

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des  
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

**Topographische Zuordnung transkallosaler fazitätierender Interaktionen im  
motorischen System beim Menschen mittels transkranieller Magnetstimulation**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt

von  
Franka Malena Britta Bock  
aus Frankfurt am Main  
Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich der Medizin

der Universität Hamburg am: 14.02.2008

Veröffentlicht mit der Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

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

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

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Ch. Gerloff

## Inhaltsverzeichnis

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| <b>I</b>    | <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>II</b>   | <b>Einleitung</b> .....  | <b>2</b>  |
| II.1        | Allgemeines über TMS .....   | 2         |
| II.2        | Corpus callosum.....   | 3         |
| II.3        | Fragestellung der Doktorarbeit.....  | 8         |
| <b>III</b>  | <b>Material und Methoden</b> .....   | <b>9</b>  |
| III.1       | Studiendesign .....  | 9         |
| III.2       | Probanden.....   | 9         |
| III.3       | Aufzeichnungssystem.....   | 10        |
| III.4       | TMS-Messung.....   | 10        |
| <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>17</b> |
| V.1         | Schwellen und Intensitäten.....  | 17        |
| V.2         | Vergleich der unkonditionierten TP-MEP-Amplituden und der MEP-Latenzen.....                                      | 17        |
| V.3         | Stimulationsbedingung, welche IHF auslöst.....   | 20        |
| V.4         | Effekt der durch den TP induzierten Stromflussrichtung auf IHF .....   | 24        |
| V.5         | Auswirkungen der Konditionierung von M1 und dPM auf IHF .....  | 25        |
| V.6         | Auswirkungen der Voraktivierung.....   | 28        |
| <b>VI</b>   | <b>Diskussion</b> .....  | <b>29</b> |
| VI.1        | Interhemisphärielle Inhibition könnte IHF verdecken .....  | 29        |
| VI.2        | Intensität des konditionierenden Stimulus .....  | 31        |
| VI.3        | Latenz der interhemisphäriellen Fazilitierung.....   | 32        |
| VI.4        | Sensitivität der interhemisphäriellen Fazilitierung in Bezug auf die<br>Stromflussrichtungen der TMS-Pulse ..... | 33        |
| VI.5        | Ort der Stimulation und interhemisphärieller Transfer .....  | 35        |
| <b>VII</b>  | <b>Schlussfolgerung</b> .....  | <b>36</b> |
| <b>VIII</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....   | <b>36</b> |
| <b>IX</b>   | <b>Anmerkung</b> .....   | <b>37</b> |

---

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>X</b>  | <b>Literaturverzeichnis .....</b>                                 | <b>38</b> |
| <b>XI</b> | <b>Anhang.....</b>  | <b>42</b> |
| XI.1      | Aufklärungs- und Informationsbogen zur Untersuchung mit TMS ..... | 42        |
| XI.2      | Edinburgh-Händigkeitsskala .....                                  | 45        |
| XI.3      | Danksagung.....   | 46        |
| XI.4      | Lebenslauf .....  | 47        |
| XI.5      | Erklärung.....  | 49        |

## I Abkürzungsverzeichnis

|          |   |
|----------|---|
| AMS      | aktive motorische Schwelle                  |
| ANOVA    | Analysis of Variance                        |
| AP       | anterior-posterior                          |
| dPM      | dorsaler Prämotorkortex                     |
| D-Wellen | direkte Wellen                              |
| EMG      | Elektromyogramm                             |
| IDM I    | Musculus interosseus dorsalis manus I       |
| IHF      | interhemisphärielle Fazilitierung           |
| IHI      | interhemisphärielle Inhibition              |
| ISI      | Interstimulusintervall                      |
| ISP      | ipsilaterale silent period                  |
| I-Wellen | indirekte Wellen                            |
| KP       | konditionierender Puls                      |
| LAT      | Latenz                                      |
| M1       | primär motorischer Kortex                   |
| MEP      | motorisch evoziertes Potenzial              |
| MSL      | maximale Stimulatorleistung                 |
| PA       | posterior-anterior                          |
| PET      | Positronenemissionstomographie              |
| PSP      | postexzitatorische silent period            |
| RMS      | motorische Ruheschwelle                     |
| Stabw    | Standardabweichung                          |
| SEM      | Standarderror of the mean                   |
| rTMS     | repetitive transkranielle Magnetstimulation |
| TMS      | Transkranielle Magnetstimulation            |
| TP       | Testpuls                                    |

## II Einleitung

### II.1 Allgemeines über TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nichtinvasive neurophysiologische Methode, mit der elektrisch leitende Strukturen durch ein ultrakurzes zeitlich veränderliches Magnetfeld mit einer Dauer von 100-200 $\mu$ s nach dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion in ihrer elektrischen Aktivität beeinflusst werden können. Ab einer bestimmten Magnetfeldstärke von bis zu bis zu 3 Tesla wird ein ausreichend großes ultrakurzes elektrisches Feld erzeugt, das zu einer Depolarisation von entsprechenden Zellverbänden führt.

Das Magnetfeld entsteht dabei um eine Spule, die an einen Kondensator angeschlossen ist. Verwendet werden so genannte Rundspulen und Achterspulen. Letztere bestehen aus zwei Rundspulen, die sich jeweils am Rand berühren oder überlagern. Dadurch wird das Magnetfeld beider Teilspulen in diesem Bereich überlagert und somit verstärkt. Die Spule wird tangential zu den zu untersuchenden elektrisch leitenden Strukturen angelegt (Gehirn, Rückenmark, periphere Nerven) und erzeugt parallel zur Spulenebene im Gewebe einen Stromfluss, welcher der Flussrichtung in der Spule entgegengesetzt ist.

Daher werden bei der magnetischen Stimulation des motorischen Kortex die senkrecht zur Oberfläche angeordneten Pyramidenbahnzellen nicht direkt sondern indirekt über Interneurone erregt, da die Axone dieser Interneurone überwiegend parallel zur Kortexoberfläche liegen. Dabei werden typischerweise deszendierende Erregungswellen ausgelöst, die durch Summation zu einer überschwelligeren Erregung der spinalen Motorneurone führen können. Da durch die TMS Pyramidenbahnzellen überwiegend *indirekt* über Interneurone erregt werden, bezeichnet man die durch TMS ausgelösten Erregungswellen auch als „indirekte“ Wellen (I-Wellen). Bei einer elektrischen Stimulation werden die Pyramidenbahnzellen überwiegend direkt aktiviert. Auch hierdurch wird eine absteigende Erregungswelle ausgelöst. Da diese *direkte* Erregung von kortikobulbären und -spinalen Bahnen im Kortex (und tiefer im Marklager) ausgelöst wird, nennt man sie „direkte“ Wellen (D-Wellen).

Die magnetische und elektrische Stimulation des motorischen Kortex führt über absteigende Erregungswellen zu einer Aktivierung von alpha-Motorneuronen im Rückenmark und

schließlich zu einer Muskelaktivierung, die sich in Form von motorisch evozierten Potenzialen (MEP) mit Elektroden über den entsprechenden Muskel ableiten lassen.

Die MEP-Latenz ist nach TMS um ca. 2-4 ms länger als nach transkranieller Elektrostimulation, da die Pyramidenbahnzellen bei der magnetischen Stimulation nicht direkt aktiviert werden, sondern indirekt über Interneurone (s.o.), d.h. es erfolgen mehrere synaptische Übertragungen.

Durch die TMS können in Abhängigkeit von den Stimulationsparametern sowohl hemmende als auch erregende kortikale Interneurone aktiviert werden, die auf Pyramidenbahnzellen projizieren. So ist es möglich, die Aktivität bzw. den Funktionszustand inhibitorischer und fazilitierender Regelkreise im motorischen System Gesunder und von Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zu messen. Hierdurch ergeben sich in verschiedenen Feldern der Neurowissenschaften neue Einblicke in diese neurofunktionellen und -anatomischen Systeme.

## **II.2 Corpus callosum**

Die funktionelle Bedeutung des Corpus callosum blieb lange Zeit unbekannt, obwohl es bei Säugetieren die größte zerebrale Struktur ist, die beide Hemisphären miteinander verbindet. Zwischen 1930 und 1960 wurden in einer Reihe von Tierstudien interhemisphärielle Verbindungen untersucht. 1940 beschrieben Curtis und Bard (Curtis 1940) mit Hilfe der oszillographischen Methode in Katzen und Affen elektrische Antworten von neokortikalen Arealen in Form von postsynaptischen Reaktionen in Neuronen. Dazu applizierten sie unilateral, d.h. einseitig, einzelne elektrische Reize auf der freigelegten Kortexoberfläche, welche zu einer Erregung von afferenten Nervenendigungen führten. Diese führte in der kontralateralen Hemisphäre zu einer mittels Oszilloskop registrierbaren Potenzialänderung in dem von den Nervenfasern angesteuerten Bereich, entsprechend der topographischen Verteilung der kommissuralen Projektionen im Kortex. Kommissurenfasern sind interhemisphärielle Fasern, die Areale beider Hemisphären, zum Beispiel die Areale des ipsi- und kontralateralen somatosensiblen Kortex, miteinander verbinden. Sie verlaufen zum größten Teil im Corpus callosum und zu einem kleineren Teil in der Commissura anterior. Dabei besteht eine ausgeprägte Heterogenität bezüglich der Dichte der kommissuralen Verbindungen. Bestimmte Areale einer Hemisphäre senden zahlreiche Kommissurenfasern zur kontralateralen Hemisphäre, wie zum Beispiel sensomotorische Areale, die stammbaue Körperareale repräsentieren, während andere Areale, wie zum Beispiel sensomotorische, die

distale Körperregionen repräsentieren, über weniger kommissurale Verbindungen verfügen. Curtis und Bard (1940) konnten durch ihre Tierstudien das in anatomischen Studien gefundene Prinzip der homotopischen Projektionen bestätigen, das 18 Jahre später von Bremer (1958) als ein allgemeines Prinzip beschrieben worden ist, nachdem er interhemisphärielle Fazilitierung (IHF) bei Katzen zwischen homologen visuellen, akustischen und motorischen Arealen gefunden hatte: Impulse, die über einem umschriebenen Kortexareal appliziert werden, führen zu einer messbaren Erregung des korrespondierenden Areals im kontralateralen Kortex und modifizieren die Aktivität der Zellen in diesem Areal (Bremer 1958).

Da die von Bremer (1958) gefundenen fazilitierenden Effekte nach vollständiger Durchtrennung des Corpus callosum verschwanden, konnte er beweisen, dass sie über kallosale Verbindungen zustande gekommen sein müssen.

Basierend auf Bremers Theorie der homotopischen Projektionen, untersuchten Asanuma und Okuda (Asanuma and Okuda 1962) in Katzen durch intrakortikale elektrische Stimulation die transkallosale Fazilitierung auf ein kontralaterales primär motorisches Areal. Das Areal, das nach elektrischer Stimulation zu einer Erregung des korrespondierenden Areals auf der kontralateralen Seite führte (sog. erregendes Areal), war sehr klein und eng umschrieben. Wurde mithilfe einer zweiten Elektrode ein von diesem erregenden Areal 2 mm entferntes Kortexareal stimuliert, so führte diese zeitlich vorausgehende erste Konditionierung zu einer Hemmung der Erregung, die zuvor bei alleiniger Gabe des kontralateralen Testpulses (TP) beobachtet wurde. Je weiter entfernt der erste konditionierende Stimulus vom erregenden Areal appliziert wurde, desto schwächer fiel die Inhibition aus, je näher er appliziert wurde, desto stärker war sie. Auch die Intensität des konditionierenden Pulses (KP) beeinflusste das Ausmaß der Inhibition. Je höher die Intensität, desto stärker fiel die Inhibition aus. Asanuma und Okuda (1962) schlossen daraus, dass das kleine erregende Areal von einem ausgedehnteren inhibitorischen Areal umgeben ist und dass eine Stimulation dieses hemmenden Areals zu einem Aufheben der fazilitierenden Einflüsse durch das erregende Areal führt. Daraus ergibt sich das Vorhandensein von zwei Arten kallosaler Neuronen, inhibitorischer und fazilitierender. Erregende Effekte scheinen eher fokal begrenzt zu sein, während hemmende Einflüsse in einem weit ausgedehnteren Bereich zu beobachten sind.

Beim Menschen wurden mittels TMS vorrangig inhibitorische Effekte der interhemisphäriellen Interaktionen zwischen motorischen Arealen beschrieben.



So beobachtete man beim gesunden Menschen nach TMS des primären motorischen Kortex (M1) im vorinnervierten bzw. mit hoher Reizstärke untersuchten Muskel im Anschluss an das primäre, frühe Muskelantwortpotenzial eine abrupte Stille der Elektromyographie(EMG)-Aktivität mit einer Dauer von etwa 70 bis 80 ms; diese stille Phase wird als „postexzitatorische Silent Period" (PSP) bezeichnet. Im Anschluss an die PSP setzte dann die EMG-Aktivität mit einem zweiten, späten Potenzial erneut ein. Insbesondere zu Beginn der PSP war die Erregbarkeit der spinalen alpha-Motoneurone herabgesetzt, erwies sich jedoch an ihrem Ende wieder als normal. Die Erhöhung der TMS-Pulsintensität führte zu einer Verlängerung der Dauer der PSP von 50 ms bis auf 185 ms, während die Erhöhung der tonischen Vorinnervation des Zielmuskels durch vermehrte willkürliche Muskelkraftentwicklung sich in einer Verkürzung der PSP auswirkte (Wilson et al. 1993). Die lange Dauer der PSP macht es sehr unwahrscheinlich, dass vor allem die späte Phase der PSP, d.h. nach 50 ms, durch die Refraktärphase kortikaler und spinaler Motoneurone erklärt werden kann. Sie muss vielmehr aus kortikalen inhibitorischen Mechanismen resultieren (Inghilleri et al. 1993; Wilson et al. 1993). Als weiteren Hinweis für zentrale inhibitorische Einflüsse als Genese der PSP können im Vergleich deutliche Unterschiede zwischen peripherer und zentraler Stimulation gesehen werden. Hierzu wurden motorische Reaktionszeitexperimente durchgeführt, die einen Unterschied bezüglich der PSP nach peripherer bzw. zentraler Stimulation zeigten. Ein vor Beginn einer willkürlichen Bewegung während einer Reaktionszeit gesetzter transkortikaler Stimulus verzögerte den Beginn der Bewegungsausführung. Das mit der Bewegung korrelierte EMG trat erst nach Beendigung der durch den zentralen Stimulus ausgelösten PSP auf. Im Gegensatz dazu wurde die durch eine periphere Nervenstimulation ausgelöste PSP durch die Willkürbewegung unterbrochen (Wilson et al. 1993).

Meyer et al. (1995) untersuchten in einer Studie mit Gesunden und Patienten mit fehlendem oder abnormalem Corpus callosum den Einfluss von ipsilateraler TMS auf die willkürliche tonische EMG Aktivität der kleinen Handmuskeln. Sie beobachteten, dass ein TMS-Puls über dem Motorkortex bei Gesunden zu einer Unterdrückung der willkürlichen tonischen EMG Aktivität der Handmuskeln ipsilateral zur stimulierten Hirnhälfte führte (sog. ipsilaterale silent period, ISP), während bei den Patienten ohne Corpus Callosum oder Läsionen im Corpus callosum keine oder eine zeitlich verzögerte Unterdrückung beobachtet werden konnte. Sie schlossen daraus, dass die ISP durch transkallosale Inhibition des zur stimulierten Hemisphäre kontralateralen Motorkortex zu Stande kommt und dass diese Inhibition des kontralateralen Motorkortex über Fasern vermittelt wird, die durch die vordere Hälfte des

Truncus des Corpus callosum ziehen, da die ISP bei allen Probanden mit intakter vorderer Hälfte des Truncus des Corpus callosum nachgewiesen werden konnte. Dagegen konnte bei den Probanden mit fehlender oder abnormaler vorderer Hälfte des Truncus des Corpus callosum keine oder zumindest ein verzögerter Beginn ISP beobachtet werden (Meyer et al. 1995). Da die kortikalen Schwellen für die kontralateralen motorischen Antworten der Handmuskeln bei den Patienten höher waren als bei den Gesunden, vermuteten sie, dass bei Gesunden neben inhibitorischen auch fazitätierende transkallosale Interaktionen zwischen den beiden Motorkortices auftreten, die bei einer Schädigung interhemisphärieller Bahnen nicht mehr zum Tragen kommen (Meyer et al. 1995).

Ferbert et al. (1992) untersuchten interhemisphärielle Interaktionen in einem Doppelpuls-Protokoll. Die motorisch überschwellige Konditionierung des M1 einer Hemisphäre mit einem TMS-Puls führte zu einer Inhibition der TP-Antwort der anderen Hemisphäre, wenn das Interstimulusintervall (ISI) zwischen KP und TP größer war als 5-6 ms.

Di Lazzaro et al. (1999a), Netz et al. (1995) und Daskalakis et al. (2002) konnten diese interhemisphärielle Inhibition (IHI) zwischen den motorischen Kortices in den von ihnen durchgeführten TMS-Doppelpulsstudien ebenfalls nachweisen. In einer Arbeit von Chen et al. (2003), welche die „Organisation ipsilateraler exzitatorischer und inhibitorischer Bahnen im menschlichen Motorkortex“ zum Thema hatte, konnte die in vorangegangenen Studien gefundene Inhibition von Test-MEP in den ISI von 8-50 ms reproduziert und darüber hinaus gezeigt werden, dass die Effekte der Konditionierung nicht von der Flussrichtung des resultierenden Stroms durch den KP abhängig sind. Hingegen zeigte sich für die Auslösung einer ISP eine Abhängigkeit von der Stromflussrichtung. Daher folgerten die Autoren, dass es sich um unterschiedlich vermittelte Phänomene handeln müsse (Chen et al. 2003).

Bereits Ferbert et al. (1992) zeigten, dass die IHI im Doppelpulsparadigma auf kortikaler Ebene vermittelt wird, da EMG-Antworten, die durch eine transkranielle elektrische Stimulation hervorgerufen wurden, durch einen magnetischen KP über der kontralateralen Hemisphäre nicht signifikant gehemmt werden konnten. Weiterhin bewirkte die magnetische Stimulation des Motorkortex keine Veränderung der ipsilateralen spinalen Erregbarkeit, die in Form des H-Reflexes in ipsilateralen Unterarmflexoren gemessen wurde (Ferbert et al. 1992).

Di Lazzaro et al. (1999b) lieferten einen weiteren Beleg für den kortikalen Ursprung der oben dargelegten Phänomene. Sie konnten über zervikale epidurale Elektroden die durch einen magnetischen TP hervorgerufenen absteigenden Erregungswellen direkt vom Rückenmark

ableiten und aufzeichnen. Nach einem alleinigen magnetischen TP lassen sich drei kortikal vermittelte Wellen ableiten, so genannte I-Wellen. Da ein 6-30 ms vorausgehender KP auf der kontralateralen Hemisphäre sowohl die EMG-Antwort als Ganzes supprimierte als auch die Amplituden der einzelnen I-Wellen, ist diese Suppression am ehesten kortikal vermittelt (Di Lazzaro et al. 1999b).

De Gennaro et al. (2003) untersuchten in einer Doppelpulsstudie die Variabilität der kortikalen Erregbarkeit, in dem sie unter- und überschwellige KP applizierten. So konnte ein überschwelliger KP von 120% der Ruheschwelle (RMS) die EMG-Antworten reduzieren, während ein unterschwelliger KP von 80% der RMS zu keiner signifikanten Reduktion der EMG-Antwort führte (De Gennaro et al. 2003).

Alle der bisher genannten Studien zeigen, dass mit einem überschwelligen KP eine robuste IHI auszulösen ist, nicht jedoch eine IHF.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Asanuma und Okuda (1962) konnten Hanajima et al. (2001a) IHF nur unter ganz bestimmten Stimulationsbedingungen induzieren. Sie untersuchten IHF zwischen beiden M1 mit einer gering überschwelligen TMS-Intensität für den KP bei einem voraktivierten Zielmuskel, der durch einen anterior-posterior (AP) gerichteten TMS-Puls über der TP-Hemisphäre erregt wurde. Bereits geringe Änderungen der Stimulationsparameter zeigten keine effektive IHF mehr (Hanajima et al. 2001a). Ferbert et al. (1992) beschrieben bereits bei manchen Probanden IHF bei kurzen ISI, betonten jedoch, dass dieses Phänomen sehr variabel gewesen sei und weder innerhalb noch zwischen den Probanden konstant und reproduzierbar aufgetreten sei. Dagegen berichten alleinig Salerno und Georgesco (1996) über IHF bei all ihren Probanden. Nach Konditionierung des M1 mit einer Intensität, die der RMS entsprach, einem TP über dem kontralateralen M1 und bei entspanntem Zielmuskel beobachteten sie bei kurzen ISI (von 1-5 ms) eine Zunahme der EMG-Antwort des Zielmuskels. Bei voraktiviertem Zielmuskel ließ sich eine IHF dagegen nicht mehr nachweisen, die EMG-Antwort entsprach der der unkonditionierten EMG-Antwort. Da die EMG-Antwort nach einem elektrischen TP über M1 nicht durch einen magnetischen KP über dem kontralateralen M1 modifiziert werden konnte, schlossen sie daraus, dass auch IHF auf kortikaler Ebene stattfinden muss (Salerno and Georgesco 1996).

Bei den meisten Studien am Menschen wurde der KP über dem Handareal des M1 appliziert. Anatomische Daten von Affen zeigen jedoch neben den direkten Verbindungen zwischen M1 und M1 (Curtis 1940; Jenny 1979; Killackey et al. 1983; Gould et al. 1986) und den

Verbindungen zwischen dem dorsalen Prämotorkortex (dPM) und dem homologen kontralateralen Areal (Marconi et al. 2003) auch direkte Verbindungen zwischen dem dPM und dem kontralateralen M1 (Marconi et al. 2003). Daraus ergibt sich die Überlegung, ob interhemisphärielle Phänomene (IHI und IHF) ebenfalls nachzuweisen sind und eventuell robuster sind, wenn beim Menschen anstelle des M1 der dPM konditioniert wird. Dieser Frage widmeten sich kürzlich Mochizuki et al. (2004). Sie berichteten, verglichen mit M1, über niedrigere Schwellen für die Induktion von IHI, wenn der KP über dem dPM appliziert wurde. Dagegen konnten Hanajima et al. (2001a) IHF nicht reproduzieren, wenn der KP 2 cm vor M1 appliziert wurde (entspricht in etwa der Konditionierung des dPM), obwohl sie die gleichen Stimulationsbedingungen angewendet hatten, die über M1 IHF induzieren konnten.

In Positronenemissionstomographie(PET)-Untersuchungen und Reaktionszeitstudien mit TMS-Pulsen über dem dPM konnte beim Menschen die Beteiligung des dPM an der Koordination von bimanuellen Fingerbewegungen nachgewiesen werden (Sadato et al. 1997; Schluter et al. 1998). Aufgrund dieser Ergebnisse und der oben genannten anatomischen Daten aus Tierstudien liegt die Vermutung nahe, dass fazitätierende Verbindungen zwischen dem dPM und dem kontralateralen M1 auch im menschlichen Gehirn existieren.

Etliche Studien konnten inhibitorische und fazitätierende Interaktionen zwischen ipsilateralem dPM und M1 mit Einzelpuls-TMS (Civardi et al. 2001) oder repetitiver TMS (rTMS) mit Konditionierung des dPM (Gerschlager et al. 2001; Münchau et al. 2002; Bäumer et al. 2003; Rizzo et al. 2004) nachweisen. Diese Untersuchungen zeigen, dass die durch die Konditionierung des dPM hervorgerufenen Effekte entscheidend von der Intensität der TMS-Pulse abhängen, wobei die Effekte bei niedrigen Intensitäten spezifischer sind.

### **II.3 Fragestellung der Doktorarbeit**

Das Ziel dieser Studie war, basierend auf den oben aufgeführten Erkenntnissen, den Nachweis von stabiler IHF zwischen M1 und kontralateralem M1 als auch zwischen dPM und kontralateralem M1 zu führen.

Unsere Hypothesen lauten:

1. Mit der TMS lassen sich durch die Kombination eines unterschweligen KP über M1 mit einem TP über dem kontralateralen M1 transkallosale fazitätierende Effekte (sog. IHF) bei bestimmten ISI darstellen.

2. Es existieren fazitätierende transkallosale Interaktionen, die in Abhängigkeit von der Stromflussrichtung spezifisch für bestimmte Interneuronenpopulationen sind.
3. IHF ist ein lokalisationspezifisches Phänomen, das auch nach Konditionierung des dPM auftritt.

### **III Material und Methoden**

#### **III.1 Studiendesign**

Mit dieser Studie verfolgten wir drei Ziele:

1. Den Nachweis von fokaler IHF nach kurzer Latenz (3-8 ms und 10 ms) innerhalb des rechten M1 nach Konditionierung des linken M1 mit niedriger Intensität, d.h. mit unterschwelligen Intensitäten.
2. Die Überprüfung, ob diese IHF abhängig ist von der Intensität des KP und/oder der Stromflussrichtung, die der TP in der TP-Hemisphäre induziert.
3. Die Unterscheidung zwischen fazitätierenden Effekten nach Konditionierung des linken M1 und nach Konditionierung des linken dPM.

Der KP wurde stets über der linken Hemisphäre von Rechtshändern appliziert, da es Hinweise darauf gibt, dass interhemisphärielle Interaktionen, vor allem in Bezug auf inhibitorische Phänomene, homogener und ausgeprägter sind, wenn bei Rechtshändern die linke Hemisphäre konditioniert wird (Kobayashi et al. 2003).

Die Stimulationsbedingungen, die bei entspanntem Zielmuskel effektive IHF hervorbrachten, wurden in einem Kontrollexperiment wiederholt getestet, jedoch bei tonischer Voraktivierung des Zielmuskels.

#### **III.2 Probanden**

Alle Probanden waren Rechtshänder gemäß des Edinburgh Händigkeitstest (EDI > 70). Wir untersuchten 7 gesunde Frauen (mittleres Alter 24 Jahre  $\pm$  1,7 Stabw); EDI score 90  $\pm$  13,8 Stabw) und 13 gesunde Männer (mittleres Alter 26,3 Jahre  $\pm$  5,3; EDI score 90  $\pm$  10,6 Stabw). Alle Probanden gaben nach vorausgehender Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis vor dem Beginn der Messungen. Die Experimente stimmten mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki überein und waren zuvor von der Hamburger Ethikkommission genehmigt worden.

### III.3 Aufzeichnungssystem

Die Probanden saßen in einem bequemen Armlehnenstuhl, der unter einem Probanden- und Spulenhalterahmen positioniert war. Der Kopf der Probanden wurde durch eine Kinn- und Nackenstütze fixiert, die individuell angepasst wurde, sodass der Proband eine bequeme Position einnehmen konnte. Die Arme wurden so auf einem Kissen gelagert, dass sie bei der Messung komplett entspannt waren. Die Probanden wurden instruiert, die Augen offen zu halten und ein visuelles Ziel direkt vor ihnen zu fixieren.

Das EMG wurde mit oberflächlichen Silberplättchenelektroden von den Zielmuskeln abgeleitet. Dazu wurde jeweils eine aktive Elektrode über dem *Musculus interosseus dorsalis manus I* (IDM I) und eine indifferente am Zeigefingergrundglied der rechten und linken Hand platziert.

Als Zielmuskel zur Ableitung der MEP diente der linke IDM I, während die Aktivität des rechten IDM I nur aufgezeichnet wurde, um die komplette Entspannung zu sichern und zu dokumentieren. Die Erdungselektrode wurde am Handgelenk befestigt.

Die EMG-Signale wurden mit einem D360 Verstärker (Digitimer Limited, Welwyn Garden City, UK) verstärkt und gefiltert (20 Hz bis 1 kHz). Die Signale wurden bei 5000 Hz gesammelt, mithilfe einer Labor-Schnittstelle digitalisiert (Micro1401, Cambridge Electronics Design (CED), Cambridge, UK) und zur Darstellung und späteren Datenanalyse auf einem PC gespeichert.

Um die EMG-Aktivität während der gesamten Messung ständig im Blick zu haben, wurden die EMG-Signale während der Messung kontinuierlich akustisch über Lautsprecher und visuell mithilfe eines Oszilloskopes überwacht.

### III.4 TMS-Messung

Die TMS-Pulse wurden von zwei *Magstim 200* Magnetstimulatoren erzeugt, an die jeweils eine Achterspule mit einem äußeren Durchmesser von ca. 70 mm („baby coil“; Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK) angeschlossen wurde. Wir benutzten sowohl für den KP als auch den TP maßgefertigte „baby coils“, bei denen der Griff senkrecht zur Spulenwindung stand („Branding-Iron-Style“; Abb. 1B).

Wegen des kleinen Durchmessers und der senkrechten Orientierung des Spulengriffs war es möglich, beide Spulen über dem optimalen Zielareal zu platzieren, ohne dass sie sich auf der Kopfmitte überlappten (Abb. 1A).

Die Pulsconfiguration der Magnetstimuli war nahezu monophasisch mit einer Steigungszeit von rund 100 $\mu$ s und einem Abfall auf null in 0,8 ms.

Der KP wurde ausschließlich über der linken Hemisphäre appliziert und induzierte im Gehirn einen posterior-anterior (PA) gerichteten Stromfluss. Dafür wurde die Spule tangential zur Kopfoberfläche platziert, in einem 45°-Winkel zur Kopfmittellinie und orthogonal zur Mittellinie des Sulcus centralis.

Der TP wurde immer über dem rechten M1 appliziert. Die TP-Spule wurde in gleicher Weise nur spiegelverkehrt wie für den KP beschrieben auf dem Kopf platziert, um einen PA gerichteten Stromfluss im Gehirn zu erzeugen. In Kontrollexperimenten zur Untersuchung der Auswirkung einer umgekehrten, d.h. einer AP gerichteten Stromflussrichtung des TP, wurde die TP-Spule um 180° gedreht, sodass sie sich wieder im 45°-Winkel zur Mittellinie befand.

Um die optimale Spulenposition zur Aktivierung der IDM I zu finden, wurde für jede Hemisphäre die Spule um das vermutete motorische Handareal herum in 0,5 cm Schritten verschoben, bis mit der geringsten Intensität ein MEP ausgelöst werden konnte. Die optimale Stelle bezeichneten wir als „motorischen Hot Spot; M1“. Die Stelle wurde mit einem Stift durch einen halbkreisförmigen Strich, der der vorderen Kante der Spule entsprach, und durch einen dazu senkrechten geraden Strich, der die Orientierung, d.h. den Winkel zur Mittellinie, der Spule wiedergab, auf der Kopfhaut markiert.

Die Spulenposition für die Stimulation des linken dPM wurde im Verhältnis zur gefundenen Position des linken M1 bestimmt. Basierend auf einer Lokalisationsstudie mittels PET die zeigt, dass der dPM annähernd 2 cm anterior des M1 zu finden sei (Fink et al. 1997), wurde in Analogie zu vorausgegangenen Studien (Münchau et al. 2002; Bäumer et al. 2003) für jeden einzelnen Probanden der Abstand zwischen M1 und dPM definiert als 8% des Abstands zwischen Nasion und Inion (typischerweise um die 3 cm). Dieser etwas weitere Abstand wurde gewählt, um eine Koaktivierung von M1 zu minimieren (Abbildung 1A).

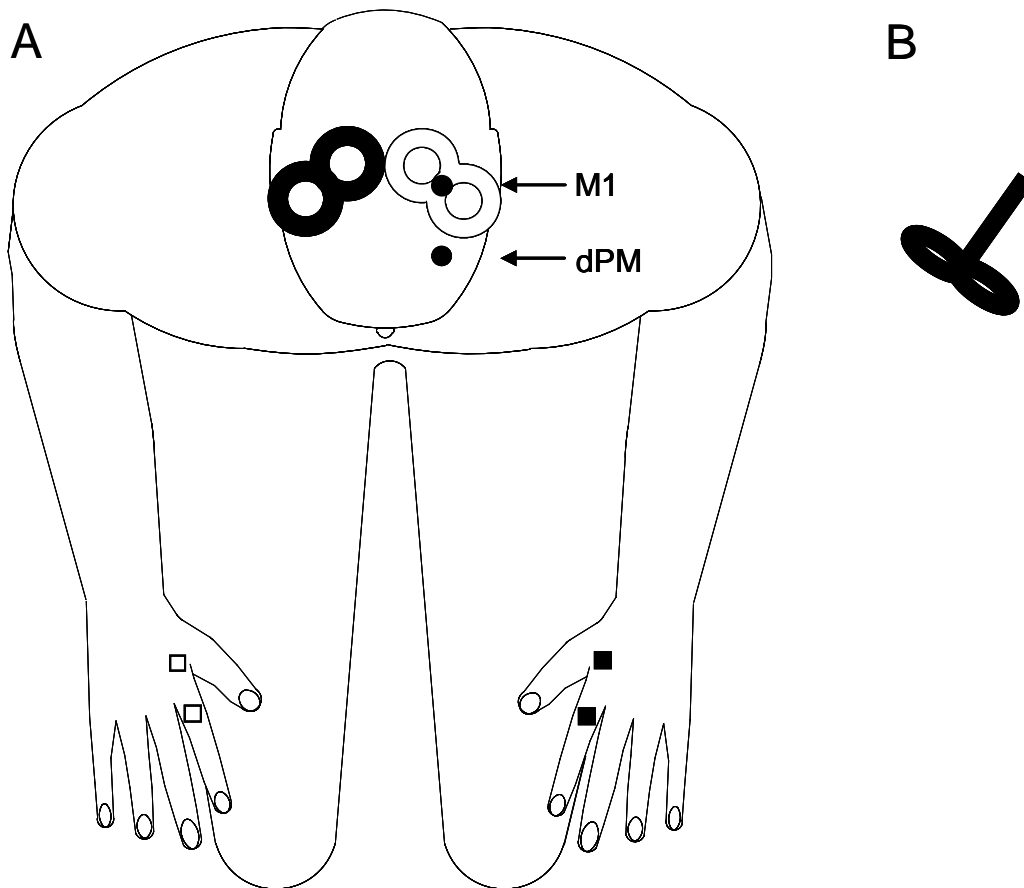


Abbildung 1

A: Experimenteller Aufbau und Positionierung der maßgefertigten TMS-Spulen auf dem Kopf des Probanden. Die TP wurden über dem rechten primär motorischen Kortex (M1) appliziert (schwarze Spule) und induzierten einen AP oder einen PA gerichteten Stromfluss im Gehirn. Der KP wurde über dem linken M1 oder über dem linken dorsalen prämotorischen Kortex (dPM) appliziert (weiße Spule). Die MEP wurden an der linken Hand vom IDM I abgeleitet und aufgezeichnet. Auch an der rechten Hand wurde ein EMG abgeleitet und aufgezeichnet, jedoch nur zur Kontrolle der kompletten Entspannung. TP = Testpuls; KP = konditionierender Puls; AP = anterior-posteriorer Stromfluss des TMS-Test-Pulses; PA = posterior-anteriorer Stromfluss des TMS-Test-Pulses; MEP = motorisch evoziertes Potenzial; IDM I = Musculus interosseus dorsalis manus I; EMG = Elektromyogramm

B: Maßgefertigte „Baby Coil“ mit dem Griff orthogonal zur Spulenwindung („Branding-Iron-Style“)

Für die Stimulation des linken dPM wurde die Spule in gleicher Orientierung aufgesetzt wie für die Stimulation des linken M1, d.h. sowohl über dem M1 als auch über dem dPM induzierte der KP einen PA gerichteten Stromfluss im Gehirn. Die Spulen wurden am Rahmen durch die Spulenhalter fixiert und auf die markierten Stellen auf dem Kopf platziert.



Die RMS wurde definiert als die minimale Stimulationsintensität, die in 5 von 10 aufeinander folgenden Versuchen ein MEP produziert, das eine Mindestgröße von  $50\mu\text{V}$  hatte und die aktive motorische Schwelle (AMS) als die minimale Stimulationsintensität, die bei tonischer Kontraktion des IDM I mit 10% der maximalen Kraft in 5 von 10 Versuchen ein MEP hervorbringt, das eine Mindestgröße von  $200\mu\text{V}$  hatte. RMS und AMS wurden beide als Prozentzahl der maximalen Stimulatorleistung (MSL) ausgedrückt.

Interhemisphärielle Interaktionen wurden mithilfe eines Konditionierungs-TP-Paradigmas untersucht. Die KP wurden wie oben beschrieben entweder über dem linken M1 oder über dem linken dPM appliziert, während die TP über dem rechten M1 entweder einen AP oder PA gerichteten Stromfluss erzeugten. Die KP wurden in ISI von 3,4,5,6,7,8 und 10 ms vor dem TP appliziert. Die Intensität der KP betrug 60 bzw. 80% der AMS ( $KP_{60\%AMS}$  und  $KP_{80\%AMS}$ ) des linken M1. Aus drei Gründen wurden diese unterschwelligen Intensitäten gewählt:

1. Fokale Konditionierung: Asanuma und Okuda (1962) zeigten, dass IHF in Katzen ein sehr fokales Phänomen ist und bei höherer Stimulation durch eine IHI überdeckt wurde. Durch die Anwendung von Intensitäten, die eindeutig unterhalb der IHI-Schwelle liegen, sollte sichergestellt werden, dass fazilitierende Effekte nicht durch IHI verdeckt würden.
2. Intrakortikale Effekte: Di Lazzaro et al. (1998) konnten zeigen, dass unterschwellige TMS-Pulse über dem Motorkortex keine absteigenden kortikospinalen I-Wellen induzieren. Somit sind fazilitierende Effekte nicht durch einen direkten Einfluss auf absteigende Bahnen zu erklären.
3. Exklusive Stimulation: Durch die Verwendung niedriger Intensitäten ist es weniger wahrscheinlich, dass andere Areale mitstimuliert werden (vom M1 zum dPM und umgekehrt).

Die Intensität der TP wurde so gewählt, dass sie bei alleiniger Gabe, d.h. ohne vorausgegangene Konditionierung, ein MEP im linken IDM I evozierten, das annähernd eine Größe von 1 mV (gemessen von Spitze zu Spitze) hatte.

Aus der Kombination von zwei Intensitäten und zwei Orten des KP und zwei verschiedenen durch den TP induzierten Stromflussrichtungen ergaben sich acht verschiedene KP-TP-Konstellationen, welche untersucht wurden. In jeder Bedingung wurde jeweils 30-mal der TP alleine und die Kombination mit dem KP für jedes der sieben ISI je 10-mal (insgesamt 100 Durchgänge) in randomisierter Reihenfolge appliziert.

Sechs Probanden, die auch in dem Hauptexperiment teilnahmen, nahmen zusätzlich an einem Kontrollexperiment teil, in dem der Einfluss einer tonischen Kontraktion des Zielmuskels mit 10% der Maximalkraft auf IHF mit einem  $KP_{80\%AMS}$  über dem linken M1 und dem linken dPM in den ISI von 6 und 8 ms überprüft wurde. Dem KP über M1 folgte ein AP gerichteter TP während dem KP über dem dPM ein PA gerichteter TP folgte. Die Intensität der TP wurde so gewählt, dass die MEP-Amplituden bei alleiniger Gabe des TP eine Größe von etwa 0,3-0,5 mV hatten, um möglichst I1- (PA) und I3- (AP) Wellen vermittelte MEP auszulösen (siehe IV.1).

## IV Datenanalyse

### IV.1 Vorgehensweise

Das Ausmessen der einzelnen MEP-Amplituden erfolgte stets von Spitze zu Spitze. Innerhalb einer Bedingung wurden die mittleren Amplituden der konditionierten MEP mit den unkonditionierten verglichen. Für den Vergleich zwischen den Bedingungen wurden die konditionierten MEP als Prozent der mittleren Amplitude der unkonditionierten MEP ausgedrückt (relative MEP-Amplituden).

Die Messungen der MEP-Amplituden wurden für jede einzelne Messung durchgeführt.

Wie schon in früheren Studien gezeigt werden konnte, induziert ein AP gerichteter Stromfluss im Gehirn bei voraktiviertem Zielmuskel bevorzugt kortikospinale I3-Wellen während ein PA gerichteter Stromfluss bevorzugt kortikospinale I1-Wellen induziert. Die Latenz der kortikospinalen Salven, welche durch einen PA gerichteten Stromfluss im Gehirn hervorgerufen werden, sind um etwa 3 ms kürzer als die kortikospinalen Salven, die durch einen AP gerichteten Stromfluss induziert werden (Sakai et al. 1997; Hanajima et al. 2001a).

Da überprüft werden sollte, ob dieser Latenzunterschied in Abhängigkeit von der Stromflussrichtung im Gehirn auch bei entspanntem Zielmuskel nachzuweisen ist, wurden die Latenzen aller unkonditionierten MEP für beide Stromflussrichtungen mit Hilfe eines speziell angefertigten Matlab-Skriptes (Matlab 6,51) bestimmt. Die einzelnen MEP wurden zunächst gleichgerichtet und die Grundlinie geeicht.

Der Beginn eines MEP wurde definiert als der erste von fünf aufeinander folgenden Datenpunkten, der eine Schwelle von  $10\mu V$  oberhalb der Nulllinie überschritt und innerhalb eines Zeitfensters von 15 bis 90 ms nach dem TMS-TP lag.

Zur Validierung dieser automatischen Latenzberechnung haben wir die MEP-Latenzen von 3 Probanden zusätzlich manuell bestimmt und schließlich die Korrelation zwischen den beiden Messverfahren berechnet.

Im Kontrollexperiment wurden die im voraktivierten Muskel erzeugten MEP-Latenzen einzeln manuell ausgewertet.

## IV.2 Statistische Analyse

Mit Hilfe der Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen wurden die unkonditionierten TP-MEP-Amplituden der unterschiedlichen Stimulationsbedingungen verglichen.

Durch Anwendung von paarigen Stichprobentests wurde der Mittelwert der Test-MEP-Latenzen innerhalb des PA-Stimulationsblocks mit den Test-MEP-Latenzen verglichen, die durch einen AP gerichteten Stromfluss induziert worden sind. Der Pearson Korrelationskoeffizient wurde benutzt, um die automatisch gemessenen mit den manuell gemessenen Latenzen zu korrelieren.

Zunächst wurde untersucht, welche Stimulationsbedingung am effektivsten IHF produzierte. Um die Effekte der Konditionierung in allen experimentellen Bedingungen miteinander vergleichen zu können, kam beim Vergleich der relativen MEP-Amplituden aller ISI eine dreifaktorielle ANOVA zur Anwendung. Die drei Faktoren waren ORT (2 Ebenen; M1 und dPM), INTENSITÄT (2 Ebenen; 60 und 80% der AMS) und RICHTUNG des TP-Stromflusses (2 Ebenen; PA und AP). Dabei wurde offensichtlich, dass sich eine Stimulationsbedingung von allen anderen Stimulationsbedingungen signifikant unterschied ( $KP_{80\%AMS}$  über dem linken M1 gefolgt von einem  $TP_{AP}$  über dem rechten M1; *Stimulationsbedingung A*).

Für *Stimulationsbedingung A* wurden die absoluten MEP-Amplituden der konditionierten MEP in jedem ISI mit den Amplituden der unkonditionierten Test-MEP unter Anwendung eines t-Tests für verbundene Stichproben verglichen um herauszufinden, ob und bei welchen ISI fazilitierende Effekte auftraten.

Das Verfahren von Bonferroni wurde eingesetzt, um für die multiplen nicht-unabhängigen Vergleiche zu korrigieren.

Nun wurden die ISI, für welche IHF bei *Stimulationsbedingung A* gezeigt worden war, für alle Bedingungen analysiert mit dem Ziel spezifische und differentielle Effekte für IHF bei den einzelnen experimentellen Bedingungen aufzudecken. Es wurde eine ANOVA für wiederholte Messungen durchgeführt, bei der die relativen MEP-Amplituden für diese ISI analysiert wurden. Das ANOVA-Modell bestand aus vier Faktoren: ORT des KP (linker M1 versus linker dPM), INTENSITÄT des KP ( $KP_{80\%AMS}$  versus  $KP_{60\%AMS}$ ), Stromfluss-RICHTUNG des TP (AP versus PA gerichteter Stromfluss) und ISI zwischen KP und TP (6 und 8 ms).

Im Zusatzexperiment wurde die Auswirkung der Voraktivierung des Zielmuskels auf die IHF untersucht. Es wurden sechs Probanden, welche auch im Hauptexperiment teilgenommen hatten untersucht. Die konditionierten MEP-Amplituden wurden mit einer ANOVA für wiederholte Messungen analysiert. Es wurden drei Faktoren AKTIVIERUNGSZUSTAND (2 Ebenen; Voraktivierung und in Ruhe), ORT (2 Ebenen; M1 und dPM) und ISI (2 Ebenen; 6 und 8 ms) untersucht.

Für die gesamte statistische Analyse wurde die Korrektur nach Greenhouse-Geisser angewendet, um für die Nicht-Normalverteilung zu korrigieren. Unter der Voraussetzung eines signifikanten F-Wertes in der Varianzanalyse, wurden post hoc Tests (Fisher-Test) durchgeführt.

Bei der gesamten statistischen Analyse wurde ein P-Wert  $< 0,05$  als signifikant angesehen.

## V Ergebnisse

Keiner der Probanden berichtete über Nebenwirkungen während oder nach den Messungen.

### V.1 Schwellen und Intensitäten

Die RMS und AMS der rechten, nicht-dominanten Hemisphäre waren signifikant höher als die der linken Hemisphäre. Die AMS, bestimmt über dem linken dPM, waren signifikant höher als die über dem linken M1 bestimmten (Tabelle 1). Die Intensitäten der TP, die einen AP gerichteten Stromfluss (Mittelwert  $65,2 \pm 12,2$  Stabw) erzeugten waren signifikant höher als die Intensitäten der TP, die einen PA gerichteten Stromfluss (Mittelwert  $50,2 \pm 8,7$  Stabw) erzeugten ( $T = -10,4$ ;  $P < 0,0001$ ) (Tabelle1).

| ORT DER STIMULATION           | SCHWELLE | RECHTE HEMISPHERE (% DER MSL) | LINKE HEMISPHERE (% DER MSL) | SIGNIFIKANZ (2-SEITIG)  |
|-------------------------------|----------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| <b>M1</b>                     | RMS      | $40,4 \pm 6,0$ Stabw          | $36,1 \pm 6,5$ Stabw         | $T = 3,9$ ; $P = 0,001$ |
|                               | AMS      | $30,0 \pm 4,9$ Stabw          | $25,6 \pm 5,9$ Stabw         | $T = 4,7$ ; $P < 0,001$ |
| <b>dPM</b>                    | RdPM     | -                             | $49,5 \pm 10,9$ Stabw        | -                       |
|                               | AdPM     | -                             | $37,7 \pm 10,7$ Stabw        | -                       |
| <b>SIGNIFIKANZ (2-SEITIG)</b> | RMS      | -                             | $T = - 6,9$ ; $P < 0,001$    | -                       |
|                               | AMS      | -                             | $T = - 6,5$ ; $P < 0,001$    | -                       |

Tabelle 1

Motorische Ruheschwelle und Aktivschwelle (RMS und AMS) des linken und rechten primären motorischen Kortex (M1) und motorische Ruheschwelle und Aktivschwelle des linken dorsalen Prämotorikortex (RdPM bzw. AdPM). In der nicht-dominanten rechten Hemisphäre waren RMS und AMS signifikant höher als in der dominanten linken Hemisphäre. Die aktive Schwelle des linken dPM (AdPM) war signifikant höher als die von M1. Die TMS-Puls-Intensitäten sind als Prozentsatz der maximalen Stimulatorleistung (MSL) dargestellt (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Stabw))

### V.2 Vergleich der unkonditionierten TP-MEP-Amplituden und der MEP-Latenzen

Es fand sich kein Unterschied der Amplituden der mittleren unkonditionierten MEP-Amplituden zwischen den experimentellen Bedingungen. Ein Vergleich der TP-MEP-Amplituden mit einer dreifaktoriellen ANOVA (ORT der Konditionierung, INTENSITÄT des KP und STROMFLUSSRICHTUNG des TP), ergab keinen signifikanten Haupteffekt und keine signifikante Interaktion von Effekten (Abbildung 2).

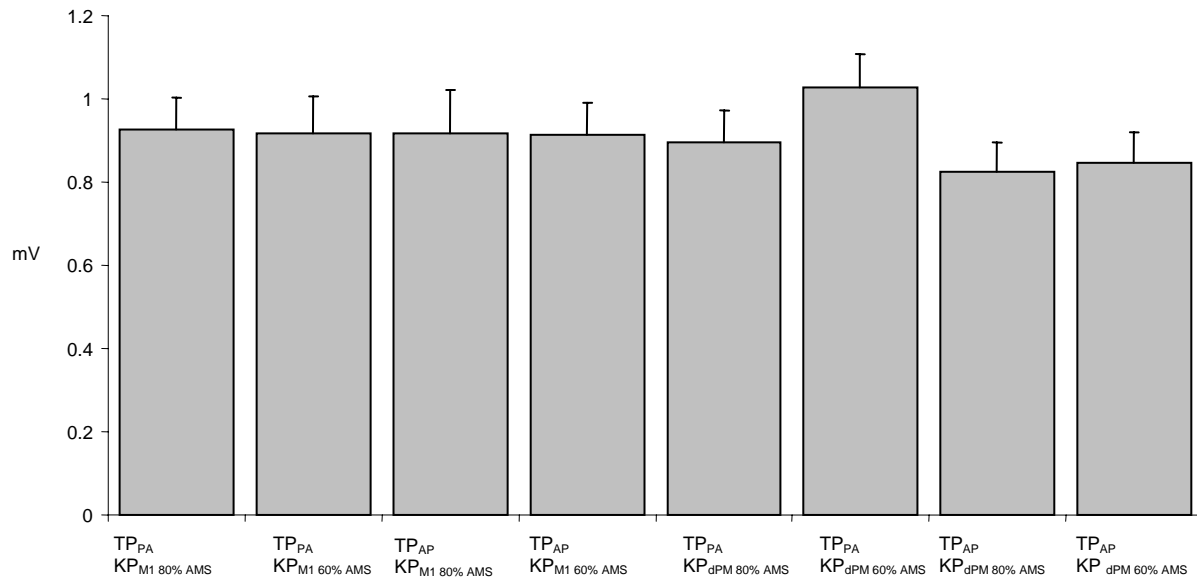


Abbildung 2

Gezeigt sind die unconditionierten TP-MEP-Amplituden der 8 verschiedenen Stimulationsbedingungen; aufgetragen sind korrigierte Mittelwerte (Mittelwert  $\pm$  SEM). TP = Testpuls; MEP = motorisch evoziertes Potenzial; M1 = primärer motorischer Kortex; dPM = dorsaler Prämotorkortex; AMS = aktive motorische Schwelle; AP = anterior-posteriorer Stromfluss des TMS-Test-Pulses; PA = posterior-anteriorer Stromfluss des TMS-Test-Pulses

Im Hauptexperiment war die mittlere MEP-Latenz im entspannten IDM I nach einem TP<sub>PA</sub> signifikant kürzer ( $24,6 \pm 1,4$  ms Stabw) als die MEP-Latenz nach einem TP<sub>AP</sub> ( $25,7 \pm 1,1$  ms Stabw;  $T = 4,3$ ;  $P < 0,0001$ ) (Abbildung 3 und 4). Der Vergleich der manuell vermessenen MEP-Latenzen bei drei Probanden mit den mit Hilfe des Matlab-Skriptes ermittelten MEP-Latenzen ergab eine hohe Korrelation zwischen den beiden Methoden ( $r = 0,93$ ;  $P < 0,001$ ), wobei die mit Hilfe des Skriptes ermittelten Latenzen um 0,5 ms länger waren.

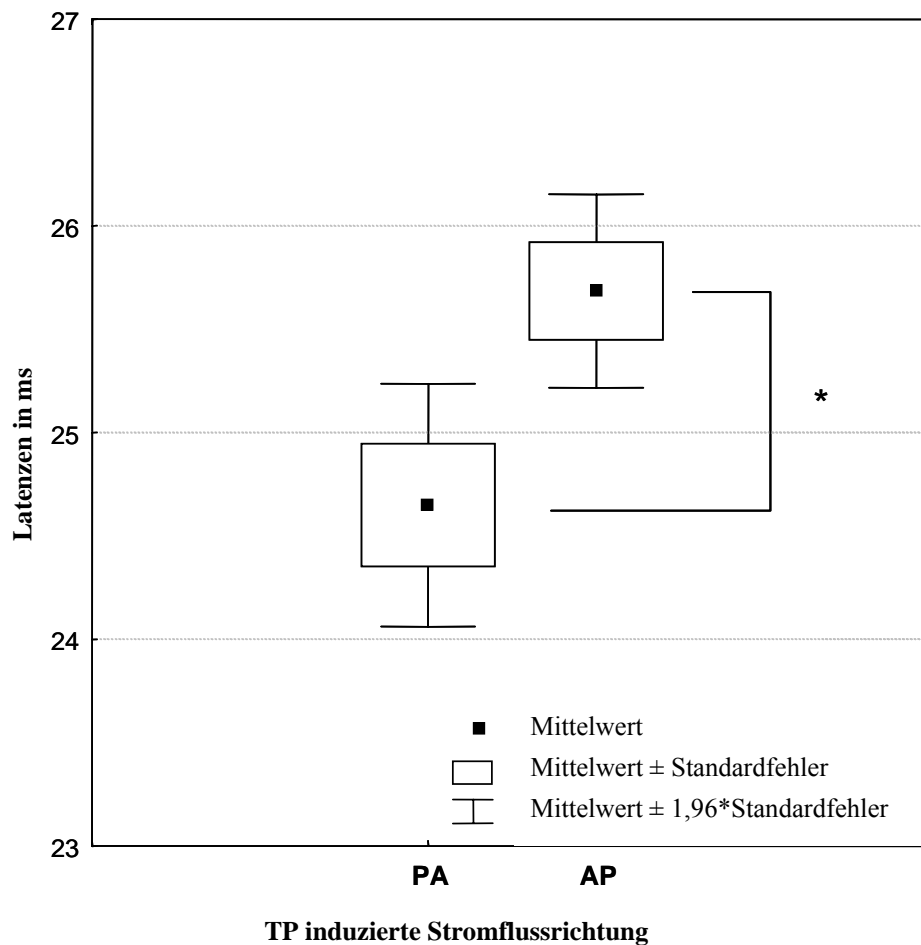


Abbildung 3

Mittelwerte der unconditionierten TP-MEP-Latenzen welche durch einen posterior-anterior (PA) oder anterior-posterior (AP) gerichtetem Stromfluss induziert wurden. Die durch einen PA gerichteten Stromfluss induzierten MEP haben eine signifikant kürzere Latenz als die durch einen AP gerichteten Stromfluss induzierten (\*  $P < 0,001$ ). TP = Testpuls; MEP = motorisch evoziertes Potenzial

Im Kontrollexperiment waren die für den tonisch aktivierten IDM I ermittelten mittleren MEP-Latenzen nach einem  $TP_{PA}$  ( $20,8 \pm 1,7$  ms Stabw) kürzer als die MEP-Latenzen, welche durch einen  $TP_{AP}$  evoziert wurden ( $23,5 \pm 1$  ms Stabw;  $T = 4,1$ ;  $P = 0,001$ ).

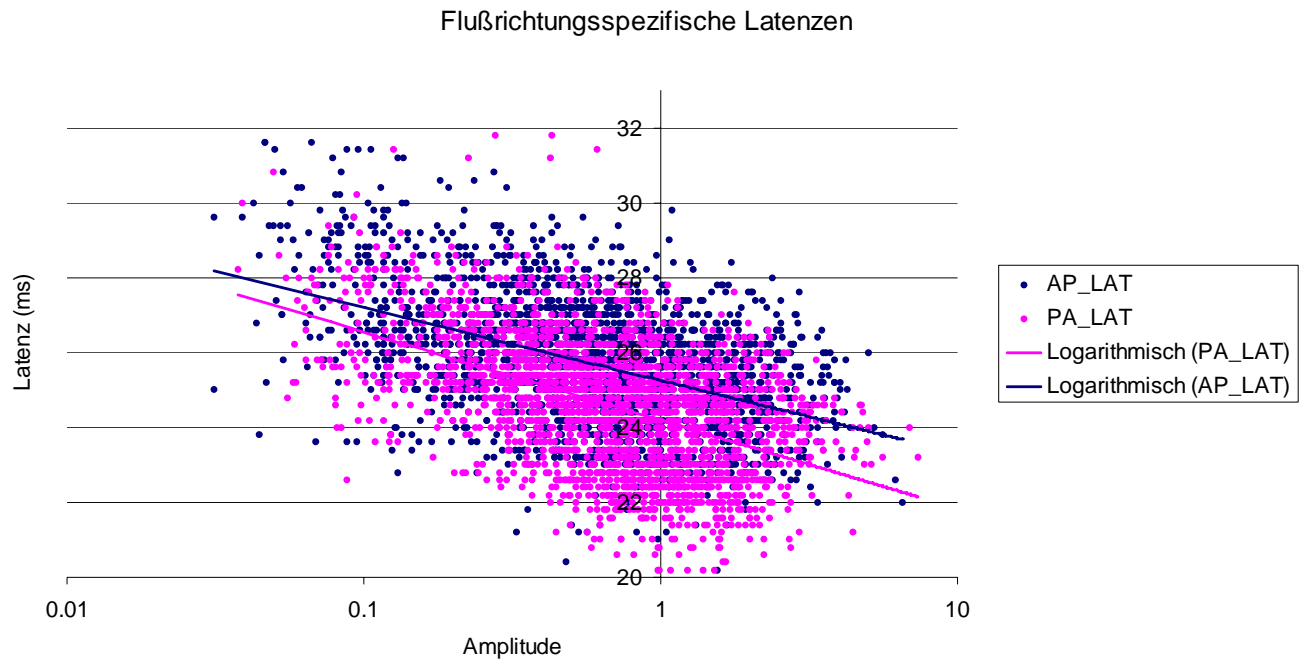


Abbildung 4

Vergleich der flussrichtungsspezifischen Latenzen von allen Test-MEP aller Probanden nach AP bzw. PA gerichteter Flussrichtung des Testpulses. MEP = motorisch evoziertes Potenzial; AP = anterior-posteriorer Stromfluss des TMS-Test-Pulses; PA = posterior-anteriorer Stromfluss des TMS-Test-Pulses; LAT = Latenz in ms

### V.3 Stimulationsbedingung, welche IHF auslöst

Ein Vergleich aller Stimulationsbedingungen mit einer dreifaktoriellen ANOVA (ORT der Konditionierung, INTENSITÄT des KP und STROMFLUSSRICHTUNG des TP) zeigte einen Haupteffekt für den Faktor ORT ( $F(1;19) = 4,9$ ;  $P < 0,05$ ) und eine signifikante Interaktion der Faktoren ORT x INTENSITÄT x STROMFLUSSRICHTUNG ( $F(1;19) = 4,2$ ;  $P < 0,05$ ). Im Post hoc Test zeigte sich, dass nur eine Stimulationsbedingung signifikante Unterschiede zu allen anderen aufwies. Übereinstimmend mit unseren Eingangshypothesen zeigte sich die Bedingung, bei der mit 80% der AMS über dem M1 Areal konditioniert wurde und der TP eine Stromflussrichtung in AP Richtung aufwies, am effektivsten in der Auslösung von IHF und zeigte signifikante Unterschiede gegen die in der Tabelle 3 aufgeführten Bedingungen.



|                | <b>M1</b>          |           | <b>dPM</b>         |           |
|----------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
|                | <b>AP</b>          | <b>PA</b> | <b>AP</b>          | <b>PA</b> |
| <b>60% AMS</b> | <b><i>0,03</i></b> | 0,28      | <b><i>0,03</i></b> | 0,07      |
| <b>80% AMS</b> | -                  | 0,09      | <b><i>0,03</i></b> | 0,34      |

Tabelle 3

P-Werte des Post hoc Tests für den Vergleich mit der Bedingung  $TP_{AP} KP_{80\%AMS}$  über M1. Signifikanzen sind in fett und kursiv dargestellt. M1 = primärer motorischer Kortex; dPM = dorsaler Prämotorikortex; AMS = aktive motorische Schwelle

Für diese Stimulationsbedingung, im Folgenden *Stimulationsbedingung A* genannt, wurde nun untersucht, bei welchen ISI IHF auftrat.

Im Vergleich der absoluten MEP-Amplituden der konditionierten MEP mit den unkonditionierten MEP zeigte sich augenscheinlich eine Fazilitierung für die ISI von 3, 4, 6, 8 und 10 ms. Nach einer Korrektur für multiple Vergleiche zeigte sich ein robuster statistischer Effekt für die ISI von 6 ms und 8 ms ( $P < 0,05$ , mit Bonferroni-Korrektur) (Abbildung 5).

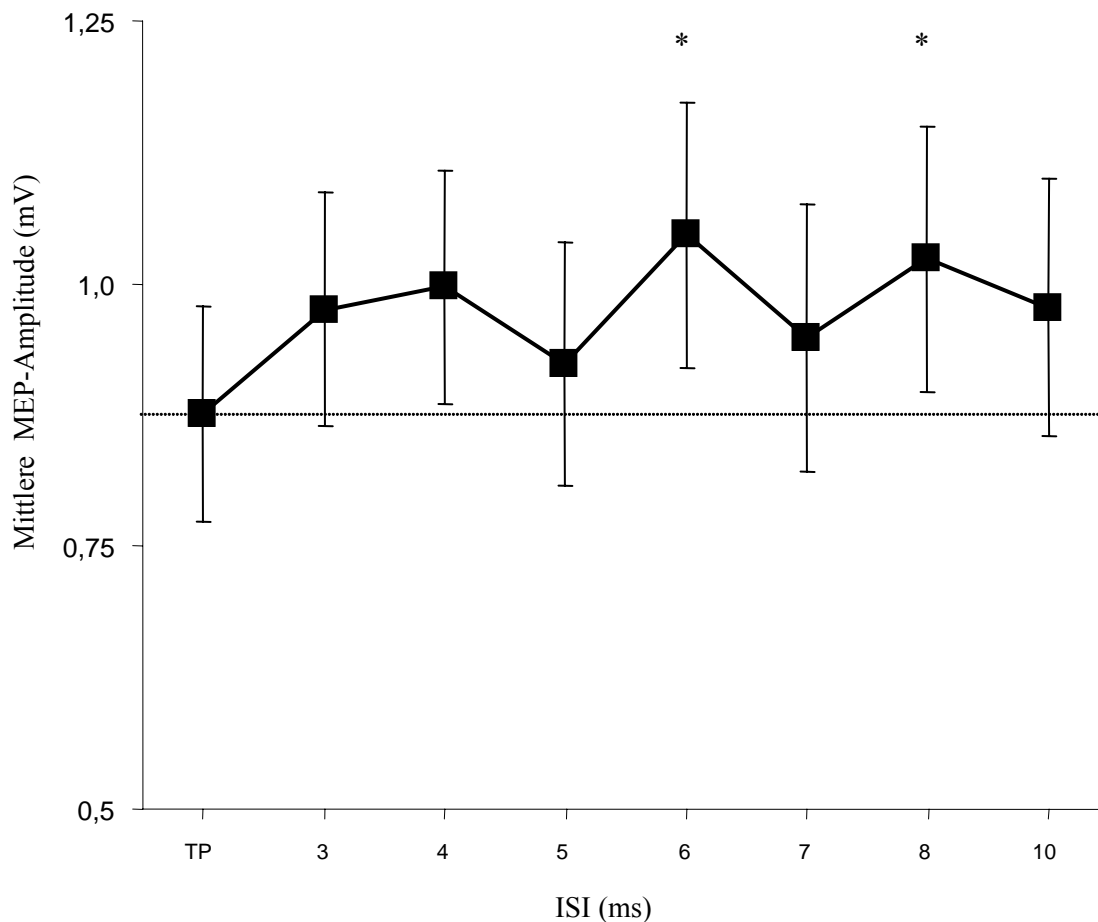


Abbildung 5

Absolute MEP-Amplituden der *Stimulationsbedingung A* ( $KP_{80\%AMS}$  und  $TP_{AP}$ ) in den ISI 3 -10 ms; aufgetragen sind korrigierte Mittelwerte (Mittelwert  $\pm$  SEM). IHF ist signifikant im ISI 6 und 8 ms (\* $P < 0,05$ ; mit Bonferroni-Korrektur). KP = konditionierender Puls; TP = Testpuls; AMS = aktive motorische Schwelle; AP = anterior-posteriorer Stromfluss des TMS-Test-Pulses; MEP = motorisch evoziertes Potenzial; ISI = Interstimulusintervall

Da in einigen anderen Bedingungen offensichtlich ebenfalls IHF bei den einzelnen ISI aufgetreten sind (Abbildung 6), wurden die signifikanten ISI von 6 und 8 ms für alle Stimulationsbedingungen auf Interaktionen hin untersucht. Eine vierfaktorielle ANOVA, (ORT des KP, INTENSITÄT des KP, RICHTUNG des TP induzierten Stromflusses und ISI von 6 und 8 ms) ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor INTENSITÄT ( $F(1;19) = 4,5$ ;  $P = 0,05$ ) und eine signifikante Interaktion zwischen den vier Faktoren ORT \* STROMFLUSSRICHTUNG \* INTENSITÄT \* ISI ( $F(1;19) = 9,5$ ;  $P < 0,01$ ), was implizierte, dass die Faktoren bzgl. der IHF unterschiedliche Einflussgrößen für die beiden ISI sind. Für

diese beiden ISI zeigte ein Vergleich der konditionierten MEP-Amplituden (absolute Werte) mit den unkonditionierten MEP-Amplituden bei den jeweiligen experimentellen Bedingungen signifikante IHF (t-Test für paarige Stichproben mit Bonferroni-Korrektur) zusätzlich zur *Stimulationsbedingung A* bei zwei weiteren experimentellen Bedingungen:

1. *Stimulationsbedingung B*;  $KP_{60\%AMS}$  über dem linken M1 und  $TP_{PA}$  im ISI von 6 ms ( $P < 0,05$ ; korrigiert).
2. *Stimulationsbedingung C*;  $KP_{80\%AMS}$  über dem linken dPM und  $TP_{PA}$  in den ISI von 8ms ( $P < 0,05$ ; korrigiert).

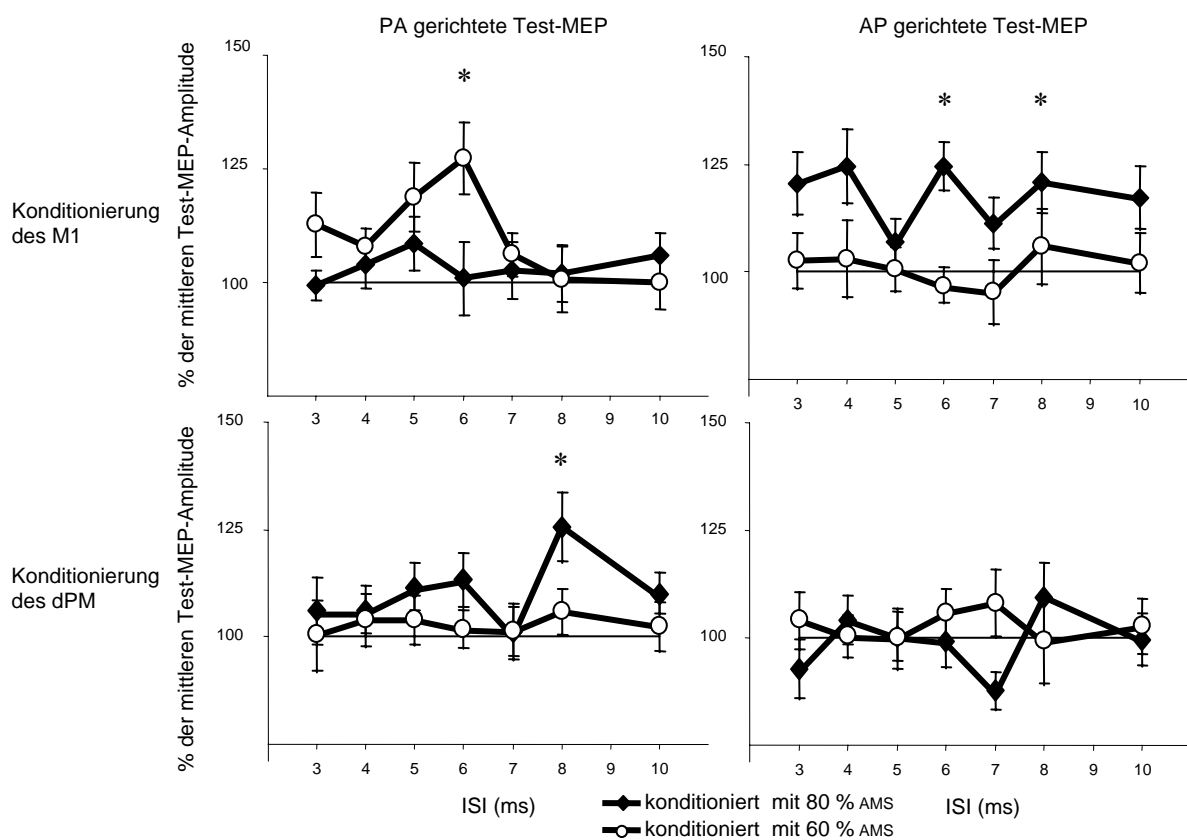


Abbildung 6

Mittlere relative MEP-Amplituden der konditionierten MEP in den Interstimulusintervallen (ISI) von 3-10 ms in den verschiedenen experimentellen Bedingungen. (Mittelwerte ( $\pm$  SEM)). IHF-produzierende Bedingungen sind mit einem Sternchen markiert. \*  $P < 0,05$ . MEP = motorisch evoziertes Potenzial; M1 = primärer motorischer Kortex; dPM = dorsaler Prämotorikortex; AMS = aktive motorische Schwelle; AP = anterior-posteriorer Stromfluss des TMS-Test-Pulses; PA = posterior-anteriorer Stromfluss des TMS-Test-Pulses

Um zusätzlich einen Typ 2 Fehler zu vermeiden, wurden auch die konditionierten MEP in den ISI 3, 4, 5, 7, 10 ms in getrennten ANOVA zwischen allen experimentellen Bedingungen

verglichen. Für kein ISI konnte ein signifikanter Effekt auf die konditionierten MEP-Amplituden gezeigt werden.

#### **V.4 Effekt der durch den TP induzierten Stromflussrichtung auf IHF**

Im Folgenden werden verschiedene Aspekte der Interaktion, welche unter V.3 beschrieben sind bzgl. einzelner Faktoren dargestellt.

Um die Auswirkungen der Stromflussrichtung ( $TP_{PA}$  versus  $TP_{AP}$ ) auf das Ausmaß der IHF zu untersuchen, wurden die relativen MEP-Amplituden bei identischem ISI, identischer Intensität und identischem Ort des KP in Abhängigkeit von der Stromflussrichtung miteinander verglichen.

Das Ausmaß von IHF zeigte tatsächlich eine Abhängigkeit von der durch den TP induzierten Stromflussrichtung, was an Hand folgender Vergleiche deutlich wurde (Abbildung 7):

- a) Die IHF war signifikant höher nach einem  $KP_{60\%AMS}$  über dem linken M1, gefolgt von einem  $TP_{PA}$  im ISI von 6 ms (*Stimulationsbedingung B*), als nach dem gleichen KP in Kombination mit einem  $TP_{AP}$  im gleichen ISI ( $P < 0,001$ ) (Abbildung 7A).

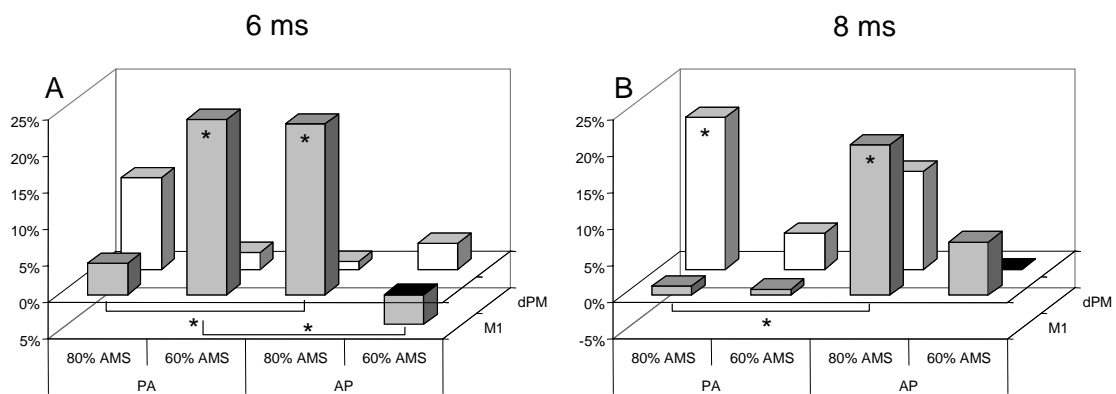


Abbildung 7

Konditionierte MEP-Amplituden (relative Unterschiede in Bezug auf die konditionierten Test-MEP-Amplituden) für die ISI von 6 ms (A) und 8 ms (B) aller Stimulationsbedingungen. IHF-produzierende Bedingungen sind mit einem Sternchen markiert. Die Verbindungsbalken vergleichen die experimentellen Bedingungen mit identischen Parametern, die sich nur anhand der Stromflussrichtung der TMS-TP unterscheiden (AP versus PA). \*  $P < 0,05$ . MEP = motorisch evoziertes Potenzial; ISI = Interstimulusintervall; M1 = primärer motorischer Kortex; dPM = dorsaler Prämotorkortex; AMS = aktive motorische Schwelle; AP = anterior-posteriorer Stromfluss des TMS-TP; PA = posterior-anteriorer Stromfluss des TMS-TP; IHF = interhemisphärielle Fazilitierung

Im Gegensatz dazu war

- b) IHF signifikant höher nach einem  $KP_{80\%AMS}$  über dem linken M1 in Kombination mit einem  $TP_{AP}$  (*Stimulationsbedingung A*) als nach einem  $TP_{PA}$  und identischer Konditionierung, sowohl im ISI von 6 ms ( $P = 0,001$ ) (Abbildung 7A) als auch im ISI 8 ms ( $P = 0,001$ ) (Abbildung 7B).

In *Stimulationsbedingung C* mit  $KP_{80\%AMT}$  über dem linken dPM konnten wir in Bezug auf die Höhe von IHF keine Abhängigkeit von der durch den TP induzierten Stromflussrichtung beobachten, das heißt die dPM-M1 IHF war nicht signifikant unterschiedlich, verglichen zwischen einem  $TP_{PA}$  und einem  $TP_{AP}$ .

## V.5 Auswirkungen der Konditionierung von M1 und dPM auf IHF

Um die Auswirkungen der Konditionierung von M1 und des dPM ( $KP_{M1}$  versus  $KP_{dPM}$ ) auf das Ausmaß der IHF zu differenzieren, haben wir die relativen MEP-Amplituden bei

identischem ISI, identischer Intensität des KP und identischer durch den TP induzierter Stromflussrichtung miteinander verglichen.

Anhand dieser Untersuchung wurde deutlich, dass IHF ein ortsspezifisches Phänomen zu sein scheint (Abbildung 8):

- Die Kombination eines  $KP_{60\%AMS}$  mit einem  $TP_{PA}$  im ISI von 6 ms (*Stimulationsbedingung B*), führte zu IHF, die signifikant ausgeprägter war, wenn der KP über dem linken M1 appliziert wurde im Vergleich zu IHF nach Konditionierung des linken dPM ( $P < 0,001$ ) (Abbildung 8A).
- Die Kombination eines  $KP_{80\%AMS}$  mit einem  $TP_{AP}$  (*Stimulationsbedingung A*) führte im ISI von 6 ms zu IHF, die signifikant effektiver war, wenn der KP über dem linken M1 appliziert wurde im Vergleich zu IHF nach Konditionierung des linken dPM ( $P < 0,001$ ) (Abbildung 8A).
- Dagegen führte ein  $KP_{80\%AMS}$  über dem dPM gefolgt von einem  $TP_{PA}$  (*Stimulationsbedingung C*) im ISI von 8 ms zu signifikant höherer IHF als die Konditionierung des linken M1 mit gleicher TP-Intensität im gleichen ISI ( $P = 0,001$ ) (Abbildung 8B).

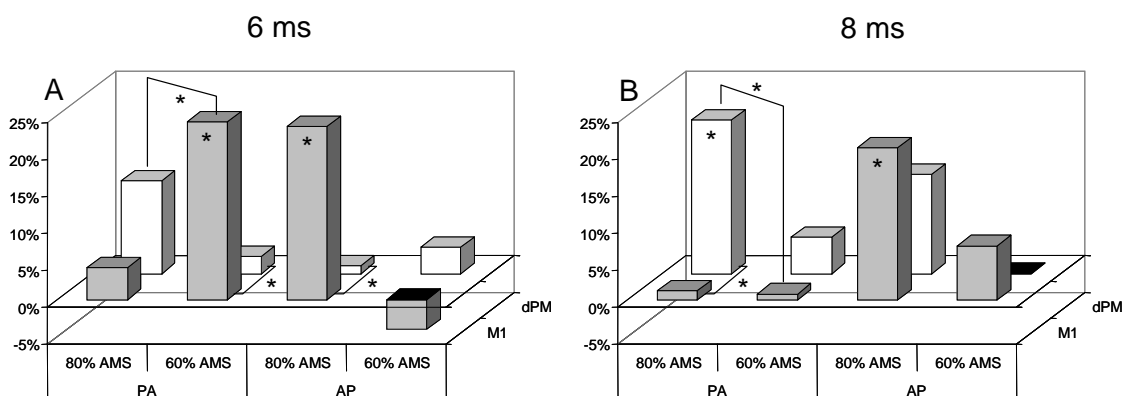


Abbildung 8

Konditionierte MEP-Amplituden (relative Unterschiede in Bezug auf die konditionierten Test-MEP-Amplituden) in den ISI von 6 ms (A) und 8 ms (B) aller Stimulationsbedingungen. IHF-produzierende Bedingungen sind mit einem Sternchen markiert. Die Verbindungsbalken vergleichen M1 und dPM Stimulationsbedingungen miteinander. \*  $P < 0,05$ . MEP = motorisch evoziertes Potenzial; ISI = Interstimulusintervall; M1 = primärer motorischer Kortex; dPM = dorsaler Prämotorkortex; AMS = aktive motorische Schwelle; AP = anterior-posteriorer Stromfluss des TMS-TP; PA = posterior-anteriorer Stromfluss des TMS-TP; IHF = interhemisphärielle Fazilitierung

Bei der Beurteilung der beobachteten fazilitierenden Effekte nach Konditionierung des linken dPM, musste die Möglichkeit der Ausbreitung der induzierten Ströme vom linken dPM auf den linken M1 berücksichtigt werden und die Wahrscheinlichkeit dieses Phänomens abgeschätzt werden.

Da die motorischen Schwellen, untersucht über dem dPM um ca. 35% (in Ruhe) bis 50% (unter Aktivierung) höher waren als die Schwellen über dem M1-Areal (siehe Tabelle 1), würde die Konditionierung des dPM mit einem KP der Intensität von 80% der AMS zu einer effektiven Stimulation von M1 von 40% bis 52% der AMS (35% bzw. 50% von  $KP_{80\%AMS}$ ) führen. Diese Intensitäten waren niedriger als die niedrigste Intensität (60% der AMS), die zur Konditionierung des linken M1 angewendet wurde.

Zur Beantwortung der Frage, ob es sich im Wesentlichen um einen fortgeleiteten Effekt bei der Konditionierung des dPM handelt, mussten Stimulationsbedingungen verglichen werden, bei denen IHF durch die Konditionierung des dPM mit einer Intensität von 80% der AMS oder von M1 mit einer Intensität von 60 % der AMS auszulösen war.

Bei einem ISI von 6 ms (unter Anwendungen von  $TP_{PA}$ ) konnte bei der *Stimulationsbedingung B* über M1 IHF ausgelöst werden. Die Konditionierung des dPM mit 80% der AMS und ansonsten gleichen Stimulationsbedingungen zeigte eine schwache, nicht signifikante IHF. Die Bedingungen zeigten sich bzgl. des Ausmaßes der IHF signifikant unterschiedlich (Abbildung 8A). Dies legt den Schluss nahe, dass der KP über dem dPM mit einer Intensität von 80% der AMS bei diesem ISI identische neuronale Elemente wie der KP über M1 mit einer Intensität von 60% der AMS aktiviert, letzterer jedoch effektiver für die entsprechenden Neurone gewesen zu sein scheint.

Hingegen führte die Konditionierung des dPM mit einem  $KP_{80\%AMS}$  (kombiniert mit einem  $TP_{PA}$ ) bei einem ISI von 8 ms zu signifikanter IHF, während sich nach der Konditionierung des M1 mit  $KP_{60\%AMS}$  kein fazilitierender Effekt nachweisen ließ ( $P < 0,05$ ) (Abbildung 8B). Dieser Umstand sprach wiederum dagegen, dass bei der Konditionierung der beiden Areale die gleichen transkallosalen Verbindungen direkt aktiviert wurden. Eine andere Variante der transkallosalen Verbindung wäre eine transsynaptische vom dPM über das ipsilaterale M1 und dann zur Gegenseite.

Bei einem PA gerichteten TP ergab sich ein Latenzunterschied der effektivsten ISI von 2 ms für die effektivste Konditionierung des linken M1 ( $KP_{60\%AMS}$ ; ISI von 6 ms) und des linken

dPM ( $KP_{80\%AMS}$ ; ISI von 8 ms). Dieser zeitliche Unterschied könnte durch eine synaptische Verschaltung innerhalb des gleichen neuronalen Pfades (linker dPM zu linkem M1 zu rechtem M1) bedingt gewesen sein. Ein statistischer Vergleich der beiden Bedingungen zeigte keinen Unterschied im Ausmaß der IHF ( $P < 0,05$ ). Daher ist es möglich, dass für diese Stimulationsbedingungen IHF über gleiche neuronale Pfade vermittelt wurde, ausgehend vom linken dPM über den linken M1 zum rechten M1.

Zusammenfassend ließ sich zeigen, dass IHF nicht nur durch eine Ausbreitung des Stromflusses von dPM zu M1 ausgelöst wird, sondern durch eine direkte Stimulation des dPM hervorgerufen werden kann.

## V.6 Auswirkungen der Voraktivierung

Für die *Stimulationsbedingung A* und *C* wurde der Effekt einer tonischen Voraktivierung des Zielmuskels untersucht. Der Vergleich der Ruhe- mit der Voraktivierungsbedingung, deckte eine signifikante Interaktion der Faktoren AKTIVIERUNGSZUSTAND x ORT x ISI auf ( $F(1;5) = 6,2$ ;  $P < 0,05$ ). Post hoc-Tests zeigten, dass IHF nach Konditionierung des linken M1 bei einem ISI von 6 ms und nach Konditionierung des linken dPM im ISI von 8 ms im Ruhezustand signifikant stärker ist als im Aktivierungszustand ( $P < 0,05$ ). Dagegen zeigte sich die IHF bei beiden Bedingungen für eine Konditionierung von M1 bei einem ISI von 8 ms identisch.

Der Vergleich von konditionierten mit unkonditionierten mittleren MEP-Amplituden, deckte eine signifikante IHF bei einem ISI von 6 und 8 ms nach Konditionierung des M1 und im ISI von 8 ms nach Konditionierung des dPM im Ruhezustand (Abbildung 9). Unter Voraktivierung zeigte sich IHF nur im ISI von 8 ms nach Konditionierung des M1 ( $P < 0,05$ ).



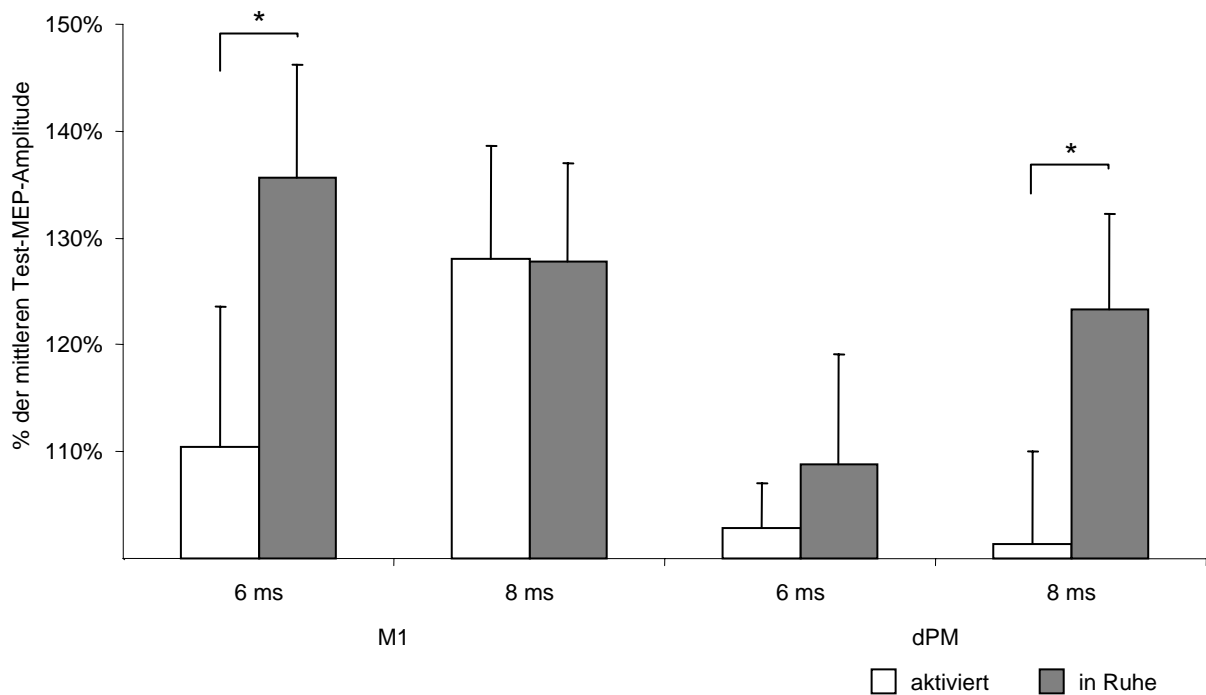


Abbildung 9

IHF induziert durch die Konditionierung des M1 oder des dPM in Ruhe oder unter Voraktivierung des Zielmuskels (Mittelwerte  $\pm$  SEM). Die Klammern vergleichen die Stimulationsbedingungen miteinander. \*  $P < 0,05$ . Interhemisphärielle Fazilitierung; MEP = motorisch evoziertes Potenzial; M1 = primärer motorischer Kortex; dPM = dorsaler Prämotorkortex

## VI Diskussion

Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe von TMS differentielle IHF für die Konditionierung des linken M1 und dPM auf den rechten M1 beim gesunden Probanden nachzuweisen. Die wichtigste neue Erkenntnis ist, dass IHF durch unterschwellige Konditionierung (60 bzw. 80% der AMS) sowohl des M1 als auch des dPM in kurzen ISI (6 und 8 ms) auf unterschiedliche Weise induziert werden kann. Das ISI, die Intensität des KP, die Stromflussrichtung des TP und die tonische Kontraktion sind Faktoren, die alle einen Einfluss auf das Auftreten und das Ausmaß von IHF zeigen. Das Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren auf IHF variiert in Abhängigkeit vom Ort der Konditionierung, was uns einen Hinweis darauf gibt, dass dPM-zu-M1 und M1-zu-M1 IHF durch die Beteiligung unterschiedlicher neuronaler Zellverbänden zu Stande kam.

### VI.1 Interhemisphärielle Inhibition könnte IHF verdecken

Schon in einer Studie von Ferbert et al. (1992), die sich der Untersuchung von IHI des M1 nach Konditionierung des kontralateralen M1 bei gesunden Probanden widmete, wurde über

IHF bei den kurzen ISI (3 und 5 ms) berichtet. IHF wurde jedoch als nicht konstant und sehr variabel innerhalb eines Probanden selbst und innerhalb der gesamten Probandengruppe beschrieben.

Einige Jahre später zeigten Hanajima et al. (2001a) IHF bei kurzen ISI von 4-5 ms zwischen beiden M1. Diese trat jedoch nur mit geringfügig überschwelliger Konditionierung (105% der AMS) auf. Zusätzlich ließ sich M1-zu-M1 IHF nur während Voraktivierung des Zielmuskels beobachten (Hanajima et al. 2001a; Hanajima et al. 2001b). Unter Anwendung der identischen experimentellen Bedingungen konnten jedoch keine fazilitierenden Effekte nach Konditionierung des dPM beobachtet werden. In einer Studie von Salerno und Georgesco (1996) wird berichtet, dass IHF durch Konditionierung des M1 mit einer Intensität von 150% der RMS mit kurzen Latenzen (1-5 ms) induziert werden konnte, was jedoch nicht mit Ergebnissen aus andere Studien übereinstimmt, in denen nach Konditionierung mit solch hohen Intensitäten ausschließlich eine robuste IHI auftrat (Ferber et al. 1992; Daskalakis et al. 2002; Chen et al. 2003). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass IHF beim gesunden Menschen ein schwer fassbares Phänomen zu sein scheint. Im Gegensatz dazu ist IHI recht robust und leicht zu produzieren, wenn konditionierende TMS-Pulse mit Intensitäten oberhalb der individuellen RMS sowohl unter Ruhebedingungen als auch während Voraktivierung appliziert werden (Ferber et al. 1992; Netz et al. 1995; Di Lazzaro et al. 1999a; Daskalakis et al. 2002; Chen et al. 2003; De Gennaro et al. 2003; De Gennaro et al. 2004).

Die TMS-Daten aus Studien am Menschen stimmen gut mit den Ergebnissen überein, die aus einer Studie an Katzen über interhemisphärielle Interaktionen zwischen kortikalen motorischen Arealen stammen. So konnten Asanuma und Okuda (1962) zeigen, dass interhemisphärielle inhibitorische Neurone zahlreich, fazilitierende jedoch nur spärlich vorhanden waren. IHF konnte nur in einigen wenigen Arealen des Motorkortex hervorgerufen werden und schon kleine Änderungen der Elektrodenposition bewirkten ein Verschwinden von IHF und das Umschlagen von IHF in IHI nach Stimulation eines ausgedehnten Areals um die Elektroden herum. Auch in der oben erwähnten Studie von Hanajima et al. (2001a) konnte IHF ausschließlich nur dann erzeugt werden, wenn der KP eine Intensität von 105% der AMS hatte. Bereits eine Änderung der Intensität um 5% der AMS führte zu einem Verschwinden von IHF. Diese Studien verstärken die Annahme, dass IHF tatsächlich ein fokales Phänomen innerhalb eines schmalen effektiven Stimulationsbereichs zu sein scheint. Außerhalb dieses schmalen Fensters scheint Inhibition etwaige fazilitierende Effekte zu überdecken.

Die Ergebnisse dieser aktuellen Studie stützen die Vorstellung von IHF als einem fokalen Phänomen, das sich am besten nach Konditionierung mit niedrigen Stimulationsintensitäten beobachten lässt. Eines der Hauptergebnisse dieser Messreihe ist die Erkenntnis, dass sich IHF mit  $KP_{80\%AMS}$  und sogar mit  $KP_{60\%AMS}$  erzeugen lässt. Die Anwendung solcher niedriger Intensitäten führt sowohl nach Konditionierung des dPM als auch nach Konditionierung des M1 zu IHF. Neben der Stimulationsintensität hängen diese Effekte auch entscheidend von den ISI zwischen KP und TP und der Stromflussrichtung ab, die durch den TP induziert wurde.

## VI.2 Intensität des konditionierenden Stimulus

In zwei anderen Studien wurden schon einmal die Auswirkungen von motorisch unterschwelligem KP auf interhemisphärielle Interaktionen untersucht. De Gennaro et al. (2004) konnten durch die Anwendung von KP über dem M1 mit einer Intensität von 80% der RMS keine interhemisphäriellen Effekte produzieren. Mochizuki et al. (2004) berichteten über IHI nach der Konditionierung des M1 und dPM mit einer Intensität von 90% der RMS, fazilitierende Effekte konnten sie mit diesen Intensitäten jedoch nicht nachweisen. Hanajima et al. (2001a) fanden IHF nach Konditionierung des M1 mit Intensitäten von 105% der AMS, jedoch nur während leichter Aktivierung des Zielmuskels (siehe oben). Außerdem konnte nur ein durch den KP induzierter medial ausgerichteter Stromfluss effektive IHF erzeugen.

Die offensichtliche Diskrepanz zwischen dieser aktuellen Studie und den früheren Arbeiten könnte durch Unterschiede im Studiendesign und durch Unterschiede bezüglich der Stimulationsintensitäten erklärt werden. Bei einigen früheren Studien über IHF wurde der KP über der rechten und der TP über der linken Hemisphäre appliziert (Hanajima et al. 2001a). Bei dieser Studie wurde der umgekehrte Aufbau gewählt, da es Hinweise dafür gibt, dass interhemisphärielle Interaktionen homogener sind, wenn bei Rechtshändern die linke Hemisphäre konditioniert wird (Kobayashi et al. 2003). Weiterhin wurden für die KP sehr niedrige Intensitäten angewendet. Ein KP mit einer Intensität von 80% der AMS und sogar mit 60% der AMS war ausreichend, um IHF zu induzieren. Solche niedrigen Intensitäten wurden in vorherigen Studien noch nicht untersucht. Vorausgesetzt, dass IHF nur nach sehr fokaler Stimulation zu finden ist und leicht durch stärkere IHI aufgehoben wird, ist es möglich, dass schwache IHF in den vorausgegangenen Studien durch die Anwendung von höheren KP verloren gegangen oder maskiert worden ist. In dieser Studie war die Intensität des KP eindeutig unterhalb der Schwelle, die für die Induktion von IHI nötig wäre, sodass IHF nicht durch IHI maskiert wurde. In zahlreichen Studien konnte unter Anwendung von Einzelpuls-TMS oder rTMS gezeigt werden, dass die Konditionierung mit Intensitäten von 80

und 90% der AMS zu einer effektiven Aktivierung von neuronalen Populationen führen kann, die dPM-zu-M1 Interaktionen in der linken Hemisphäre vermitteln (Civardi et al. 2001; Gerschlagler et al. 2001; Münchau et al. 2002; Bäumer et al. 2003; Rizzo et al. 2004). So führte zum Beispiel die Konditionierung des linken dPM mit TMS-Einzelpulsen mit einer Intensität von 90% der AMS zu einer Inhibition des über dem linken M1 applizierten TP im ISI von 6 ms (Civardi et al. 2001), während ein KP mit einer Intensität von 120% der RMS im gleichen ISI zu einer Fazilitierung des TP führte. Die 20-minütige Stimulation des dPM mit 1Hz rTMS und einer Intensität von 80% der AMS führte zu einer erhöhten intrakortikalen Erregbarkeit bei spezifischen ISI im Doppelpulsparadigma nach Kurjirai (1993) (Münchau et al. 2002). Wichtig ist, dass diese Effekte intensitätsspezifisch waren. Leicht erhöhte Intensitäten von 90% AMS bei rTMS über dem dPM veränderten nicht die intrakortikale Erregbarkeit (Münchau et al. 2002), sondern führten sogar zu einer Reduktion der Gesamtexzitabilität, im Sinne einer Abnahme der Amplituden von unkonditionierten MEP (Gerschlagler et al. 2001).

Dieses intensitätsabhängige Muster der ipsilateralen dPM-zu-M1 Interaktionen, IHI und IHF deuten darauf hin, dass die darin involvierten inhibitorischen und fazilitierenden neuronalen Elemente nicht identisch sind. Zusammenfassend betrachtet unterstützen diese Experimente das Konzept, dass die TMS-Konditionierung von motorischen Arealen mit sehr niedrigen Intensitäten ein probates Mittel zur Produktion von fokalen aber spezifischen Effekten innerhalb kortiko-kortikaler Verbindungen innerhalb der frontalen motorischen Areale ist.

### **VI.3 Latenz der interhemisphäriellen Fazilitierung**

Die in dieser Studie gefundenen effektiven ISI (6 und 8 ms) zwischen dem KP und dem TP stimmen gut mit den aus anderen Studien stammenden Erkenntnissen über IHI überein. Der Beginn von signifikanter Inhibition von MEP durch einen kontralateralen KP liegt bei 6 ms (Ferber et al. 1992). Da es nach der Applikation von TMS-Pulsen etwa 1-2 ms bis zur Erregung von kortikospinalen Neuronen braucht und TMS-Pulse eine 3-5 ms andauernde repetitive Aktivität in pyramidalen Neuronen erzeugen können (Day et al. 1989), müssen etwa 7 ms vergehen, bis die letzte durch einen TMS-Einzel-TP erzeugte kortikospinale Salve den Kortex verlässt. Alle Salven tragen zu der maximalen (von Spitze-zu-Spitze gemessener) Größe des MEP bei, sodass auch spät eintreffende transkallosale Inputs die Größe des MEP beeinflussen können. Die Zeit, die ein KP benötigt, um eine Fazilitierung von absteigenden kortikospinalen Salven zu bewirken, liegt somit bei 13 ms (6 plus 7).

Es ist interessant, dass IHF in vorherigen Studien zwischen 3 und 5 ms nach Applikation des KP über dem kontralateralen M1 beobachtet wurde (Ferber et al. 1992; Hanajima et al. 2001a). Auch in dieser aktuellen Studie zeigte sich eine Fazilitierung im ISI von 4 ms (122%;  $P = 0,05$ ; siehe Abbildung 6). Dieser Effekt hielt allerdings einer Korrektur für multiple Vergleiche nicht stand, dagegen konnte aber signifikante IHF im ISI 6 und 8 ms nachgewiesen werden.

Wie aber lassen sich die Unterschiede in der Latenz erklären? Hanajima et al. (2001a) untersuchten IHF während tonischer Kontraktion des Zielmuskels, während in dieser Studie IHF bei völliger Entspannung des Zielmuskels bewertet worden ist. Außerdem wurden in früheren Studien höhere Intensitäten für die Konditionierung des M1 angewendet. Vermutlich wird IHF durch unterschiedliche Neuronengruppen vermittelt: Zum einen durch Neuronenpopulationen mit schnell leitenden Elementen, die durch höhere Intensitäten oder bei Voraktivierung aktiviert werden (Ferber et al. 1992; Hanajima et al. 2001a), zum anderen durch Neuronenpopulationen mit langsamer leitenden Elementen, die bevorzugt durch niedrige Intensitäten aktiviert werden (aktuelle Studie). Die letzteren fazilitierenden Neuronenpopulationen scheinen durch höhere Intensitäten nicht aktivierbar zu sein oder ihre Aktivität wird einfach durch eine begleitende starke IHI überlagert.

Erwähnenswert ist noch die Tatsache, dass effektive IHF (mit einem  $TP_{PA}$ ) sowohl nach Konditionierung des linken M1 ( $KP_{60\%AMS}$ ) bei einem ISI von 6 ms als auch nach der Konditionierung des linken dPM ( $KP_{80\%AMS}$ ) mit einem ISI von 8 ms induziert werden konnte. Dieser Latenzunterschied von 2 ms könnte eine Verzögerung darstellen, die durch eine zusätzliche synaptische Übertragung im sonst identischen neuronalen Pfad zustande kommt (von linkem dPM zu linkem M1 zu rechtem M1).

#### **VI.4 Sensitivität der interhemisphäriellen Fazilitierung in Bezug auf die Stromflussrichtungen der TMS-Pulse**

Die durch die Konditionierung des linken M1 mit einem  $KP_{80\%AMS}$  induzierte M1-zu-M1 IHF ist effektiver mit einem  $TP_{AP}$ . Auf der anderen Seite ist die dPM-zu-M1 IHF im ISI von 8 ms effektiver mit einem  $TP_{PA}$ .

Das unterschiedliche Muster der M1-zu-M1 IHF und dPM-zu-M1 IHF lässt vermuten, dass diese Phänomene durch unterschiedliche interhemisphärielle Zellverbände vermittelt werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass interhemisphärielle Salven, die vom linken M1 bzw.

vom linken dPM ihren Ausgang nehmen, auf unterschiedliche Neuronenpopulationen der rechten Hemisphäre projizieren.

Es wurde schon zuvor gezeigt, dass AP gerichtete TMS-Pulse zur Aktivierung des Tractus corticospinalis führen, indem sie bevorzugt I3-Wellen induzieren, während ein PA gerichteter Stromfluss bevorzugt I1-Wellen induziert (Sakai et al. 1997; Hanajima et al. 2001a). Mit dieser Vorstellung stimmen die Beobachtungen bezüglich der Latenzunterschiede in dieser aktuellen Studie gut überein, denn hier waren die MEP-Latenzen eines  $TP_{AP}$  länger als die eines  $TP_{PA}$ . Daraus lässt sich schließen, dass der  $KP_{80\%AMS}$  über dem linken dPM bevorzugt zu einer Fazilitierung von I1-Wellen führt, während der  $KP_{80\%AMS}$  über dem linken M1 bevorzugt eine Fazilitierung von I3-Wellen im rechten M1 bewirkt.

Das Erregungsmuster differiert aber auch in Abhängigkeit von der Intensität des KP. Während ein  $KP_{60\%AMS}$  über dem dPM keine IHF mehr induziert, führt ein  $KP_{60\%AMS}$  über dem linken M1 eindeutig zu IHF, vorausgesetzt, die KP wird mit einem  $TP_{PA}$  kombiniert. Das weist darauf hin, dass die Konditionierung des linken M1 mit 60% der AMS bevorzugt neuronale Zellverbände beeinflusst, die an der Generation von I1-Wellen beteiligt waren, während die Konditionierung mit 80% der AMS fazilitierende Effekt auf Zellverbände hatte, die unter diesen Umständen fazilitierenden Einfluss auf kontralaterale Neuronenpopulationen hatte, welche I3-Wellen generieren.

Von Bedeutung sind auch die Ergebnisse aus unserem Zusatzexperiment. Bei der Überprüfung von IHF durch einen  $KP_{80\%AMS}$  über dem linken M1 (gefolgt von einem AP gerichteten TP) und über dem linken dPM (gefolgt von einem PA gerichteten TP) in den ISI von 6 und 8 ms während Voraktivierung des Zielmuskels zeigte sich signifikante IHF nur im ISI von 8 ms nach Konditionierung des M1 während die Konditionierung des dPM in keinem ISI IHF produzieren konnte.

Diese Erkenntnis stützte das Konzept, dass M1-IHF und dPM-IHF durch die Beteiligung unterschiedlicher neuronaler Zellverbände zustande gekommen ist. Weiterhin lässt diese Erkenntnis eine funktionelle Segregation vermuten, wodurch den neuronalen Schaltkreisen, die ihren Ursprung in M1 haben, eine Kontrollfunktion in Bezug auf die kontralateralen motorischen kortikospinalen deszendierenden Bahnen zugeschrieben werden kann. Interhemisphärielle Interaktionen zwischen dem dPM und dem kontralateralen M1 scheinen bei der Kontrolle anderer motorischer Funktionen eine entscheidende Rolle zu spielen, wie

zum Beispiel bei der visuell-motorischen Integration (Wise et al. 1997) und könnten, wie hier getestet, während einfacher Muskelkontraktion unterdrückt gewesen sein.

## **VI.5 Ort der Stimulation und interhemisphärieller Transfer**

Da IHF sowohl durch Konditionierung des M1 als auch durch Konditionierung des dPM induziert werden konnte, ergibt sich die Frage, ob einige der Effekte nach Konditionierung des dPM durch eine Ausbreitung des Stromflusses vom dPM zu M1 erklärt werden müssen. Tatsächlich ist IHF bei einem ISI von 6 ms unter Anwendung eines  $TP_{PA}$  nach Konditionierung des M1 mit einem  $KP_{60\%AMS}$  signifikant stärker ausgeprägt als IHF nach Konditionierung des dPM mit einem  $KP_{80\%AMS}$ . Bei diesem ISI kann IHF nach Konditionierung des dPM wahrscheinlich tatsächlich durch eine Stromflussausbreitung vom dPM zu M1 erklärt werden. Dagegen kann ein  $KP_{80\%AMS}$  (kombiniert mit einem  $TP_{PA}$ ) im ISI von 8 ms nur dann effektive IHF produzieren, wenn der KP über dem dPM appliziert wurde, was wir als Beweis dafür ansehen, dass unter diesen experimentellen Bedingungen tatsächlich eine selektive Stimulation des dPM stattfand. Die genaue Route des interhemisphäriellen Transfers der IHF konnte mit diesen aktuellen Experimenten nicht geklärt werden. Die kurze Latenz zwischen KP und TP bei der IHF aufgetreten ist, lässt jedoch die Vermutung zu, dass es sich dabei um eine mehr oder weniger direkte Route über das Corpus callosum handelt. Angesichts der Tatsache, dass unterschwellige TMS-Pulse keine absteigenden kortikospinalen Salven hervorgerufen (Di Lazzaro et al. 1998), ist eine subkortikale Route unwahrscheinlich. Weiterhin wurde in früheren Studien über IHI demonstriert, dass die Exzitabilität des motorischen Kortex kontralateral zum KP mit kurzer Latenz sowohl durch über- als auch durch unterschwellige KP verändert werden konnte (Di Lazzaro et al. 1999a; Mochizuki et al. 2004), was ebenfalls gegen eine subkortikale Route spricht. Die Tatsache, dass bei Patienten mit Balken-Läsionen IHI reduziert war oder komplett fehlte, unterstützt die Theorie einer transkallosalen Route zur Induktion von IHI und IHF (Borojerdj et al. 1996; Borojerdj et al. 1998).

Ob IHF über direkte M1-M1-Verbindungen vermittelt wird ist unklar. Auch die Route des KP nach Konditionierung des dPM bleibt unklar. Sowohl die Route vom dPM zum ipsilateralen M1 zum kontralateralen M1 als auch die Route vom dPM zum kontralateralen dPM zu M1 sind möglich. Bei Affen konnten homotopische kallosale Verbindungen zwischen beiden Motorkortices nachgewiesen werden, die durch die vordere Hälfte des Corpus callosum ziehen (Pandya and Seltzer 1986). Diese Verbindungen sind jedoch nur zwischen den Hirnarealen reichlich vertreten, die proximale Körperregionen repräsentieren, während sie für

die Handbereiche nur in spärlicher Anzahl vorhanden sind (Jenny 1979). Auf der anderen Seite gibt es zumindest in Affen neuere Beweise für direkte homotopische und heterotopische Verbindungen zwischen den beiden dPM (Marconi et al. 2003).

Unter diesem Gesichtspunkt ist es interessant zu erwähnen, dass, wie oben beschrieben, durch die Konditionierung des linken dPM im ISI von 8 ms ( $KP_{80\%AMS}$ ) und auch durch die Konditionierung des linken M1 ( $KP_{60\%AMS}$ ) im ISI von 6 ms ähnliche IHF des  $TP_{PA}$  induziert werden kann. IHF nach M1-Konditionierung erfolgte also 2 ms früher als nach dPM-Konditionierung. Wenigstens unter diesen Bedingungen ist die Route vom linken dPM (ISI 8 ms) über den linken M1 (ISI 6ms) zum rechten M1 anzunehmen.

Zukünftige Studien mit Patienten, die an genau definierten Läsionen des M1 oder des dPM erkrankt sind, werden die präzise Anatomie der an IHF beteiligten interhemisphäriellen Zellverbänden genauer beleuchten.

## VII Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass differentielle und spezifische IHF durch die Konditionierung des dPM und des M1 mit kurzen Latenzen (6 und 8 ms) bei gesunden Menschen unter Anwendung von TMS-Pulsen mit niedriger Intensität hervorgerufen werden kann. Sowohl die Konditionierung des M1 als auch die Konditionierung des dPM induzierte effektive IHF, jedoch unterschieden sich die Bedingungen in Bezug auf die Intensität des KP, die ISI zwischen KP und TP, die durch den TP induzierte Stromflussrichtung und in Bezug auf den Aktivierungszustand des Zielmuskels. Dies impliziert, dass interhemisphärielle fazilitierende Interaktionen zwischen M1-und-M1 und dPM-und-M1 durch unterschiedliche neuronale Verbindungen und Pfade vermittelt werden.

## VIII Zusammenfassung

In dieser aktuellen TMS-Studie wurden 20 gesunde Rechtshänder unter Anwendung eines KP-TP-Paradigmas untersucht. Es sollte der Nachweis von IHF zwischen linkem M1 und linkem dPM und rechtem M1 geführt werden. Der KP hatte eine Intensität von 60 oder 80% der AMS ( $KP_{60\%AMS}$  oder  $KP_{80\%AMS}$ ) und wurde entweder über dem linken M1 oder über dem linken dPM appliziert. Dem KP folgte über dem rechten M1 ein TP, der entweder einen AP gerichteten oder einen PA gerichteten Stromfluss im Gehirn erzeugte ( $TP_{AP}$  oder  $TP_{PA}$ ). Die KP wurden in ISI von 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 10 ms vor dem TP appliziert. Die durch den TP



erzeugten Muskelaktivierungen wurden von einem EMG über dem linken IDM I abgeleitet und aufgezeichnet.

Durch einen  $KP_{80\%AMS}$  über dem linken M1 gefolgt von einem TP, der eine AP-Stromflussrichtung aufwies, konnte im ISI von 6 und 8 ms IHF ausgelöst werden. Dagegen löste ein  $KP_{80\%AMS}$  über dem dPM ebenfalls im ISI von 8 ms IHF aus, jedoch nur, wenn der TP eine PA-Stromflussrichtung aufwies. Weiterhin konnte mit einem  $KP_{60\%AMS}$  über dem linken M1 gefolgt von einem TP, der eine PA-Stromflussrichtung aufwies, nur im ISI von 6 ms und nicht im ISI von 8 ms signifikante IHF ausgelöst werden.

Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass IHF nach Konditionierung des dPM nicht durch eine streuende Ausbreitung der induzierten Ströme vom linken dPM auf den linken M1 zustande gekommen ist, sondern dass sich IHF durch unterschwellige Konditionierung (KP mit 60 bzw. 80% der AMS) sowohl des M1 als auch des dPM in kurzen ISI (6 und 8 ms) auf unterschiedliche Weise induzieren lässt. Dabei sind die fasilitierenden Interaktionen abhängig von der Intensität des KP, vom Ort der Konditionierung, dem ISI zwischen KP und TP und der durch den TP induzierten Stromflussrichtung.

Daraus ergibt sich die Vermutung, dass die KP in der linken Hemisphäre unterschiedliche Neuronenpopulationen erregen und diese durch den KP erregten Zellverbände ihrerseits auch auf unterschiedliche Neuronenpopulationen im rechten M1 projizieren, nämlich auf Interneurone, die an der Generation von I1-Wellen bzw. an der Generation von I3-Wellen beteiligt sind.

Die genaue Route, d.h. die an der IHF-Induktion beteiligten Neuronenpopulationen, der IHF-induzierenden Ströme ließ sich mit dieser Studie nicht aufzeigen, aber es ließ sich zeigen, dass differentielle und spezifische IHF unter bestimmten Stimulationsbedingungen sowohl nach Konditionierung des dPM als auch nach Konditionierung des M1 hervorgerufen werden kann.

## **IX Anmerkung**

Diese Studie wurde im Mai 2006 im Journal of Physiology mit dem Titel "*Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways*" publiziert (Baumer et al. 2006).

## X Literaturverzeichnis

- Asanuma H, Okuda O (1962) Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *J Neurophysiol* 25: 198-208
- Baumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, Munchau 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
- Borojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A (1996) Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 144: 160-170
- Borojerdi B, Hungs M, Mull M, Topper R, Noth J (1998) Interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 230-237
- Bremer F (1958) Physiology of the corpus callosum. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 36: 424-428
- Chen R, Yung D, Li JY (2003) Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89: 1256-1264
- Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC (2001) Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage* 14: 1444-1453.
- Curtis H (1940) Intercortical connections of corpus callosum as indicated by evoked potentials. *J Neurophysiol* 3: 407-413
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R (2002) The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 543: 317-326
- 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: 449-473
- De Gennaro L, Bertini M, Pauri F, Cristiani R, Curcio G, Ferrara M, Rossini PM (2004) Callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS): the influence of gender and stimulus parameters. *Neurosci Res* 48: 129-137
- De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M, Pauri F, Cristiani R, Curcio G, Romei V, Fratello F, Rossini PM (2003) Reproducibility of callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS) with interhemispheric paired pulses. *Neurosci Res* 46: 219-227
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1999a) Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124: 520-524
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1999b) Direct recordings of descending volleys after transcranial magnetic and electric motor cortex stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51 AD - Istituto di Neurologia, Universita Cattolica, Rome, Italy UR - PM:0010590942: 120-126
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice 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: 265-268
- Ferbart 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
- Gerschlagner W, Siebner HR, Rothwell JC (2001) Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57: 449-455
- Gould H, III, Cusick C, Pons T, Kaas J (1986) The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and frontal eye fields in owl monkeys. *Comp Neurol* 247: 297-325
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shiio Y, Uesugi H, Kanazawa I (2001a) Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 531: 849-859
- Hanajima R, Ugawa Y, Okabe S, Yuasa K, Shiio Y, Iwata NK, Kanazawa I (2001b) Interhemispheric interaction between the hand motor areas in patients with cortical myoclonus. *Clin Neurophysiol* 112: 623-626
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol (Lond)* 466: 521-534
- Jenny AB (1979) Commissural projections of the cortical hand motor area in monkeys. *J Comp Neurol* 188: 137-145
- Killackey H, Gould H, III, Cusick C, Pons T, Kaas J (1983) The relation of corpus callosum connections to architectonic fields and body surface maps in sensorimotor cortex of new and old world monkeys. *J Comp Neurol* 219: 384-419
- Kobayashi M, Hutchinson S, Schlaug G, Pascual-Leone A (2003) Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *Neuroimage* 20: 2259-2270
- 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
- Marconi B, Genovesio A, Giannetti S, Molinari M, Caminiti R (2003) Callosal connections of dorso-lateral premotor cortex. *Eur J Neurosci* 18: 775-788
- Meyer BU, Rörich S, Gräfin von Einsiedel H, Kruggel F, 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
- 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
- Pandya D, Seltzer B (1986) The topography of commissural fibers. In: Leporè F, Ptito M, Jasper H (eds) *Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum*. Alan R. Liss, New York, pp 47-73
- Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, Pesenti A, Münchau A, Gerschlagner W, Webb RM, Rothwell JC (2004) Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J Physiol* 554: 483-495
- Sadato N, Yonekura Y, Waki A, Yamada H, Ishii Y (1997) Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J Neurosci* 17: 9667-9674
- Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Kanazawa I (1997) Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res* 113: 24-32

- Salerno A, Georgesco M (1996) Interhemispheric facilitation and inhibition studied in man with double magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 395-403
- Schluter ND, Rushworth MF, Passingham RE, Mills KR (1998) Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain* 121: 785-799
- Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL (1993) The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 114: 216-222
- Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R (1997) Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 20: 25-42

## XI Anhang

### XI.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

**XI.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 |              |               |



### **XI.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 worden ist. Ich möchte ihm für die unkomplizierte und freundliche Zusammenarbeit, sowie für die hilfreiche Unterstützung während 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 und als Fachmann in Sachen Computer und Technik. Seine Hilfestellungen bei den Experimenten und bei der Auswertung waren unverzichtbar. 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 und Wohlwollen an meinen Messungen teilgenommen haben! Besonders danken möchte ich Christian Minz, der bei meinen Anfängen oft als Übungsproband herhalten musste und der aus seinem Freundeskreis einen Großteil meiner Probanden für meine Messungen motivieren und gewinnen konnte!

Ich danke den Mitarbeitern der Klinik und den Mitarbeitern des Neuroimage Nord, die mir bei Problemen und Unklarheiten mit der Technik während der Messungen hilfreich zur Seite gestanden haben. Besonders erwähnen möchte ich hier Dr. med. Rüdiger Lange.

Meinen Eltern, meinen Schwestern und meinem Freund, die von Sorgen und Beschwerden meinerseits nicht verschont geblieben sind, danke ich für die mutmachenden und beruhigenden Gespräche. Sie haben viel Ausdauer und Verständnis bewiesen.

Meinem Schwager gilt ein ganz besonderer Dank, da er mir bei der Formatierung der Arbeit sehr geholfen hat.

Auch meinen Freunden, besonders denen, die als Proband an der Studie teilgenommen haben, möchte ich herzlich danken, weil sie mir durch die Teilnahme an dem Experiment einen echten Freundschaftsdienst erwiesen haben, den ich zu schätzen weiß.

## **XI.4 Lebenslauf**

**Name :** Bock

**Vornamen :** Franka Malena Britta

**Geburtstag- und ort:** 26. März 1981 in Frankfurt am Main

**Schullaufbahn :** 1987 bis 1991 Josef-von-Eichendorff Grundschule in Obertshausen  
1990 bis 2000 Adolf-Reichwein Gymnasium in Heusenstamm

**Schulabschluss :** Abitur am 06.Juni 2000

**Pflegepraktikum:** November 2000 bis Dezember 2000 im Markuskrankenhaus in Frankfurt am Main

**Studium :** April 2001 bis März 2003 vorklinisches Studium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
Physikum: 01. April 2003  
April 2003 bis voraussichtlich Oktober 2007 klinisches Studium am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: Voraussichtlich Oktober 2007  
August 2004: Beginn mit der Promotion

**Famulaturen:** September 2003 Oktober 2003 im Elim Krankenhaus/Hamburg, Abteilung für Chirurgie  
Februar 2004 bis März 2004 in der Landes-Sonderkrankenanstalt/Hermagor, Österreich, Abteilung für Unfallchirurgie  
März 2004 bis April 2004 in gastroenterologischer Facharztpraxis/Frankfurt am Main  
April 2005 bis Mai 2005 im Altonaer Kinderkrankenhaus/Hamburg, Abteilung für Pädiatrie  
Juni 2005 im Albertinen-Krankenhaus/Hamburg, Abteilung für Anästhesie

**Praktisches Jahr:****1. Tertial:**

April 2006 bis Juni 2006 im Hopital Paul Brousse/Paris, Frankreich, Abteilung für hepatobiliäre Chirurgie

Juni 2006 bis Juli 2006 im Marienkrankenhaus/Hamburg, Abteilung für Viszeral- und Unfallchirurgie

**2. Tertial:**

Juli 2006 bis November 2006 im Universitätsspital Basel, Schweiz, Abteilung für Innere Medizin

**3. Tertial:**

November 2006 bis März 2007 im Albertinen-Krankenhaus/Hamburg, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

**Publikationen**

Baumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, Munchau A (2006) *Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways*. Journal of Physiology 572: 857-868

Baumer T, Dammann E, Bock F, Kloppel S, Siebner HR, Munchau A (2007) *Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness*. Experimental Brain Research 180: 195-203

## **XI.5 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 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 Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung und zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: \_\_\_\_\_