ridding et al. 2000, Stefan et al. 2000, Ridding et al. 2001, Mima et al. 2004, Quartarone et al. 2006) kam die Messung von H-Reflexen zur Anwendung (Tinazzi et al. 2005) und es wurde mit elektrischer Stimulation (BES: brainstem electrical stimulation) der absteigenden motorischen Bahnen auf Höhe des Hirnstamms gearbeitet (Stefan et al. 2000, Kaelin-Lang et al. 2002, Quartarone et

al. 2006). Gleich welche Methode gewählt wurde, keine der genannten Arbeitsgruppen fand eine signifikante Veränderung des Parameters der spinalen Erregbarkeit. Die Annahme, dass die Änderung der kortikospinalen Exzitabilität auf spinale Prozesse zurückzuführen ist, lag also fern.

Zu anderen Ergebnissen kamen Studien, die die Wirkung von schmerzhafter peripherer Stimulation untersuchten (Svensson et al. 2003, Le Pera et al. 2001). Svensson et al. erzeugten mit einer intramuskulär verabreichten Infusion hypertoner Salzlösung über 30 Minuten starken Muskelschmerz. Nach der Stimulationsphase wurde bei der transkraniellen Magnetstimulation über dem Repräsentationsareal des FDI eine signifikante Abnahme der MEP-Amplituden dieses Zielmuskels gemessen. Allerdings nahmen auch die Reizantwortamplituden, die durch Magnetstimulation der absteigenden motorischen Bahnen auf Höhe des Foramen magnum erzeugt wurden, signifikant ab, während die M-Antworten konstant blieben. Die nach der Schmerzphase gemessene Reduktion der MEP-Amplituden war also zumindest teilweise mit einer Hemmung der Erregbarkeit der spinalen Motoneurone verbunden (Svensson et al. 2003).

Die periphere Stimulation, wie wir sie in dieser Studie durchgeführt haben, wurde von den Probanden zwar gelegentlich als unangenehm, aber nicht als schmerzhaft empfunden. Zudem führte sie anders als bei Svensson et al. zu einer Steigerung, nicht zu einer Hemmung der kortikospinalen Exzitabilität. Die Aktivierung von nozizeptiven Afferenzen als Grund für die spinalen Veränderungen ist daher unwahrscheinlich.

Das Protokoll der peripher-elektrischen Stimulation wurde in Anlehnung an andere Studien (Ridding et al. 2000, McKay et al. 2002) entworfen. Abweichende Stimulationsparameter sind also nicht der Grund für die Diskrepanz zu früheren Studien. In Bezug auf die F-Wellenmessung ist allerdings anzumerken, dass in dieser Studie pro Messeinheit fünf F-Wellen aufgezeichnet wurden, während andere Arbeitsgruppen mit Datengruppen von 10 bis 40 F-Wellen gearbeitet haben (Ridding et al. 2000, Stefan et al. 2000, Mima et al. 2004). Da F-Wellen eine starke Variabilität zeigen, müsste demnach überprüft werden, ob unsere Ergebnisse bei größeren F-Wellenzahlen reproduzierbar sind. Vor dem

Hintergrund, dass wir im Gegensatz zu bisherigen Studien einen signifikanten Anstieg der F-Wellen messen konnten, gewinnt dieser Aspekt zusätzlich an Bedeutung.

5.5. Topographische Zuordnung der Exzitabilitätsänderungen

Die TMS-Einzelreizantworten werden durch alle Komponenten des kortikospinalen Traktes beeinflusst. Sie reflektieren neben der Erregbarkeit des Motorkortex auch die Impulsfortleitung entlang der absteigenden motorischen Bahnen im Rückenmark über die Nervenwurzeln und die peripheren Nerven zu den Muskeln (Kobayashi & Pascual-Leone 2003).

Die signifikante Zunahme der Einzelreizamplituden ist also zunächst nicht der Aktivität eines bestimmten Areals des motorischen Systems zuzuschreiben. Erst die Zusammenschau der Ergebnisse gibt weitere Hinweise für die topographische Zuordnung der Exzitabilitätsänderungen.

Das kortikale Netzwerk wurde mit Hilfe der Doppelreizstimulation untersucht. Die Interaktionen der inhibierenden und fazitätierenden Interneurone wurden durch die peripher-elektrische Stimulation nicht messbar verändert, sodass wir einen Effekt im motorischen Kortex nicht nachweisen können. Die unveränderten M-Antworten zeigen, dass die neuromuskuläre Übertragung im distalen Abschnitt des peripheren Nervs ebenfalls nicht beeinflusst wurde.

Die Analyse der F-Wellen ergab eine signifikante Amplitudenzunahme nach der peripher sensiblen Stimulation. Ein Effekt auf die spinalen Motoneurone ist also als sicher anzunehmen.

F-Wellenmessungen sind in TMS-Studien als Indikator für die Erregbarkeit der spinalen Motoneurone ein etabliertes Verfahren. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte man aber bedenken, dass die Motoneurone bei F-Wellenmessungen und TMS-Reizen möglicherweise in einer unterschiedlichen Reihenfolge rekrutiert werden. Daher kann es sein, dass die Motoneurongruppe, die durch F-Wellenmessung erfasst wird, eine andere ist als diejenige, die durch den kortikospinalen Reiz der TMS aktiviert wird. F-Wellen könnten also unverändert bleiben, obwohl Erregbarkeitsveränderungen in spinalen Motoneuronen stattgefunden haben (Ridding et al. 2000, Rothwell 2005). In

unserem Fall führt diese Einschränkung der F-Welleninterpretation lediglich zu der Frage, ob zusätzlich zu den durch die F-Wellenmessung aktivierten spinalen α -Motoneuronen noch andere Nervenzellen des kortikospinalen Traktes eine Erregbarkeitssteigerung erfahren haben. Der Anstieg der Einzelreiz-MEP lässt sich mit dem Erregbarkeitszuwachs im Motoneuronenpool begründen, kann aber auch durch andere Komponenten des kortikospinalen Traktes bedingt sein. Diese Frage lässt sich allerdings durch die von uns durchgeführten Untersuchungen nicht abschließend klären.

5.6. Methodische Aspekte

Bei der transkraniellen Magnetstimulation ist Reiz-Antwort Verhalten von verschiedenen Parametern abhängig. Zum einen sind die für die Messung gewählten Eigenschaften der Reize wie Reizdauer, Intensität, Interstimulusintervall usw. von großer Bedeutung. Zum anderen spielt der Aktivierungsgrad des zu stimulierenden Kortexareal eine wichtige Rolle (Silvanto et al. 2008). Die motorkortikale Erregbarkeit ist starken Schwankungen unterworfen und reagiert sensibel auf äußere Einflüsse und auf Änderungen der Vigilanz sowie des Muskeltonus (Liepert et al. 2001c, Weiss et al. 2003, Gorsler et al. 2004, Faccini et al. 2002b, Stinear et al. 2006). Daher wäre es ideal, Messungen mit transkranieller Magnetstimulation bei konstantem Vigilanzniveau und in einer reizfreien Umgebung durchzuführen. Da dies in der Praxis nicht zu erreichen ist, versuchten wir die Bedingungen mit den bereits genannten Maßnahmen (siehe Material und Methoden) zu optimieren. Kognitive Prozesse und Schwankungen des Aufmerksamkeitsniveaus der Probanden sind jedoch nicht vollkommen zu kontrollieren. So waren die Probanden zu Beginn der Messung trotz ausführlicher Aufklärung meist aufgeregt und ermüdeten im Verlauf. Dies kann sich auf das Aktivitätsniveau des Motorkortex ausgewirkt haben. Stinear et al. (2006) zeigten, dass beispielsweise bereits die Vorstellung der Durchführung einer Bewegung zu Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit, wahrscheinlich auf kortikalem Niveau, führen kann.

In einem Studiendesign, das nicht direkt für die Untersuchung des Einflusses von kognitiven Prozessen auf die TMS-Reizantworten konzipiert wurde, sind die

kognitiv und emotional bedingten Erregbarkeitschwankungen nicht differenziert erfassbar. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Im Rahmen methodischer Überlegungen ist die Position der Reizspule ein weiterer Faktor, der für die Messung der kortikospinalen Erregbarkeit von großer Bedeutung ist. Die Stimulationsspule wurde vom Untersucher auf der zuvor auf der Kopfhaut markierten Stelle platziert und während der Messeinheiten gehalten. Alle Messungen wurden von demselben Untersucher durchgeführt. Die manuelle Bedienung der Stimulationsspule ließ zwar kurzzeitige Abweichungen der Spulenposition zu, sie ermöglichte aber auch eine fortlaufende Kontrolle und Korrektur des Stimulationspunktes. Abweichungen des Stimulationsortes vom markierten „hot spot“ sind also weitgehend auszuschließen.

Die gemessenen Parameter zeigen eine große interindividuelle Variabilität, daher ist es bei kleinen Probandengruppen schwierig, konsistente Ergebnisse zu sichern. Im Vergleich zu anderen TMS-Studien aus dem gleichen Themenbereich lagen unsere Probandenzahlen jedoch im oberen Bereich. Es bleibt dennoch offen, ob sich der gemessene Effekt in einem größeren Kollektiv reproduzieren lässt.

6. Zusammenfassung

Mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation lässt sich zeigen, dass die peripher-elektrische Stimulation des N. ulnaris zu einer Steigerung der kortikospinalen Exzitabilität führt. In dieser Studie wurden die Theta-Burst Stimulation und eine Stimulation mit 5 Hz bezüglich ihrer Wirkung auf die Erregbarkeit des motorischen Systems verglichen. Zusätzlich wurde untersucht, ob mögliche Exzitabilitätsveränderungen auf kortikaler, kortikospinaler oder spinaler Ebene aufgetreten sind.

Beim Theta-Burst Protokoll wechseln sich reizfreie Intervalle mit so genannten „Bursts“ (500 ms Dauer, 5 Reize, 10 Hz) ab, während bei der 5 Hz Stimulation konstant Reize appliziert werden. Vor und nach der einstündigen peripher-elektrischen Stimulation des rechten N. ulnaris untersuchten wir mit Hilfe von transkranieller Magnetstimulation die kortikospinale Exzitabilität (Einzelreize: Reizstärke 120% der RMT), intrakortikale Inhibition und Fazilitierung (Doppelreizstimulation: ISI 2,3,10 und 15 ms; Reizstärke: CS 75% der RMT, Testreiz 120% der RMT) und die neuronale Rekrutierung (Stimulus-Response-Kurven: Reizstärke: 110%, 120% und 130% der RMT). Zusätzlich wurde die spinale Motoneuronerregbarkeit durch F-Wellen-Messungen erfasst. Die Messung wurde an achtzehn gesunden Probanden in zwei Sitzungen durchgeführt. Die TMS-Reize wurden über dem Handareal des linken motorischen Kortex appliziert und die MEP wurden über dem rechten ADM abgeleitet. Fünf M-Antworten und F-Wellen wurden vor und nach der peripher-elektrischen Stimulation durch supramaximale Reizung des rechten N. ulnaris erzeugt.

Die mittlere Einzelreizamplitude stieg sowohl nach der Theta-Burst Stimulation als auch nach der 5 Hz Stimulation signifikant an, wobei kein Unterschied im Vergleich der Stimulationsprotokolle festzustellen war. Auch bei den SR-Kurven ergaben die Messreihen für beide Stimulationsmuster eine signifikante Amplitudenzunahme nach Beendigung der peripheren Stimulation ohne einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Stimulationsprotokolle. Die Ergebnisse der Doppelreizstimulation zeigten, dass die peripher-elektrische

Stimulation die ICI und die ICF nicht messbar verändert hat. Die F-Wellen Amplituden haben im „prae“-„post“ Vergleich durch beide Stimulationsprotokolle eine signifikante Steigerung erfahren, während die M-Antwortamplituden durchweg konstant blieben.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorheriger Studien, hat auch in dieser Arbeit die peripher-elektrische Nervenstimulation zu einem Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität geführt. Ein divergenter Effekt der unterschiedlichen Stimulationsmuster konnte dabei nicht festgestellt werden. Bei durchweg konstanten M-Antwortamplituden ist davon auszugehen, dass die Stimulationsphase keine Veränderungen in der neuro-muskulären Synapse bewirkt hat. Der Amplitudenanstieg der F-Wellen legt aber die Vermutung nahe, dass die Erregbarkeitssteigerung des motorischen Systems zumindest zum Teil auf Veränderungen in den spinalen Motoneuronen zurückzuführen ist.

7. Literaturverzeichnis

Abbruzzese G, Assini A, Buccolieri A, Marchese R, Trompetto C (1999) Changes of intracortical inhibition during motor imagery in human subjects. *Neurosci Lett* 26;263(2-3):113-6.

Abbruzzese G, Trompetto C (2002) Clinical research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol* 19(4):307-21.

Alisauskiene M, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR (2005) Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. *Medicina (Kaunas)* 41(10):813-24.

Amassian VE, Cracco RQ (1987) Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery* 20(1): 148-55.

Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M (1990) A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 77(5):390-401.

Amassian VE, Deletis V (1999) Relationship between animal and human corticospinal responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51: 79-52.

Aschersleben G, Gehrke J, Prinz W (2001) Tapping with peripheral nerve block. A role for tactile feedback in the timing of movements. *Experimental Brain Research* 136:331-9.

Attarian S, Vedel JP, Pouget J, Schmied A (2006) Cortical versus spinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 33(5):667-90.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 11;1(8437):1106-7.

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

Barker AT (2002) The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: Pascual Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg) *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. Arnold, London, New York, Neu Delhi p 3-17.

Bastian HC (1887) The 'muscular sense'; its nature and cortical localisation. *Brain* 10:1-137.

Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M (1996) Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 119 (Pt 1):71-7.

Boroogjerdi B, Foltys H, Krings T, Spetzger U, Thron A, Töpper R (1999) Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Clin Neurophysiol* 110(4):699-704.

Boroogjerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG (2001) Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 112(5):931-7.

Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JM, Webb PJ, Morley T, Asselman P, Marsden CD (1986) A method of monitoring functioning of the corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49(3):251-7.

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M (1992) Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effect of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 9(1):132-6.

Brodmann K (1909) Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues, Leipzig: J. A. Barth.

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

Carley LR, Raymond SA (1983) Threshold measurement: applications to excitable membranes of nerve and muscle. *J Neuroscience Methods* 9(4):309-33.

Charlton CS, Ridding MC, Thompson PD, Miles TS (2003) Prolonged peripheral nerve stimulation induces persistent changes in excitability of human motor cortex. *J Neurol Sci* 15;208(1-2):79-85.

Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M (1997) Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 49(3):881-3.

Chen R (2000) Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 9: 26-32.

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

Classen J, Steinfelder B, Liepert J, Stefan K, Celnik P, Cohen LG, Hess A, Kunesch E, Chen R, Benecke R, Hallett M (2000) Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task dependent. *Exp Brain Res* 130(1):48-59.

Claßen J (2005) Magnetisch evozierte motorische Potentiale (MEP). In: Buchner H, Noth J (Hrsg) *Evozierte Potentiale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; p 67.

Claus D, Mills KR, Murray NM (1988) The influence of vibration on the excitability of alpha motoneurons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69(5): 431-6.

Claus D (2000) Motorisch evozierte Potentiale (MEP). In: Lowitzsch K (Hrsg) *Das EP-Buch*. Thieme, Stuttgart New York. p 175.

Curra A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A (2002) Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology* 24;59(12):1851-9.

Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989) Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412:449-73.

Desiato MT, Caramia MD (1997) Towards a neurophysiological marker for amyotrophic lateral sclerosis as revealed by changes in cortical excitability. *Clin Neurophysiol* 105:1-7.

Desiato MT, Palmieri MG, Giacomini P, Scalise A, Arciprete F, Caramia MD (1999) The effect of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: a study with cortical stimulation. *J Neurol Sci* 169(1-2):98-107.

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

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

Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, Ghirlanda S, Ranieri F, Gainotti G, Tonali P (2005) Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(8):1064-9.

Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, Dileone M, Saturno E, Mazzone P, Insola A, Profice P, Ranieri F, Capone F, Tonali PA, Rothwell JC (2006) Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol* 96:1765-71.

Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S (1990) Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol* 425:301-20.

Facchini S, Romani M, Tinazzi M, Aglioti SM (2002a) Time-related changes of excitability of the human motor system contingent upon immobilisation of the ring and little fingers. *Clin Neurophysiol* 113(3):367-75.

Facchini S, Muellbacher W, Battaglia F, Boroojerdi B, Hallett M (2002b) Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Scand* 105(3):146-51.

Faraday M (1839) Experimental researches in electricity. London: Richard and John Edward Taylor.

Fauth C, Meyer BU, Prosiegel M, Zihl J, Conrad B (1992) Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke. *Lancet* 339:8789.

Fernandez-Del-Olmo M, Alvarez-Sauco M, Koch G, Franca M, Marquez G, Sanchez JA, Acero RM, Rothwell JC (2008) How repeatable are the physiological effects of TENS? *Clin Neurophysiol* 119(8):1834-9.

Figiel GS, Epstein C, Mc Donald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S (1998) The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10(1):20-5.

Fraser C, Power M, Hamdy S, Rothwell J, Hobday D, Hollander I, Tyrell P, Hobson A, Williams S, Thompson D (2002) Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury. *Neuron* 30;34(5):831-40.

Geddes LA (1991) History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol* 8(1):3-9.

George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li WB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC (2000) A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 15; 48(10):962-70.

Gilbert DL, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM (2005) Transcranial magnetic stimulation-evoked cortical inhibition: a consistent marker of attention-deficit/hyperactivity disorder scores in tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 15;57(12):1597-600.

Gorsler A, Zittel S, Weiller C, Munchau T, Liepert J (2004) Modulation of motor cortex excitability induced by pinch grip repetition. *J neural Transm* 111(8):1005-16.

Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Kanazawa I (1998) Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* 1;509 (Pt 2):607-18.

Hansson P, Lundeberg T (1999) Transcutaneous electrical nerve stimulation, vibration and acupuncture as pain-relieving measures. In: Wall PD, Mezacl R, (Hrsg) *Textbook of pain*. London. Churchill Livingstone. p 1341-51.

Hashimoto R, Rothwell JC (1999) Dynamic changes in corticospinal excitability during motor imagery. *Exp Brain Res* 125(1):75-81.

Heald A, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Miller S (1993) Longitudinal study of motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain* 116 (Pt 6): 1371-85.

Henneman E (1957) Relation between the size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science* 126:1345-7.

Hess CW, Mills KR, Murray NM (1987) Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388:397-419. Erratum in: *J Physiol (Lond)* 1990 Nov;430:617.

Hund-Georgiadis M, von Cramon DY (1999) Motor-learning-related changes in piano players and non-musicians revealed by functional magnetic-resonance signals. *Exp Brain Res* 125(4):417-25.

Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M (1996) Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 46:1371-1376.

Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U (2002a) Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 15; 545 (Pt 1):153-67.

Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U (2002b) Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline. *Neurosci Lett* 15;319(2):116-20.

Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U (2003) Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. *Neuroreport* 15;14(5):773-6.

Izumi S, Findley TW, Ikai T, Andrews J, Daum M, Chino N (1995) Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *Am J Phys Med Rehabil* 74(3):207-13.

Jakab RL, Goldman-Rakic PS (2000) Segregation of serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex. *J Comp Neurol* 14; 417(3):337-48.

Kaelin-Lang A, Luft AR, Sawaki L, Burstein AH, Sohn YH, Cohen LG (2002) Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. *J Physiol* 15;540 (Pt 2):623-33.

Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A (2006) Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(9):1311-6.

Kobayashi M, Pascual-Leone A (2003) Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2(3):145-56.

Koeneke S, Lutz K, Herwig U, Ziemann U, Jäncke L (2006) Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Exp Brain Res* 174(2):199-209.

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC et al. (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471: 501-19.

Lemon RN (1981) Functional properties of monkey motor cortex neurones receiving afferent input from the hand and fingers. *J Physiol* 311:497-519.

Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M, Oliviero A, Di Lazzaro V, Tonali PA, Arendt-Nielsen L (2001) Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clin Neurophysiol* 112(9):1633-41.

Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP (1995) Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97(6):382-6.

Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP (1997) The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm* 104: 1207-14.

Liepert J, Schardt S, Weiller C (2001a) Orally administered atropine enhances motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study in human subjects. *Neurosci Lett* 16; 300(3):149-52.

Liepert J, Bar KJ, Meske U, Weiller C (2001b) Motor Cortex disinhibition in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 112:1436-1441.

Liepert J, Dettmers C, Terborg C, Weiller C (2001c) Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clin Neurophysiol* 112(1):114-21.

Liepert J (2003) TMS in stroke. *Suppl Clin Neurophysiol* 56:368-80.

Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C (2005) Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes. *Stroke* 36(12):2648-53.

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2002) Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111(5):800-05.

Maurer K, Lang N, Eckert J (2005) Praxis der evozierten Potentiale: Magnetoelektrisch evozierte Potentiale. Steinkopff Verlag, Darmstadt. p 161-3.

McKay D, Brooker R, Giacomini P, Ridding M, Miles T (2002) Time course of induction of increased human motor cortex excitability by nerve stimulation. *Neuroreport* 19;13(10):1271-3.

Merton PA, Morton HB (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 22;285(5762):227.

Mesrati F, Veccierini MF (2004) F-waves: neurophysiology and clinical value, *Neurophysiol Clin* 34(5):217-43.

Meyer BU (1992) Magnetstimulation des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 7-26, 61-72, 75-104.

Mills KR, Nithi KA (1997) Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve* 20(5): 570-6.

Milnik V (2009) Elektrophysiologie in der Praxis. Elsevier, Urban & Fischer, München Jena. p 12-7.

Mima T, Oga T, Rothwell J, Satow T, Yamamoto J, Toma K, Fukuyama H, Shibasaki H, Nagamine T (2004) Short-term high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 23;355(1-2):85-8.

Mitsumoto H, Floyd A, Tang MX, Kaufmann P, Battista V, Hristova A, Pullman SL (2006) Transcranial magnetic stimulation for upper neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Suppl Clin Neurophysiol* 59:327-32.

Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H (1997) Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1; 498 (Pt 3):817-23.

Nardone R, Bratti A, Tezzon F (2006) Motor cortex inhibitory circuits in dementia with Lewy bodies and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 113(11):1679-84.

Niehaus L, Meyer BU, Weyh T (2000) Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 111(1):75-80.

Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Moller HJ (2002) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropharmacology* 27(4):638-45.

Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD (1996) Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 5; 348(9032):959.

Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD (1998) Study of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15(4):333-43.

Pearson K (2000) Motor systems. *Current Opinion in Neurobiology* 10:649-54.

Perez MA, Lungholt BK, Nyborg K, Nielsen JB (2004) Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans. *Exp Brain Res* 159(2):197-205.

Plaitakis A (1990) Glutamate dysfunction and selective motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis. *Ann Neurol* 28(1):3-8.

Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Girlanda P, Siebner HR (2006) Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans. *J Physiol* 1;575 (Pt 2):657-70.

Restivo DA, Guiffrida S, Rapisarda G, Antonuzzo A, Saponara R, Reggio A, et al. (2000) Central motor conduction to lower limb after transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2). *Clin Neurophysiol* 111(4):630-5.

Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC (1995a) The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1;487 (Pt 2):541-8.

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC (1995b) Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 37(2):181-8.

Ridding MC, Rothwell JC (1997) Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105(5):340-4.

Ridding MC, Rothwell JC (1999) Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 126(4):536-44.

Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD (2000) Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 131(1):135-43.

Ridding MC, McKay DR, Thompson PD, Miles TS (2001) Changes in corticomotor representations induced by prolonged peripheral nerve stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 112(8):1461-9.

Ridding MC, Pearce SL, Flavel SC (2005) Modulation of intracortical excitability in human hand motor areas. The effect of cutaneous stimulation and its topographical arrangement. *Exp Brain Res* 163(3):335-43.

Rizzo V, Quartarone A, Bagnato S, Battaglia F, Majorana G, Girlanda P (2001) Modification of cortical excitability induced by gabapentin: a study by transcranial magnetic stimulation. *Neurol Sci* 22(3):229-32.

Rosenkranz K, Rothwell JC (2003) Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans. *J Physiol* 1;551(Pt 2):649-60 Erratum in: *J Physiol* 1;552 (Pt 3):993-5.

Rosenkranz K, Rothwell JC (2006) Differences between the effects of three plasticity inducing protocols on the organization of the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 23(3):822-9.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al. (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91:79-92.

Rossini PM, Rossi S, Pasqualetti P, Tecchio F (1999) Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery. *Cereb Cortex* 9(2):161-7.

Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW, Clawson L, Cornblath DR, Drachman DB, Pestronk A, Stauch BL, Coyle JT (1990) Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 28(1):18-25.

Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW (1992) Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 326(22):1464-8.

Rothwell JC (1991a) Physiological studies of electric and magnetic stimulation of the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43:29-35.

Rothwell JC, Ferbert A, Caramia MD, Kujirai T, Day BL, Thompson PD (1991b) Intracortical inhibitory circuits studies in humans. *Neurology* 41(Suppl. 1):192.

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

Rothwell JC (2005) Transcranial Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain. Basic Physiological Mechanisms. In: Hallett M, Chokroverty S (Hrsg) *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology* 2nd ed. Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania. p 50.

Rudiak D, Marg E (1994) Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93(5):358-71.

Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, et al. (1999) Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 270:137-40.

Schwenkreis P, Liepert J, Witscher K, Fischer W, Weiller C, Malin JP, Tegenthoff M (2000) Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level. A study using transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 135(3):293-9.

Schwenkreis P, Tegenthoff M, Witscher K, Bornke C, Przuntek H, Malin JP, Schols L (2002) Motor cortex activation by transcranial magnetic stimulation in Ataxia patients depends on genetic defect. *Brain* 125(Pt 2):301-9.

Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H (2001) Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 248 Suppl 3:III48-52.

Silvanto J, Muggleton N, Walsh V (2008) State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci* 12(12):447-54.

Simonetta-Moreau M, Lourenco G, Sangla S, Mazieres L, Vidailhet M, Meunier S (2006) Lack of inhibitory interaction between somatosensory afferent inputs and intracortical inhibitory interneurons in focal hand dystonia. *Mov Disord* 21(6):824-34.

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

Stinear CM, Byblow WD, Steyvers M, Levin O, Swinnen SP (2006) Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability. *Exp Brain Res* 168(1-2):157-64.

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

Svensson P, Miles TS, McKay D, Ridding MC (2003) Suppression of motor evoked potentials in a hand muscle following prolonged painful stimulation. *Eur J Pain* 7(1):55-62.

Thickbroom GW, Sacco P, Kermodé AG, Archer SA, Byrnes ML, Mastaglia FL (2006) Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 253(8):1048-53.

Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, Romito S, Farina S, Moretto G, Smania N, Fiaschi A, Abbruzzese G (2005) Long-lasting modulation of human motor cortex following prolonged transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of forearm muscles: evidence of reciprocal inhibition and facilitation. *Exp Brain Res* 161(4):457-64.

Trepel M (2004) *Neuroanatomie- Struktur und Funktion*. Urban und Fischer, München. p 192, 213-216.

Trompetto C, Assini A, Buccolieri A, Marchese R, Abbruzzese G (1999) Intracortical inhibition after paired transcranial magnetic stimulation depends on the current flow direction. *Clin Neurophysiol* 110(6):1106-10.

Tunéz I, Drucker-Colin R, Jimena I, Medina FJ, Muñoz Mdel C, Pena J, Montilla P (2006) Transcranial magnetic stimulation attenuates cell loss and oxidative damage in the striatum induced in the 3-nitropropionic model of Huntington's disease. *J Neurochem* 97(3):619-30.

Ueno S, Tashiro T, Harada K (1988) Localized stimulation of neural tissue in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys* 64(10):5862-64.

Uy J, Ridding MC (2003) Increased cortical excitability induced by transcranial DC and peripheral nerve stimulation. *J Neurosci Methods* 15;127(2):193-7.

Van der Kamp W, Zwinderman AH, Ferrari MD, van Dijk J (1996) Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 13:164-71.

Wassermann EM, Lisanby SH (2001) Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112(8):1367-77.

Weiss AC, Weiller C, Liepert J (2003) Pre-movement motor excitability is reduced ipsilateral to low force pinch grips. *J Neural Transm* 110(2):201-8.

Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD (1994) The effect magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseus muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93(2):138-46.

Werhahn KJ, Forderreuther S, Straube A (1998) Effects of the serotonin_{1B/1D} receptor agonist zolmitriptan on motor cortical excitability in humans. *Neurology* 51(3):896-8.

Ziemann U, Lonnecker S, Paulus W (1995) Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 118 (Pt 6):1437-46.

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

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996b) The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109(1):127-35.

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996c) Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40:367-78.

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

Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W (1998a) Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 15;511 (Pt 1):181-90.

Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M (1998b) Dextrometorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 51(5):1320-4.

Ziemann U (2002) Paired pulse techniques. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg) *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. Arnold, London. p 149.

Zittel S, Bäumer T, Liepert J (2007) Modulation of intracortical facilitatory circuits of the human primary motor cortex by digital nerve stimulation. *Exp Brain Res* 176(3):425-31. Erratum in: *Exp Brain Res*. 2007;176(3):538.

8. Anhang

8.1. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med Joachim Liepert für die freundliche, unkomplizierte und motivierende Betreuung meiner Arbeit bedanken. Vielen Dank für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente am Institut für Neurophysiologie der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wie auch für die Ratschläge, Anregungen und Korrekturen beim Verfassen dieser Arbeit. Es hat mich besonders gefreut, dass er auch nach seinem Wechsel an die Schmiederkliniken Allensbach die Betreuung meiner Arbeit mit Engagement und Interesse weiterführte.

Ich bedanke mich auch bei den Mitarbeitern der Klinik für die Hilfe bei technischen Problemen. Besonderer Dank geht an Dr. med Simone Zittel für die Beratung und Einarbeitung im TMS-Labor und an Prof. Dr. med Alexander Münchau dafür, dass er Prof. Dr. med Liepert in bürokratischen Angelegen vor Ort in Hamburg vertreten hat.

Ein herzliches Dankeschön auch an alle ProbandInnen, ohne die ich dieses Experiment nicht hätte durchführen können. Ich weiß es zu schätzen, dass ihr trotz voller Terminkalender und Prüfungsstress Zeit für die Untersuchungen gefunden habt und mit viel Geduld, Vertrauen und Neugierde an den Messungen teilgenommen habt.

Erwähnen möchte ich auch, dass ich ohne die Unterstützung meiner Eltern die Arbeit nicht in diesem Rahmen und ohne zeitlichen Druck hätte schreiben können. Meiner Freundin Aina Fischer und meiner Schwester Sonja Neuweiler möchte ich sagen, dass ihr Interesse und ihre motivierenden Ratschläge mir in Zweifel- und Frustphasen sehr geholfen haben. Raphael Roskopf hat mich beim Verfassen der Arbeit durch seine hilfreiche Kritik, Aufmunterung und manchmal auch Ablenkung unterstützt. Vielen Dank.

8.2. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Claudia Neuweiler
Geburtsdatum/-ort 10.04.1981 in Heidelberg
Konfession Evangelisch
Familienstand Ledig

Ausbildung

1987-2000 Schulausbildung, Abitur am Kurfürst Friedrich
Gymnasium in Heidelberg
2001-2008 Studium der Humanmedizin an der Universität
Hamburg
12.11.2008 Ärztliche Prüfung

Famulaturen

08/2003 Dr. Coym, Abteilung Innere Medizin,
Krankenhaus Elim, Hamburg
03/2004 Dr. Lanoue, Abteilung Thorax-/Gefäßchirurgie,
Clinique Sainte-Clotilde, Ile de la Réunion
06/2005 Prof. Dr. Hocke, Abteilung Gynäkologie,
Hôpital Saint André, Bordeaux
08/2006 Med. Notaufnahme, Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Praktisches Jahr

26.02.07-17.06.07 Prof. Dr. de Weerth, Abteilung Innere Medizin,
Krankenhaus Alten Eichen, Hamburg
18.06.07-07.10.07 Prof. Dr. Ragosch, Abteilung Geburtshilfe und
Gynäkologie, Asklepios Klinik Hamburg-Altona
08.10.07-27.01.08 Prof. Dr. Müller, Abteilung Chirurgie,
Marienkrankenhaus, Hamburg

Berufliche Erfahrung

Feb.- Aug. 2008 Hilfskraft in der gynäkologischen Praxis Dr.
Dierk Abele, Barbara Feit, Hamburg
Seit Juni 2009 Assistenzärztin im Krankenhaus Buchholz,
Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe

Besondere Kenntnisse und Erfahrungen

Auslandsschuljahr 1997-1998, Kelly College, Devon, GB
Sprachkurs Aug.-Dez. 2000, Universidad de Salamanca,
Spanien
Auslandsstudienjahr 2004-2005, Stipendienprogramm Erasmus,
Université Victor Segalen Bordeaux
Sprachen Englisch und Französisch fließend in Wort und
Schrift; Spanisch, Latein
EDV Word, Excel, Statistica

8.3. Erklärung

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln oder nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem anderen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den