

**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie**

**Direktor: Prof. Dr. med C. Gerloff**

**Untersuchung der interhemisphäriellen Inhibition zwischen beiden  
Hemisphären im Vergleich bei Linkshändern und bei Rechtshändern**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg  
vorgelegt

von  
Eline Marie Dammann  
Aus Henstedt-Ulzburg  
Hamburg 2010

Angenommen vom Fachbereich der Medizin

der Universität Hamburg am: 23.01.2012

Veröffentlicht mit der Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

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

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. C. Gerloff

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. M. Glatzel

## Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>2</b>
II.1	Transkranielle Magnetstimulation: .....	2
II.2	Einleitung zur Fragestellung: .....	5
II.3	Interhemisphärielle Wechselwirkungen: .....	7
II.4	Fragestellung der Doktorarbeit: .....	9
<b>III</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>9</b>
III.1	Probanden: .....	9
III.2	TMS Messungen: .....	10
III.2.1	Experiment 1: Lateralität der IHI.....	12
III.2.2	Experiment zur Fokalität der IHI.....	13
III.2.3	Experiment 2: Lateralität der SICI und ICF .....	13
III.3	Elektromyographie und Datenaufzeichnung: .....	13
<b>IV</b>	<b>Datenanalyse</b> .....	<b>14</b>
IV.1	Vorgehensweise: .....	14
IV.2	Statistische Analyse: .....	15
<b>V</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
V.1	Schwellen und Intensitäten: .....	16
V.1.1	Experiment 1 und 2: .....	16
V.1.2	Experiment zur Fokalität der IHI: .....	17
V.2	Interhemisphärielle Inhibition: .....	17
V.2.1	Experiment 1: Lateralität der IHI.....	17
V.2.2	Experiment 2: Fokaltät der IHI: .....	19
V.3	Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung: .....	21
V.3.1	Experiment 2: Lateralität der SICI und ICF .....	21
<b>VI</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>22</b>
VI.1	IHI und Händigkeit: .....	22
VI.2	IHI und Fokalität: .....	24
VI.3	Lateralisation von SICI und ICF: .....	25
VI.4	Lateralisation der motorischen Schwellen: .....	25
<b>VII</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>27</b>
<b>VIII</b>	<b>Anmerkung</b> .....	<b>28</b>

<b>IX Literaturverzeichnis .....</b>	<b>29</b>
<b>X Anhang .....</b>	<b>32</b>
X.1 Aufklärungs- und Informationsbogen zur Untersuchung mit TMS.....	32
X.2 Edinburgh-Händigkeitsskala.....	34
X.3 Danksagung.....	36
a. 5 Eidesstattliche Versicherung.....	37

## I Abkürzungsverzeichnis

AdPMT	= motorische Schwelle (threshold) über dem dorsalen prämotorischen Kortex unter Voraktivierung
AMT	= aktive motorische Schwelle
ANOVA	= Varianzanalyse
AP	= anterior-posterior
DH	= dominante Hemisphäre
dPM	= dorsaler prämotorischer Kortex
D-Wellen	= direkte Wellen
ICF	= intrakortikale Fazilitierung (intracortical facilitation)
IHI	= interhemisphärielle Inhibition
ISI	= Interstimulusintervall
I-Wellen	= indirekte Wellen
LH	= Linkshänder
M1	= primärer motorischer Kortex
MEP	= motorisch evoziertes Potential
MRT	= Magnetresonanztomographie
NDH	= nicht dominante Hemisphäre
PA	= posterior-anterior
RH	= Rechtshänder
RMT	= motorische Schwelle (threshold) in Ruhe
SICI	= intrakortikale Inhibition bei kurzen Intervall (short interval intracortical inhibition)
TMS	= Transkranielle Magnetstimulation

## II Einleitung

### II.1 Transkranielle Magnetstimulation:

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht-invasive neurophysiologische Methode, bei der man mit Hilfe von magnetisch ausgelösten elektrischen Feldern im Gehirn Ströme induzieren kann, um schmerzfrei z.B. das motorische System und seine funktionalen Verbindungen zu untersuchen.

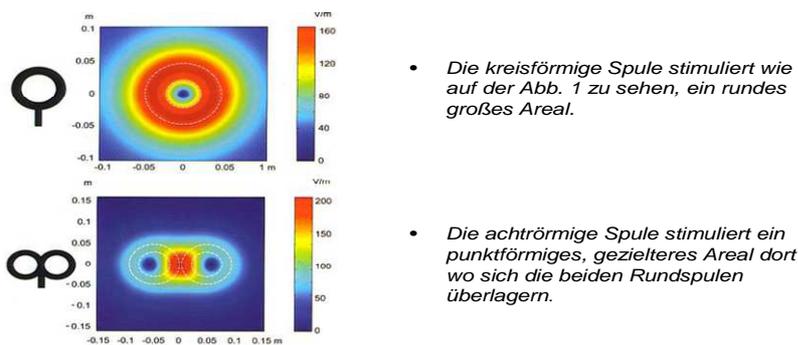
Durch die Entladung eines Kondensators und einen Gleichrichterschalter (Thyristor), der Strom durch eine Spule leitet, wird an der Spule nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion ein ultrakurzes Magnetfeld erzeugt. Dabei können ein Strom bis zu 15000 Ampère fließen und eine Spannung bis zu 1000 Volt für ca. 100-600µs erzeugt werden.

Unter der dem Kopf des Probanden angelegten Magnetspule entsteht ein ultrakurzes Magnetfeld (um 100 µs) mit einer Magnetfeldstärke von bis zu 3 Tesla. Durch das veränderte Magnetfeld wird wiederum ein elektrisches Feld induziert, wodurch Neurone depolarisiert werden.

Es gibt so genannte Rundspulen und die bei dieser Studie benutzten achtförmigen Spulen, wobei die achtförmigen Spulen aus zwei sich am Rande berührenden oder sich überlagernden Rundspulen bestehen. Abhängig von der Form der Spulen werden die Regionen unterschiedlich stimuliert: Bei der Rundspule wird ein größeres kreisförmiges Areal stimuliert, bei der achtförmigen Spule ein rechteckiges kleineres Areal, was die Stimulation mit der achtförmigen Spule genauer macht (siehe Abbildung 1).

Zusätzlich summieren sich bei der achtförmigen Spule die elektrischen Felder an der Stelle, an der sich die beiden Rundspulen überlagern, wodurch das Magnetfeld in diesem Bereich verstärkt wird.

Abb. 1: Stimulation durch die beiden Spulenarten



Der durch das sich schnell verändernde Magnetfeld der Spule erzeugte Stromfluss in der elektrisch leitenden Struktur, dem Neuron, ist parallel zur Spulenebene, aber entgegengesetzt der Stromflussrichtung in der Spule.

Die Stärke des erzeugten elektrischen Feldes und somit die Wirkung der TMS fällt exponentiell mit der Entfernung zur Spule ab und hängt von den Eigenschaften des Kondensatorstromes und der Spule ab.

Um ein Aktionspotential zu erzeugen, d.h. Neurone zu aktivieren, muss der Stromfluss des elektrischen Feldes parallel zum Neuron verlaufen.

Die Spule wird tangential auf die zu untersuchenden Strukturen, also auf den Kopf bzw. auf Rückenmark oder periphere Nerven aufgesetzt.

Es werden nicht überwiegend die senkrecht zur Kortexoberfläche angeordneten Pyramidenbahnzellen erregt, sondern Interneurone, deren Axone überwiegend parallel zur Kortexoberfläche angeordnet sind. Durch die Erregung der Interneurone entstehen so genannte indirekte absteigende Erregungswellen (I-Wellen). So genannte direkte Erregungswellen (D-Wellen) entstehen durch direkte Aktivierung der Pyramidenbahnzellen. TMS löst überwiegend I-Wellen aus, die transkranielle elektrische Stimulation (TES) überwiegend D-Wellen. Durch die Aktivierung über mehrere synaptische Verbindungen, also über Interneurone, ist auch die mit ca. 2-4 ms höhere Latenz der motorisch evozierten Potentiale (MEP) bei der TMS gegenüber der TES zu erklären.

Die auch bei der TMS typischerweise ausgelösten absteigenden Erregungswellen können, durch Summation, zu einer überschwelligeren Erregung der spinalen Motoneurone führen, was wiederum zu einer Muskelaktivierung führt. Diese

Muskelaktivierung kann man als motorisch evozierte Potentiale (MEP) mit Elektroden über dem entsprechend aktivierten Muskel ableiten.

Abhängig von den Stimulationsparametern können mit der TMS sowohl kortikal hemmende als auch erregende Interneurone aktiviert werden, die Pyramidenbahnzellen hemmen oder aktivieren können. Dadurch ist es möglich, die Aktivität inhibitorischer und fazilitierender Regelkreise des motorischen Systems gesunder Probanden und von Patienten zu messen, wodurch auf den verschiedenen Gebieten der Neurowissenschaften neue Einblicke in die neurofunktionalen -und anatomischen Systeme erlangt werden können.

Zu beachten ist auch, dass die kortikospinale und kortikokortikale Erregbarkeit von mehreren Faktoren abhängig ist, wie z.B. vom Alter, vom Geschlecht, vom menstruellen Zyklus, von der Händigkeit, aber auch von der Aufmerksamkeit bzw. Müdigkeit der untersuchten Person.

Als Nebenwirkungen können bei der Anwendung von TMS manchmal Kopfschmerzen auftreten. Auch ist das Auftreten von epileptischen Anfällen in seltenen Fällen beschrieben worden. Daraus resultieren unter anderem auch die Grenzen der Anwendung von TMS, die es verbieten Patienten die an Epilepsie leiden, Patienten mit Herzschrittmachern und metallischen Gegenständen im Gehirn sowie schwangere Frauen zu messen bzw. mit TMS zu behandeln.

Um einen inhibierenden Stimulus zu erzeugen, kann man als Stimulationsprotokoll das von Kujirai et al. (1993) entwickelte Doppelpulsprotokoll benutzen. Hierbei nimmt man an, dass ein schwacher magnetischer konditionierender Stimulus über dem motorischen Kortex intrakortikale inhibitorische Neurone aktiviert. Dabei werden zwei magnetische Stimuli durch eine Spule gegeben, die so gehalten wird, dass der erzeugte Stromfluss in posterior-anteriorer (PA) Richtung über dem lateralen motorischen Areal fließt. Die Probanden sind dabei entspannt. Der konditionierende Stimulus wird in einer Stärke gegeben, die unterhalb der motorischen Schwelle liegt. Die Intensität des Teststimulus wiederum liegt oberhalb der motorischen Schwelle und produziert eine EMG-Antwort von ca. 1,5 mV. Wenn beide Stimuli in einem Abstand von 1-6 ms verabreicht werden, ist die Größe des MEP geringer verglichen mit MEPs nach alleiniger Applikation des Testreizes. Dies wird als intrakortikale Inhibition bei kurzen Intervallen (SICI; short interval intracortical inhibition) bezeichnet. Bei Interstimulus-Intervallen (ISI) von 10 bis 15 ms ist das MEP demgegenüber größer als nach

Testreizen. Dieses Phänomen wird intrakortikale Fazilitierung (ICF, intracortical facilitation) genannt.

### **II.2 Einleitung zur Fragestellung:**

Es gibt einige Hinweise darauf, dass die Händigkeit einen Einfluss auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex hat.

Eine Differenz der SICI und ICF zwischen beiden Hemisphären bei Rechtshändern (RH) wird zum Beispiel von Civardi et al. (2000) und Hammond et al. (2004) berichtet. In der Studie von Civardi et al. (2000) war in der Gruppe der RH die ICF und etwas geringer ausgeprägt auch die SICI in der dominanten Hemisphäre stärker ausgeprägt als in der nicht-dominanten Hemisphäre. Auch in der Studie von Hammond et al. (2004) zeigte sich ähnliches.

Zusätzlich zu diesen intraindividuellen Differenzen der kortikalen Erregbarkeit der Hemisphären, wurden Differenzen der kortikalen Erregbarkeit auch zwischen Linkshändern (LH) und RH gefunden (Netz et al. 1995; Dassonville et al. 1997; Volkmann et al. 1998; Triggs et al. 1999, Yahagi and Kasai 1999; Civardi et al. 2000; Pujol et al. 2002; Ilic et al. 2004). Bei Netz et al. (1995) zeigte sich z.B., dass bei RH, nicht aber bei LH, die linke Hemisphäre einen größeren inhibitorischen Einfluss auf die rechte Hemisphäre hatte, als die rechte auf die linke Hemisphäre (auf Details der TMS Paradigmen zur Messung der interhemisphäriellen Interaktionen wird weiter unten eingegangen). Hierbei nahmen Netz et al. (1995) an, dass dieser Effekt mit der Sprachdominanz und nicht der motorischen Dominanz in Verbindung steht. Bei Civardi et al. (2000) hatten die RH verglichen mit LH eine stärkere SICI und schwächere ICF sowohl in der dominanten als auch der nicht-dominanten Seite.

Auch mittels MRT (Magnetresonanztomographie) konnten strukturelle Unterschiede der weißen Substanz festgestellt werden. Sowohl bei RH als auch bei LH fand sich in der dominanten Hemisphäre eine Strukturvermehrung unterhalb des präzentralen Sulcus (Büchel et al. 2004).

Bei näherer Betrachtung von TMS Studien sind die Ergebnisse über interhemisphärielle Unterschiede der kortikalen Erregbarkeit und transcallosalen Einflüsse bei RH und LH recht heterogen.

Während einige Autoren von ausgeprägten SICI und ICF, sowie niedrigeren Schwellen für SICI in der dominanten Hemisphäre bei RH berichteten (Civardi et al. 2000;

Hammond et al. 2004), konnten andere Autoren diese Unterschiede nicht finden (Cahn et al. 2003).

In einer Studie von De Gennaro et al. (2004) wurden keine Unterschiede bei der interhemisphäriellen Inhibition IHI beider Hemisphären bezüglich der Händigkeit oder Hemisphäre gefunden. Andererseits waren aber die motorischen Schwellen in Ruhe (RMT) bei LH in der dominanten Hemisphäre niedriger.

Im Gegensatz dazu berichteten Netz et al. (1995) von stärkeren IHI bei Konditionierung der dominanten Hemisphäre von RH (bei ISI von 10 ms) nicht aber bei Konditionierung der dominanten Hemisphäre bei LH.

Es deutet viel darauf hin, dass transcallosale Effekte entscheidend von den Stimulationsparametern abhängen (Hanajima et al. 2001; Bäumer et al. 2006). IHI und interhemisphärielle Fazilitierung können beide, abhängig von der Stimulationsintensität und der Stromflussrichtung des Testpulses, durch Konditionierung des primären motorischen Areals der Hand (M1) und des dorsalen prämotorischen Kortex (dPM) ausgelöst werden.

Stärkere IHI kann zum Beispiel bei Verwendung einer standardisierten achtförmigen Spule über dem M1, mit einem nach medial gerichteten Stromfluss ausgelöst werden (De Gennaro et al. 2004; Mochizuki et al. 2004).

In dieser Studie wurde die IHI bei RH und LH zwischen beiden Hemisphären untersucht. Des Weiteren wurde die optimale Stelle für die Auslösung von IHI untersucht, da es Hinweise darauf gibt, dass die Konditionierung des dPM effektiver sein könnte um IHI auszulösen. Dies wurde aber nur bei RH über der linken Hemisphäre untersucht.

Dies taten wir bei kurzen ISI durch Konditionierung des M1 mittels kleinen achtförmigen Spulen, die eine fokale Stimulation mit Induktion eines PA gerichteten Stromflusses im Gehirn hervorriefen. Zur Kontrolle der Stelle, über der die Auslösung von IHI bei RH am besten möglich war, untersuchten wir die IHI ebenfalls durch Konditionierung des dPM auf dem gleichen Wege, also mit gleicher Intensität, um die optimale Stelle zur Auslösung von IHI mit PA gerichtetem Stromfluss herauszufinden.

### II.3 Interhemisphärielle Wechselwirkungen:

Das Corpus Callosum als hauptsächliche Verbindung beider Hemisphären ist seit längerem als eine Schnittstelle des Austauschs von kognitiven, motorischen und sensorischen Informationen beider Hemisphären bekannt (Curtis 1940).

Die Bahnen des Corpus Callosum verbinden unter anderem homologe motorische Areale der rechten und der linken Hemisphäre. Es wurden bei Tieren strikt topographische Verbindungen gefunden. Studien mit Primaten haben anatomische Verbindungen zwischen den M1 beider Hemisphären gezeigt (Gould et al., 1986; Jenny 1979; Rouiller et al., 1994).

Durch mehrere Studien mittels TMS über interhemisphärische Interaktionen zwischen M1 beider Hemisphären, entweder durch Konditionierung des kontralateralen M1 in sogenannten paired-pulse TMS Protokollen (Ferber et al., 1992; Netz et al., 1995; Meyer et al., 1996; Di Lazzaro et al., 1999; Hanajima et al., 2001; Daskalakis et al., 2002; Chen et al., 2003) oder durch Messen der ipsilateralen silent period (iSP) durch Einzel-Puls TMS, ausgelöst in voraktivierten Muskeln der ipsilateralen Hand (Meyer et al., 1995), konnten interhemisphärielle Interaktionen, insbesondere IHI klar gezeigt werden.

Zunächst zum paired pulse Paradigma: Hierbei wird ein konditionierender Stimulus über dem ipsilateralen M1 gefolgt von einem Teststimulus (Testimpuls) über dem kontralateralen M1 gegeben. Bei Intervallen zwischen konditionierenden Impuls und Teststimulus (ISI zwischen 6 und 50 ms) wurde das kontralaterale MEP, ausgelöst durch den Teststimulus, durch den konditionierenden ipsilateralen TMS-Stimulus reduziert (Ferber et al. 1992; Gerloff et al. 1998). Die IHI war auffälliger, wenn der konditionierende Stimulus über der dominanten Hemisphäre gegeben wurde, verglichen mit der nichtdominanten Hemisphäre (Netz et al. 1995).

Die Annahme, dass die IHI hauptsächlich über transcallosale Verbindungen vermittelt wird, ist durch mehrere Studien untermauert worden: Test-Antworten ausgelöst durch einen kleinen (anodalen) elektrischen Stimulus werden durch kontralaterale konditionierende Magnetstimulation nicht signifikant gehemmt (Ferber et al. 1992; Hanajima et al. 2001). Elektrische Stimuli niedriger Intensität erregen absteigende pyramidale Axone innerhalb der weißen Substanz, die nicht sensibel für Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit sind (Rothwell, 1997). Ferner werden H-Reflexe in

entspannten Unterarmflexoren durch konditionierende Stimuli der ipsilateralen Hemisphäre nicht beeinflusst, was vermuten lässt, dass die ipsilaterale Stimulation des motorischen Kortex nicht die spinale Erregbarkeit beeinflusst (Ferber et al. 1992; Gerloff et al. 1998). Schließlich wurden Effekte einer Stimulation eines M1 auf den kontralateralen M1 durch direkte Aufzeichnungen der absteigenden kortikospinalen Wellen belegt (Di Lazzaro et al. 1999).

Zur iSP: ein motorisch überschwelliger Stimulus des Motorkortex mittels TMS ruft eine silent period (SP) in einem aktiven Zielmuskel hervor (eine Pause der elektromyographischen (EMG) Aktivität). Es wird vermutet, dass dieser Effekt durch die Aktivierung von intrakortikalen inhibitorischen Neuronen vermittelt wird (Fuhr et al. 1991). Fokale TMS Stimulation einer Hemisphäre kann aber auch gerade stattfindende, freiwillige Kontraktion der ipsilateralen Handmuskeln unterdrücken, was als iSP bezeichnet wird (Ferber et al. 1992; Meyer et al. 1995). Die iSP wird vermutlich ebenfalls durch transcallosale Fasern übermittelt, die die motorischen Areale der Handrepräsentation beider M1 verbinden (Meyer et al. 1995, 1998). Folglich spiegelt sich darin eine IHI wieder.

Laut Netz et al. (1995) scheinen die transcallosalen Verbindungen vor allem einen inhibitorischen Effekt zu haben. Auch schon Ferbert et al. (1992) vermuteten, dass die in ihrer Studie beobachteten IHI durch transcallosale Fasern vermittelt würden.

Nach einer Studie von Meyer et al., 1995, könnten die Wege, die die M1 beider Hemisphären verbinden und für die frühe Phase der IHI verantwortlich sind im anterioren Teil des Corpus Callosum liegen, da sich bei Patienten, denen die anteriore Hälfte des Corpus Callosum fehlte, keine IHI auslösen lies.

In einer Studie von Gerloff et al., 1998 fanden sich allerdings auch Belege dafür, dass Effekte einer Stimulation des einen M1 auf die Erregbarkeit der Pyramidenbahn, die ihren Ursprung in der kontralateralen Hemisphäre nimmt, zumindest teilweise spinal vermittelt werden.

Studien an Tieren haben auch direkte kommissurale Fasern vom dPM zum kontralateralen M1 bewiesen (Jenny, 1979). Direkte Verbindungen beider M1 wurden hingegen nur gering ausgeprägt gefunden (Curtis, 1940; Jenny, 1979; Gould et al., 1986). Diese Funde führen zu der Überlegung, ob die interhemisphäriellen Phänomene wie z.B. IHI auch vorhanden oder sogar ausgeprägter sind, bei Gabe des konditionierenden Impulses über dem dPM und nicht dem M1 Areal. Diese Frage

wurde näher untersucht von Mochizuki et al. (2004), der von niedrigeren Schwellen zum Auslösen von IHI berichtete, wenn der konditionierende Impuls über dem dPM appliziert wurde, verglichen mit dem konditionierendem Impuls über M1. Kein Effekt fanden Mochizuki et al. (2004), wenn der konditionierende Stimulus 2,5 cm weiter lateral, anterior oder medial des dPM gegeben wurde.

#### **II.4 Fragestellung der Doktorarbeit:**

Folgende Hypothesen lagen der Arbeit zugrunde:

1. IHI ist eine Funktion der Händigkeit: Sie spiegelt möglicherweise die vorwiegende Nutzung der dominanten Hand wieder.
2. Motorische Schwellen und die intrakortikale Erregbarkeit (SICI und ICF) werden weniger von der Händigkeit terminiert.

### **III Material und Methoden**

#### **III.1 Probanden:**

Es wurden für diese Studie insgesamt 25 gesunde Probanden untersucht, deren Händigkeit mit dem Edinburgh Händigkeitstest (Edinburgh handedness inventory; EDI) (Oldfield 1971) bestimmt wurde.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, ihre Durchführung unterlag den Standards der Deklaration von Helsinki und hatte im Vorfeld die Zustimmung der Hamburger Ethikkommission erhalten.

Alle Probanden wurden vor der Messung aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme an dieser Studie ein.

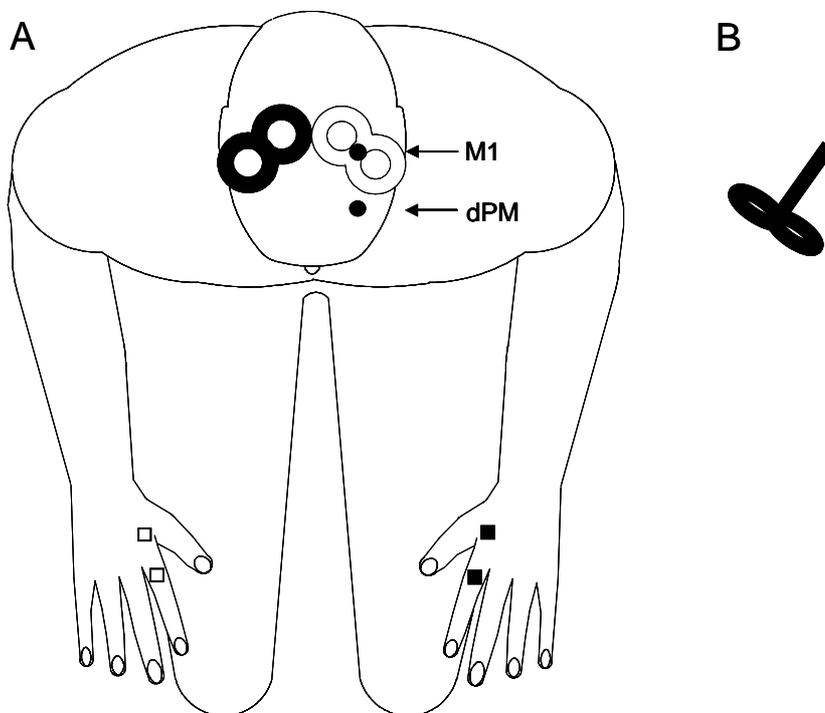
Die Probanden wurden als RH eingestuft, wenn der EDI Score  $>70$  war, und als LH, wenn der EDI Score  $<-70$  war.

12 Studienteilnehmer waren RH (6 Frauen: Durchschnittsalter von 27,5 Jahren  $\pm$  3,4; EDI Score 95  $\pm$  3,4) und 13 LH (8 Frauen: Durchschnittsalter von 28,9 Jahren  $\pm$  2,9;

EDI Score  $-88 \pm 3,9$ ). In dem Kontrollexperiment wurden 10 RH gemessen (5 Frauen: Durchschnittsalter 28,7 Jahre  $\pm 1,6$ ; EDI Score  $\pm 4$ ).

#### III.2 TMS Messungen:

Die Messungen wurden mit zwei Spulen durchgeführt, die die Form einer 8 hatten und deren äußere Windung etwa 70 mm im Durchmesser betrug („Baby Coil“, Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK). Der Griff der jeweiligen Spule befand sich senkrecht zu der Spule („Branding-Iron-Style“), jeweils für beide Spulen, also für die Spule die den Testpuls (TP) und für die Spule, die den konditionierenden Impuls (CP) abgab. Der kleine Spulendurchmesser und der senkrecht zur Spule stehende Griff ermöglichten das Nebeneinanderplatzieren zweier Spulen auf dem Kopf über je einer Hemisphäre, ohne dass eine Spule die Spule der anderen Seite in ihrer Position beeinträchtigte (siehe Abbildung 2).



#### **Abbildung 2:**

*Diese schematische Darstellung zeigt die ungefähre Anordnung der zwei achtförmigen Spulen auf den Hemisphären des Probanden über dem primären motorischen Kortex (M1). Der dorsale prämotorische Kortex (dPM) ist auf der Seite B eingezeichnet. Wird nun der Testpuls über die Spule der Seite A appliziert, dann werden die EMG Amplituden über dem M.interosialis dorsalis der kontralateralen Seite, in diesem Falle also links, abgeleitet.*

Zur Erzeugung der Magnetimpulse wurden zwei Magstim 200 Magnetstimulatoren (Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK) verwendet. Der magnetische Stimulus hatte eine annähernd monophasische Pulsconfiguration mit einer Aufbauzeit von etwa 100 $\mu$ s, die in etwa 0,8 ms wieder auf 0 abfiel.

Zur Messung der SICI und ICF wurden beide Stimulatoren mit je einer der Spulen mittels eines Y-Kabels verbunden.

Die Spule wurde etwa im 45° Winkel zur Mittellinie, annähernd senkrecht auf die gedachte Linie des Sulcus centralis auf den Kopf aufgesetzt und induzierte im Gehirn einen von PA Stromfluss.

Dann wurde das Areal über dem M1 bestimmt, über dem mit der geringsten Intensität ein MEP im kontralateralen M. interosialis dorsalis manus I (IDM) abgeleitet werden konnte (der sogenannte „Hot Spot“). Dazu wurde, für beide Hemisphären einzeln, um das gedachte motorische Areal der Hand in etwa 0,5 cm Schritten die optimale Spulenposition zur Stimulation des IDM gesucht. Die Stelle, an der ein leicht überschwelliger Stimulus verlässlich ein MEP induzierte, wurde mit einem roten Stift auf der Kopfhaut markiert, indem ein senkrechter Strich zur Markierung der Position des Griffes gezeichnet wurde und ein halbkreisartiger Strich entlang der vorderen Windung der Spule.

Die optimale Spulenposition zur Stimulation des dPM wurde als 3 cm in parasagittaler Linie anterior des M1 Areal der jeweiligen Hemisphäre angesehen und die Spule für das entsprechende Experiment dort platziert. Dies geschah basierend auf einer neuroanatomischen PET Studie von Fink et al (1997) die zeigte, dass der dPM etwa 2 cm anterior von M1 zu finden sei und zudem noch in Analogie zu vorangegangenen TMS Studien (Münchau et al. 2002; Bäumer et al. 2003), in denen ein Abstand von 8% der Entfernung zwischen Nasion und Inion (normalerweise ca. 3 cm) als der Stimulationsort für den dPM gewählt wurde. Die etwas weiter anteriore Stimulation (3

cm anterior des M1 Areal anstelle von 2 cm) wurde gewählt, um eine gleichzeitige Koaktivierung von M1 zu minimieren.

Die Spulen wurden dann mit Spulenhaltern an einem Rahmen (in Kapitel III.3 Aufzeichnungssystem beschrieben) befestigt und über den markierten Stimulationsarealen platziert.

Die motorische Ruheschwelle (RMT) wurde als Stimulationsort definiert, bei der in mindestens 5 von 10 aufeinander folgenden Probeimpulsen MEP's von über 50 $\mu$ V auftraten.

Die aktive motorische Schwelle (AMT) wurde als die Intensität festgelegt, bei der sich MEP's von ca. 150  $\mu$ V bei jeder zweiten Stimulusgabe während einer tonischen gleichmäßigen Kontraktion des kontralateralen IDM Muskels mit ca. 10% seiner maximalen Kraft, auslösen ließen.

Die motorischen Schwellen wurden als eine Prozentzahl des maximalen Outputs des Stimulators (MSO) ausgedrückt.

Die RMT und die AMT wurden über dem M1 Areal beider Hemisphären bestimmt. Die Intensität des Testpulses (TP) wurde bei einer Intensität festgesetzt die, allein appliziert, ein MEP von 1 mV im rechten IDM auslöste.

#### *III.2.1 Experiment 1: Lateralität der IHI*

Die beiden Spulen wurden wie oben beschrieben positioniert. Die IHI wurden unter Verwendung eines Doppelpulsparadigmas bestimmt.

Der konditionierende Impuls (CP) wurde über dem M1 Areal der rechten Hemisphäre appliziert, der TP über dem M1 Areal der linken Hemisphäre und umgekehrt. Die Intensität des CP betrug 120% der RMT des konditionierten M1 Areals der jeweiligen Hemisphäre.

Es wurden ISI von 6,7,8 und 10 ms untersucht. Somit ergaben sich fünf Bedingungen (TP allein und vier TP-CP Kombinationen). Diese wurden in zufälliger Reihenfolge untersucht, wobei die TP Bedingungen 30 mal und die Konditionierungsbedingungen jeweils 10 mal untersucht wurden, so dass je Messung 70 Durchgänge in einem Abstand von je 5 Sekunden erfolgten.

#### *III.2.2 Experiment zur Fokalität der IHI*

Bei diesem Experiment wurden die Effekte der Konditionierung des linken M1 mit denen einer Konditionierung des linken dPM verglichen. Testpulse wurden jeweils über dem rechten M1 verabreicht.

Die Spulen wurden auch bei diesem Experiment wieder im 45° Winkel zur Mittellinie platziert, so dass ebenfalls ein PA gerichteter Stromfluß ausgelöst wurde. Die Spule zur Konditionierung des dPM wurde, wie oben beschrieben, 3cm vor dem M1 Areal positioniert.

Zur Kontrolle, beziehungsweise zur Feststellung einer möglichen Koaktivierung des M1 Areals testeten wir zwei verschiedene konditionierende Intensitäten über dem dPM:

Erstens wurde der CP bei 120% der AMT festgesetzt, wie über M1 bestimmt (niedrige Intensität); zweitens wurde der CP bei 120% der AMT festgesetzt, die mit der Spule über dem dPM bestimmt wurde (AdPMT; hohe Intensität).

Die letztere konditionierende Intensität (CP bei 120% der AdPMT) führt also zu einer gleich starken Aktivierung des M1 wie ein direkt über M1 applizierter Puls mit einer Intensität von 120% der AMT des M1.

#### *III.2.3 Experiment 2: Lateralität der SICI und ICF*

In diesem Experiment wurden die SICI und ICF für beide Seiten bestimmt und verglichen. Zur Anwendung kam das Doppelpulsparadigma von Kurijai et al. (Kurijai et al. 1993). Es wurde eine Intensität für den CP von 90% der AMT gewählt und es wurden ISIs bei 2,3,4,12 und 16 ms getestet. Die Konditionierungsbedingungen (CP + TP) der verschiedenen ISI wurden je 10- und der TP allein 20-mal getestet. Auch bei diesem Experiment wurden die Konditionen wieder durch zufällige Anordnung in einem Block bestehend aus 70 Impulsen getestet. Der CP und TP wurde über dieselbe Spule über dem M1 „hot spot“ appliziert.

### **III.3 Elektromyographie und Datenaufzeichnung:**

Die Probanden saßen in einem bequemen Sessel mit Armlehnen. Zur besseren Entspannung der Armmuskeln wurde unter den Armen ein Kissen platziert. Die Probanden wurden gebeten, während der Messungen die Augen geradeaus zu halten

und ein imaginäres Objekt vor ihnen zu fixieren. Außerdem wurden sie gebeten nicht zu sprechen und sich zu entspannen.

Der Kopf wurde in einem Rahmen durch eine individuell einstellbare Kinn- und Nackenstütze gehalten. Die Spulen wurden durch Haltevorrichtungen mit Hilfe des Rahmens auf der richtigen Stelle am Kopf fixiert.

Die elektromyographische Aktivität wurde mit Hilfe von je zwei Oberflächenelektroden vom IDM I beidseits aufgezeichnet. Dabei wurde die differente Elektrode über dem Muskelbauch und die indifferenten über dem Zeigefingermittelgelenk mit Heftpflaster befestigt. Eine Erdungselektrode wurde am rechten Handgelenk platziert. Eine beidseitige Aufzeichnung erfolgte, um beidseits eine etwaige Vorinnervation zu erfassen.

Die elektromyographischen Signale wurden verstärkt und gefiltert (20Hz bis 1 kHz) mit einem D360 Verstärker (Digitimer Limited, Welwyn Garden City, UK). Die Abgrifftrate betrug 5 kHz. Unter Verwendung einer Laborschnittstelle (Micro 1401, Cambridge Electronics Design (CED), Cambridge, UK) erfolgte eine Digitalisierung und Speicherung auf einem Computer für die spätere Analyse.

Zur Gewährleistung der Entspannung der Zielmuskeln wurden während der Messungen die EMG Signale permanent visuell mit einem Oszilloskop und akustisch über einen Lautsprecher überwacht.

## IV Datenanalyse

### IV.1 Vorgehensweise:

Die Daten wurden für jeden Messdurchgang einzeln erhoben. Die MEP Amplituden wurden von Spitze zu Spitze bestimmt. Zur Bestimmung der relativen MEP Amplituden wurden die mittleren konditionierten MEP Amplituden eines ISI als Prozentwert der mittleren Amplitude der unkonditionierten MEP Amplituden angegeben.

## IV.2 Statistische Analyse:

Die TMS-Stimulationsintensitäten für die Erzielung der TP und die Amplituden der unkonditionierten MEP für beide Hemisphären und zwischen den beiden Gruppen, wurden mit einem student's t-Test verglichen.

Die motorischen Schwellen wurden mittels ANOVA verglichen. Faktoren waren die HEMISPHERE (rechte versus linke Hemisphäre) und der Zwischengruppenfaktor HÄNDIGKEIT (Rechtshänder versus Linkshänder).

Um Konditionierungseffekte für die einzelnen Messungen zu analysieren, wurden die absoluten Amplituden der konditionierten MEPs für die ISI (6-10 ms) und die unkonditionierten MEP Amplituden jeweils einer Bedingung mit einer ein-faktoriellen ANOVA mit Messwiederholungen analysiert.

Um Gruppen- und Hemisphäreneffekte zu analysieren, wurden die relativen MEP Amplituden der konditionierten MEP untersucht. Mittels ANOVA mit dem Zwischengruppenfaktor HÄNDIGKEIT (RH versus LH) und den Faktoren HEMISPHERE (rechte versus linke Hemisphäre) und ISI (ISI von 6,7,8,10 ms für die IHI; und 2,3,4,12,16 ms für die SICI und ICF) wurden diese analysiert.

Zur Untersuchung fokaler Effekte wurden die relativen konditionierten MEP Amplituden nach Konditionierung des M1 Areals mit denen nach Konditionierung des dPM verglichen (für beide Intensitäten in separaten Analysen). Hierbei wurden ANOVAs mit den Faktoren ORT (M1 versus dPM) und ISI (ISIs von 6,7,8,10 ms) vorgenommen.

Für alle ANOVAs wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur zur Bestimmung der Normalverteilung ermittelt.

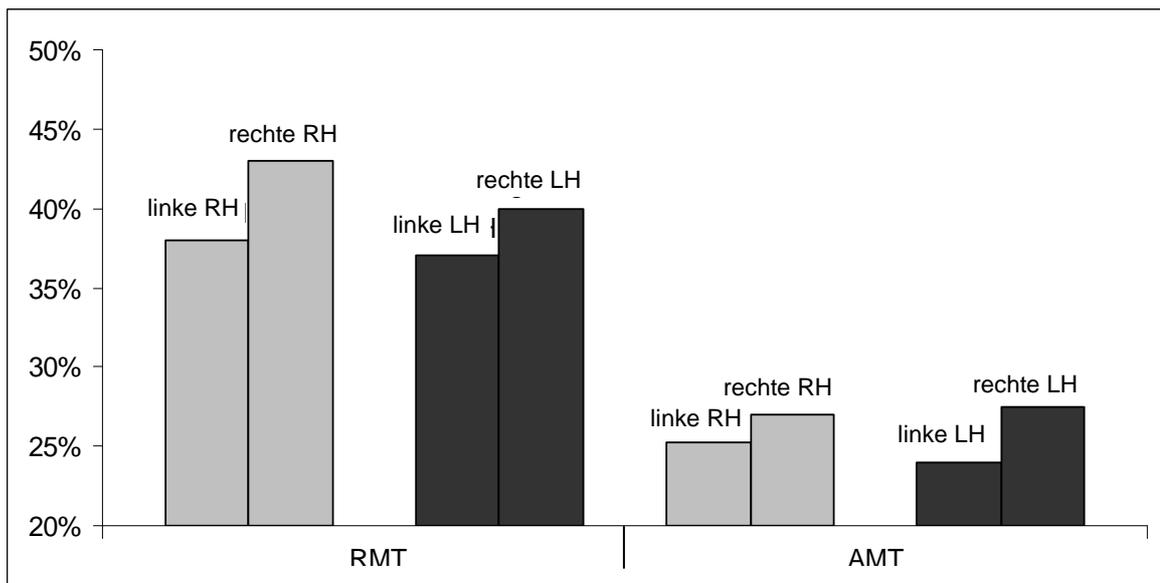
Im Falle signifikanter F-Werte in ANOVA wurden post hoc Tests durchgeführt (Fisher-Test). Ein P Wert  $< 0.05$  wurde als signifikant erachtet. Die Daten sind dargestellt im Mittel  $\pm$  SEM.

## V Ergebnisse

### V.1 Schwellen und Intensitäten:

#### V.1.1 Experiment 1 und 2:

Bei der Analyse der Schwellen durch ANOVA wurde ein signifikanter Effekt der HEMISPHÄRE auf die RMT ( $F(1,23)=15,6$ ;  $p<0,001$ ) und AMT ( $F(1,23)=9,6$ ;  $p<0,005$ ) deutlich. Es bestand aber kein Effekt für den Zwischengruppenfaktor „Händigkeit“ und keine Interaktion der Faktoren.



**Abbildung 3**

*Darstellung der motorischen Ruheschwelle (RMT) und der aktiven motorischen Schwelle (AMT) der rechten und linken Hemisphäre als Prozentzahl des maximalen Outputs des Stimulators (MSO); Durchschnittlich (+- S.E.M.).  $p<0,005$ .*

Bei der getrennten Analyse beider Gruppen (RH und LH) waren die Schwellen bei beiden Gruppen in der rechten Hemisphäre höher: RH (RMT: rechter M1 42,6% +- 1,6; linker M1 38,1% +- 2; AMT: rechter M1 27,7% +- 1,9; linker M1 25,3% +- 1,7) und

LH (RMT: rechter M1 39,8% +- 1,8; linker M1 36,8% +- 1,7; AMT: rechter M1 27% +- 1,7; linker M1 23,8% +- 1,3), was signifikant für die RMT in RH (T= 3,8; p<0,005) und für die AMT in LH (T= 4; p<0,005) war.

Diese Ergebnisse sind ein Hinweis darauf, dass die hemisphäriellen Unterschiede der motorischen Schwellen unabhängig von der Händigkeit sind.

Die TMS Intensitäten zur Erzielung der Test MEP Amplitude waren ebenfalls über der rechten Hemisphäre höher (RH 52,2% +- 2,3; LH 48,7% +- 2,8 MSO) als über der linken Hemisphäre (RH 47,2% +- 2,4; LH 45% +- 2,1 MSO) (T> 2,5; p< 0.05 für beide Gruppen), während sich die Amplituden der Test MEP zwischen den Hemisphären nicht unterschieden.

*V.1.2 Experiment zur Fokalität der IHI:*

Analog zu Experiment 1 waren die RMT und die AMT der rechten Hemisphäre höher (RMT rechts 41,7% +-2,2; links 37,6% +- 2,2; T= -2,1; p=0.07; AMT rechts 34,8 +- 2, links 28,9 +- 1,4; T= -3,3; p= <0,01).

Die über dem linken dPM gemessene AMT (41,3% +- 2,4) war signifikant höher als die über M1 (links) gemessenen (T= 6,2, p=<0,001).

**V.2 Interhemisphärielle Inhibition:**

*V.2.1 Experiment 1: Lateralität der IHI*

Es fand sich kein Unterschied der unkonditionierten MEP Amplituden zwischen den Gruppen oder den Hemisphären. Für jede Messung einzeln, im Vergleich der konditionierten mit den unkonditionierten MEP Amplituden, zeigte sich für beide Hemisphären in beiden Gruppen ein signifikanter Konditionierungseffekt (siehe Tabelle 1).

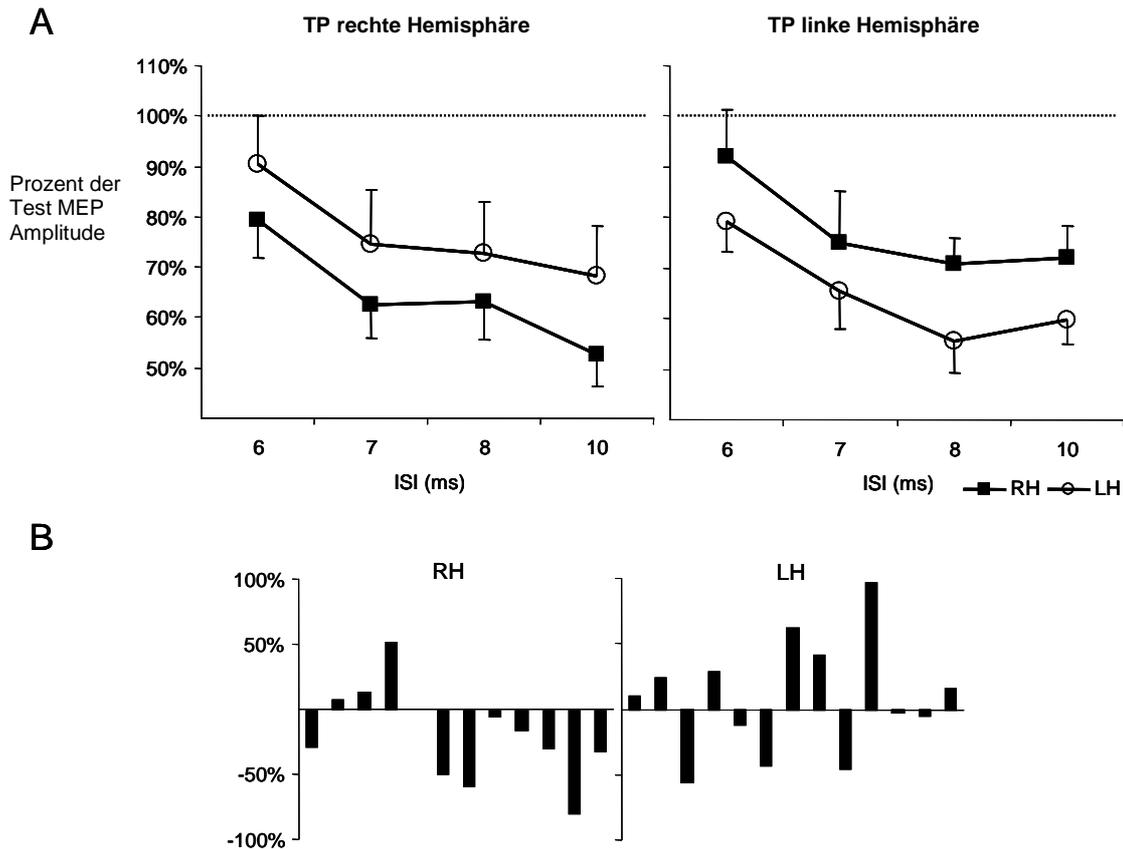
	Hemisphäre		ANOVA	TP	SI v. 6 ms	SI v. 7 ms	SI v. 8 ms	SI v. 10 ms
	CP	TP						
RH	links	rechts	<b>F(4, 44)=12.3, p&lt;0.001</b>	0.67 (±0.13)	<b>0.54 (±0.11)</b>	<b>0.46 (±0.12)</b>	<b>0.46 (±0.13)</b>	<b>0.36 (±0.09)</b>
	rechts	links	<b>F(4, 44)=5.5, p=0.001</b>	0.71 (±0.11)	0.68 (±0.12)	<b>0.55 (±0.1)</b>	<b>0.51 (±0.08)</b>	<b>0.53 (±0.09)</b>
LH	links	rechts	<b>F(4, 48)=3.9, p&lt;0.05</b>	0.49 (±0.08)	0.42 (±0.11)	<b>0.38 (±0.12)</b>	<b>0.37 (±0.13)</b>	<b>0.35 (±0.09)</b>
	rechts	links	<b>F(4, 48)=11.1, p&lt;0.001</b>	0.65 (±0.14)	<b>0.53 (±0.12)</b>	<b>0.45 (±0.1)</b>	<b>0.39 (±0.08)</b>	<b>0.39 (±0.09)</b>

**Tabelle 1**

*In dieser Tabelle ist die interhemisphärielle Inhibition (IHI), getestet über der rechten und der linken Hemisphäre bei Rechtshändern (RH) und bei Linkshändern (LH). Die konditionierenden Impulse (CP) wurden über dem linken M1 appliziert und die Testpulse (TP) über dem rechten M1 und umgekehrt. Mittels ANOVA wurde eine signifikante Inhibition für beide Hemisphären in beiden Gruppen (LH und RH) aufgedeckt. Post Hoc Tests zeigten eine signifikante Inhibition bei bestimmten Interstimulusintervallen (ISI). P-Werte < 0.05 sind markiert. Die Werte sind in mV dargestellt; durchschnittlich (+- S.E.M.).*

Beim Vergleich der relativen konditionierten MEP Amplituden zwischen den Gruppen und den Hemisphären mittels ANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor ISI ( $F(3,69) = 12,4$ ;  $p < 0.0001$ ) und eine signifikante Interaktion der Faktoren GRUPPE und HEMISPHERE ( $F(1,23) = 4,9$ ;  $p < 0.05$ ).

Die Interaktion der Faktoren HEMISPHERE und GRUPPE weist darauf hin, dass die Lateralität der IHI der beiden Hemisphären von der Händigkeit abhängig ist. Die Abbildung 4 illustriert den Effekt zwischen den Gruppen. Bei den RH war die IHI von der linken (motorisch dominanten) zur rechten Hemisphäre stärker und bei den LH von der rechten (motorisch dominanten) zur linken Hemisphäre (siehe Abbildung 4). In post hoc Tests für einzelne ISIs zeigt sich lediglich ein Trend zu mehr Inhibition von der dominanten Hemisphäre hin zur nicht dominanten Hemisphäre innerhalb beider Gruppen ( $p < 0,15$ ).



**Abbildung 4**

*Interhemisphärielle Inhibition: Relative MEP Amplituden bei der Konditionierung des M1 Areals links, gefolgt von einem Teststimulus über dem M1 Areal der rechten Hemisphäre und umgekehrt, für rechtshändige Probanden (RH) und für linkshändige Probanden (LH).*

*A: Darstellung der durchschnittlichen Gruppenwerte (+/- SEM).*

*B: Hier wird die individuelle Differenz der IHI zwischen den beiden Hemisphären bei einem ISI von 10 ms gezeigt, jeweils für die Rechtshändigen Probanden (RH) und die linkshändigen Probanden (LH).*

*Die Daten wurden kalkuliert, indem die IHI (in % der durchschnittlichen Test MEP) nach der Konditionierung des rechten M1 von der IHI nach Konditionierung des linken M1 abgezogen wurde.*

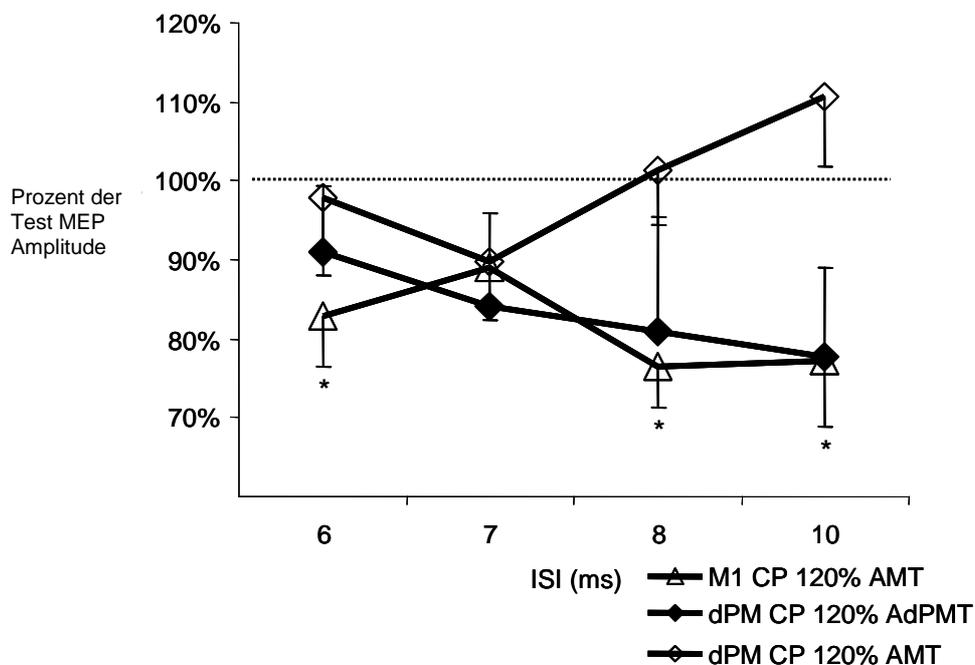
### V.2.2 Experiment 2: Fokaltät der IHI:

Die ANOVA Analyse der absoluten konditionierten und unkonditionierten MEP Amplituden der einzelnen Bedingungen ergab einen signifikanten Konditionierungseffekt nach der Konditionierung von M1 mit 120% AMT ( $F(4,36) = 2,7; p < 0,05$ ). Post Hoc Tests zeigten eine signifikante IHI bei ISIs von 6,8 und 10 ms

(siehe Abbildung 5). Kein Konditionierungseffekt fand sich in der ANOVA nach Konditionierung des dPM mit 120% der AMT ( $p = 0,22$ ) oder AdPMT ( $p = 0,14$ ).

Beim Vergleich der relativen MEP Amplituden zwischen linkem M1 und dPM bei Konditionierung mit 120% der AMT war hingegen ein signifikanter Effekt für den Faktor ORT ( $F(1,9) = 9,4$ ;  $p < 0,05$ ), nicht aber für den Faktor ISI zu finden. Es fand sich auch keine Interaktion dieser beiden Faktoren.

Hingegen zeigte der Vergleich der höheren Konditionierungsintensität (AdPMT) über dem dPM mit der Konditionierung des linken M1 (bei 120% AMT) keine Unterschiede (siehe Abbildung 5). Dieses kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass unter den hier verwendeten Konditionierungsbedingungen IHI über dem M1, nicht aber dem dPM ausgelöst werden kann.



**Abbildung 5**

*Dargestellt wird hier die interhemisphärielle Inhibition, die der Konditionierung des linken dPM und des linken M1 Areals folgt.*

*Relative MEP Amplituden bei der Konditionierung des linken M1 Areals und des linken dPM, gefolgt von einem Testimpuls über dem rechten M1 Areal. Es werden in dieser Abbildung die Durchschnittswerte (+/- SEM) gezeigt.  $p < 0,05$ .*

### V.3 Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung:

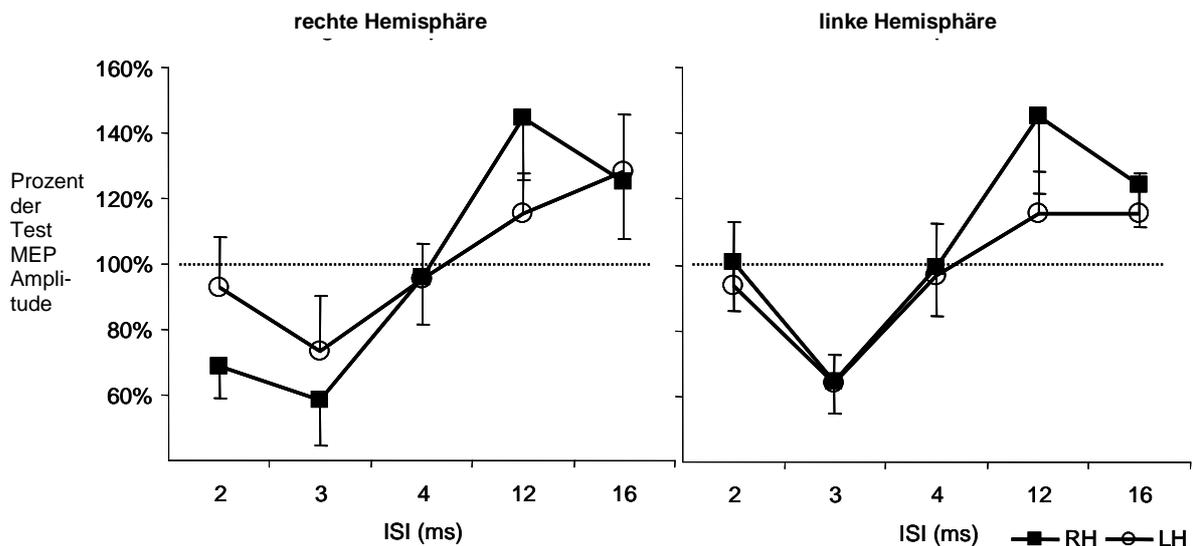
#### V.3.1 Experiment 2: Lateralität der SICI und ICF

Die unkonditionierten MEP Amplituden waren zwischen den Hemisphären und Gruppen nicht unterschiedlich.

Beim getrennten Vergleich absoluter unkonditionierter und konditionierter MEP Amplituden für jede Hemisphäre und Gruppe, ergab ANOVA einen signifikant konditionierenden Effekt bei RH in beiden Hemisphären, bei LH aber nur für die linke Hemisphäre.

Beim Vergleich der relativen konditionierten MEP Amplituden zwischen den Gruppen und Hemisphären fand sich nur ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor ISI ( $F(4,132)=5,3$ ;  $p<0,0001$ ), die anderen Faktoren GRUPPE und HEMISPHERE und die Interaktionen der Faktoren waren nicht signifikant (siehe Abbildung 6).

Für SICI und ICF konnten wir, unter den von uns verwendeten experimentellen Bedingungen, keine signifikante Hemisphären-Differenz oder eine Abhängigkeit von der Händigkeit finden.



**Abbildung 6**

*Hier wird der Test für die intrakortikale Inhibition (SICI) und die intrakortikale Fazilitierung (ICF) jeweils für die rechte und linke Hemisphäre bei Rechtshändern*

*(RH) und bei Linkshändern (LH) dargestellt. Es werden die Durchschnittswerte gezeigt (+SEM). Zwischen den RH und LH bestanden keine signifikanten Unterschiede.*

## **VI Diskussion**

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass in Abhängigkeit von der Händigkeit der inhibitorische Effekt von der motorisch dominanten Hemisphäre auf die nicht motorisch dominante Hemisphäre größer ist.

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die Schwelle für den konditionierenden Stimulus um IHI auszulösen über dem M1, im Vergleich zu dem dPM, signifikant geringer ist.

Die motorischen Schwellen als Maß der kortikalen motorischen Erregbarkeit waren unabhängig von der Händigkeit lateralisiert. Die Schwellen waren in der rechten Hemisphäre höher. Keine Lateralisation oder Abhängigkeit von der Händigkeit fanden sich für SICI und ICF.

### **VI.1 IHI und Händigkeit:**

Die hemisphärische Asymmetrie der IHI hing in dieser Studie von der Händigkeit ab.

Diese Asymmetrie, mit einer stärkeren IHI von der dominanten Hemisphäre zur nicht dominanten Hemisphäre wurde in der statistischen Interaktion der Faktoren „Gruppe“ und „Hemisphäre“ wiedergegeben, allerdings nicht, wenn die IHI zwischen den Hemisphären innerhalb der einzelnen Gruppen verglichen wurde.

Aufgrund dessen liegt die Vermutung nahe, dass hemisphärielle Asymmetrien der IHI gering ausgeprägt sind, Netz et al. (1995) haben ähnliches berichtet. Die IHI der dominanten Hemisphäre zu der nichtdominanten Hemisphäre war bei RH bei einem ISI von 10 ms stärker ausgeprägt. Bei LH liessen sich keine homogenen Effekte darstellen. Der experimentelle Aufbau der Studie von Netz et al. (1995) unterschied sich aber von unserem darin, dass die IHI während der tonischen Aktivierung des kontralateralen IDM getestet wurde. Zu dem begrenzten die Autoren ihre Analysen auf IHI bei einem ISI von 10 ms und klammerten andere ISI aus.

Im Gegensatz dazu untersuchten De Gennaro et al. (2004) die ISI von 2-20 ms und fanden dabei keine Abhängigkeit der IHI von der Händigkeit oder der dominanten Hemisphäre (siehe Tabelle 2). Dennoch wurden bei ISI von 6,8 und 10 ms, die ebenfalls in dieser Studie gemessen und untersucht wurden (siehe Abbildung 4 in De Gennaro et al., 2004), für RH, nicht aber für die LH, ein asymmetrisches Verhalten mit einer stärkeren IHI von der dominanten Hemisphäre zur nichtdominanten Hemisphäre gezeigt.

Betrachtet man individuelle Daten hemisphärieller Asymmetrie von IHI bei einem ISI von 10 ms bei RH und LH in allen drei Studien, so war die IHI von der dominanten zur nichtdominanten Hemisphäre bei 26 von 39 RH und 23 von 40 LH vorhanden. Dies bekräftigt die Annahme, dass die interhemisphärielle Interaktion, gemessen mittels der IHI, von der Händigkeit beeinflusst wird.

Wenn die Lateralisation der IHI durch den Handgebrauch determiniert wird, könnte man die Überlegung anstellen, dass die IHI bei RH ausgeprägter bzw homogener ist als bei LH weil die LH in einer für „RH ausgelegten Welt“ dazu gezwungen sind, ihre rechte Hand öfters zu benutzen als RH ihre linke Hand.

Ergebnis	Interstimulus Intervalle	Spulen	Intensität der CP	Flussrichtung	Intensität des TP	Flussrichtung	Referenz
Signifikanter Unterschied mit mehr IHI von der rechten zur linken Hemisphäre bei Rechtshändern. Kein Unterschied bei Linkshändern. Kein Unterschied bezogen auf die signifikante Hemisphäre bei Händigkeit x Interaktion bei Händigkeit	10 ms	Cadwell 45 ms	105% RMT (p erregter Muskel)	na	105% RMT	na	Netz et al. 1995
	2,4,6,8,10,12,14,16,18,20 ms	90 mm achtförmig	120% RMT	AP	120% RMT	AP	De Gennaro et al. 2004
	6-10 ms	70 mm achtförmig	120% RMT	PA	120% RMT	PA	Bäumer et al (2007)

**Tabelle 2**

*Die Tabelle 2 zeigt die untersuchte interhemisphärielle Inhibition (IHI) in Bezug zur Händigkeit. Die entsprechenden Stimulationsparameter sind in der Tabelle angezeigt.*

*RMT = motorische Ruheschwelle*

*AP = anterior-posteriore Richtung des Stromflusses im Gehirn*

*PA = posterior-anteriore Richtung des Stromflusses im Gehirn*

*n.a. = nicht angegeben*

## VI.2 IHI und Fokalität:

Mit leicht überschwelligen Intensitäten konnte die IHI nach Konditionierung des linken M1 nicht jedoch des linken dPM ausgelöst werden.

Ferbert et al. (1992) konnten zeigen, dass die Stimulation von M1 optimal ist um IHI's auszulösen, verglichen zur Stimulation anderer Areale, die jedoch im Unterschied zu dieser Studie weiter lateral oder medial des M1 und nicht anterior lagen.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Mochizuki et al. (2004) zeigte, dass die Schwellen zur Auslösung von IHI niedriger waren, wenn die konditionierenden Pulse über dem dPM, verglichen mit M1 gegeben wurden. In dieser Studie wurden mit Stimulationsintensitäten von 90% der RMT IHI's bei Konditionierung des dPM gefunden, nicht aber bei Konditionierung des M1 Areals.

In der von uns durchgeführten Studie wurde bei Konditionierung des dPM keine signifikanten IHI's gefunden, die CP Intensitäten waren bei 120% der AMT festgesetzt. Bei Berechnung der CP Intensitäten in Relation zur individuellen RMT lagen die mittleren CP Intensitäten bei 93% der RMT in unserer Studie. Folglich können die Differenzen bei den Intensitäten der konditionierenden Impulse nicht dafür verantwortlich sein, dass die Ergebnisse dieser zwei Studien (Unsere verglichen mit der von Mochizuki et al (2004)) so unterschiedlich sind.

Bei beiden Studien unterschied sich hingegen die Richtung des bei der Stimulation ausgelösten Stromflusses für die CP und die TP Spule. Mochizuki et al. (2004) benutzten medial gerichtete Stromflüsse, wohingegen bei unserer Studie TMS Impulse appliziert wurden, die einen nach PA gerichteten Stromfluss im Gehirn erzeugten.

Diese nach anterior gerichteten Stromflüsse im Gehirn wurden bei unserer Studie jeweils für den Teststimulus und den konditionierenden Stimulus erzeugt.

Mochizuki et al. (2004) testeten auch PA gerichtete Stromflüsse im Gehirn für den über dem dPM applizierten CP, fanden aber keine Unterschiede bezüglich des Ausmasses der IHI verglichen zu den medial gerichteten Stromflüssen. Zu beachten ist aber, dass Mochizuki et al. (2004) bei den Teststimuli immer medial gerichtete Stromflüsse benutzten.

Dieses lässt die Folgerung zu, dass die Auslösung von IHI nicht nur ausschlaggebend abhängig ist von den ISI und Stimulationsintensitäten, sondern auch von der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn.

Trotzdem scheint dieses hauptsächlich auf IHI zuzutreffen, die mit niedrigen Intensitäten bei der TMS getestet werden. Bei höheren Stimulationsintensitäten ist die IHI deutlich stabiler (Chen et al. 2003). Die interhemisphärielle Fazilitierung lässt sich demgegenüber vor allem bei niedrigen Intensitäten der konditionierenden Impulse auslösen. Bei der Fazilitierung können schon leichte Änderungen der konditionierenden- oder der Testpulsparameter zur Aufhebung des konditionierenden Effektes führen (Hanajima et al. 2001; Bäumer et al. 2006).

### **VI.3 Lateralisation von SICI und ICF:**

In dieser Studie waren die SICI und ICF nicht lateralisiert. Zusätzlich bestand auch keine Beziehung zur Händigkeit. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Cincinelli et al. (1997), die auch keine Differenzen der intrakortikalen Erregbarkeit zwischen den Hemisphären bei RH finden konnten.

Eine Studie von Civardi et al. (2000) hingegen beschrieb eine Lateralisation bei RH, mit stärkeren ICF und weniger ausgeprägten SICI in der dominanten Hemisphäre.

Da in unserer Studie niedrigere Intensitäten für die konditionierenden Impulse verwendet wurden (ca. 10% der MSO niedriger als in der Studie von Civardi et al. 2000) könnte dieses auch der Grund für das Fehlen hemisphärieller Unterschiede von SICI und ICF sein.

Da Hammond et al. (2004) für die Auslösung von SICI und ICF in der dominanten Hemisphäre bei RH niedrigere Schwellen fanden vermuten wir, dass die hemisphäriellen Unterschiede ausgeprägter sind bei niedrigeren Intensitäten der konditionierenden Impulse. Es bleibt aber unklar, warum dieses in unserer Studie nicht der Fall ist.

### **VI.4 Lateralisation der motorischen Schwellen:**

Die RMT und AMT waren in der von uns durchgeführten Studie in der rechten Hemisphäre, unabhängig von der Händigkeit des Probanden. Dies steht im Einklang mit

den Ergebnissen einer Reihe von früheren Studien (Macdonell et al. 1991; Triggs et al. 1994; Netz et al. 1995; Triggs et al. 1997; Helmich et al. 2005).

In einigen anderen Studien konnte allerdings dieser Befund nicht gezeigt werden (Cicinelli et al. 1997; Civardi et al. 2000). Die Gründe hierfür sind unklar.

In der Studie von Macdonell et al. (1991), in der eine deutliche Lateralisation der motorischen Schwelle bei RH gefunden wurde, war die Asymmetrie (das heißt die Schwellen waren in der rechten Hemisphäre höher) bei den Probanden am größten, die die am geringsten ausgeprägte Lateralisation bei der Händigkeit zeigten. Dieses Ergebnis unterstützt daher nicht die Vorstellung, dass die Händigkeit der wichtigste bestimmende Faktor der motorischen Schwellen ist.

Bei LH sind noch uneinheitlichere Ergebnisse zu finden. In einigen Studien waren die Schwellen bei LH in der dominanten Hemisphäre niedriger (Triggs et al. 1994; De Gennaro et al. 2004).

Triggs et al. (1994) fanden die Asymmetrie, bei der die Schwellen für die nichtdominante Hemisphäre höher waren bei LH weniger ausgeprägt als bei RH.

De Gennaro et al. (2004) fanden eine signifikante hemisphärielle Asymmetrie der RMT bei RH, nicht aber bei LH.

Bei der Mehrheit früherer Studien wurde was die motorischen Schwellen betrifft zumeist nur ein Faktor untersucht, wie zum Beispiel die Händigkeit, oder die Spulendistanz zu dem motorischen Kortex. Allerdings scheinen die besonders bei LH ausgeprägt unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Schwellen, stärker von anderen Faktoren als der Händigkeit, einschließlich der Distanz der Kopfoberfläche zum motorischen Kortex (Kozel et al. 2000; McConnell et al. 2001), dem Alter (Matsunaga et al. 1998) und der Fingerfertigkeit (Triggs et al. 1997) abhängig zu sein.

Die Schwelle, als ein Kennwert der kortikospinalen Erregbarkeit könnte eine Korrelation im funktionellen MRT finden. Unter diesem Gesichtspunkt ist es wichtig festzustellen, dass in verschiedenen MRT Studien, die die Aktivierung des sensorischen Kortex während der Bewegung der Finger in Relation zur Händigkeit untersuchten, eine asymmetrische hemisphärielle Aktivierung für komplexe Fingerbewegungen auftrat, nicht aber für einfache motorische Aufgaben (Kim et al. 1993; Dassonville et al. 1997; Lutz et al. 2005; Klöppel et al. 2006).

Somit scheint die Händigkeit also eine größere Relevanz zu haben, wenn komplexere kortikale Verbindungen während motorischen Leistungen benötigt werden.

Es ist somit möglich, dass sich die Händigkeit nicht in erster Linie in basalen motorischen Eigenschaften des motorischen Systems, wie zum Beispiel bei motorischen Schwellen widerspiegelt.

Zusammengefasst bestand in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen der Händigkeit und der Lateralität der IHI, nicht jedoch der Schwellen und der SICI/ICF.

Somit sind also intrakortikale Parameter, die auf eine Hemisphäre beschränkt sind, nicht abhängig von der Händigkeit, während dies für die IHI als Parameter der interhemisphäriellen Kontrolle offenbar zutrifft.

## **VII Zusammenfassung**

Die IHI hängt von der Händigkeit ab. Inhibitorische Zusflüsse sind von der motorisch dominanten Hemisphäre zur motorisch nicht dominanten Hemisphäre stärker als umgekehrt. Bei Verwendung von PA Stromflüssen im Gehirn ist dieser hemmende Einfluss hauptsächlich durch M1-M1 Verbindungen übermittelt, nicht durch PMd-M1 Verbindungen.

Wir untersuchten in der Studie die Lateralisation von IHI, motorischen Schwellen und SICI und ICF in Relation zu der Händigkeit bei 12 RH und 13 LH. Da eine hitzige Debatte um die beste Lokalisation zur Auslösung von IHI besteht, verglichen wir ebenfalls die IHI ausgelöst durch Konditionierung des dPM gegen IHI ausgelöst im M1 in 10 RH. Die IHI war stärker wenn sie auf Konditionierung der motorisch dominanten Hemisphäre folgte, verglichen zu der motorisch nicht dominanten Hemisphäre bei RH und LH. Motorische Schwellen waren höher wenn sie über der rechten Hemisphäre ausgelöst wurden als wenn sie über der linken Hemisphäre ausgelöst wurden, jeweils bei RH und bei LH. Bei der Auslösung von SICI und ICF zeigten sich hingegen keine Unterschiede zwischen den Hemisphären oder eine Abhängigkeit von der Händigkeit.

## **VIII Anmerkung**

Diese Studie wurde im Februar 2007 unter dem Titel „Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness“ (Bäumer et al. 2007) im Journal Experimental Brain Reserach publiziert (Bäumer T, Dammann E, Bock F, Klöppel S, Siebner H, Münchau A. Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. Exp. Brain Res 2007;180:195-203).

## IX Literaturverzeichnis

- Bäumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, Münchau A (2006) Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol* 572: 857-868
- Bäumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, Münchau A (2003) Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage* 20: 550-560
- Büchel C, Raedler T, Sommer M, Sach M, Weiller C, Koch MA (2004) White Matter Asymmetry in the Human Brain: A Diffusion Tensor MRI Study. *Cereb Cortex*
- Cahn SD, Herzog AG, Pascual-Leone A (2003) Paired-pulse transcranial magnetic stimulation: effects of hemispheric laterality, gender, and handedness in normal controls. *J Clin Neurophysiol* 20: 371-374
- Chen R, Yung D, Li JY (2003) Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89: 1256-1264
- Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM (1997) Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve* 20: 535-542
- Civardi C, Cavalli A, Naldi P, Varrasi C, Cantello R (2000) Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clin Neurophysiol* 111: 624-629
- Curtis H (1940) Intercortical connections of corpus callosum as indicated by evoked potential. *J Neurophysiol* 3:407-413
- Dassonville P, Zhu XH, Uurbil K, Kim SG, Ashe J (1997) Functional activation in motor cortex reflects the direction and the degree of handedness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 14015-14018
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L and Chen R (2002) The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 543:317-326
- De Gennaro L, Cristiani R, Bertini M, Curcio G, Ferrara M, Fratello F, Romei V, Rossini PM (2004) Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. *Clin Neurophysiol* 115: 1305-1312
- Di Lazzaro V, Olivero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonalli P and Rothwell JC (1999) Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124:520-524
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453: 525-546
- Fink GR, Frackowiak RS, Pietrzyk U, Passingham RE (1997) Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J Neurophysiol* 77: 2164-2174
- Fuhr P, Agostino R, Hallett M (1991) Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiol* 81:257-262
- Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B and Hallett M (1998) Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 510:249-259

- Gould HJ, Cusick CG, Pons TP, Kaas JH (1986) The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *J Comp Neurol* 247:297-325
- Hammond G, Faulkner D, Byrnes M, Mastaglia F, Thickbroom G (2004) Transcranial magnetic stimulation reveals asymmetrical efficacy of intracortical circuits in primary motor cortex. *Exp Brain Res* 155: 19-23
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shiio Y, Uesugi H, Kanazawa I (2001) Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 531: 849-859
- Helmich RC, Bäumer T, Siebner HR, Bloem BR, Münchau A (2005) Hemispheric asymmetry and somatotopy of afferent inhibition in healthy humans. *Exp Brain Res* 167: 211-219
- Ilic TV, Jung P, Ziemann U (2004) Subtle hemispheric asymmetry of motor cortical inhibitory tone. *Clin Neurophysiol* 115: 330-340
- Jenny AB (1979) Commisural projections of the cortical hand motor area in monkeys. *J Comp Neurol* 188:137-145
- Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K, Georgopoulos AP (1993) Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261: 615-617
- Klöppel S, van Eimeren T, Glauche V, Vongerichten A, Münchau A, Frackowiak RS, Büchel C, Weiller C, Siebner HR (2006) The effect of handedness on cortical motor activation during simple bilateral movements. *Neuroimage*
- Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch SC, George MS (2000) How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12: 376-384
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471: 501-519
- Lutz K, Koenke S, Wustenberg T, Jancke L (2005) Asymmetry of cortical activation during maximum and convenient tapping speed. *Neurosci Lett* 373: 61-66
- Macdonell RA, Shapiro BE, Chiappa KH, Helmers SL, Cros D, Day BJ, Shahani BT (1991) Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation. *Neurology* 41: 1441-1444
- Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S, Murai Y (1998) Age-dependent changes in physiological threshold asymmetries for the motor evoked potential and silent period following transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 502-507
- McConnell KA, Nahas Z, Shastri A, Lorberbaum JP, Kozel FA, Bohning DE, George MS (2001) The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol Psychiatry* 49: 454-459
- Meyer BU, Roericht S, Gräfin von Einsiedel H, Kruggel F and Weindl A (1995) Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 118:429-440
- Meyer BU, Kuehn A and Roericht S (1996) Influence of the direction of induced currents on callosally and corticospinally mediated responses following magnetic motor cortex stimulation in man. *J Physiol* 497:34-35

- Meyer BU, Roericht S, Woiciechowsky C (1998) Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 43:360-369
- Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC (2004) Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol* 561: 331-338
- Münchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC (2002) Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 22: 554-561.
- Netz J, Ziemann U, Homberg V (1995) Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 104: 527-533
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113
- Pujol J, Lopez-Sala A, Deus J, Cardoner N, Sebastian-Galles N, Conesa G, Capdevila A (2002) The lateral asymmetry of the human brain studied by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 17: 670-679
- Rothwell JC (1997) Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neuroscience Methods* 74:113-122
- Rouiller EM, Babalian A, Kazennikow O, Moret V, Yu XH, Wiesendanger M (1994) Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res* 102:227-243
- Triggs WJ, Calvanio R, Levine M (1997) Transcranial magnetic stimulation reveals a hemispheric asymmetry correlate of intermanual differences in motor performance. *Neuropsychologia* 35: 1355-1363
- Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH (1994) Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 636: 270-276
- Triggs WJ, Subramaniam B, Rossi F (1999) Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. *Brain Res* 835: 324-329
- Volkman J, Schnitzler A, Witte OW, Freund H (1998) Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. *J Neurophysiol* 79: 2149-2154.
- Yahagi S, Kasai T (1999) Motor evoked potentials induced by motor imagery reveal a functional asymmetry of cortical motor control in. *Neurosci Lett* 276: 185-188

UNIVERSITÄT HAMBURG

**X Anhang**

**X.1 Aufklärungs- und Informationsbogen zur Untersuchung mit TMS**

UNIVERSITÄT HAMBURG

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg

UNIVERSITÄTS-KRANKENHAUS  
EPPENDORF

Neurologische Klinik  
Direktor: Prof. Dr. C. Weiller

**Dr. med. A. Münchau**

Tel.: +49-(0)40-42803-5624  
Fax.: +49-(0)40-42803-5086  
Email: Muenchau@uke.uni-

**Erklärung  
der Versuchsperson nach dem Aufklärungsgespräch**

**Einverständniserklärung**

Herr/Frau.....

ist vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt:

Ich konnte in dem Gespräch alle mich interessierenden Fragen stellen und hatte Gelegenheit, das Merkblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen.

Ein Exemplar dieses Merkblattes ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß ferner, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und zur Auswertung nur ohne Namen (anonymisiert) zusammengeführt werden.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, daß ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

Datum:

Unterschrift des Arztes

Unterschrift der Versuchsperson

### **Merkblatt und Probandeninformation (TMS)**

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

die Neurologische Universitätsklinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf will im Rahmen eines Forschungsvorhabens das Zusammenspiel verschiedener Gehirnregionen nach einem (schwachen) elektrischen Reiz am Finger oder eine schwachen Magnetimpuls am Kopf untersuchen. Hier soll geklärt werden, inwieweit transkranielle Magnetstimulation (TMS) die Erregbarkeit dieser Gehirnabschnitte beeinflusst.

Bei der TMS wird mittels einer Spule, die vom untersuchenden Arzt über den Kopf der Probanden gehalten wird, ein starkes, allerdings nur sehr kurz andauerndes Magnetfeld erzeugt. Dieses Magnetfeld bewirkt vorübergehend einen Stromfluss in dem unter der Spule liegenden Hirngebiet. Durch diesen Stromfluss kommt es zu einer messbaren Änderung der Erregbarkeit des stimulierten Gehirnareals, die wiederum Aufschluss über dessen Funktion gibt.

Während repetitiver TMS war es in der Vergangenheit in Einzelfällen zu einem epileptischen Anfall gekommen. Daraufhin setzte eine Kommission des amerikanischen *National Institute of Health* Grenzwerte fest, bei deren Einhaltung die rTMS nicht zur Auslösung von epileptischen Anfällen führt. Diese Richtlinien werden in unserer Studie strikt eingehalten obwohl diese Form der Stimulation in dieser Studie nicht zum Einsatz kommt..

Trotzdem möchten wir aus Sicherheitsgründen abklären, ob bestimmte Kriterien auf Sie zutreffen, auf die wir ggfs. Rücksicht nehmen müssen. Bitte nehmen Sie sich also kurz Zeit, den Ihnen ausgehändigten Fragebogen zur Sicherheit von TMS auszufüllen.

Die Studienteilnahme ist freiwillig und alle Versuche können von Ihnen jederzeit abgebrochen werden. Die Studie beinhaltet keine invasiven Untersuchungen. Als Nebenwirkung der TMS kann eine vorübergehende leichte Reizung an der Kopfhaut auftreten, die jedoch unbedenklich ist.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in kodierter Form weitergegeben. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

**Probanden-Fragebogen  
Zur Sicherheit transkranieller Magnetstimulation**

**Bitte lesen die folgenden Fragen sorgfältig durch und beantworten Sie diese wahrheitsgemäß (Zutreffendes ankreuzen):**

- Sind Sie aktuell an Epilepsie erkrankt?  ja  nein
- Hatten Sie schon einmal einen epileptischen Anfall?  ja  nein
- Haben Sie in der Vergangenheit einen Schlaganfall erlitten?  ja  nein
- Haben Sie Metallteile im oder am Kopf (wie z.B. chirurgische Clips, Schrauben, Metallplatten oder -splitter)?  ja  nein

Folgendes: \_\_\_\_\_

- Tragen Sie implantierte Geräte wie Herzschrittmacher, medizinische Pumpen, Drähte im Körper?  ja  nein

Folgendes: \_\_\_\_\_

- Haben Sie in der Vergangenheit Hirnverletzungen erlitten, oder wurden bei Ihnen Operationen am Gehirn durchgeführt?  ja  nein
- Haben Sie je eine Hirninfektion erlitten?  ja  nein
- Für Frauen: Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?  ja  nein
- Wurde bei Ihnen schon einmal TMS angewendet?  ja  nein
  - Wenn ja, traten dabei irgendwelche Nebenwirkungen auf?  ja  nein

Folgende: \_\_\_\_\_

- Nehmen Sie dauerhaft Medikament ein?  ja  nein
  - Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

- Ist ein Mitglied ihrer Familie an Epilepsie erkrankt?  ja  nein
- Neigen Sie zu Kopfschmerz?  ja  nein

**X.2 Edinburgh-Händigkeitsskala**

## Edinburgh Händigkeitsskala

**Name:**

**Vorname:**

**Geburtsdatum:**

**Geschlecht:**

Bitte geben Sie an, ob Sie die folgenden Aktivitäten bevorzugt mit der linken oder rechten Hand ausführen, indem Sie ein + in das entsprechende Feld eintragen. Wenn Ihre Händigkeit so stark ausgeprägt ist, dass Sie nur in Ausnahmefällen versuchen würden, die andere Hand zu benutzen, dann tragen Sie bitte ++ in das entsprechende Feld ein. Falls Sie beide Hände gleich benutzen, tragen Sie bitte + in beiden Feldern ein.

An manchen Aktivitäten sind beide Hände beteiligt, wobei in der Klammer genauer beschrieben wird, auf welche Hand sich die Präferenz bezieht.

Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten und lassen Sie nur Fragen frei, wenn Sie keinerlei Erfahrung mit diesen Aktivitäten haben

	<b>Links</b>	<b>Rechts</b>
1. Schreiben		
2. Zeichnen		
3. Werfen		
4. Mit einer Schere schneiden		
5. Zahnbürste		
6. Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)		
7. Mit einem Löffel essen		
8. Mit einem Besen fegen (obere Hand)		
9. Ein Streichholz anzünden (Streichholz)		
10. Eine Schachtel öffnen (Deckel)		
11. Mit welchem Fuß kicken Sie einen Ball		
12. Welches Auge benützen Sie, wenn Sie nur mit einem Auge schauen		

### **X.3 Danksagung**

Zuerst möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Alexander Münchau bedanken, durch den meine Promotion in der Neurophysiologie der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erst ermöglicht wurde. Ich möchte ihm für die unkomplizierte und nette Zusammenarbeit, sowie für die Unterstützung bei der schriftlichen Ausarbeitung der Promotion danken.

Ein besonderer Dank geht auch an meinen Betreuer Dr. med. Tobias Bäumer, der sich sehr viel Zeit für mich genommen hat; während der Einführung in die Arbeitstechniken im TMS-Labor, als Ansprechpartner und Mutmacher während der zum Teil langen Untersuchungen da war, als Fachmann in Sachen Computer und Technik, als Gesprächspartner zwischen den Untersuchungen und vor allem als Spezialist bei der statistischen Auswertung. Er war jederzeit ansprechbar, erreichbar sowie stets guter Laune, was den Ablauf der Messungen und die folgende Auswertung ausgesprochen angenehm machte.

Natürlich danke ich auch allen ProbandInnen, ohne die die Durchführung dieses Experiments nicht möglich gewesen wäre und die mit viel Ausdauer, Geduld an meinen Messungen teilgenommen haben!

Des weiteren möchte ich mich bei Alexander Pieplow bedanken, der mir tatkräftig bei der Ausarbeitung der Promotion durch seine Computerkenntnisse geholfen hat.

Ein Dank geht auch an meine Eltern und meine Schwester, die durch ihr Interesse für Motivationschübe gesorgt haben..

### **a. 5 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere, 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 nach Ausgabe (Aulage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

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