

Aus der Neurologischen Universitätsklinik der Universität Hamburg

Direktor: Prof. Dr. K. Kunze

Hemmung der Handmotorik
nach transkranieller Magnetstimulation.

Eine Studie zur
intra- und interindividuellen Variabilität

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Meike Erdmann

aus Hamburg

Hamburg 1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 18.1.2000

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. G. Pfeiffer

Korreferent: Prof. Dr. K. Kunze

INHALT

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Problemstellung	3-5
1.2. Literaturübersicht	
1.2.1. Mögliche Entstehungsmechanismen der Hemmung nach kortikaler Stimulation	6-9
1.2.2. Beeinflussende Faktoren	9-10
1.2.3. Veränderungen bei neurologischen Erkrankungen	11-12
2. Probanden und Methode	
2.1. Probanden	13
2.2. Methode	
2.2.1. Untersuchungsaufbau	13-14
2.2.2. Durchführung der Untersuchung	14-15
2.2.3. Auswertung	15-18
3. Ergebnisse	
3.1. Frühe motorische Antwort (MEP)	
3.1.1. Latenz des MEP	19
3.1.2. Amplitude des MEP	20
3.1.3. Effekt der Stimulationsintensität auf die Amplitude des MEP	20-21
3.2. Dauer der Hemmung	22-25
3.2.1. Effekt der Stimulationsintensität auf die Hemmdauer	26-27
3.2.2. Absolute und relative Hemmung	28-34
3.3. Relation zwischen Hemmung und MEP	35-36
4. Diskussion	
4.1. Inter- und intraindividuelle Variabilität der Hemmdauer	37-38
4.2. Einfluß der Reizstärke auf die Dauer der Hemmung	39-41
4.3. Reizschwelle der frühen motorischen Antwort und der Hemmung	41-42

	Seite
5. Zusammenfassung	43
6. Literaturverzeichnis	44-48
Anhang	
Danksagung und Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Mit der Einführung der transkraniellen Magnetstimulation 1985 richtete sich die klinisch-neurophysiologische Diagnostik zunächst auf das früh auftretende motorische Potential (MEP), dessen Entstehungsmechanismus als geklärt gilt und übereinstimmend als Resultat einer monosynaptisch vermittelten Erregung spinaler Alpha-Motoneurone über schnell leitende Fasern des Traktus kortikospinalis gewertet wird (Day et al. 1987, Rothwell et al. 1987). Mit Hilfe des MEP konnte die zentrale motorische Leitungszeit bestimmt werden und damit Rückschlüsse auf die Funktion der Pyramidenbahn gezogen werden.

Durch die Magnetstimulation werden jedoch weitere Hemmungs- und Exzitationsphasen spinaler Motoneurone induziert, unter denen die erste Hemmungsphase, die auch als „silent period“ bezeichnet wird, am genauesten untersucht ist. Der physiologische Ursprung dieser transitorischen absoluten oder relativen Abnahme der EMG-Aktivität nach kortikaler Stimulation wird sowohl auf spinale als auch supraspinale Hemmechanismen zurückgeführt (Fuhr et al. 1991, Cantello et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Uncini et al. 1993, Triggs et al. 1993, Inghilleri et al. 1993, Wassermann et al. 1993, Stetkárová et al. 1994, Prout u. Eisen 1994, Brasil-Neto et al. 1995, Classen u. Benecke 1995, Werhahn et al. 1995). Dabei zeigt sich die Dauer der Hemmung offenbar von verschiedenen neurologischen Erkrankungen, z.B. Stammganglien-Syndromen (Cantello et al. 1992, Haug et al. 1992, Priori et al. 1994ab), degenerativen (Perretti et al. 1996, Wessel et al. 1996) sowie auch cerebrovaskulären Erkrankungen (Haug et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Werhahn et al. 1995, Braune u. Fritz 1996) beeinflusst. Bei einseitigen Erkrankungen kann unmittelbar die Hemmdauer der gesunden mit der erkrankten Seite verglichen werden. Diese Möglichkeit entfällt jedoch bei bilateralen Erkrankungen. Hier sind Vergleiche mit einer gesunden Kontrollgruppe nicht nur aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität (Kukowski u. Haug 1992, Werhahn et al. 1995, Braune u. Fritz 1996) schwierig. Zusätzlich beeinflussen zahlrei-

che Randfaktoren wie die Intensität (Cantello et al. 1992, Haug et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Triggs et al. 1993, Inghilleri et al. 1993, Wilson et al. 1993, Stetkárová et al. 1994, Prout u. Eisen 1994, Werhahn et al. 1995, Faig u. Busse 1996), Ermüdung (McKay et al. 1996) sowie das Ausmaß der Vorkontraktion (Cantello et al. 1992, Wilson et al. 1993, Stetkárová et al. 1994, Classen et al. 1995) die Inhibition, die außerdem schon bei sukzessiven Einzelregistrierungen stark variieren kann.

Vergleiche zwischen den verschiedenen Publikationen werden außerdem durch die unterschiedliche Meßmethodik der Hemmdauer erschwert (s. Anhang Tab. 1 - Tab. 3). Entsprechend einer Analyse von dreiundzwanzig Arbeiten (s. Anhang Tab. 1 - Tab. 3) verwendeten sechs Arbeiten einige wenige superponierte Reizantworten. Der so gemessene Wert entspricht der kürzesten Hemmungsphase (Ansatz 1). In neun Arbeiten wurde dagegen der Mittelwert aus mehreren einzeln ausgemessenen Registrierungen errechnet (Ansatz 2). In weiteren sechs Arbeiten wurde die Hemmdauer in gleichgerichteten und gemittelten Reizantworten bestimmt (Ansatz 3). Zwei Arbeiten war die genaue Ausmessung der Hemmungsphase nicht zu entnehmen.

Der Vorteil des Ansatzes 3, der für die vorliegende Studie zur Verfügung stand, besteht darin, daß auch Registrierungen nahe der Reizschwelle des MEP und der Hemmung ausgewertet werden können, bei der in den Einzelantworten Exzitation und Inhibition nicht von der überlagernden Hintergrundaktivität getrennt werden können. In einer vorausgegangenen Arbeit (Signus, unveröffentlicht) wurden die durch Mittelung gleichgerichteter Einzelregistrierungen gewonnenen Werte für das Ende der absoluten und relativen Hemmung mit den statistischen Ergebnissen aus mehreren ausgewerteten Einzelantworten (Ansatz 2) verglichen. Es zeigte sich, daß das Ende der absoluten Hemmung der kürzesten Hemmungsphase entspricht. Die Differenz zwischen dem Ende der absoluten und der relativen Hemmung spiegelte die Variabilität der Einzelantworten wider.

Somit gestattete die in der eigenen Studie angewendete Methodik einen Überblick über die intra- und interindividuelle Variabilität der Hemmdauer bei niedrigen und hohen Reizintensitäten. Aufgrund der Mittelung der gleichgerichteten Einzelantworten konnte die Schwelle für das MEP und die Hemmung relativ exakt bestimmt werden. Die Hemmdauer konnte in Abhängigkeit von der Intensität über einen relativ breiten und auf die Schwelle bezogenen Bereich dargestellt werden.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- ⇒ In welchem Intensitätsbereich ist die intra- und interindividuelle Variabilität der Hemmdauer am geringsten? In diesem Bereich sollten Patienten untersucht und mit Kontrollpersonen verglichen werden.

- ⇒ Gibt es Kennlinien für die Hemmdauer in Abhängigkeit von der Intensität oder handelt es sich um eine nicht-lineare Beziehung, etwa im Sinne einer Sättigung? Nur bei einer linearen Beziehung ergäbe eine aus der Messung bei wenigen Intensitäten gewonnene Kennlinie einen klinisch verwertbaren Parameter.

1.2. Literaturübersicht

1.2.1. Mögliche Entstehungsmechanismen der Hemmung nach kortikaler Stimulation

Eine nach transkranieller elektrischer Stimulation auftretende transitorische, relative oder absolute Abnahme der EMG-Aktivität im Anschluß an das motorisch-evozierte Potential (MEP) wurde erstmalig von Marsden et al. 1983 beschrieben. Marsden et al. nahmen an, daß diese frühe Hemmungsphase nach kortikaler Stimulation, die „silent period“ genannt wird, einem anderen Mechanismus zugrunde liegt als die bereits bekannte und gut untersuchte Hemmungsphase nach peripherer elektrischer Stimulation. Seitdem haben sich eine Reihe weiterer Arbeitsgruppen mit dem Thema der frühen Hemmungsphase nach transkranieller Magnetstimulation beschäftigt und den zugrunde liegenden physiologischen Mechanismus untersucht.

Als grundsätzliche Entstehungsmechanismen werden diskutiert:

- I. Die Hemmung ist auf segmentale spinale Mechanismen aufgrund einer verminderten Erregbarkeit der Alpha-Motoneurone zurückzuführen. Zum einen führt die durch das MEP induzierte Muskelkontraktion zu einer Entladung der Golgi-Sehnenorgane in dem betreffenden Muskel und somit zu einer Aktivierung von Ib-Afferenzen, welche hemmend auf das spinale Motoneuron wirken. Zum anderen kommt es durch die Muskelkontraktion zu einer verminderten Entladungsfrequenz in den Muskelspindeln, die über Ia-Afferenzen die Alpha-Motoneurone aktivieren. Nach Shahani und Young (1973) wird dieser Mechanismus jedoch erst 40 ms bis 50 ms nach der Muskelkontraktion aktiv. Dagegen setzt die postexzitatorische Inhibition der spinalen Alpha-Motoneurone aufgrund von hyperpolarisierenden Nachpotentialen und rekurrenter Hemmung durch Renshaw-Interneurone sofort ein und kann bis zu 50 ms andauern (Baldissera et al. 1981).

- II. Die Hemmung ist auf suprasegmentale Mechanismen zurückzuführen. Zum einen ist eine Inhibition durch descendierende kortikospinale Projektionen, die über spinale Ia-Interneurone Alpha-Motoneurone hemmen, denkbar (Llinas u. Terzuolo 1964). Zum anderen ist eine Inhibition direkt auf kortikalem Niveau durch inhibitorische kortikale Interneurone möglich. Inhibitorische Korbzellen mit synaptischen Verbindungen zu Pyramidenzellen im Motorkortex des Menschen wurden von Marin-Padilla et al. 1972 nachgewiesen. Kortikale Interneurone können durch rekurrente Kollaterale von Pyramidenzellen (Stefanis u. Jasper 1964), durch Afferenzen vor allem aus dem Thalamus sowie auch direkt aktiviert werden (Asanuma u. Rosén 1973).
- III. Die Hemmung ist auf eine Kombination von peripheren und zentralen Mechanismen zurückzuführen.

In der ganz überwiegenden Zahl der Studien wird die Auffassung III vertreten, der erste Teil der Hemmungsphase unterliege einem spinalen Entstehungsmechanismus, der spätere Teil der Hemmung dagegen einer zusätzlichen zentralen Ursache (Fuhr et al. 1991, Cantello et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Uncini et al. 1993, Triggs et al. 1993, Inghilleri et al. 1993, Wassermann et al. 1993, Stetkárová et al. 1994, Prout u. Eisen 1994, Brasil-Neto et al. 1995, Classen u. Benecke 1995, Werhahn et al. 1995).

Auf einen spinalen Mechanismus, beispielsweise aufgrund einer Aktivierung von Renshaw-Zellen und inhibitorischen Ia-Interneuronen, weist eine herabgesetzte Exzitabilität der Alpha-Motoneurone während des ersten Teils der Hemmungsphase hin. Zu verschiedenen Zeitpunkten ausgelöste H-Reflexe und F-Wellen während der Hemmung nach transkranieller Magnetstimulation zeigten in der Anfangsphase eine signifikant erniedrigte Amplitude, die gegen Ende der Hemmung wieder Normwerte erreichte (Fuhr et al. 1991, Cantello et al. 1992, Triggs et al. 1993). Kortikale elektrische und magnetische Doppelstimulationen führten zu ähnlichen Resultaten. Innerhalb einer Zeit von etwa 100 ms nach dem erfolgten ersten Reiz ließ sich für den zweiten Reiz eine reduzierte MEP-Amplitude nachweisen (Uncini et al 1993). Zusätzlich spricht die von Inghilleri et al. (1993) beob-

achtete kurze Hemmungsphase nach Stimulation des cervicomedullären Übergangs für eine spinale Ursache mit einer Beteiligung von absteigenden inhibitorischen Bahnen.

Eine Abhängigkeit der Hemmdauer von der frühen motorischen Antwort fand sich lediglich in einer Arbeit (Holmgren et al. 1990). Mit der Zunahme der Größe des MEP und damit der ausgelösten Muskelkontraktion verstärkte sich gleichermaßen die Inhibition. Diese Studie weist allerdings mit nur drei Untersuchungspersonen sowie fehlender Mittelung mehrerer Einzelregistrierungen einer Untersuchungseinheit eine deutliche methodische Schwäche auf, die vermutlich begründet, daß in den nachfolgenden Veröffentlichungen diese Relation zwischen der Dauer der Hemmung und der Amplitude des MEP nicht bestätigt werden konnte (Cantello et al. 1992, Uncini et al. 1993, Triggs et al. 1993, Inghilleri et al. 1993, Wilson et al. 1993a). Im Gegenteil konnte eine Hemmung ohne eine vorangehende Exzitation nicht nur im Oberflächen-EMG (Holmgren et al. 1990, Cantello et al. 1992, Haug et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Uncini et al. 1993, Wassermann et al. 1993), in dem die exakte Schwellenbestimmung durch die überlagernde Hintergrundaktivität erschwert ist, nachgewiesen werden. Auch die Untersuchung einzelner motorischer Einheiten führte zu diesem Ergebnis (Classen u. Benecke 1995). Somit muß ein ausschließlich reflexbedingter Mechanismus als Ursprung der Hemmung ausgeschlossen werden.

Auf einen suprasegmentalen Ursprung weist die Tatsache hin, daß die Hemmung nach kortikaler Stimulation deutlich länger andauert als nach peripherer Nervenreizung oder kutaner Stimulation (Uncini et al 1993). Auch zeigt die Dauer der Hemmung nach transkranieller magnetischer im Vergleich zur transkraniellen elektrischen Stimulation bei einer gleichen Größe des MEP deutlich höhere Werte (Inghilleri et al. 1993, Brasil-Neto et al. 1995). Als Begründung der länger andauernden Hemmung nach magnetischer Stimulation wird vermutet, daß im Gegensatz zur transkraniellen elektrischen Reizung das kortikale Motoneuron und seine dendritischen Verbindungen nicht direkt, sondern präsynaptisch aktiviert wird (Rothwell et al. 1991). Damit wird hier ein zumindest partiell kortikaler Ursprung der Hemmung nahegelegt.

Die Arbeitsgruppen von Wilson (1993b) und Wassermann (1993) stellten darüber hinaus eine kortikale Topographie der Hemmung und des MEP nach transkranieller magnetischer Stimulation her. Übereinstimmend fand sich die optimale Lokalisation für die Hemmung und das MEP gleichermaßen im Bereich der Präzentralregion kontralateral zur Ableitmuskulatur. Im Randbereich dieses Areals war bei überschwelliger Reizung eine Hemmungsphase ohne ein vorangehendes MEP anzutreffen, so daß als Ursprung der Inhibition auf das motorische Rindenaerial umschließende kortikale Interneurone geschlossen wurde (Wilson et al. 1993b, Wassermann et al. 1993). Diese inhibitorischen Interneurone werden nach Auffassung von McCormick (1989) durch GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren aktiviert. In seiner Arbeit entsprach die totale Dauer des frühen inhibitorischen postsynaptischen Potentials (IPSP), induziert durch die Aktivierung des GABA_A-Rezeptors, gemeinsam mit der Dauer des späten IPSP, induziert durch die Aktivierung des GABA_B-Rezeptors, der Gesamtdauer der Hemmung.

Auf einen alleinigen intrakortikalen Ursprung der Hemmung ließ die Untersuchung von kranialer Muskulatur schließen. Periphere inhibitorische Effekte sind in der fazialen Muskulatur durch fehlende Axonkollaterale und Muskelpropriozeptoren (Folkins u. Larson 1978, Poppele 1993) gering: Bei Cruccu et al. (1997) war die Hemmung nach peripherer elektrischer Stimulation des N. facialis nur sehr kurz und inkomplett. Nach Magnetstimulation erreichte die Hemmdauer im EMG der vom N. facialis versorgten Muskulatur dennoch die Werte der Handmuskulatur. Die fazialen Motoneurone zeigten zudem nach Reizung des N. trigeminus während der Hemmungsphase keine Refraktärität.

1.2.2. Beeinflussende Faktoren

Die Dauer der Hemmung steigt mit zunehmender Stimulationsstärke fast linear an (Cantello et al. 1992, Haug et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Triggs et al. 1993, Inghilleri et al. 1993, Wilson et al. 1993a, Stetkárová et al. 1994, Prout u. Eisen 1994, Werhahn et al. 1995, Faig u. Busse 1996, Perretti et al. 1996). Eine Sättigung wurde auch in der maximalen Intensität nicht beobachtet (Haug et al.

1992, Uncini et al. 1993, Inghilleri et al. 1993, Stetkárová et al. 1994, Perretti et al. 1996). Im Gegensatz hierzu erreicht die Amplitude der frühen motorischen Antwort mit steigender Reizstärke ein Plateau (Hess et al. 1987).

Die Hemmdauer wird zusätzlich durch die verwendete Spulengröße beeinflusst (Cruccu et al. 1997). Mit einer Spule größeren Durchmessers läßt sich bei gleicher Intensität eine länger andauernde Hemmung erzielen.

Die Bedeutung der Vorinnervation des Zielmuskels ist dagegen umstritten. Differierende Ergebnisse mögen mit der Variabilität der Hemmungsphase bei sukzessiven Einzelregistrierungen sowie der Art der Quantifizierung der Vorkontraktion in Zusammenhang stehen. In vier Publikationen zeigte sich eine Abhängigkeit von der Vorkontraktion, die bei Classen u. Benecke (1995) nur bei der Applikation sehr schwacher Stimuli erkennbar war. Mit steigender Vorinnervation nahm die Hemmdauer ab (Cantello et al. 1992, Wilson et al. 1993a, Stetkárová et al. 1994, Classen u. Benecke 1995). Eine Quantifizierung mit einem Dynamometer bei einer Anzahl von zwanzig Stimuli in einer Untersuchungseinheit erfolgte jedoch nur in einer Studie (Stetkárová et al. 1994). In anderen Untersuchungen, in denen ebenfalls ein Dynamometer zur Anwendung kam, blieb das Ausmaß der Vorkontraktion ohne Effekt auf die Hemmdauer (Haug et al. 1992, Uozumi et al. 1992, Triggs et al. 1993, Inghilleri et al. 1993). Hier wurden zwischen fünf und zehn Magnetreize in einer Versuchsreihe angewendet.

Eine Abhängigkeit der Hemmdauer vom Lebensalter wurde bei der Untersuchung von bis zu 50 Normalpersonen nicht beobachtet (Kukowski u. Haug 1992, Prout u. Eisen 1994, Braune u. Fritz 1996). Lediglich Haug et al. (1992) fanden in einer Intensität 30% oberhalb der motorischen Reizschwelle eine negative Korrelation der Hemmdauer mit zunehmendem Lebensalter, die allerdings gering und statistisch nicht gestützt war. Bei Prout u. Eisen (1994) zeigte die Differenz zwischen der längsten Hemmungsphase in der maximalen Intensität und der kürzesten Hemmungsphase in der schwächsten Intensität eines jeweiligen Probanden mit steigendem Lebensalter eine Verkürzung. Als Ursache wurde die zunehmende Dopaminverarmung im Alter angenommen.

1.2.3. Veränderungen bei neurologischen Erkrankungen

Veränderungen der Hemmdauer sind unspezifisch und werden bei verschiedensten neurologischen Erkrankungen angetroffen. So wurde sowohl bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom (Cantello et al. 1992, Haug et al. 1992, Priori et al. 1994a) als auch Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ (Perretti et al. 1996) eine verkürzte Hemmdauer im Vergleich zu Normalpersonen konstatiert. Dabei nimmt die Hemmdauer nach dopaminergischer und anticholinergischer Therapie bei Patienten wie Normalpersonen signifikant zu (Priori et al. 1994a). Dagegen weisen Patienten beispielsweise mit einer Chorea Huntington (Roick et al. 1992, Priori et al. 1994b) oder einer cerebellären Erkrankung (Di Lazzaro et al. 1995, Wessel et al. 1996) eine verlängerte Hemmungsphase im Vergleich zu Normalpersonen auf.

Patientenuntersuchungen nach einem ischämischen Insult lieferten keine übereinstimmenden Ergebnisse. Im Vergleich der Hemmungsphase der erkrankten mit der gesunden Hemisphäre wurde sowohl eine verlängerte als auch verkürzte Hemmung auf der betroffenen Seite beobachtet (Haug et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Werhahn et al. 1995, Braune u. Fritz 1996, Faig u. Busse 1996). Neben dem zeitlichen Zusammenhang zum Akutereignis (Classen et al. 1997) kann hier die genaue Lokalisation des Infarktareals (Werhahn et al. 1995, Braune u. Fritz 1996) eine Rolle spielen. Bei einer Läsion ohne Beteiligung der Präzentralregion oder der Pyramidenbahn, normalem MEP und zentral-motorischer Leitungszeit war die Hemmdauer auf der betroffenen Seite verlängert (Haug et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Werhahn et al. 1995, Classen et al. 1997), während die Hemmungsphase bei fokalen Läsionen im Bereich des primär-motorischen Kortex verkürzt war (Werhahn et al. 1995, Braune u. Fritz 1996). Hingegen fanden Faig u. Busse (1996) -bei einer allerdings geringen Anzahl von untersuchten Patienten (s. Anhang Tab. 2)- keine diesbezügliche Korrelation.

Patienten mit einer amyotrophischen Lateralsklerose zeigten im Gruppenvergleich mit älteren Normalpersonen keine signifikanten Differenzen. Jedoch wiesen die

ALS-Patienten einen Anstieg der Hemmdauer mit zunehmender Krankheitsdauer auf (Prout u. Eisen 1994).

Insgesamt tragen die Ergebnisse bei Patientenuntersuchungen auch zur weiteren Aufklärung des physiologischen Entstehungsmechanismus der Hemmung bei. Veränderungen der Hemmdauer gehen nicht zwangsläufig mit Veränderungen des MEP oder der zentral-motorischen Leitungszeit einher (Kukowski u. Haug 1992, Prout u. Eisen 1994, Perretti et al. 1996, Faig u. Busse 1996) und weisen damit darauf hin, daß das kortikomotoneuronale System nicht direkt für die Inhibition verantwortlich ist. Außerdem ist von einer Beteiligung modulierender Afferenzen zum Motorkortex auszugehen, die sowohl die Basalganglien (Cantello et al. 1992, Haug et al. 1992, Priori et al. 1994ab), den Thalamus (Faig u. Busse 1996) als auch das Cerebellum (Di Lazzaro et al. 1995, Wessel et al. 1996) einbeziehen.

2. Probanden und Methode

2.1. Probanden

Für die Untersuchung wurden zehn Probanden (sechs Frauen, vier Männer) im Alter von 29-69 Jahren (Durchschnittsalter 47.2 Jahre) ausgewählt.

Es wurde eine Anamnese erhoben und ein neurologischer Untersuchungsbefund erstellt. Bei allen Testpersonen fanden sich keine Hinweise für das Vorliegen einer neurologischen Erkrankung.

Durch die Anamnese wurden Kontraindikationen für die Magnetstimulation wie eine erhöhte cerebrale Anfallsbereitschaft, ein Herzschrittmacher bzw. andere implantierte elektromagnetische Geräte oder sonstige ferromagnetisch positive Implantate ausgeschlossen.

2.2. Methode

2.2.1. Untersuchungsaufbau

Die transkranielle Magnetstimulation wurde durchgeführt mit dem Stimulator Novamatrix Magstim 200 (Madaus Medizin Elektronik, Freiburg). Das maximale Feld der magnetischen Induktion betrug 1.5 Tesla im Spulenzentrum, der äußere Spulendurchmesser 14 cm. Die Reizintensität ließ sich mit einem Drehrad manuell von 1%-100% einstellen; 100% bedeutete die maximale Ausgangsleistung.

Die Testperson setzte sich in einen bequemen kippbaren Armlehnenstuhl. Ein OP-Kopfschutz wurde angelegt, um eine Markierung des optimalen Stimulationsortes vornehmen zu können.

Die Ableitung erfolgte stets an der rechten Hand. Hierzu wurden Oberflächenelektroden mit der aktiven Elektrode über dem M. opponens pollicis und der Referenzelektrode 2-3 cm distal im Bereich der Ansatzsehne befestigt. Mit einem Massekabel wurde die Testperson geerdet.

Die EMG-Signale wurden sowohl durch ein 2-Kanal-Speicheroszilloskop zur direkten Kontrolle als auch mittels Analog-Digital-Wandler und Personal-Computer zur späteren Auswertung aufgezeichnet. Getriggert durch einen Impuls des Magnetstimulators starteten Oszilloskop und PC die Datenaufnahme. Die Registrierung der Daten nach einem Magnetreiz erfolgte über einen Zeitraum von 300 ms mit einer Sensitivität von 0.5 mV/D bzw. 1 mV/D.

Zur akustischen Kontrolle der Muskelaktivität in der Ableitmuskulatur war zwischen Verstärker und Oszilloskop ein Lautsprecher geschaltet.

2.2.2. Durchführung der Untersuchung

Zunächst erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Probanden über Prinzip und Wirkung der Magnetstimulation als klinischer Untersuchungsmethode. Der Ablauf wurde im einzelnen besprochen. Alle Probanden gaben im Anschluß ihr Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung.

Die Testperson nahm dann auf dem Stuhl in einer entspannten Position Platz.

Die Reizspule des Stimulators wurde auf dem Kopf im Bereich der Handrepräsentation der linken Präzentralwindung in der Art lokalisiert, daß der Reizstrom in Uhrzeigerrichtung floß.

Für die Bestimmung der Reizschwelle wurde der Proband aufgefordert, auf der kontralateralen Seite einen kräftigen Faustschluß zu vollführen. Die schwächste Stimulationsintensität (ausgedrückt in % der maximalen Ausgangsleistung), welche reproduzierbare, von der basalen EMG-Aktivität gut zu differenzierende, Potentiale generieren ließ, wurde als Schwellenintensität bezeichnet. Anschließend wurde die exakte Position der Reizspule auf dem Kopf mit einem Stift gekennzeichnet.

Die weitere Untersuchung erfolgte dann mit einer Vorinnervation der Ableitmuskulatur von 30% der Maximalkraft (Inghilleri et al. 1993). Hierzu wurde der Pro-

band aufgefordert, den Ballon eines Dynamometers zwischen Daumen und Zeigefinger entsprechend zu komprimieren.

Die Registrierung begann jeweils mit der Applikation von zwölf Stimuli in der maximalen Intensität von 100%, wobei die Intensität in Schritten von 10% konsekutiv bis in unterschwellige Bereiche gesenkt wurde. Im schwellennahen Bereich und darunter wurde die Anzahl der Magnetimpulse auf zwanzig erhöht.

2.2.3. Auswertung

Die aufgezeichneten Daten der zehn Probanden wurden unter Anwendung der Software „Viewdac“ im Personal-Computer verarbeitet. Positive und negative Potentiale der zwölf bzw. zwanzig Oberflächen-EMG's gleicher Intensität wurden gleichgerichtet und Mittelwerte erstellt.

Im Anschluß wurde eine Rasterdarstellung gewählt, die für alle Probanden die zwölf bzw. zwanzig einzelnen EMG's untereinander und abschließend die gleichgerichtete und gemittelte Reizantwort der jeweiligen Intensität zeigt (Beispiel Abb. 8).

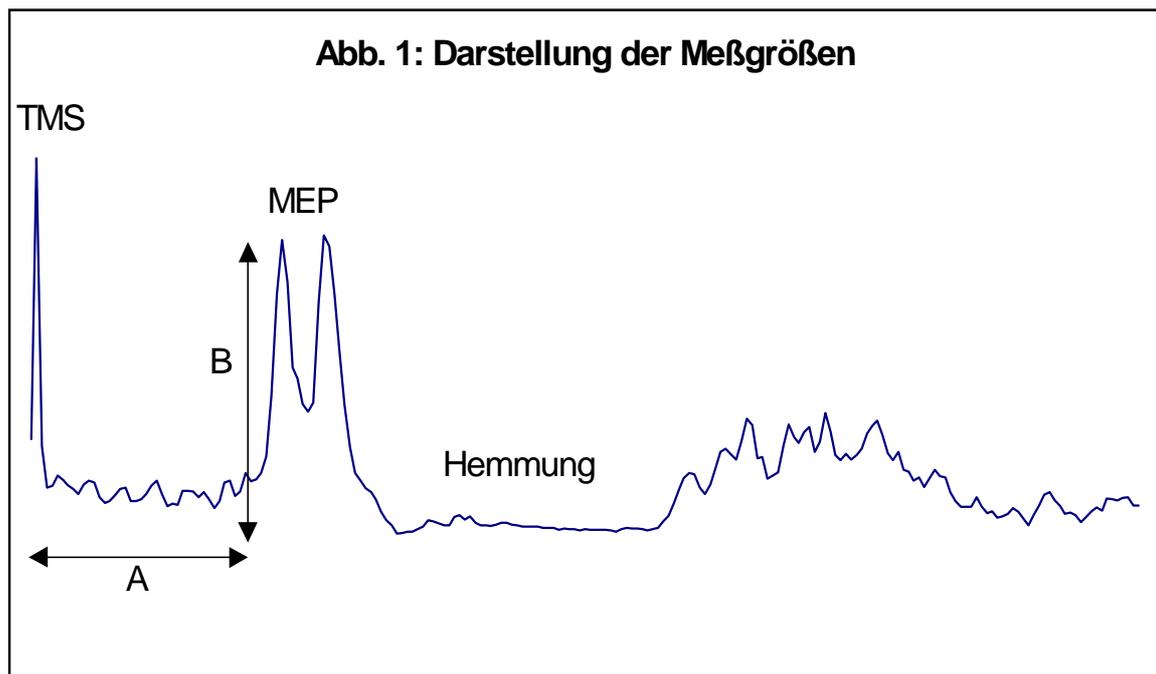
Zusätzlich wurden die gleichgerichteten und gemittelten Ableitungen unter Angabe der Stimulationsstärke für jeden Probanden nochmals gesondert dargestellt (s. Anhang Abb. 1 - Abb. 10).

In den gleichgerichteten und gemittelten Reizantworten konnten nach transkranieller Magnetstimulation mehrere Inhibitions- und Exzitationsphasen beobachtet werden, von denen die folgenden Phänomene Gegenstand näherer Betrachtung waren (Abb. 1):

- ◆ die frühe motorische Antwort, die auch als frühe Exzitation oder MEP (motorisch-evoziertes Potential) bezeichnet wird
- ◆ der erste Zeitraum von kompletter oder relativer EMG-Suppression, der frühe Hemmungsphase (in Kurzform: Hemmung) genannt wird

Dementsprechend wurden folgende Werte ausgemessen (Abb. 1):

- Latenz der frühen motorischen Antwort (gekennzeichnet mit „A“)
- Amplitude der frühen motorischen Antwort (gekennzeichnet mit „B“)
- Dauer der Hemmung, differenziert in absolute und relative Hemmung (s.u.) (Abb. 2)

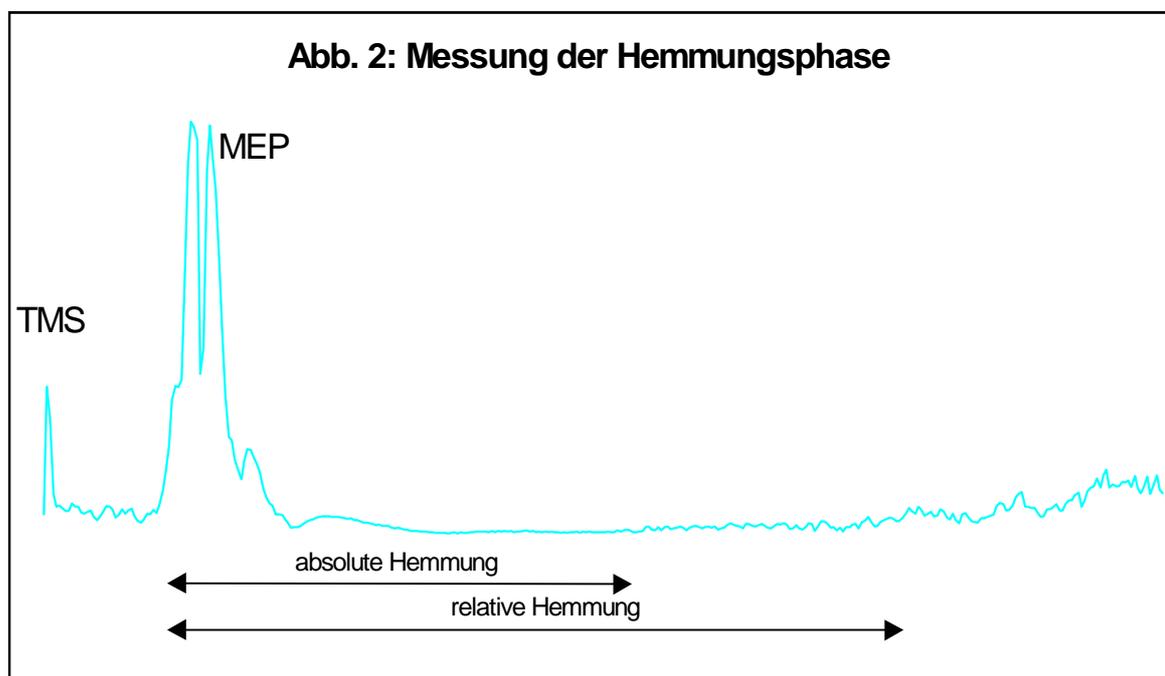


Für die Messung der Latenz der frühen motorischen Antwort wurde zunächst das basale EMG-Aktivitätsniveau aus dem Mittelwert der EMG-Aktivität vor dem Einsetzen des MEP errechnet. Ausschlaggebend für die Messung der Latenz war dann die erste Positivitätsbewegung, welche die basale EMG-Aktivität um eine Standardabweichung überschritt.

Die Amplitude des MEP entsprach dem ersten Peak des in der gleichgerichteten und gemittelten Ableitung zweiphasig erscheinenden Antwortpotentials (Abb. 1).

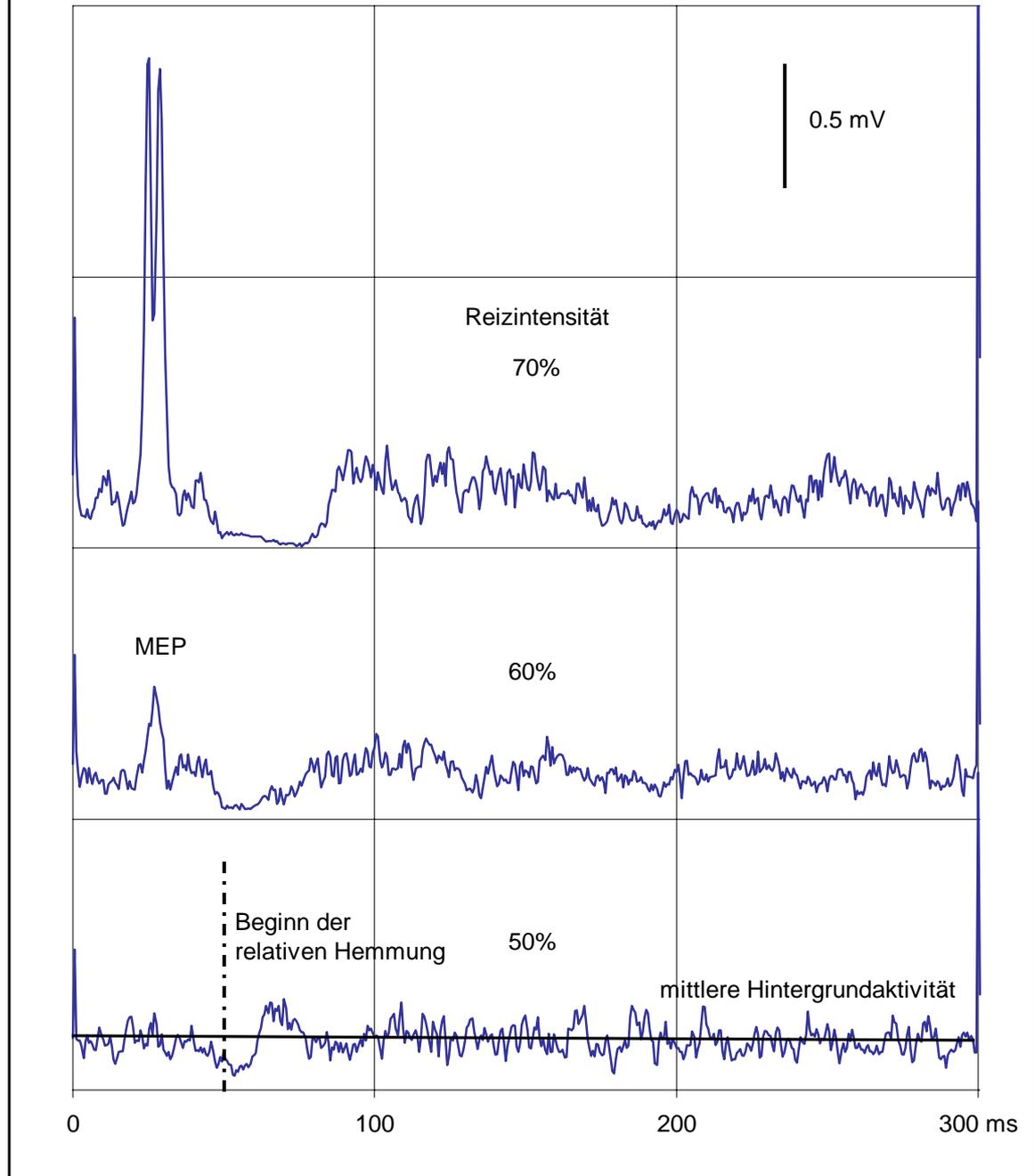
Für die Hemmdauer fanden zwei verschiedene Messungen Anwendung (absolute und relative Hemmung).

Ausgangspunkt für beide Messungen war jeweils das Einsetzen des MEP. Den Endpunkt der absoluten Hemmung kennzeichnete dann die Beendigung der kompletten EMG-Suppression (Abb. 2). Im Gegensatz hierzu galt als Endpunkt der relativen Hemmung das Erreichen des basalen EMG-Aktivitätsniveaus, errechnet aus dem Mittelwert der EMG-Aktivität vor Einsetzen des MEP.



Unterhalb der motorischen Reizschwelle wurde in den gleichgerichteten und gemittelten Registrierungen eine Unterschreitung der mittleren Hintergrundaktivität um eine Standardabweichung für einen Zeitraum von mindestens 10 ms als Hemmungsphase gewertet (Abb. 3).

Abb. 3: Ausmessung der relativen Hemmung unterhalb der motorischen Reizschwelle. Prob. 4.



3. Ergebnisse

3.1. Frühe motorische Antwort (MEP)

3.1.1. Latenz des MEP

Nach transkranieller Magnetstimulation war in den gleichgerichteten und gemittelten Reizantworten des M. opponens pollicis eine frühe motorische Antwort (MEP) mit einer Latenz zwischen 17 ms und 25 ms zu beobachten (Tab. 1).

Die intensitätsabhängige Variabilität der MEP-Latenz zeigte sich geringer als die interindividuelle Variabilität der MEP-Latenz im Bereich der Reizschwelle (Tab. 1).

<u>Tab. 1: Latenz der frühen motorischen Antwort des M. opponens pollicis (ms)</u>										
(Reizschwelle bei Beurteilung der gleichgerichteten u. gemittelten Ableitungen)										
Ges./Alter	Prob.1 w/60	Prob.2 m/30	Prob.3 w/56	Prob.4 w/30	Prob.5 m/54	Prob.6 m/41	Prob.7 w/61	Prob.8 m/69	Prob.9 w/42	Prob.10 w/29
Intensität										
100%	19.2	21.4	18.0	20.3	23.1	20.3	19.7	19.5	19.5	17.2
90%	19.5	22.3	18.0	20.3	23.1	22.6	20.9	19.5	20.0	17.2
80%	19.5	22.6	18.0	20.6	23.1	22.6	21.7	20.3	20.0	18.3
70%	19.5	23.4	20.0	20.9	24.3	22.8	22.0	20.6	20.0	19.7
60%	20.0	23.4	20.3	21.2	24.3	22.3	23.1	22.0	20.0	19.7
50%	20.6	24.5					23.1	22.3	20.3	
40%	21.7*								20.6	
<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px; height: 10px; vertical-align: middle;"></div> Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelantworten										

3.1.2. Amplitude des MEP

Bei den Testpersonen lagen die maximalen Werte in einer Stimulationsintensität von 80% bis 100% zwischen 1.1 mV und 7.0 mV (Mittelwert 3.8 mV, SD 1.8 mV). Im Bereich der Reizschwelle (bei Beurteilung der gleichgerichteten und gemittelten Ableitungen) bewegten sich die Werte zwischen 0.2 mV und 2.1 mV (Mittelwert 0.6 mV, SD 0.6 mV).

Die einzelnen Werte sind der Tabelle 2 sowie der Abbildung 4 zu entnehmen.

In Tabelle 1 und Tabelle 2 fand sowohl die Schwellenintensität bei Beurteilung der Einzelantworten sowie auch bei Beurteilung der gleichgerichteten und gemittelten Ableitungen Berücksichtigung.

3.1.3. Effekt der Stimulationsintensität auf die Amplitude des MEP

Die Amplitude des MEP erhöhte sich bei allen Probanden mit steigender Intensität (Abb. 4). Bei neun der zehn Probanden war die Amplitude in einer Intensität zwischen 80% und 100% gesättigt. Lediglich Prob. 1 zeigte in der maximalen Intensität eine weitere geringe Zunahme der Amplitude.

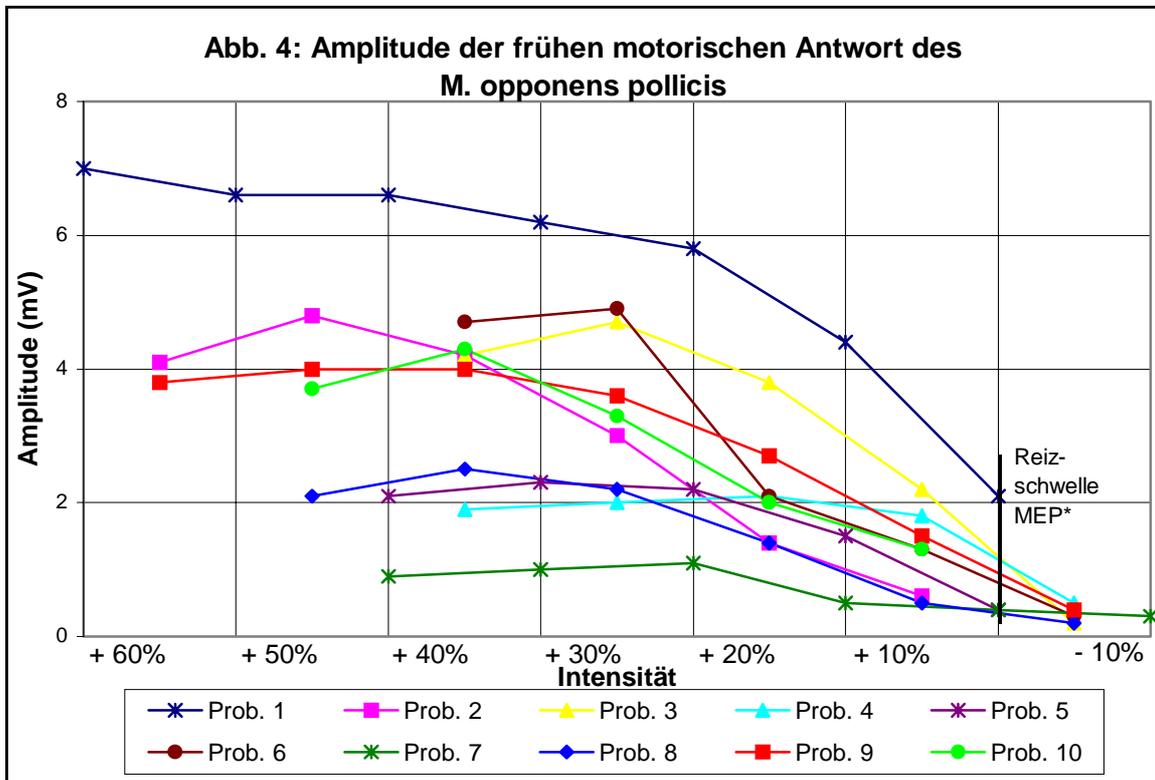
Die interindividuelle Variabilität der Amplituden nahm mit steigender Stimulationsintensität zu.

Tab. 2: Amplitude der frühen motorischen Antwort des M. opponens pollicis (mV)

(Reizschwelle bei Beurteilung der gleichgerichteten u. gemittelten Ableitungen)

Ges./Alter	Prob.1 w/60	Prob.2 m/30	Prob.3 w/56	Prob.4 w/30	Prob.5 m/54	Prob.6 m/41	Prob.7 w/61	Prob.8 m/69	Prob.9 w/42	Prob.10 w/29
Intensität										
100%	7.0	4.1	4.2	1.9	2.1	4.7	0.9	2.1	3.8	3.7
90%	6.6	4.8	4.7	2.0	2.3	4.9	1.0	2.5	4.0	4.3
80%	6.6	4.2	3.8	2.1	2.2	2.1	1.1	2.2	4.0	3.3
70%	6.2	3.0	2.2	1.8	1.5	1.3	0.5	1.4	3.6	2.0
60%	5.8	1.4	0.2	0.5	0.4	0.3	0.4	0.5	2.7	1.3
50%	4.4	0.6					0.3	0.2	1.5	
40%	2.1								0.4	

□ Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelantworten



* Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelregistrierungen

3.2. Dauer der Hemmung

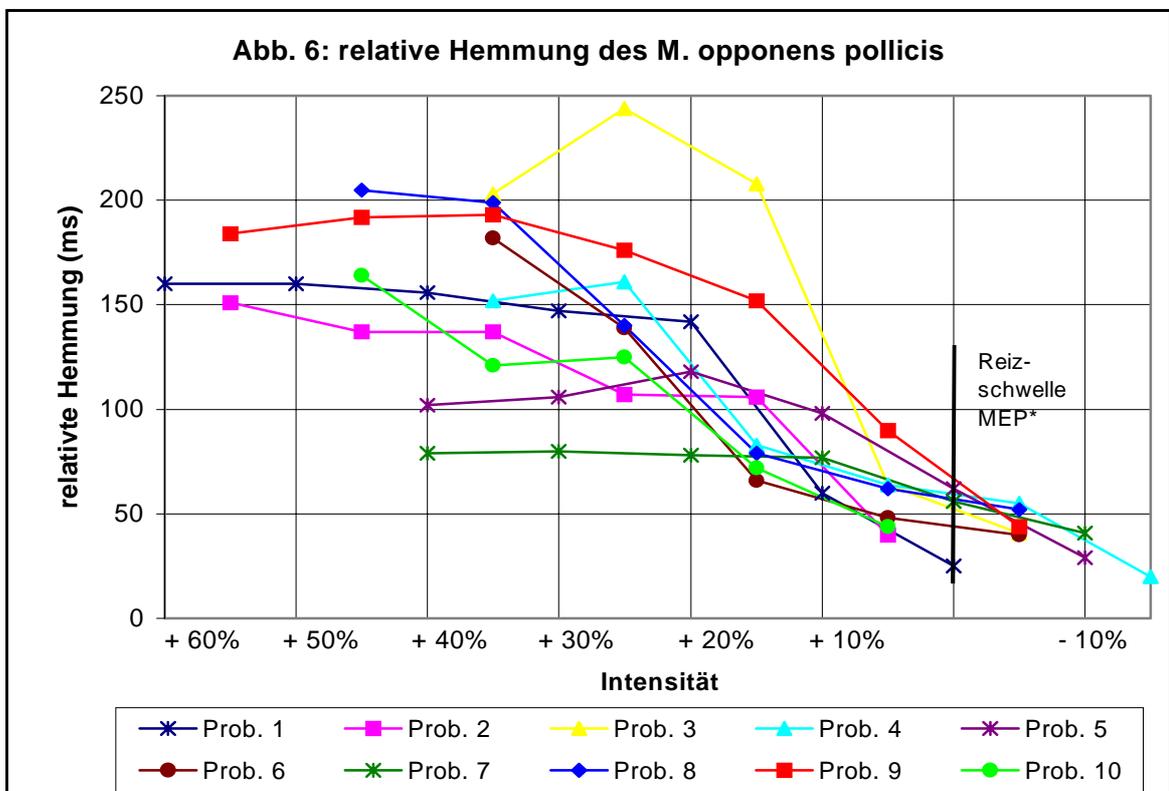
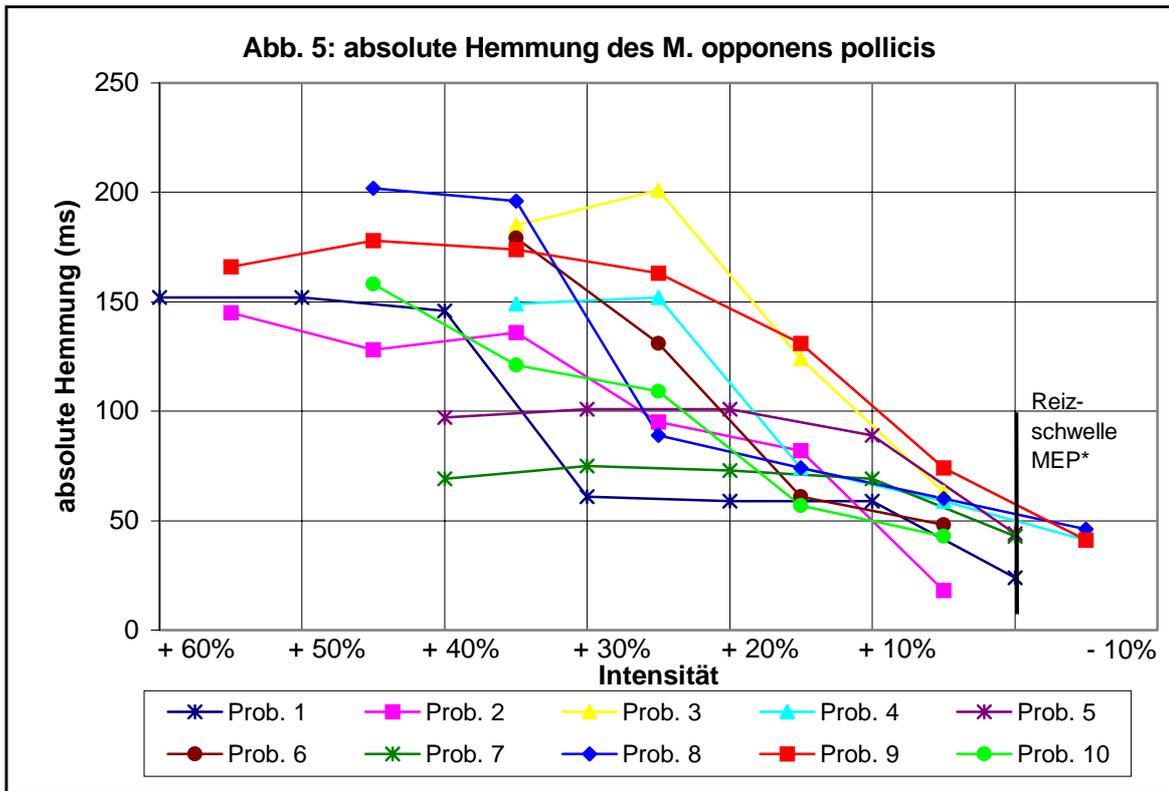
Für die absolute Hemmung fanden sich maximale Werte zwischen 75 ms und 202 ms (Mittelwert 154.3 ms, SD 40.6 ms) in einer Intensität von 90% oder 100%. Die Maximalwerte der relativen Hemmung variierten zwischen 80 ms und 244 ms (Mittelwert 166.4 ms, SD 48.1 ms).

Die Minimalwerte der absoluten Hemmung im Bereich der Reizschwelle des MEP, in dem bei allen Probanden in der gleichgerichteten und gemittelten Ableitung noch eine Messung möglich war, bewegten sich zwischen 18 ms und 63 ms (Mittelwert 47.6 ms). Die relative Hemmung zeigte minimale Werte zwischen 20 ms und 44 ms (Mittelwert 37.6 ms). Die Standardabweichungen mit 17.3 ms bzw. 9.8 ms offenbarten im Vergleich zu den Maximalwerten eine deutlich geringere Streuung in diesem Intensitätsbereich.

Die einzelnen Werte sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 sowie der Abbildung 5 und Abbildung 6 zusammengefaßt.

<u>Tab. 3: absolute Hemmung des M. opponens pollicis (ms)</u>										
Ges./Alter	Prob.1 w/60	Prob.2 m/30	Prob.3 w/56	Prob.4 w/30	Prob.5 m/54	Prob.6 m/41	Prob.7 w/61	Prob.8 m/69	Prob.9 w/42	Prob.10 w/29
Reizschwelle des MEP*	40%	45%	65%	65%	60%	65%	60%	55%	45%	55%
+60%	152									
+55%		145							166	
+50%	152									
+45%		128						202	178	158
+40%	146				97		69			
+35%		136	185	149		179		196	174	121
+30%	61				101		75			
+25%		95	201	152		131		89	163	109
+20%	59				101		73			
+15%		82	124	74		61		74	131	57
+10%	59				89		69			
+5%		18	63	59		48		60	74	43
Schwellen- intensität MEP	24				44		43			
-5%				41				46	41	
-10%										
* Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelregistrierungen										

<u>Tab. 4: relative Hemmung des M. opponens pollicis (ms)</u>										
Ges./Alter	Prob.1 w/60	Prob.2 m/30	Prob.3 w/56	Prob.4 w/30	Prob.5 m/54	Prob.6 m/41	Prob.7 w/61	Prob.8 m/69	Prob.9 w/42	Prob.10 w/29
Reizschwelle des MEP*	40%	45%	65%	65%	60%	65%	60%	55%	45%	55%
+60%	160									
+55%		151							184	
+50%	160									
+45%		137						205	192	164
+40%	156				102		79			
+35%		137	203	152		182		199	193	121
+30%	147				106		80			
+25%		107	244	161		139		140	176	125
+20%	142				118		78			
+15%		106	208	83		66		79	152	72
+10%	60				98		77			
+5%		40	64	64		48		62	90	44
Schwellen- intensität MEP	25				62		56			
-5%			41	55		40		52	44	
-10%					29		41			
-15%				20						
* Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelregistrierungen										



* Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelregistrierungen

3.2.1. Effekt der Stimulationsintensität auf die Hemmdauer

Alle Testpersonen zeigten mit stärker werdenden Stimuli einen progressiven Anstieg der Hemmdauer. Bei sechs der zehn Probanden trat ein deutlicher Sättigungseffekt auf. Beginnend in einer Intensität von 80% oder 90% war mit einer weiteren Intensitätssteigerung kein weiterer Anstieg der Hemmdauer zu erzielen (Abb. 5 u. Abb. 6). Bei einem weiteren Probanden (Prob. 8) erhöhte sich die Hemmdauer in der maximalen Intensität um lediglich 6 ms.

Insgesamt konnte jedoch bei vier Probanden kein eindeutiger Sättigungseffekt nachgewiesen werden.

Der beobachtete Sättigungseffekt stand nicht im Zusammenhang mit einer niedrigen inhibitorischen Reizschwelle. Ebenso wenig ließ sich eine Abhängigkeit des Sättigungseffektes von dem Lebensalter oder dem Geschlecht feststellen. Bei der Irrtumswahrscheinlichkeit 0.05 und dem Freiheitsgrad 1 lagen die Prüfgrößen unter dem kritischen Chi-Quadrat-Wert (Tab. 5, Tab. 6 u. Tab. 7).

Tab. 5			
inhibitorische Reizschwelle*	Sättigung der Hemmdauer	keine Sättigung der Hemmdauer	Summe
kl./ gleich 50%	5	2	7
gr. 50%	1	2	3
Summe	6	4	10
Chi-Quadrat-Wert 1.27			
kritischer Chi-Quadrat-Wert (0.05; f=1) 3.84 (Guilford 1959)			
*Reizschwelle bei Beurteilung der gleichgerichteten u. gemittelten Ableitungen			

Tab. 6			
Alter	Sättigung der Hemmdauer	keine Sättigung der Hemmdauer	Summe
kl. 50 J.	2	3	5
gr. 50 J.	4	1	5
Summe	6	4	10
Chi-Quadrat-Wert 1.6			
kritischer Chi-Quadrat-Wert (0.05; f=1) 3.84 (Guilford 1959)			

Tab. 7			
Geschlecht	Sättigung der Hemmdauer	keine Sättigung der Hemmdauer	Summe
w	5	1	6
m	1	3	4
Summe	6	4	10
Chi-Quadrat-Wert 3.4			
kritischer Chi-Quadrat-Wert (0.05; f=1) 3.84 (Guilford 1959)			

Die interindividuelle Variabilität der Dauer der absoluten und relativen Hemmung war (mit Ausnahme von Prob. 3, die im mittleren Intensitätsbereich eine besonders lang andauernde Hemmungsphase aufwies) vergleichbar (Abb. 5 u. Abb. 6). In einer Intensität bis 10% oberhalb der Reizschwelle des MEP differierten die Werte um etwa 50 ms. In dem Intensitätsbereich von mehr als 20% oberhalb der Reizschwelle des MEP lag der Schwankungsbereich bei fast 150 ms.

3.2.2. absolute und relative Hemmung

Die Abbildungen 7a-7k stellen die Dauer der absoluten und relativen Hemmung sowie die Amplitude des MEP vergleichend gegenüber.

Bedingt durch die Methodik der Messung wies die relative Hemmung stets die gleiche oder eine längere Dauer als die absolute Hemmung auf.

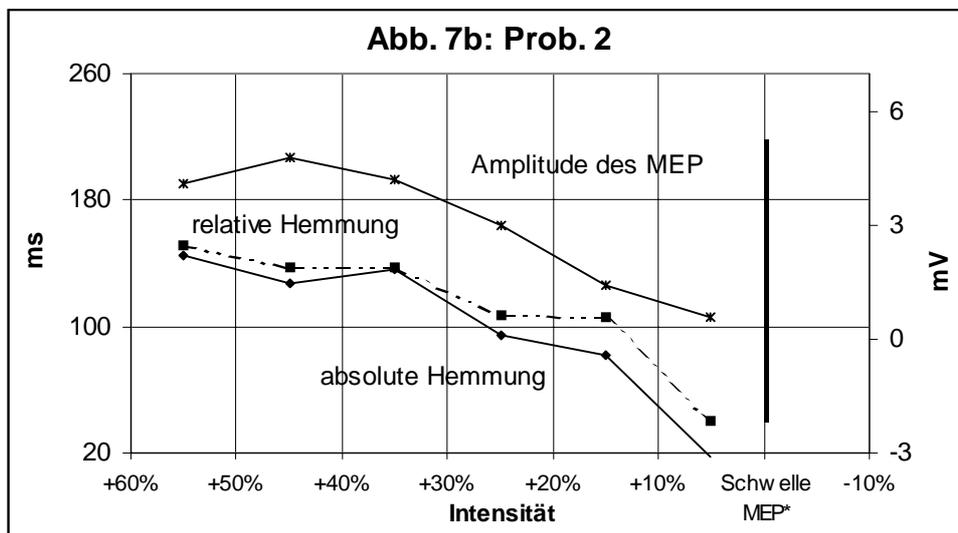
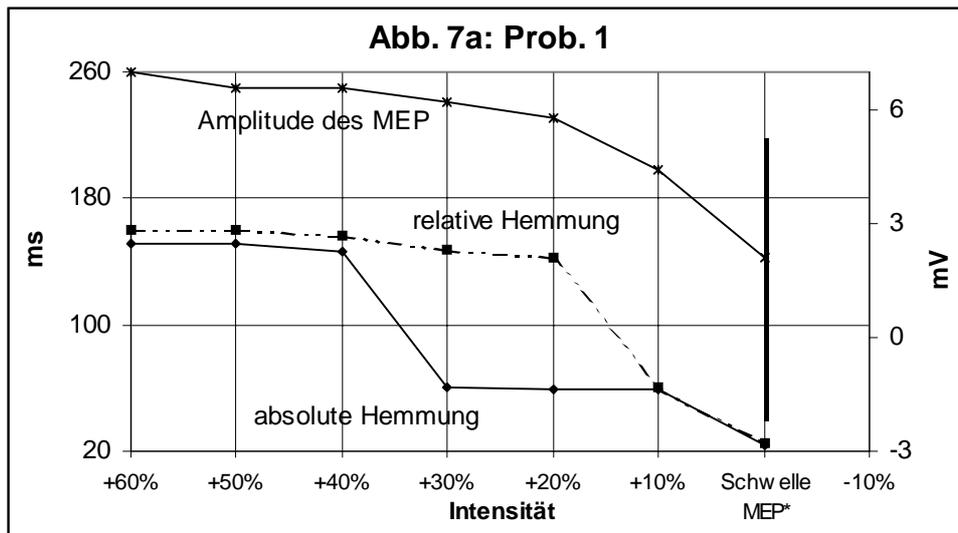
Bei Prob. 1 wurde das basale EMG-Aktivitätsniveau wegen starken Reizeinbruchs in höherer Intensität aus der EMG-Aktivität in dem Zeitraum zwischen 250 ms und 300 ms errechnet.

Bei fünf der zehn Probanden (Prob. 4-Prob. 7, Prob. 9) fanden sich Differenzen von maximal 20 ms zwischen der Dauer der absoluten und relativen Hemmung. Stärker differierende Ergebnisse in der Messung der absoluten und relativen Hemmung (z.B. Prob. 8 in einer Intensität 25% oberhalb der Reizschwelle des MEP) traten bei einer größeren intraindividuellen Variabilität der Hemmungsphase in Bezug auf ihre Dauer, Beginn und Prävalenz auf.

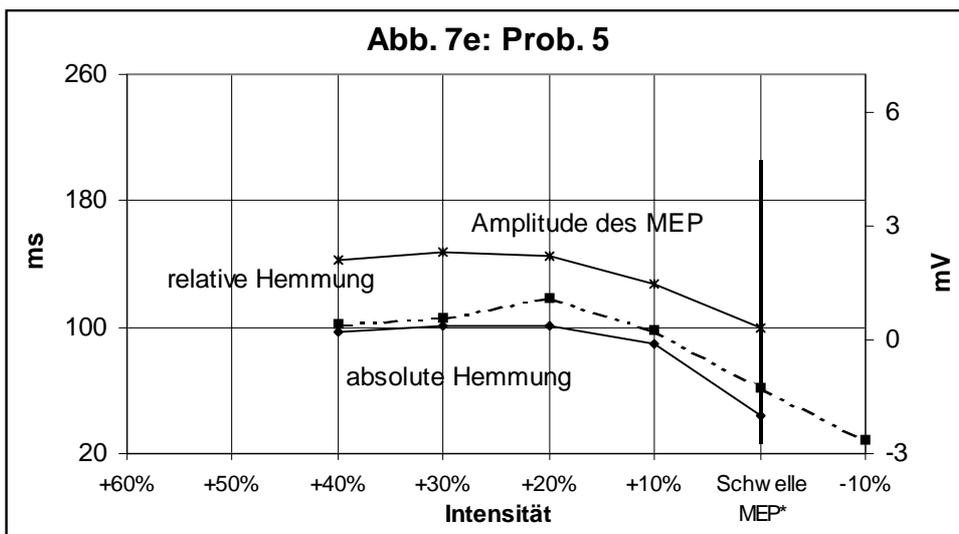
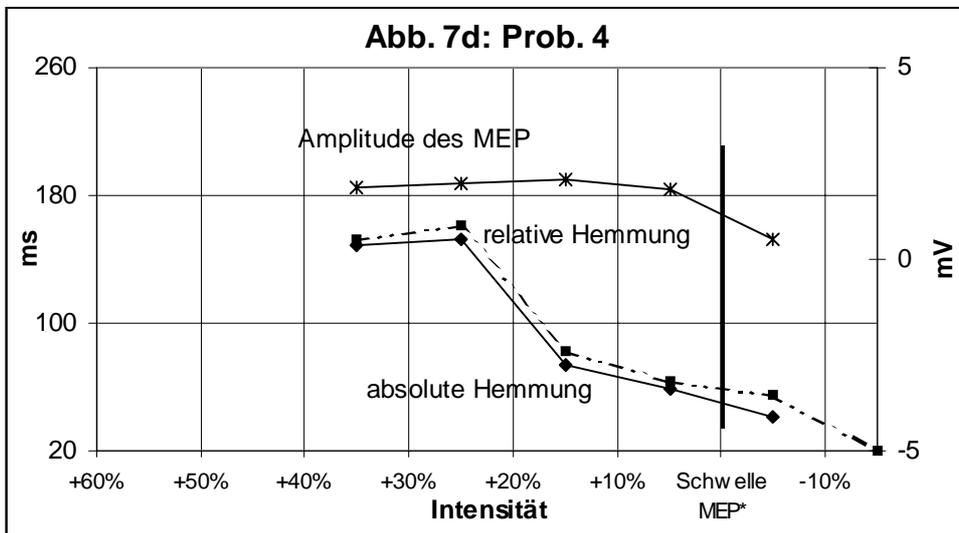
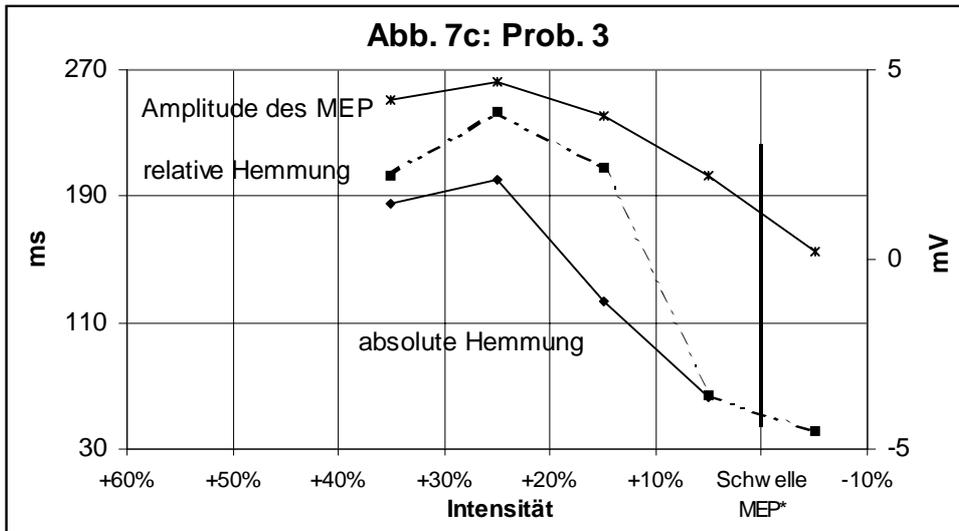
Intensitätsbereiche mit größerer intraindividuelle Variabilität waren aus dem Vergleich der gleichgerichteten und gemittelten Ableitungen mit den einzelnen Reizantworten erkennbar. In diesem Bereich zeigte die relative Hemmung deutlich höhere Werte als die absolute Hemmung, die der kürzesten Hemmungsphase der Einzelregistrierungen entsprach (Beispiel Abb. 8).

Die Differenz zwischen der absoluten und relativen Hemmung war sowohl bei maximaler Reizstärke als auch in dem Intensitätsbereich 5%-10% oberhalb der motorischen Reizschwelle geringer als im mittleren Intensitätsbereich (Abb. 7a - Abb. 7k). Damit erreichte die intraindividuelle Variabilität in diesen Intensitätsbereichen ihr Minimum (z.B. Prob. 1 in der Intensität 10% oberhalb der Reizschwelle des MEP, Abb. 9).

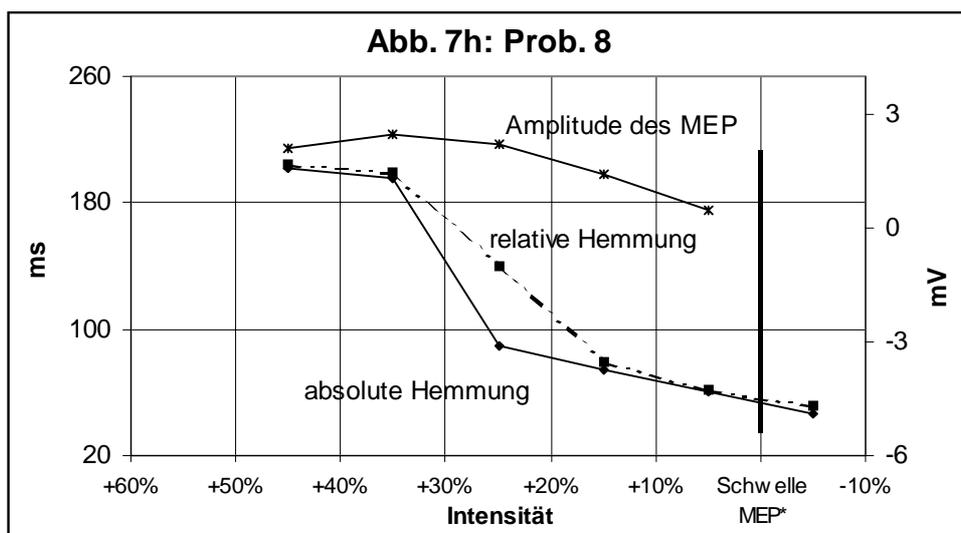
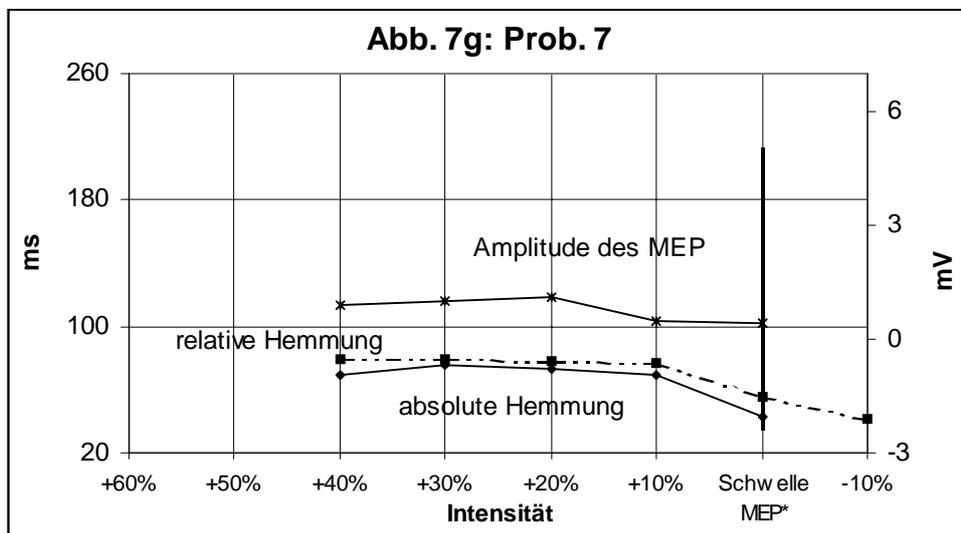
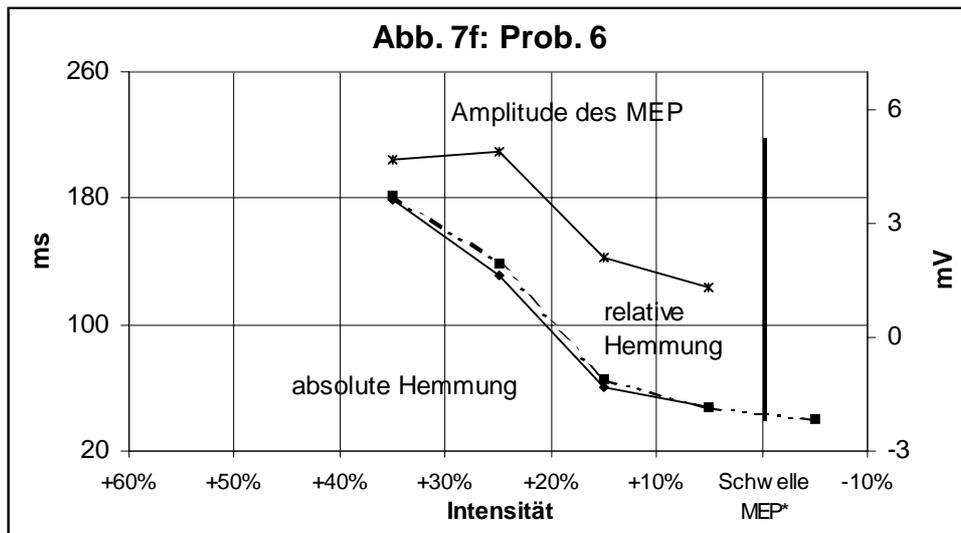
Die Ausmessung der relativen Hemmdauer gelang im Gegensatz zur absoluten Hemmdauer in verstärktem Umfang auch unterhalb der Reizschwelle des MEP (Abb. 7c - Abb. 7g).



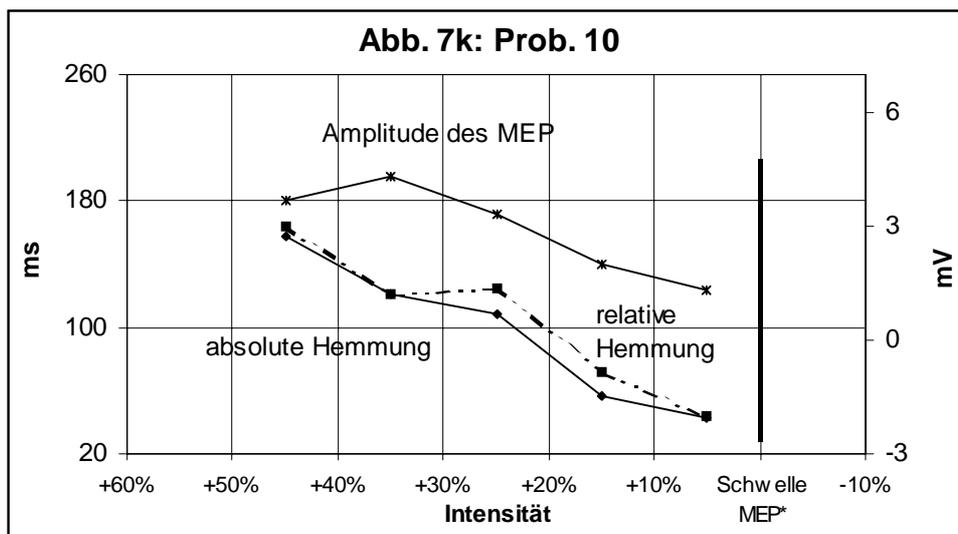
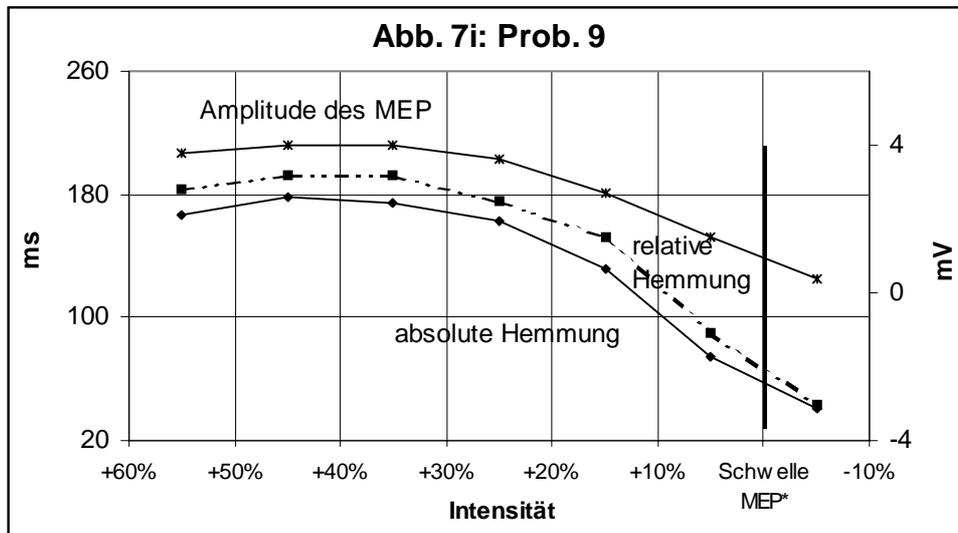
* Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelregistrierungen



* Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelregistrierungen



* Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelregistrierungen



* Reizschwelle bei Beurteilung der Einzelregistrierungen

Abb. 8: Vergleich der absoluten und relativen Hemmungsphase.
Einzelregistrierungen sowie gleichgerichtete u. gemittelte Reizantwort
in der Intensität von 80% (Prob. 8).

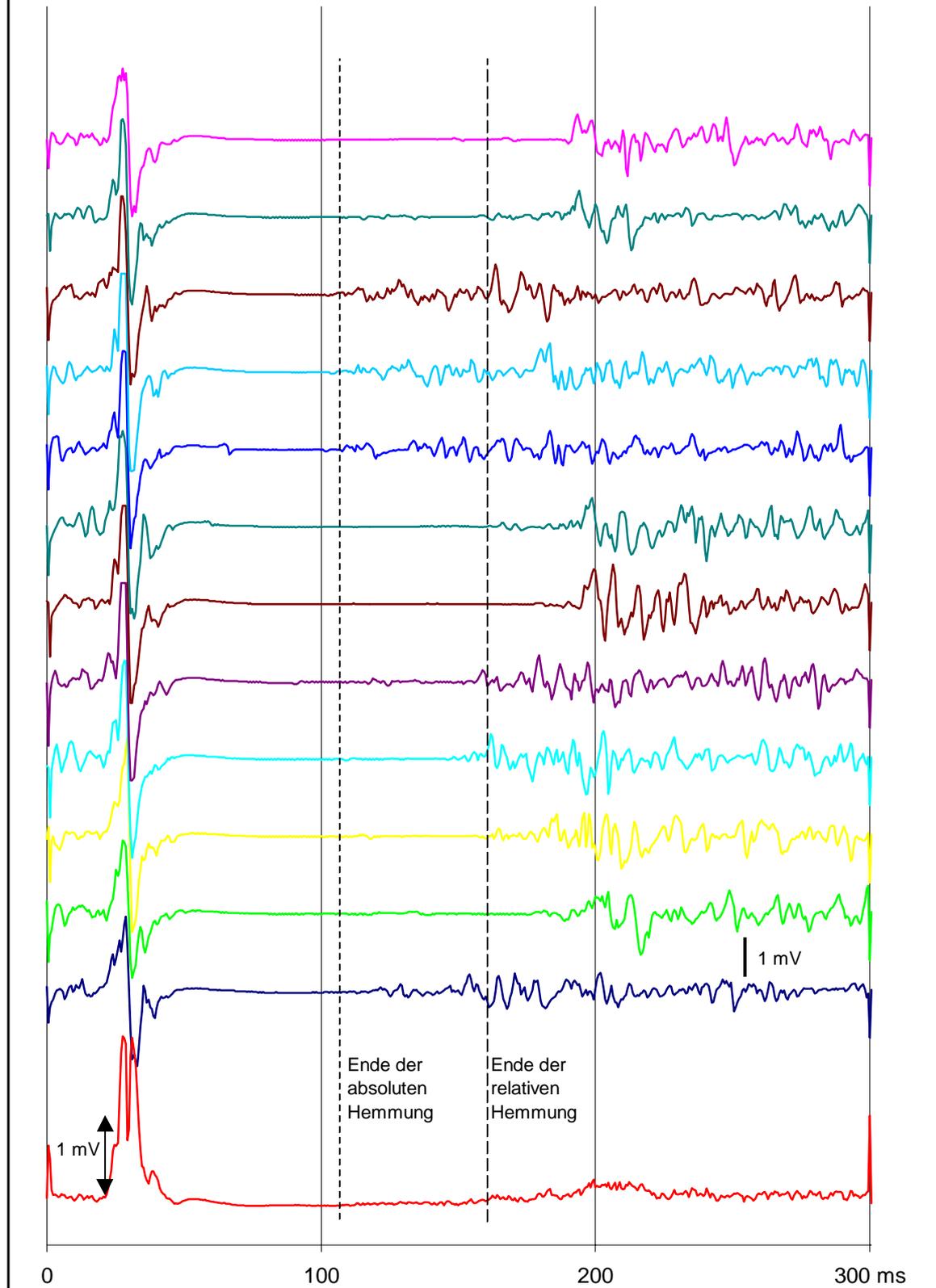
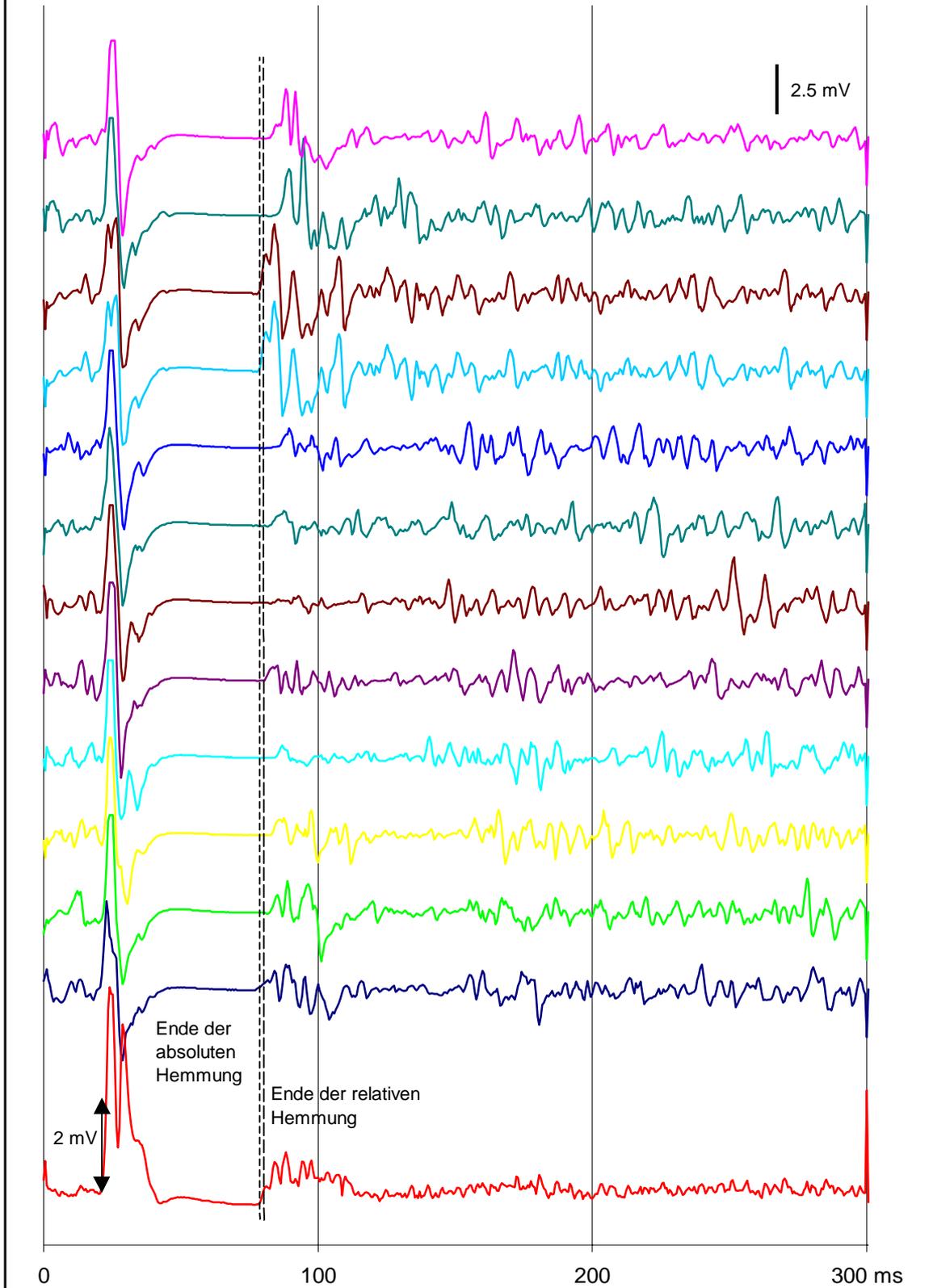


Abb. 9: Variabilität der Hemmung im Anschluß an einen Stimulus gleicher Intensität. Einzelregistrierungen sowie gleichgerichtete u. gemittelte Reizantwort in der Intensität von 50% (Prob. 1)



3.3. Relation zwischen Hemmung und MEP

Eine relative Hemmung ohne ein vorangehendes MEP zeigte sich in den gleichgerichteten und gemittelten Ableitungen bei zwei Untersuchungspersonen (s. Anhang: Abb. 4, Intensität 50% u. Abb. 5, Intensität 50%).

Bei diesen Probanden (Prob. 4 u. Prob. 5) lag die Reizschwelle der Hemmung unterhalb der motorischen Reizschwelle (Tab. 8). Ganz überwiegend fand sich jedoch die gleiche Schwellenintensität für die Hemmung und die frühe motorische Antwort.

<u>Tab. 8:</u> Vergleich der Reizschwelle von MEP und Hemmung in den gleichgerichteten u. gemittelten Ableitungen des M. opponens pollicis (% der maximalen Ausgangsleistung)		
	MEP	Hemmung
Prob. 1 w/60	40%	40%
Prob. 2 m/30	50%	50%
Prob. 3 w/56	60%	60%
Prob. 4 w/30	60%	mind. 50%*
Prob. 5 m/54	60%	50%
Prob. 6 m/41	60%	70%
Prob. 7 m/61	50%	50%
Prob. 8 m/69	50%	50%
Prob. 9 w/42	40%	40%
Prob. 10 w/29	60%	60%
* schwächere Magnetreize wurden nicht angewendet		

Die intensitätsabhängige Variabilität der Dauer der absoluten und relativen Hemmung war deutlich höher als die intensitätsabhängige Variabilität der MEP-Latenz (Tab. 1, Tab. 3 u. Tab. 4).

Bei einer bereits gesättigten Amplitude der frühen motorischen Antwort nahm die Hemmdauer weiter zu oder sättigte gleichfalls (Tab. 9). Eine direkte Abhängigkeit zwischen der Hemmdauer und der Amplitude des MEP ist somit nicht herstellbar. In der Überprüfung durch den Chi-Quadrat-Test lag die Prüfgröße bei der Irrtumswahrscheinlichkeit 0.05 und dem Freiheitsgrad 1 unter dem kritischen Wert (Tab. 9).

Tab. 9			
Amplitude des MEP	Sättigung der Hemmdauer	keine Sättigung der Hemmdauer	Summe
Sättigung	5	4	9
keine Sättigung	1	0	1
Summe	6	4	10
Chi-Quadrat-Wert 0.74			
kritischer Chi-Quadrat-Wert (0.05; f=1) 3.84 (Guilford 1959)			

4. Diskussion

4.1. Inter- und intraindividuelle Variabilität der Hemmdauer

Übereinstimmend mit den Veröffentlichungen von Kukowski u. Haug (1992), Werhahn et al. (1995) sowie Braune u. Fritz (1996) zeigte die vorliegende Untersuchung eine hohe interindividuelle Variabilität der Dauer der Hemmung. Diese interindividuelle Variabilität nahm mit steigender Reizstärke zu und war in dem Intensitätsbereich 5%-10% oberhalb der motorischen Reizschwelle am geringsten. Die intensitätsabhängige Variabilität der MEP-Latenz war dagegen gering und niedriger als die interindividuelle Variabilität der MEP im Bereich der Reizschwelle. Somit konnte durch die Ausmessung der Hemmdauer mit dem Beginn des MEP ein Teil der interindividuellen Variabilität, die sich z.B. durch die unterschiedlichen Körpergrößen ergeben, verringert werden. Zusätzlich war die intensitätsabhängige Variabilität der MEP-Latenz geringer als die intensitätsabhängige Variabilität der Hemmdauer. Die eigenen Beobachtungen legitimieren dadurch den häufiger in der Literatur angewendeten Bezug zur MEP-Latenz (Fuhr et al. 1990, Cantello et al. 1992, Wilson et al. 1993a, McKay et al. 1996, Braune u. Fritz 1996), obwohl es sich bei der frühen motorischen Antwort und der Hemmungsphase um voneinander unabhängige Phänomene handelt (Haug et al. 1992, Wilson et al. 1993a, Wassermann et al. 1993, Brasil-Neto et al. 1995, Classen u. Benecke 1995, Werhahn et al. 1995, Classen et al. 1997, Cruccu et al. 1997). Demgegenüber ist der ebenfalls gebrauchte Bezug zum Stimulationszeitpunkt (Triggs et al. 1993, Prout u. Eisen 1994, Classen u. Benecke 1995, Werhahn et al. 1995, Faig u. Busse 1996, Classen et al. 1997) von Nachteil.

Aufgrund der Differenzierung der Hemmung in eine absolute und relative Hemmungsphase konnte in der eigenen Untersuchung ein Überblick über die intraindividuelle Variabilität gewonnen werden. Die absolute Hemmung, deren Endpunkt aufgrund der kompletten EMG-Suppression definiert wurde, entspricht der in

zurückliegenden Publikationen (Fuhr et al. 1990, Uncini et al. 1993, Triggs et al. 1993, Inghilleri et al. 1993, Wassermann et al. 1993, Stetkárová et al. 1994, Prout u. Eisen 1994, Braune u. Fritz 1996, Faig u. Busse 1996, Wessel et al. 1996) häufig verwendeten kürzesten Inhibitionsphase differierender Einzelregistrierungen. Die in der Literatur (Priori et al. 1994a, Cruccu et al. 1997) bislang wenig beachtete relative Hemmung ist dagegen gekennzeichnet durch die Rückkehr der mittleren EMG-Aktivität und zeigte in der eigenen Studie bei einer größeren intraindividuellen Variabilität deutlich höhere Werte. Die Differenz der Dauer der absoluten und relativen Hemmung als Maß der intraindividuellen Variabilität war sowohl 5%-10% oberhalb der Reizschwelle des MEP als auch in der maximalen Intensität geringer als im mittleren Intensitätsbereich. Bei mittleren Reizstärken konnte die Hemmdauer in sukzessiven Einzelregistrierungen zum Teil erheblich schwanken. Im Hinblick auf Patientenuntersuchungen empfiehlt sich daher ein Vergleich mit Kontrollpersonen 5%-10% oberhalb der motorischen Reizschwelle, da in diesem Bereich sowohl die intraindividuelle als auch die interindividuelle Variabilität am geringsten ist. Im Gegensatz hierzu wird in der Literatur die Untersuchungsdurchführung mit hohen Reizstärken bevorzugt (s. Anhang Tab. 2 u. Tab. 3).

Die interindividuelle Variabilität der absoluten und relativen Hemmung war mit Ausnahme einer Probandin, die im mittleren Intensitätsbereich eine besonders lang andauernde relative Hemmungsphase aufwies, vergleichbar. Damit bietet die relative Hemmung im Vergleich zur absoluten Hemmung bei deutlich überschwelligen Reizen keine Vorteile. Das Maß der absoluten Hemmdauer ist jedoch bei schwelennahen Reizen aufgrund der mangelnden Abgrenzung von der Hintergrundaktivität unbrauchbar. Ganz offenbar zeigt sich die Inhibition im Bereich der Schwelle zunächst relativ und erst bei höheren Reizstärken absolut. Daher ist nur im schwelennahen Bereich die Bestimmung der relativen Hemmungsphase zweckmäßig.

4.2. Einfluß der Reizstärke auf die Dauer der Hemmung

In der eigenen Studie wurde die Hemmdauer in Abhängigkeit von der Reizstärke über einen relativ breiten und auf die Schwelle bezogenen Bereich dargestellt. Der Bezug zur individuellen motorischen oder inhibitorischen Reizschwelle der Untersuchungsperson ist in der Literatur (s. Anhang Tab. 1 - Tab. 3) verbreitet und reduziert den Einfluß physikalischer Eigenschaften wie der Impedanz der Schädeldicke.

Die vorliegende Untersuchung zeigte, übereinstimmend mit den bisherigen Veröffentlichungen (Cantello et al. 1992, Haug et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Inghilleri et al. 1993, Triggs et al. 1993, Wilson et al. 1993a, Stetkárová et al. 1994, Prout u. Eisen 1994, Werhahn et al. 1995, Faig u. Busse 1996, Perretti et al. 1996), einen Anstieg der Hemmdauer mit zunehmender Stimulationsintensität. Neu hingegen und in der Literatur bislang nicht beschrieben, ist das Auftreten eines deutlichen Sättigungseffektes bei sechs der zehn Probanden, beginnend in der Intensität von 80% oder 90%. Bei einem weiteren Probanden erhöhte sich die Hemmdauer in der maximalen Intensität um lediglich 6 ms. Im Gegensatz hierzu wird in der Literatur von einem fast linearen Anstieg der Hemmdauer bis zu einer Intensität von 100% berichtet, auch bei bereits gesättigter MEP-Amplitude (Haug et al. 1992, Inghilleri et al. 1993, Uncini et al. 1993, Stetkárová et al. 1994, Perretti et al. 1996). Dabei wiesen die in der Literatur verwendeten Stimulatoren mindestens die in der eigenen Studie angewendete maximale magnetische Feldstärke von 1.5 Tesla auf (s. Anhang Tab. 1 - Tab. 3). Die fehlende Relation zwischen der Sättigung der MEP-Amplitude und der Hemmdauer wurde in der eigenen Studie bestätigt und unterstreicht damit die Unabhängigkeit beider Phänomene (Haug et al. 1992, Wilson et al. 1993a, Wassermann et al. 1993, Brasil-Neto et al. 1995, Classen u. Benecke 1995, Werhahn et al. 1995, Classen et al. 1997, Cruccu et al. 1997). Bei den untersuchten Normalpersonen nahm bei gesättigter MEP-Amplitude die Hemmdauer weiter zu oder sättigte gleichfalls. In einem Fall war die Hemmdauer bereits gesättigt bei einem weiteren geringen Anstieg der MEP-Amplitude.

Ein Zusammenhang des Sättigungseffektes mit einer niedrigen inhibitorischen Reizschwelle bestand nicht. Zurückliegende Publikationen (Haug et al. 1992, Uncini et al. 1993, Perretti et al. 1996), in denen bis zu einer Anzahl von 23 Normalpersonen untersucht wurden, bestätigen die eigene Beobachtung.

In diesen Untersuchungen fand sich bei Probanden mit einer inhibitorischen Reizschwelle von 30%-40%, welche allerdings in Einzelregistrierungen ermittelt wurde (s. Abschnitt 4.3.), ein Anstieg der Hemmdauer noch in der maximalen Intensität.

Auch die verwendete Reizspule stellt keine mögliche Begründung für das Auftreten des Sättigungseffektes dar. Cruccu et al. (1997) hatten gezeigt, daß sich mit einer Spule größeren Durchmessers bei gleicher Intensität eine länger andauernde Hemmungsphase erzielen läßt. Jedoch wurde in den bisherigen Veröffentlichungen zum Teil mit dem gleichen Spulendurchmesser wie in der eigenen Studie untersucht, ohne daß eine Sättigung der Hemmdauer zu beobachten war (Inghilleri et al. 1993, Uncini et al. 1993, Perretti et al. 1996).

Zudem wurde die Spule nicht ausschließlich über dem Vertex positioniert, sondern -entsprechend der eigenen Untersuchungsdurchführung- der optimale Stimulationsort für ein MEP im Schwellenbereich vor der Messung lokalisiert (Uncini et al. 1993, Perretti et al. 1996).

Eine Relation des Sättigungseffektes mit dem Lebensalter oder dem Geschlecht (und der damit evtl. verbundenen geringeren Schädelstärke) konnte in der eigenen Studie, möglicherweise bedingt durch die geringe Anzahl von untersuchten Normalpersonen, nicht nachgewiesen werden. Abschließend bleibt damit die Ursache der nicht bei allen Probanden beobachteten Sättigung der Hemmdauer unklar.

Für die klinische Anwendung gilt, daß aufgrund der nicht-linearen Beziehung zwischen der Reizstärke und der Hemmdauer keine aus der Messung in wenigen Intensitäten gewonnene Kennlinie erstellt werden kann. Ein Quotient, der aus der Bestimmung der Hemmungsphase in zwei Reizstärken errechnet wird, ist dadurch als klinischer Vergleichsparameter ungeeignet. Da 5%-10% oberhalb der motorischen Reizschwelle noch keine Sättigung der Hemmdauer zu erwarten ist, sollten Patienten in diesem Intensitätsbereich untersucht und mit Kontrollpersonen ver-

glichen werden. Die in der Literatur (s. Anhang Tab. 2 u. Tab. 3) bevorzugte Untersuchungsdurchführung mit hohen Reizstärken ist wegen der nicht auszu-schließenden Sättigung nicht empfehlenswert.

4.3. Reizschwelle der frühen motorischen Antwort und der Hemmung

In der eigenen Untersuchung konnten aufgrund des Gleichrichtungs- und Mittelungsverfahrens Registrierungen nahe der Schwelle der frühen motorischen Antwort und der Hemmung ausgewertet werden, bei denen in den Einzelantworten MEP und Hemmung nicht von der überlagernden Hintergrundaktivität getrennt werden können. Somit gelang es, die Schwelle für das MEP und die Hemmung exakter zu bestimmen als in den in der Literatur häufig ausgewerteten Oberflächen-EMG's (s. Anhang Tab. 1 - Tab. 3). In diesen Publikationen fand sich die Schwelle für die Inhibition unterhalb der der frühen motorischen Antwort (Holmgren et al. 1990, Haug et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Cantello et al. 1992, Uncini et al. 1993) oder die gleiche Schwelle für beide Phänomene (Wilson et al. 1993a, Perretti et al. 1996). Arbeitsgruppen, die Gleichrichtungs- und Mittelungsverfahren anwendeten, stellten ebenfalls die gleiche (Triggs et al. 1993) oder eine geringere Schwelle (Wassermann et al. 1993) für die Hemmungsphase fest. Hierzu passend ergab die eigene Studie, daß die Schwellenintensität der Hemmung ganz überwiegend der Schwellenintensität des MEP entsprach, aber auch darunter liegen konnte. Damit gelangte die eigene Untersuchung zu dem gleichen Resultat wie die Untersuchung einzelner motorischer Einheiten (Classen u. Benecke 1995) und bestätigt, daß die Hemmung kein postexzitatorisches Phänomen ist, sondern einem eigenständigen, vom MEP unabhängigen Entstehungsmechanismus unterliegen muß (Haug et al. 1992, Wassermann et al. 1993, Wilson et al. 1993, Brasil-Neto et al. 1995, Classen u. Benecke 1995, Werhahn et al. 1995, Classen et al. 1997, Cruccu et al. 1997). Durch das Auftreten der Hemmung bereits unterhalb der Reizschwelle des MEP sollte im Bereich der motorischen Schwelle engmaschig untersucht werden. Es empfiehlt sich eine Erhöhung der Reizstärke beispielsweise in 5%-Schritten statt in 10%-Schritten wie in der

vorliegenden Studie. Eine Untersuchungsdurchführung in dieser Form fand bislang lediglich in drei zurückliegenden Publikationen statt (Cantello et al. 1992, Kukowski u. Haug 1992, Triggs et al. 1993).

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die nach transkranieller Magnetstimulation auftretende frühe Hemmungsphase in Abhängigkeit von der Reizstärke untersucht. Ausgewertet wurden gleichgerichtete und gemittelte Oberflächen-EMG's des M. opponens pollicis bei Normalpersonen.

Die Hemmung zeigte die gleiche oder eine niedrigere Reizschwelle als die frühe motorische Antwort (MEP) und stieg in ihrer Dauer bei allen Untersuchten mit zunehmender Stimulationsintensität deutlich an. Dabei war bei sechs der zehn Probanden ein Sättigungseffekt der Hemmdauer zu beobachten, beginnend in einer Intensität von 80% oder 90%.

Die eigenen Ergebnisse ließen darauf schließen, daß die Hemmungsphase als eigenständiges, vom MEP unabhängiges, Phänomen aufgefaßt werden muß. Mögliche Ursachen des nachgewiesenen Sättigungseffektes wurden vor dem Hintergrund der Literatur diskutiert, jedoch blieb der Ursprung letztlich unklar. Für die klinische Anwendung gilt, daß Patienten 5%-10% oberhalb der motorischen Reizschwelle untersucht und mit Kontrollpersonen verglichen werden sollten. In diesem Intensitätsbereich ist die intra- und interindividuelle Variabilität der Hemmdauer am geringsten. Zudem ist bei dieser Reizstärke noch keine Sättigung der Hemmdauer zu erwarten.

Aufgrund der nicht-linearen Beziehung zwischen der Reizstärke und der Dauer der Hemmung kann keine aus der Messung in wenigen Intensitäten gewonnene Kennlinie erstellt werden. Ein Quotient, der aus der Bestimmung der Hemmungsphase in zwei Reizstärken errechnet wird, ist dadurch als klinischer Vergleichsparameter ungeeignet.

6. Literaturverzeichnis

- Abbruzzese G, Beradelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD (1985) Cerebral potentials and electromyographic responses evoked by stretch of wrist muscles in man. *Exp Brain Res* 58: 544-551
- Asanuma H, Rosén (1973) Spread of mono- and polysynaptic connections within cat's motor cortex. *Exp Brain Res* 16: 507-520
- Brasil-Neto JP, Cammarota A, Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Hallett M, Cohen LG (1995) Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex. *Acta Neurol Scand* 92: 383-386
- Baldissera F, Hultborn H, Illert M (1981) Integration in spinal neuronal system. In: A.P. Soc (Ed.), *Handbook of Physiology. The Nervous System*. P: 509-595
- Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R (1992) Magnetic brain stimulation: The silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 42: 1951-1959
- Classen J, Benecke R (1995) Inhibitory phenomena in individual motor units induced by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97: 264-274
- Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, Werhahn KJ, Yong-Son Kim, Kessler KR, Benecke R (1997) The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic stroke. *Brain* 120: 605-619
- Cruccu G, Inghilleri M, Berardelli A, Romaniello A, Manfredi M (1997) Cortical mechanisms mediating the inhibitory period after magnetic stimulation of the facial motoric area. *Muscle Nerve* 20: 418-424
- Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Dick JPR, Cowan JMA, Beradelli A, Marsden CD (1987) Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain* 110: 1191-1209
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Nardone R, Leggio MG, Oliviero A, Profice P, Tonali P, Molinari M (1995) Motor cortex changes in a patient with hemicerebellectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97: 259-263

- Faig J, Busse O (1996) Silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in unilateral thalamic infarcts. *J Neurol Sci* 142: 85-92
- Folkens JW, Larson CR (1978) In search of a tonic vibration reflex in the human lip. *Brain Res* 151: 409-412
- Fuhr P, Agostino R, Hallett M (1991) Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 257-262
- Guilford JP (1959) *Fundamental Statistics in Psychology and Education*. McGraw-Hill, New York pp. 587, 588
- Haug BA, Schönle PW, Knobloch C, Köhne M (1992) Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 158-160
- Hess CW, Mills KR, Murray NMF (1987) Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol (Lond)* 388: 397-419
- Holmgren H, Larsson LE, Pederson S (1990) Late muscular responses to transcranial cortical stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75: 161-172
- Inghilleri M, Beradelli A, Crucci G, Manfredi M (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol (Lond)* 466: 521-534
- Kukowski B, Haug B (1992) Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction, in normal man and in patients with stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32: 373-378
- Llinas R, Terzuolo CA (1964) Mechanisms of supraspinal actions upon spinal cord activities. Reticular inhibitory mechanisms on alpha extensor motoneurons. *J Neurophysiol* 27: 579-591
- Marin-Padilla M (1972) Double origin of the pericellular baskets of the pyramidal cells of the human motor cortex: a golgi study. *Brain Res* 38: 1-12

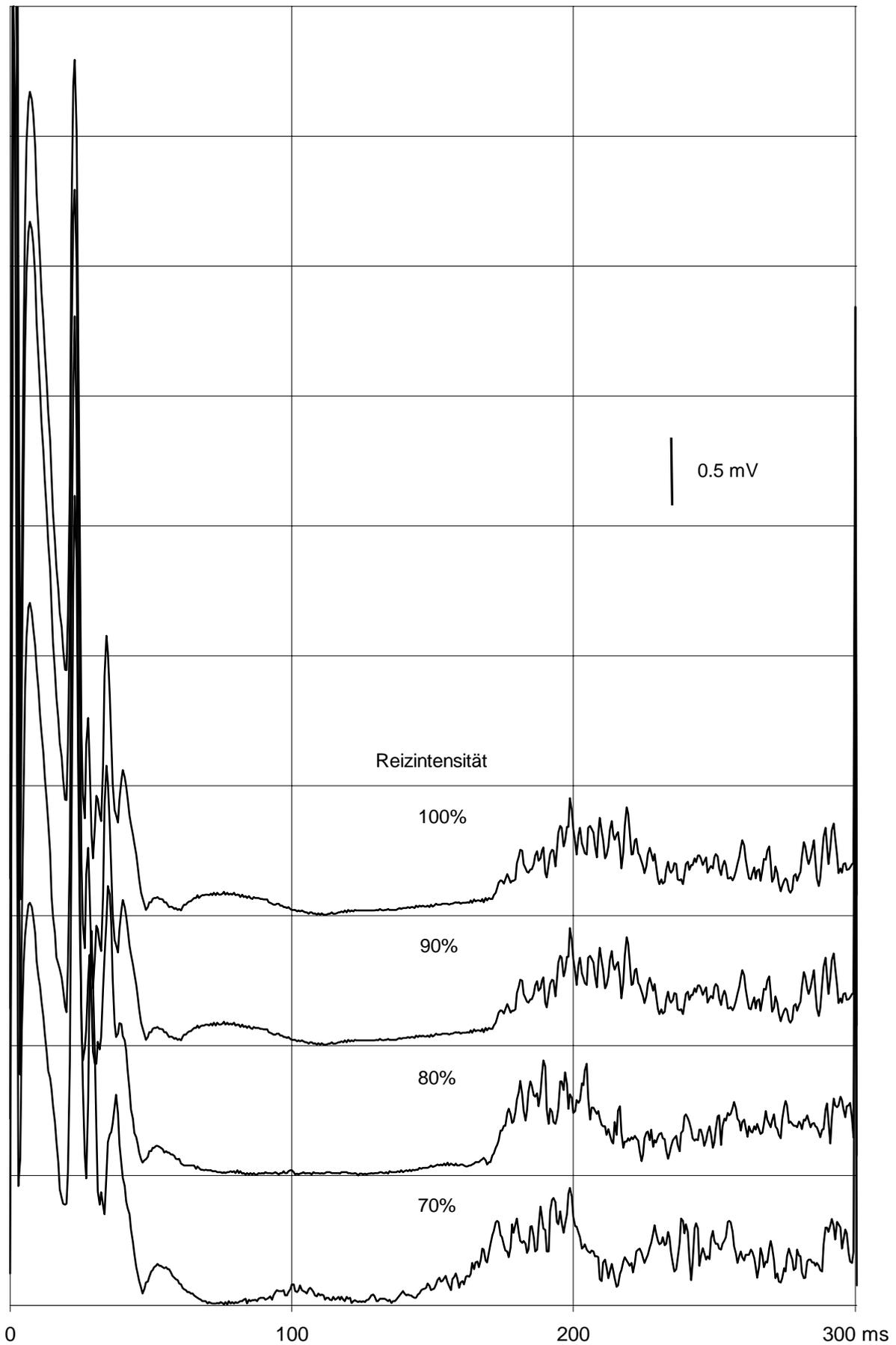
- Marsden CD, Merton PA, Morton HB (1983) Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp in human subjects. In: Desmedt JE (ed) *Motor Control Mechanisms in Health and Disease*, Raven Press, New York, pp 387-391
- McCormick DA (1989) GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol* 62: 1018-1027
- McKay WB, Stokic DS, Sherwood AM, Vrbova G, Dimitrijevic MR (1996) Effect of fatiguing maximal voluntary contraction on excitatory and inhibitory responses elicited by transcranial magnetic motor cortex stimulation. *Muscle Nerve* 19: 1017-1024
- Poppele RE (1993) The Muscle Spindle. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds) *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, vol. 1, pp 121-140
- Perretti A, Grossi D, Fragassi N, Lanzillo B, Nolano M, Pisacreta AI, Caruso G, Santoro L (1996) Evaluation of the motor cortex by magnetic stimulation in patients with Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 135: 31-37
- Priori A, Beradelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M (1994a) Motor cortical inhibition and the dopaminergic system: pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug induced Parkinsonism. *Brain* 117: 317-323
- Priori A, Beradelli A, Inghilleri M, Polidori L, Manfredi M (1994b) Electromyographic silent period after transcranial brain stimulation in Huntington's disease. *Mov Disord* 9: 178-182
- Prout AJ, Eisen AA (1994) The cortical silent period and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 17: 217-223
- Roick H, von Giesen HJ, Lange HW, Benecke R (1992) Postexcitatory inhibition in Huntington's disease (abstract). *Mov Disord* 7 Suppl 1 1: 27
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Dick JPR, Kachi T, Cowan JMA, Marsden CD (1987) Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* 110: 1173-1190
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD (1991) Stimulation of human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76: 159-200

- Shahani BT, Young RR (1973) Studies of the normal human silent period. In: Desmedt JE (ed) *New Developed EMG Clinical Neurophysiology*, Karger, Basel, pp 589-602
- Stefanis C, Jasper H (1964) Recurrent collateral inhibition in pyramidal tract neurons. *J Neurophysiol* 27: 855-877
- Stetkárová I, Leis AA, Stokic DS, Delapasse JS, Tarkka IM (1994) Characteristics of the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Am J Phys Med Rehabil* 73: 98-102
- Triggs WJ, Cros D, Macdonell RAL, Chiappa KH, Fang J, Day BJ (1993) Cortical and spinal motor excitability during the transcranial magnetic stimulation silent period in humans. *Brain Res* 628: 39-48
- Uncini A, Treviso M, Di Muzio A, Simone P, Pullman S (1993) Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89: 211-22
- Uozumi T, Ito Y, Tsuji S, Murai Y (1992) Inhibitory period following motor potentials evoked by magnetic cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 273-279
- Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Toro C, Cohen LG, Hallett M (1993) Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89: 424-433
- Werhahn KJ, Classen J, Benecke R (1995) The silent period induced by transcranial magnetic stimulation in muscles supplied by cranial nerves: normal data and changes in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 586-596
- Wessel K, Tegenthoff M, Vorgerd M, Otto V, Nitschke MF, Malin JP (1996) Enhancement of inhibitory mechanisms in the motor cortex of patients with cerebellar degeneration: a study with transcranial magnetic brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 273-280

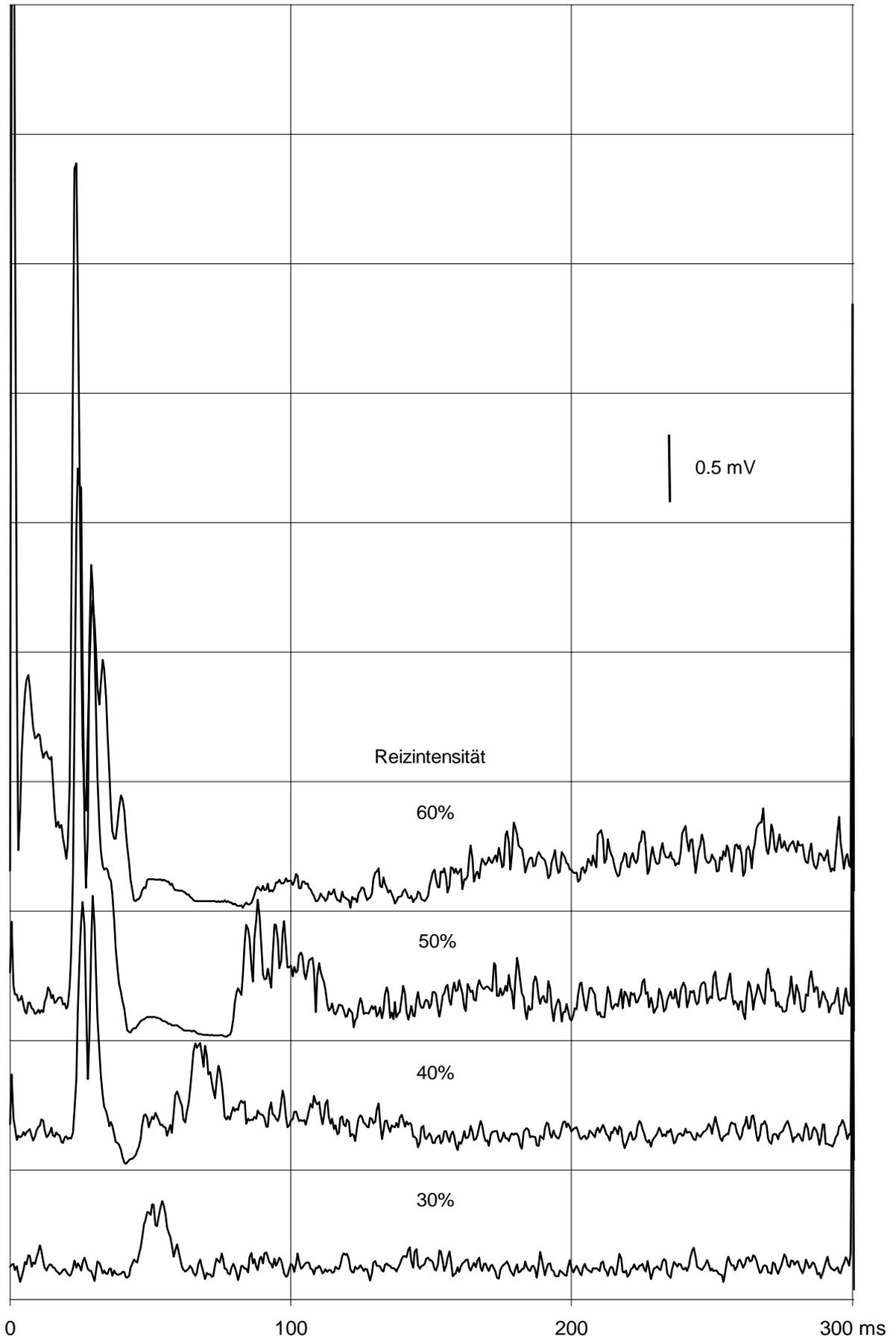
Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL (1993a) The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 114: 216-222

Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL (1993b) Topography of excitatory and inhibitory muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation in the human motor cortex. *Neurosci Lett* 154: 52-56

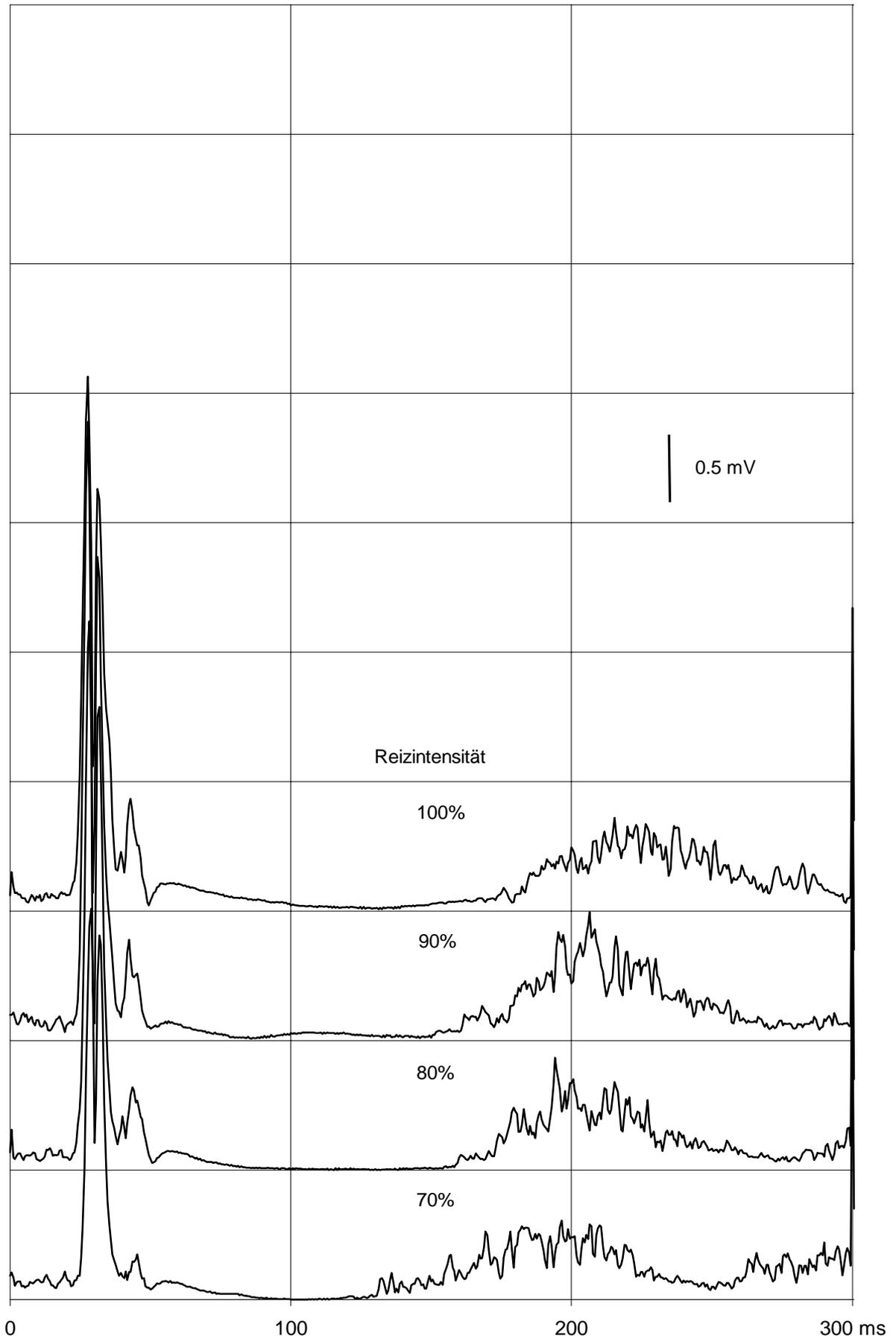
Anhang Abb. 1: Prob. 1: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis (Intensität 70%-100%)



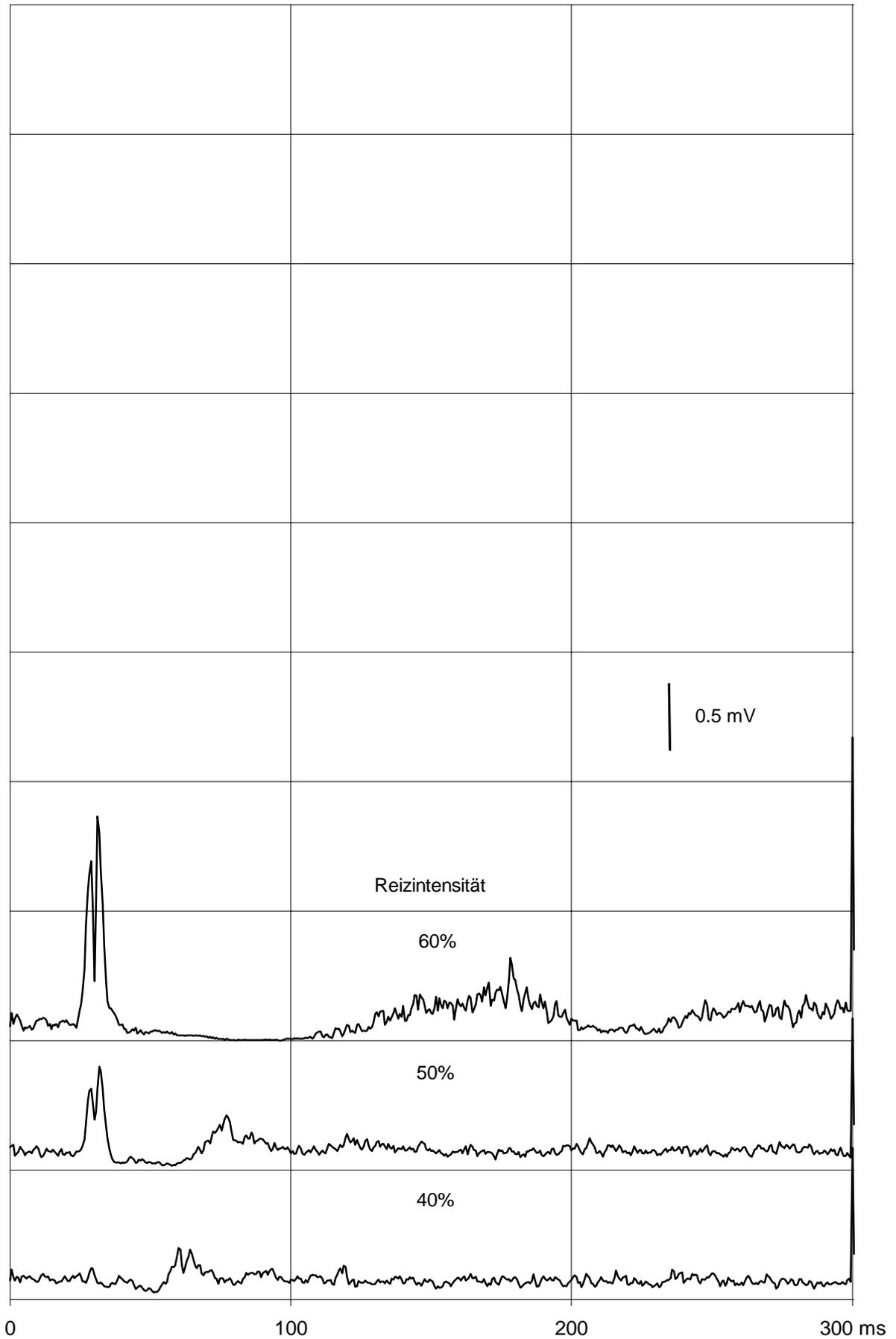
Anhang Abb. 1A: Prob. 1: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis (Intensität 30%-60%)



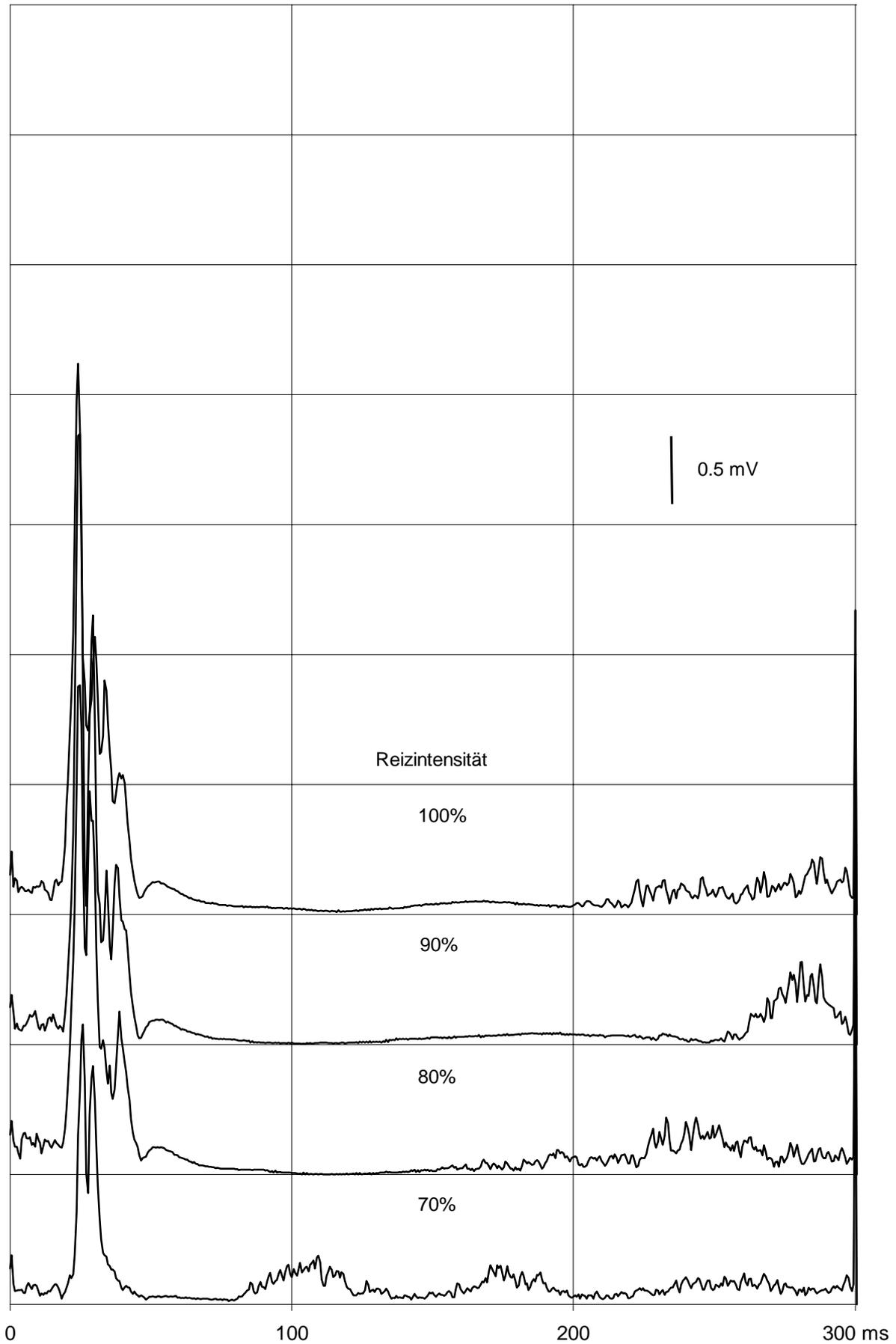
Anhang Abb. 2: Prob. 2: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis (Intensität 70%-100%)



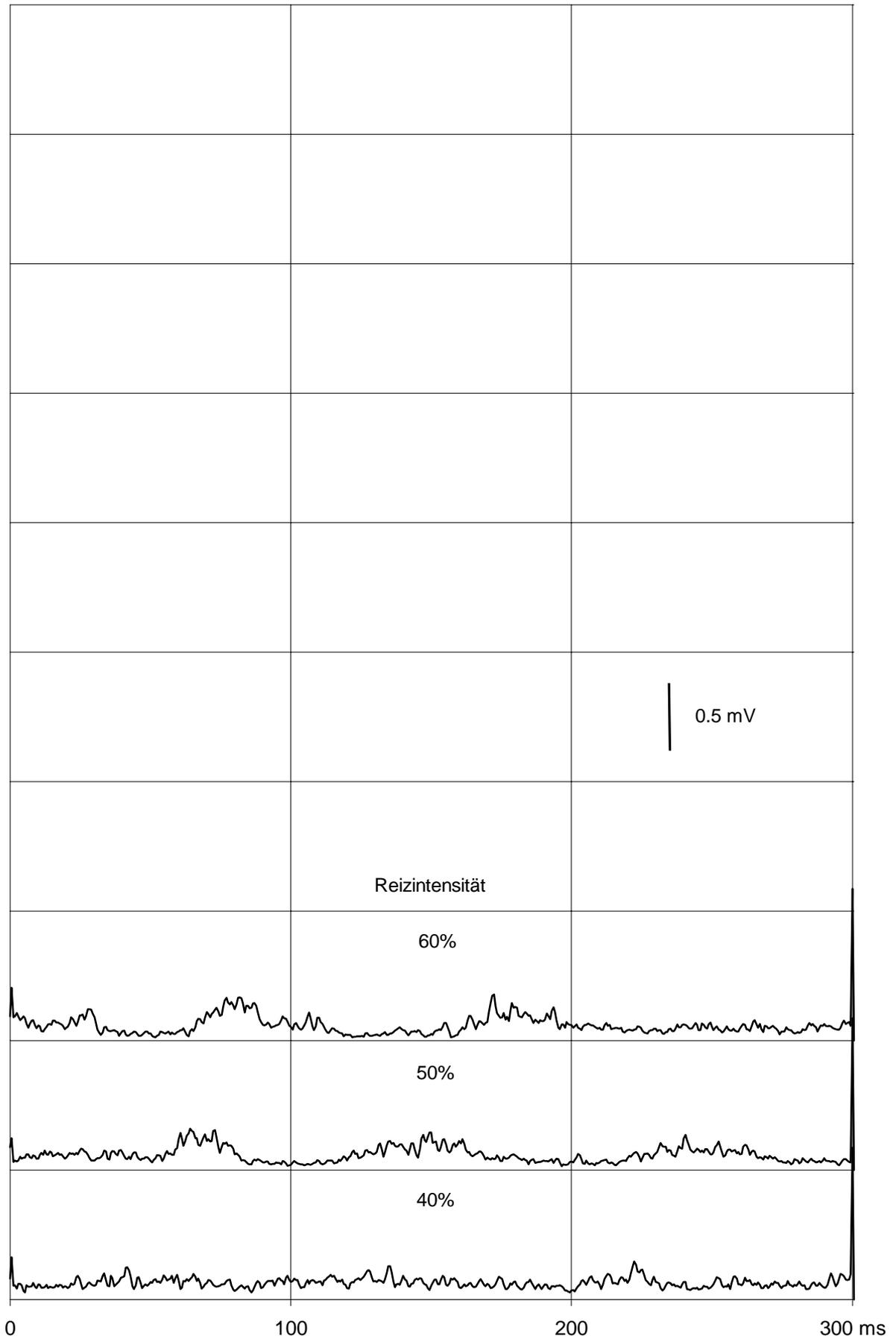
Anhang Abb. 2A: Prob. 2: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis (Intensität 40%-60%)



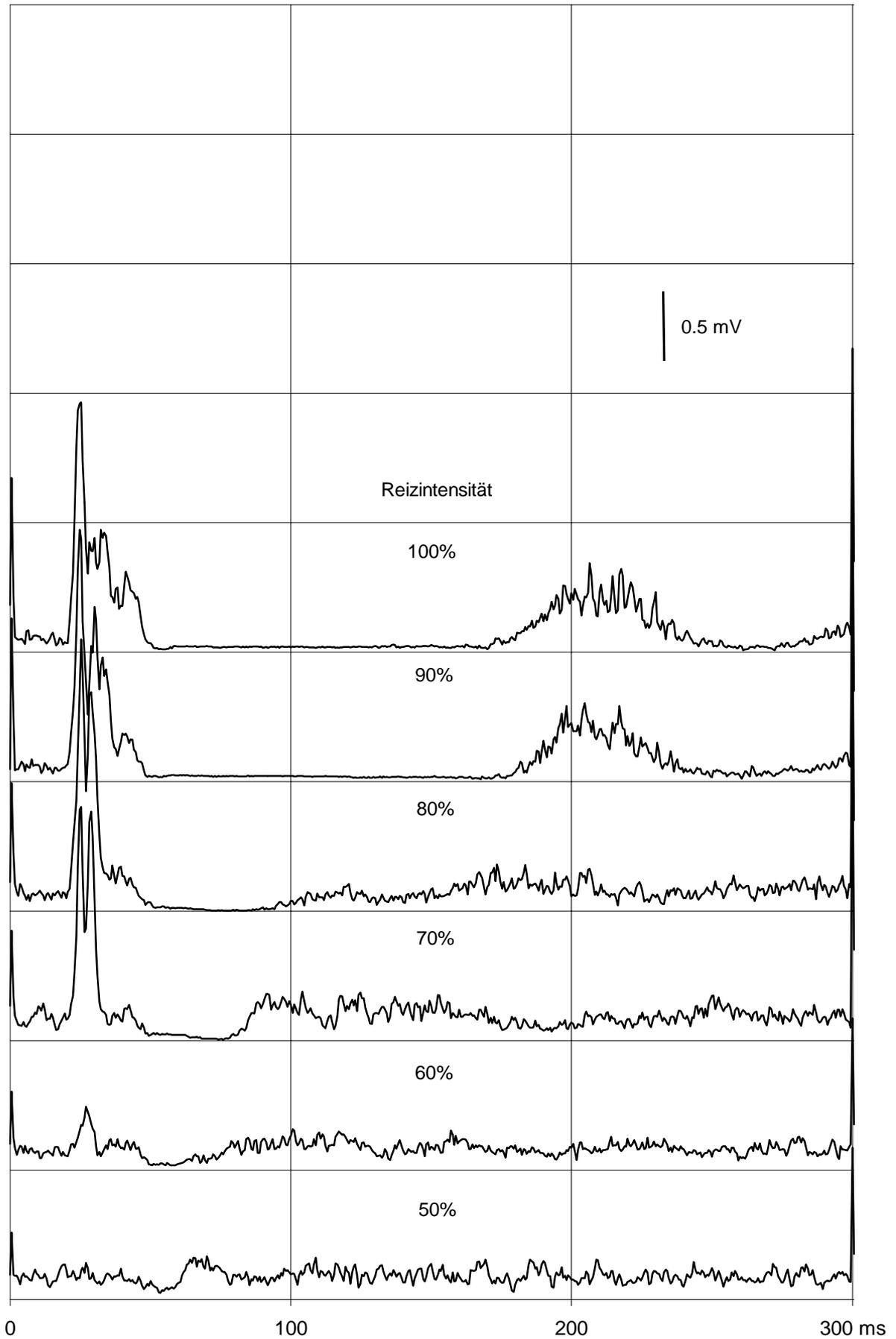
Anhang Abb. 3: Prob. 3: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis (Intensität 70%-100%)



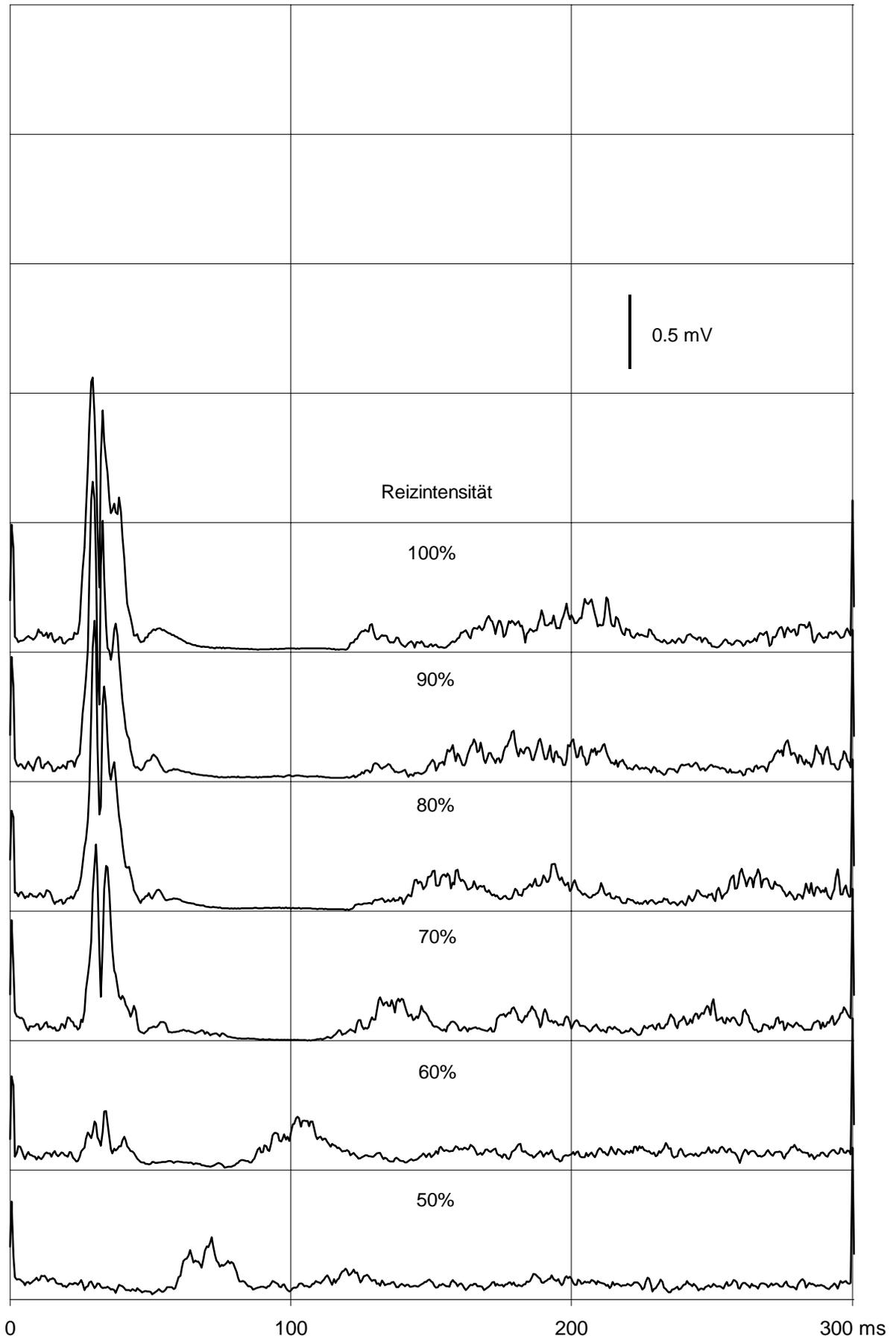
Anhang Abb. 3A: Prob. 3: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis (Intensität 40%-60%)



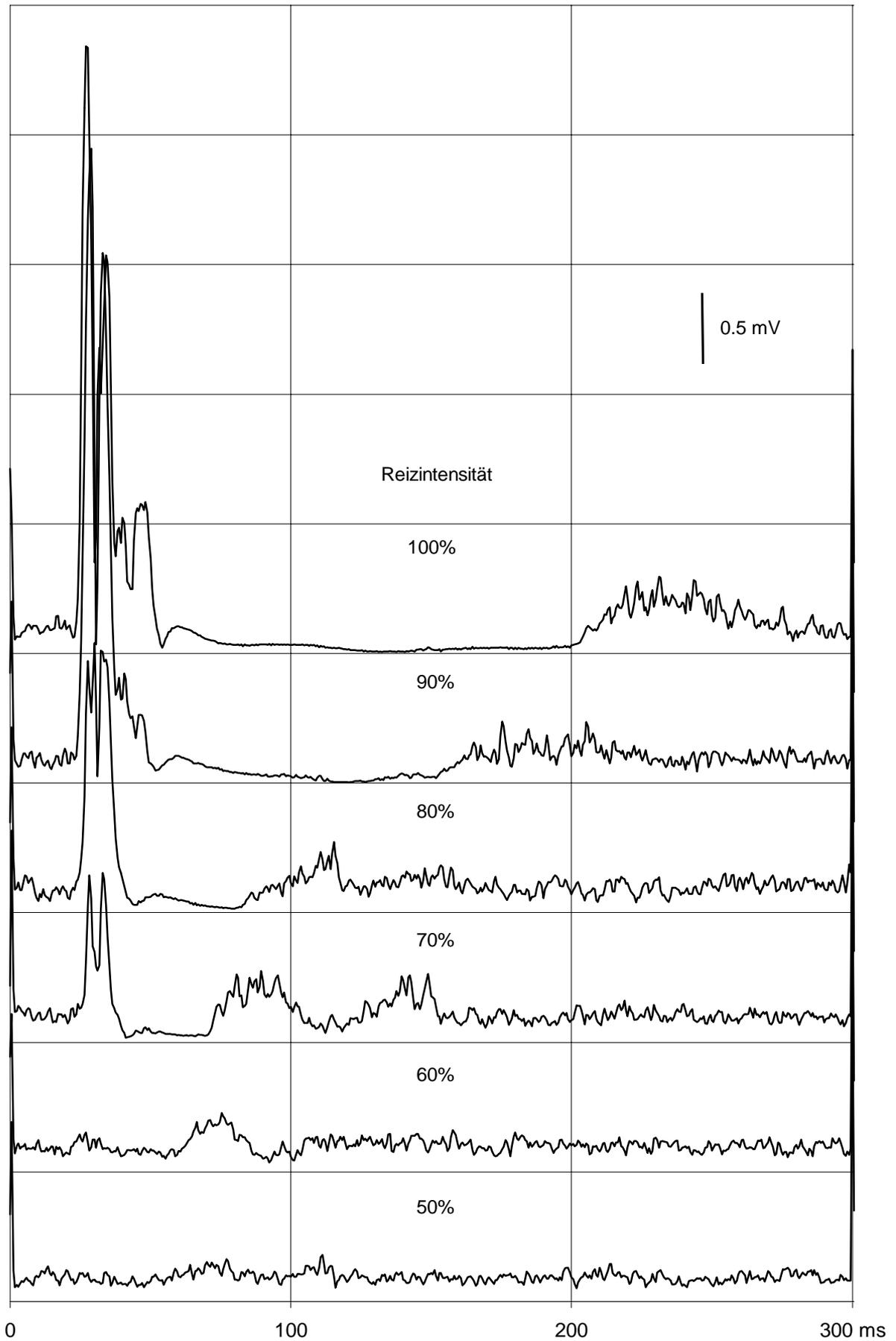
Anhang Abb. 4: Prob. 4: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis



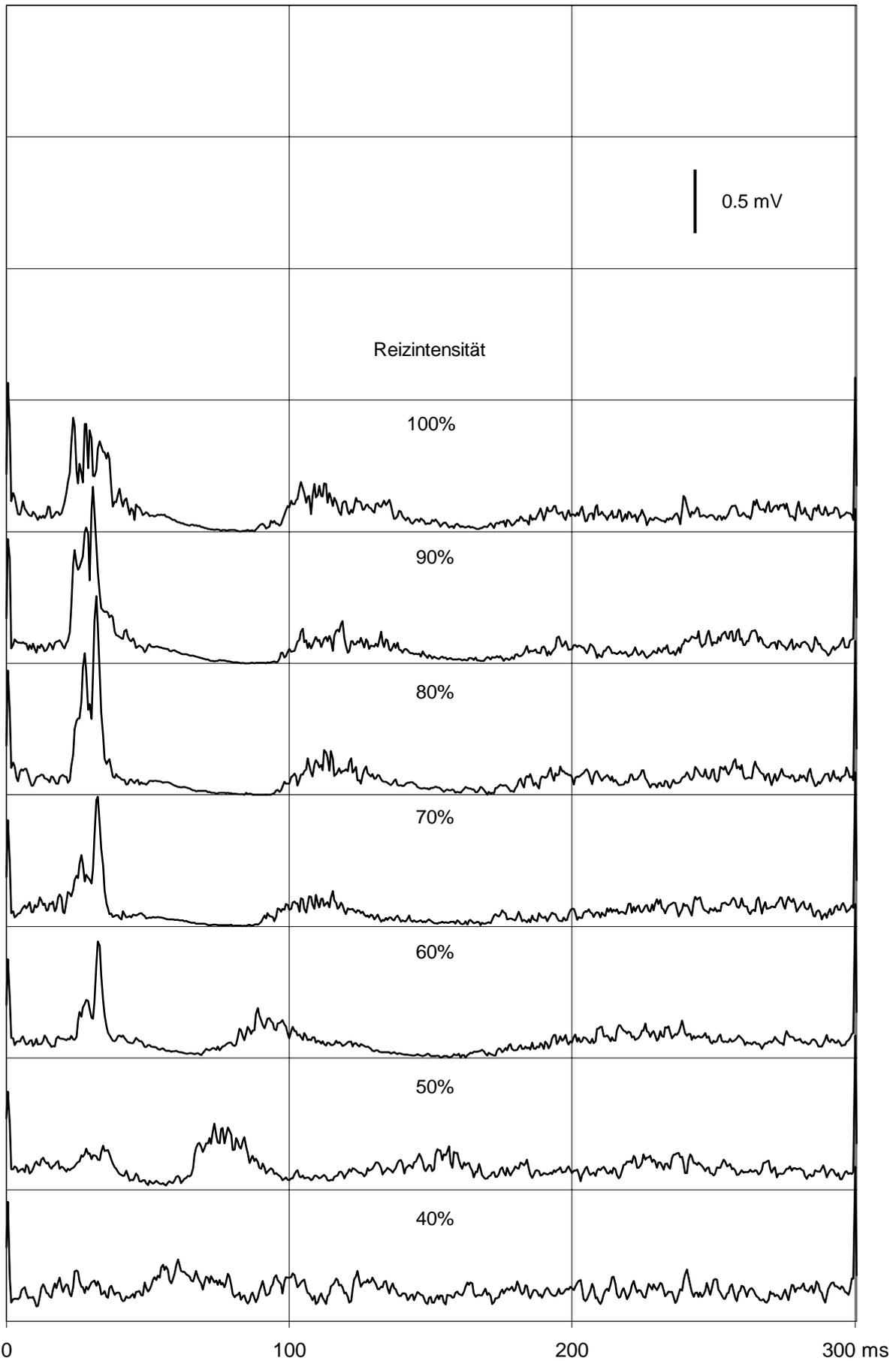
Anhang Abb. 5: Prob. 5: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis



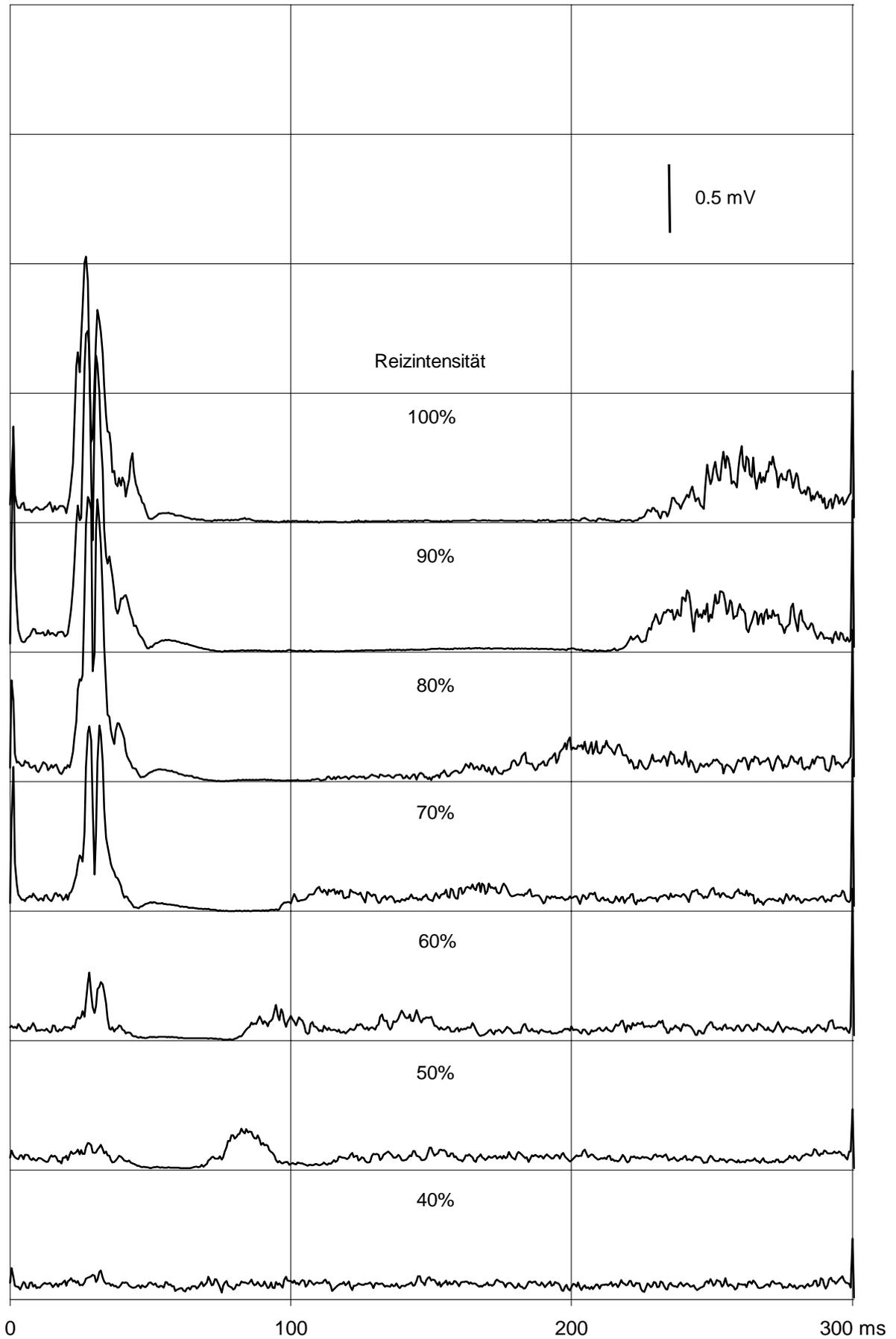
Anhang Abb. 6: Prob. 6: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis



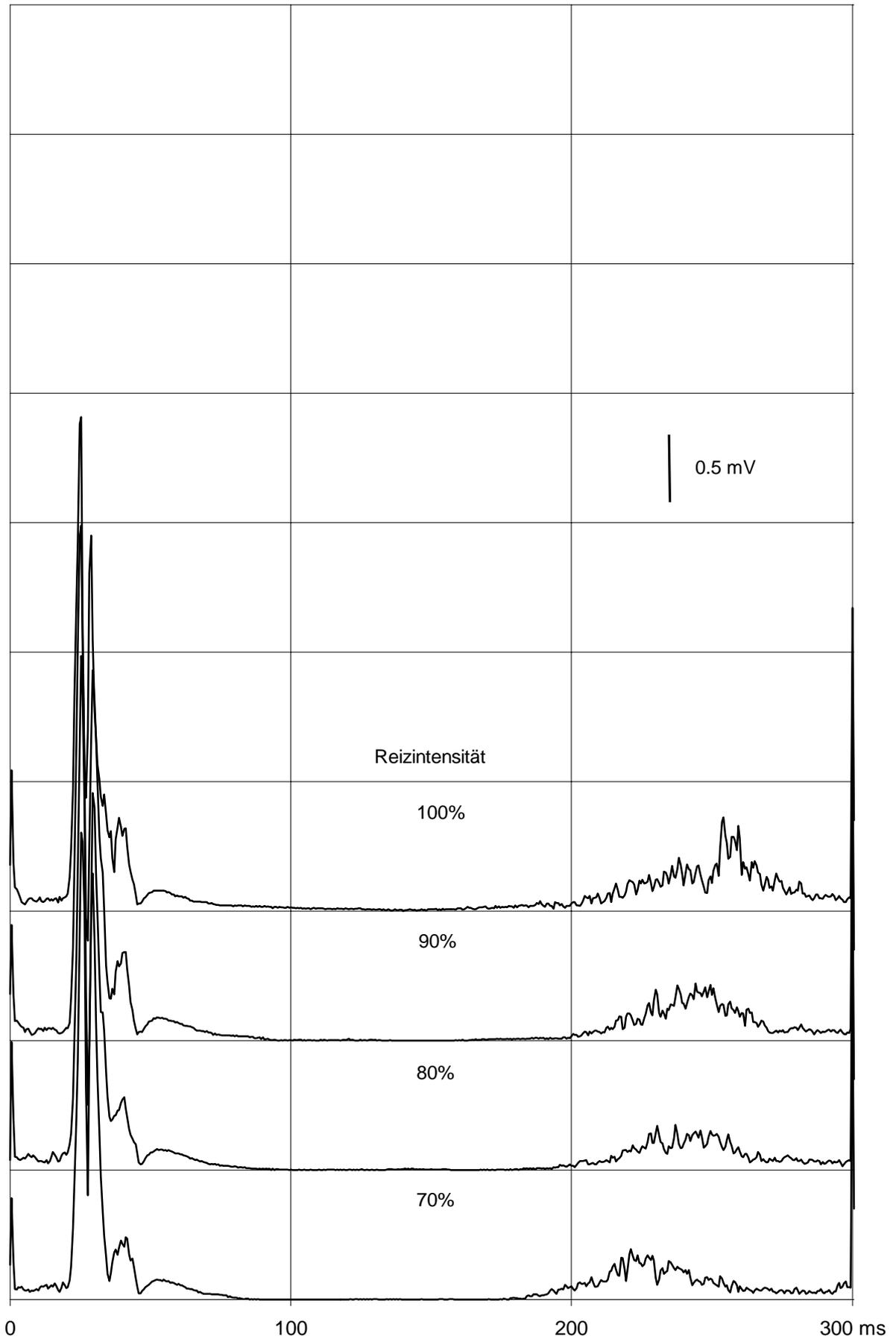
Anhang Abb. 7: Prob. 7: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis



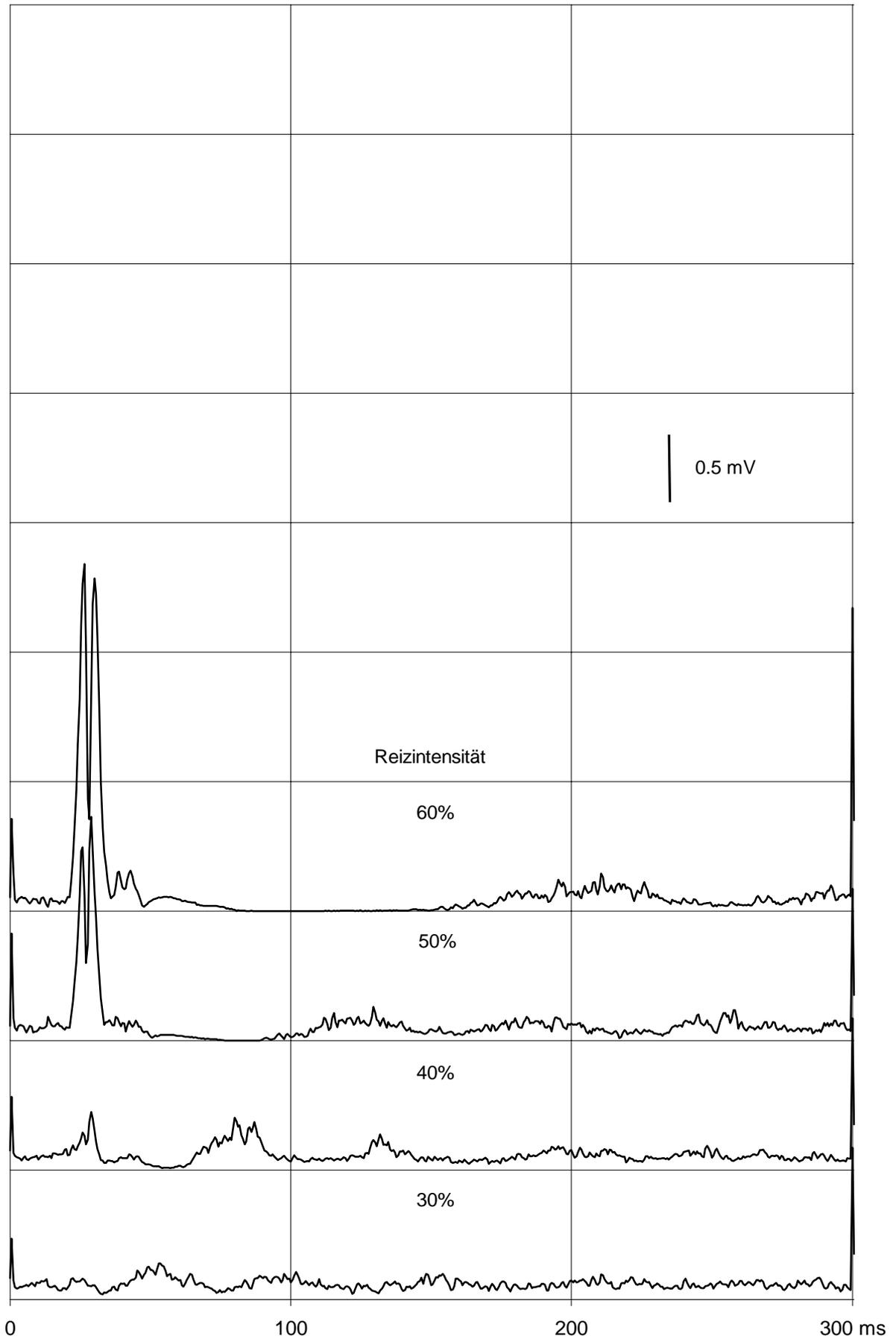
Anhang Abb. 8: Prob. 8: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis



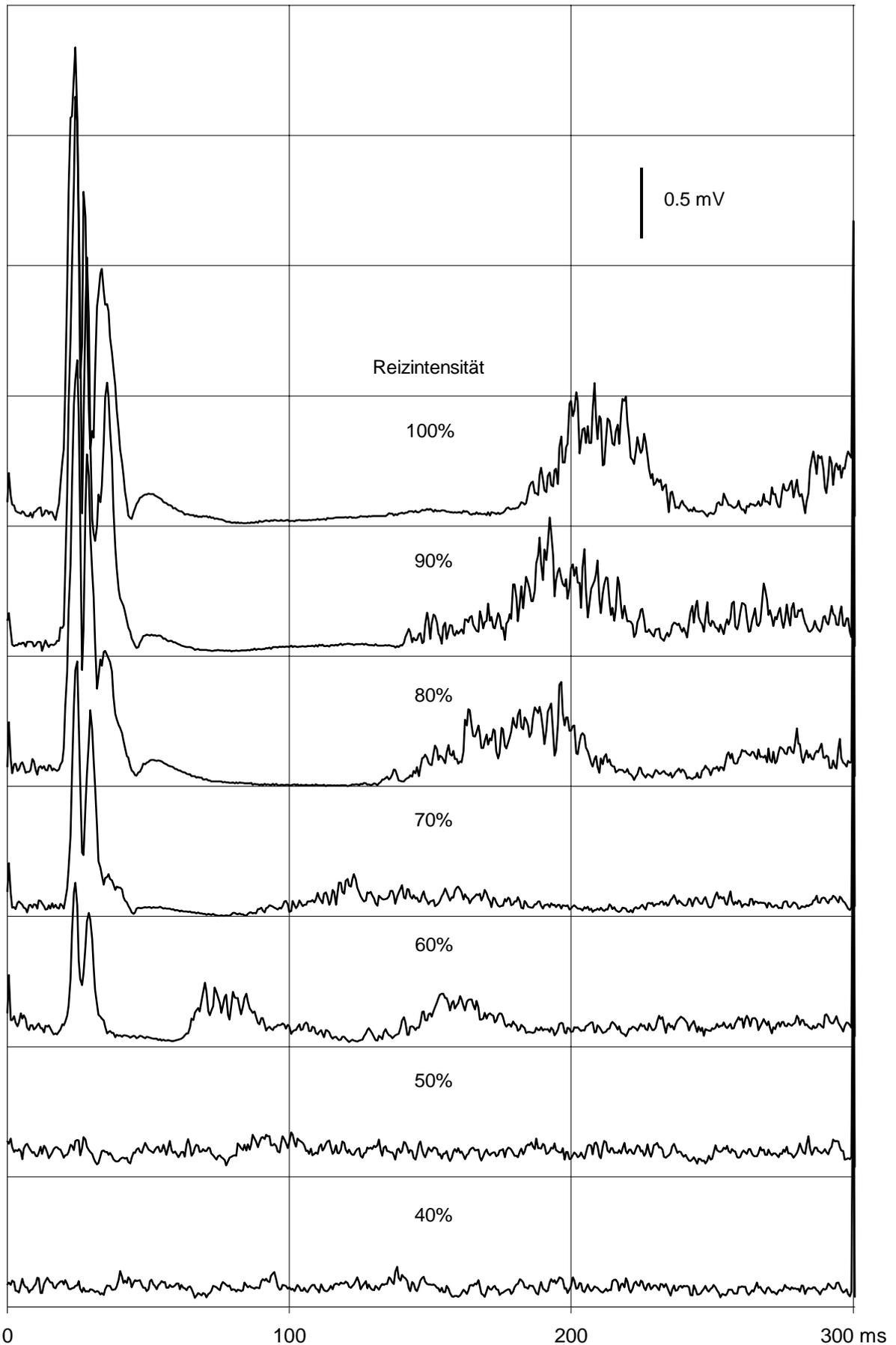
Anhang Abb. 9: Prob. 9: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis (Intensität 70%-100%)



Anhang Abb. 9A: Prob. 9: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis (Intensität 30%-60%)



Anhang Abb. 10: Prob. 10: Gleichgerichtete u. gemittelte Reizantworten des rechten M. opponens pollicis



Anhang Tab.1: Meßmethodik der Hemmdauer bei Normalpersonen - Angaben aus der Literatur

Autor	Jahr	Anzahl der Probanden	Ableit-muskulatur	Hemmdauer in ms (Mittelwerte bzw. Wertebereich)	max. magnet. Feldstärke d. Stimulators (Tesla)	Spule	Vor-kontraktion (% der Maximalkraft)	Intensität (% d. Maximal-leistung)	Ausmeßverfahren der Hemmdauer	
Fuhr et al.	1991	3	obere Extremität	110-115	2-2.5 T	Doppel-spule	20%	80%	Beginn: MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	4 Ableitungen superponiert
Haug et al.	1992	26	obere Extremität	*	1.5 T	8.5 cm	50%	motorische Schwelle + 30%	Zeit der elektrischen Pause	Mittelw. aus 5 Ableitungen
Kukowski u. Haug	1992	20	obere Extremität	81, SD 19	1.5 T	12 cm	50%	inhibitorische Schwelle + 50%	Zeit der elektrischen Pause	Mittelw. aus 3 Ableitungen
Cantello et al.	1992	25	obere Extremität	170, SD 19	1.9 T	14 cm	5%	100%	Beginn: Ende MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	Mittelw. aus 6 Ableitungen
Uncini et al.	1993	6	obere Extremität	bis 270	1.5 T	14 cm	50%	60%	Beginn: MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	4 Ableitungen superponiert
Triggs et al.	1993	9	obere Extremität	231, SD 40	1.5 T	9 cm	10%	motorische Schwelle + 25%	Beginn: Stimulation Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	gleichgerichtet u. gemittelt 10 Ableitungen
Inghilleri et al.	1993	10	obere Extremität	300, SD 54	1.5 T	14 cm	30%-40%	100%	Beginn: Ende MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	gleichgerichtet u. gemittelt 10 Ableitungen
Wilson et al.	1993	6	obere Extremität	155, SD 26	1.5 T	9 cm	5%	motorische Schwelle + 20%	Beginn: MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	keine Mittelung
Wassermann et al.	1993	5	obere Extremität	27, SD 7	2-2.5 T	Doppel-Spule 4.5 cm	10%	35%-40%	Zeit der elektrischen Pause	gleichgerichtet u. gemittelt 30 Messungen
* keine Angabe										

Anhang Tab. 1A: Meßmethodik der Hemmdauer bei Normalpersonen - Angaben aus der Literatur

Autor	Jahr	Anzahl der Probanden	Ableit-muskulatur	Hemmdauer in ms (Mittelwerte bzw. Wertebereich)	max. magnet. Feldstärke d. Stimulators (Tesla)	Spule	Vor-kontraktion (% der Maximalkraft)	Intensität (% d. Maximalleistung)	Ausmeßverfahren der Hemmdauer	
Stetkárová et al.	1994	4	untere Extremität	a) 83, SD 39 b) 85, SD 40	2-2.5 T	9 cm	10%	85%	Beginn: Ende MEP Ende: a) absolute H.: Ende der elektr. Pause b) relative H.: Rückkehr ununterbrochener EMG-Aktivität	Mittelw. aus 10 Messungen
Priori et al.	1994	10	obere Extremität	218, SD 15	1.5 T	13.5 cm	80%	motorische Schwelle x 2	Beginn: Ende MEP Ende: Rückkehr der mittleren EMG-Aktivität vor der Stimulation	gleichgerichtet u. gemittelt 10 Messungen
Prout u. Eisen	1994	25	obere Extremität	170, SD 37	2.3 T	9 cm	75%	"hoch"	Beginn: Stimulation Ende: Rückkehr ununterbrochener EMG-Aktivität	längste H. aus 5-8 Messungen
Classen u. Benecke	1995	6	obere Extremität	141, SD 11	1.5 T	12 cm	"schwach"	45%	Beginn: Stimulation Ende: Rückkehr ununterbrochener EMG-Aktivität	Mittelw. aus 20 Messungen
Brasil-Neto et al.	1995	9	obere Extremität	*	2-2.5 T	Doppelspule 4.5 cm	10%	motorische Schwelle x 1.1	Beginn: Ende MEP Ende: Rückkehr ununterbrochener EMG-Aktivität größer 20 mikroVolt	gleichgerichtet u. gemittelt 3 Messungen
Werhahn et al.	1995	14	kraniale Muskulatur	140, SD 30	2.0 T	Doppelspule 7 cm	20%	motorische Schwelle x 1.2	Beginn: Stimulation Ende: Rückkehr v. mind. 50% d. EMG-Aktivität vor der Stimulation	Mittelw. aus 20 Messungen
Braune u. Fritz	1996	75	obere Extremität	155, SD 41	1.5 T	14 cm	nicht quantifiziert	inhibitorische Schwelle + 50%	Beginn: MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	kürzeste von 5 Messungen
* keine Angabe										

Anhang Tab. 1B: Meßmethodik der Hemmdauer bei Normalpersonen - Angaben aus der Literatur

Autor	Jahr	Anzahl der Probanden	Ableit-muskulatur	Hemmdauer in ms (Mittelwerte bzw. Wertebereich)	max. magnet. Feldstärke d. Stimulators (Tesla)	Spule	Vor-kontraktion (% der Maximalkraft)	Intensität (% d. Maximalleistung)	Ausmeßverfahren der Hemmdauer	
McKay et al.	1996	5	untere Extremität	135, SD 15	1.5 T	9.6 cm	10%	motorische Schwelle + 10%	Beginn: MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	*
Wessel et al.	1996	21	obere Extremität	139, SD 33	2.0 T	14 cm	10%-20%	motorische Schwelle x 1.5	Beginn: Ende MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	kürzeste von 5 Messungen
Perretti et al.	1996	10	obere Extremität	156, SD 18	1.9 T	14 cm	30%-40%	100%	Beginn: Ende MEP Ende: Rückkehr ununterbrochener EMG-Aktivität	Mittelw. aus 5 Messungen
Crucchi et al.	1997	9	kraniale Muskulatur	a) 185, SD 31 b) 215, SD 35	1.5 T	12 cm	100%	65%-82%	Beginn: * Ende: a) Ende d. elektr. Pause b) Rückkehr des EMG-Aktivitätsniveaus vor der Stimulation	gleichgerichtet u. gemittelt 8-16 Messungen
Classen et al.	1997	16 16	obere Extremität	181, SD 12	1.5 T	12 cm	20%	motorische Schwelle x 1.5	Beginn: Stimulation Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	Mittelw. aus 10 Messungen
* keine Angabe										

Anhang Tab. 2: Meßmethodik der Hemmdauer bei Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen

- Angaben aus der Literatur -

Autor	Jahr	Neurolog. Erkrankung	Hemmdauer in ms (Mittelwerte bzw. Wertebereich an d. ob. Extremität)	max. magnet. Feldstärke d. Stimulators (Tesla)	Spule	Vor- kontraktion (% der Maximalkraft)	Intensität (% d. Maximalleistung)	Ausmeßverfahren der Hemmdauer	
Haug et al.	1992	kortikaler od. subkortikaler Infarkt (11 Pat.)		1.5 T	8.5 cm	50%	motorische Schwelle + 30%	Zeit der elektrischen Pause	Mittelw. aus 5 Ableitungen
Kukowski u. Haug	1992	Media-Infarkt (10 Pat.)	146, SD 49	1.5 T	12 cm	50%	inhibitorische Schwelle + 50%	Zeit der elektrischen Pause	Mittelw. aus 3 Ableitungen
Werhahn et al.	1995	Hemisphärielle Läsion n. Infarkt od. Tumor (9 Pat.)	73-144**	2.0 T	Doppelspule 7 cm	20%	motorische Schwelle x 1.2	Beginn: Stimulation Ende: Rückkehr v. mind. 50% d. EMG-Aktivität vor der Stimulation	Mittelw. aus 20 Messungen
Braune u. Fritz	1996	Media-Infarkt (25 Pat.)	158, SD 44	1.5 T	14 cm	nicht quantifiziert	inhibitorische Schwelle + 50%	Beginn: MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	kürzeste von 5 Messungen
Faig u. Busse	1996	Unilateraler Thalamus-Infarkt (9 Pat.)	73-187	2.0 T	9 cm	50%-75%	motorische Schwelle x 1.2	Beginn: Stimulation Ende: Rückkehr ununterbrochener EMG-Aktivität	4 Ableitungen superponiert
Classen et al.	1997	Akuter cerebrovasculärer Infarkt (16 Pat.)	922, SD 563	1.5 T	12 cm	20%	motorische Schwelle x 1.5	Beginn: Stimulation Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	Mittelw. aus 10 Messungen
* keine Angabe ** kraniale Muskulatur									

**Anhang Tab. 3: Meßmethodik der Hemmdauer bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen:
Angaben aus der Literatur, geordnet nach der Art der Erkrankung**

Autor	Jahr	Neurolog. Erkrankung	Hemmdauer in ms (Mittelwerte bzw. Wertebereich an d. ob. Extremität)	max. magnet. Feldstärke d. Stimulators (Tesla)	Spule	Vor- kontraktion (% der Maximalkraft)	Intensität (% d. Maximal- leistung)	Ausmeßverfahren der Hemmdauer	
Haug et al.	1992	Parkinson-Syndrom (6 Pat.)	*	1.5 T	8.5 cm	50%	motorische Schwelle + 30%	Zeit der elektrischen Pause	Mittelw. aus 5 Ableitungen
Priori et al.	1994	M. Parkinson (16 Pat.) Parkinsonismus bei chron. Psychose (10 Pat.)	170, SD 17 156, SD 17	1.5 T	13.5 cm	80%	motorische Schwelle x 2	Beginn: Ende MEP Ende: Rückkehr der mittleren EMG-Aktivität vor der Stimulation	gleichgerichtet u. gemittelt 10 Messungen
Di Lazzaro et al.	1995	Z.n. Hemicerebell- ektomie bei vaskulärer Malformation (1 Pat.)	*	1.5 T	Doppel- spule	20%	verschiedene Intensitäts- bereiche	*	Mittelw. aus 5 Ableitungen
Wessel et al.	1996	Cerebelläre Ataxie (24 Pat.)	199, SD *	2.0 T	14 cm	10%-20%	motorische Schwelle x 1.5	Beginn: Ende MEP Ende: Rückkehr von EMG-Aktivität	kürzeste von 5 Messungen
Prout u. Eisen	1994	Amyotrophische Lateralsklerose (25 Pat.)	152, SD 34	2.3 T	9 cm	75%	"hoch"	Beginn: Stimulation Ende: Rückkehr ununterbro- chener EMG-Aktivität	5-8 Messungen superponiert
Perretti et al.	1996	Demenz vom Alz- heimer-Typ (15 Pat.)	97, SD 39	1.9 T	14 cm	30%-40%	100%	Beginn: Ende MEP Ende: Rückkehr ununter- brochener EMG-Aktivität	Mittelw. aus 5 Messungen
* keine Angabe									

Danksagung

Für die vorgeschlagene Thematik, die wissenschaftliche Betreuung sowie eine Vielzahl von Anregungen danke ich Herrn Prof. Dr. G. Pfeiffer.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Dr. M. Oechsner für die Beratung und Begleitung, auch während der Untersuchungsdurchführung.

Ein Dank im besonderen gilt allen Probanden.

LEBENS LAUF

Name: Meike Erdmann

Geburtsdatum: 19. Juni 1967

Geburtsort: Hamburg

Schul Ausbildung:

1973 - 1977	Grundschule Fritz-Schumacher, Hamburg
1977 - 1986	Gymnasium Heidberg, Hamburg
1986	Abitur

Studium der Humanmedizin:

	Universität Hamburg, Beginn Oktober 1986
1993	3. Staatsexamen

Berufstätigkeit:

1994 - 1996	Ärztin im Praktikum Neurologische Abteilung des AK Ochsenzoll in Hamburg Ltd. Arzt Dr. Gottesleben
1996	Approbation
1996	Assistenzärztin I. Psychiatrische Abteilung des AK Ochsenzoll Ltd. Arzt Dr. Unger
seit 1997	ohne ärztliche Tätigkeit