

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

**Interhemisphärele Interaktionen bei unilateralen
Fingerbewegungen: eine Studie mittels transkranieller
Magnetstimulation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von
Simone Zittel
aus Bad Oldesloe

Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung	2
2.1. Historischer Überblick.....	2
2.2. Methodische Grundlagen.....	3
2.2.1. Das Prinzip der Magnetstimulation.....	3
2.2.2. Die Position der Reizspule.....	5
2.3. Physiologische Grundlagen.....	6
2.3.1. Der motorische Kortex.....	6
2.3.2. Transkallosale Neurone.....	7
2.4. Sicherheit der transkraniellen Magnetstimulation.....	8
2.5. Eigenschaften der zentral-motorisch evozierten Potentiale.....	9
2.5.1. Die motorische Reizschwelle.....	9
2.5.2. Der Einfluss der Reizstärke.....	9
2.5.3. Die Fazilitierung der Reizantwort.....	10
2.5.4. Die Doppelreiztechnik.....	11
2.5.5. Klinische Anwendung.....	15
2.6. Interhemisphärele Interaktionen in motorischen Systemen.....	16
2.6.1. TMS-induzierte interhemisphärele Interaktionen.....	16
2.6.2. Interhemisphärele Interaktionen bei willkürlicher Muskelaktivität.....	17
2.7. Neurokortikale Plastizität und TMS.....	19
3. Methode und Probanden	21
3.1. Probanden.....	21
3.2. Untersuchungsbedingungen.....	21
3.3. Technischer Aufbau.....	22
3.3.1. Akustisches Feedback.....	22
3.3.2. Software.....	22
3.4. Magnetstimulation.....	23
3.4.1. Ableitung.....	23
3.4.2. Geräte.....	24
3.4.3. Spulenpositionierung.....	25
3.4.4. Bestimmung der Schwellenreizintensität.....	25

3.4.5. Einzel- und Doppelreizapplikation.....	25
3.5 Versuchsparadigmen.....	27
3.5.1. Experiment 1.....	27
3.5.2. Experiment 2.....	27
3.5.3. Experiment 3.....	28
3.6. Auswertung und Statistik.....	29
4. Ergebnisse.....	30
4.1. Ergebnisse aus Experiment 1.....	30
4.1.1. Die Schwellenreizintensität.....	30
4.1.2. MEP-Amplitude nach Einzelreizung.....	30
4.1.2.1. Vergleich während und nach Kontraktion.....	31
4.1.3. MEP-Amplitude nach Doppelreizung.....	32
4.1.3.1. Inhibitorische Interstimulusintervalle.....	32
4.1.3.2. Fazilitierende Interstimulusintervalle.....	34
4.1.3.3. Intermediäres Interstimulusintervall.....	36
4.1.3.3.1. Vergleich während und nach Kontraktion.....	37
4.1.3.3.2. Korrelation der MEP-Amplituden bei Einzel- und Doppelreizung.....	37
4.1.3.4. Zusammenfassung.....	39
4.1.4. Die Kontraktionsdauer.....	40
4.2. Ergebnisse aus Experiment 2.....	41
4.2.1. MEP-Amplitude bei verschiedenen Testreizintensitäten.....	41
4.3. Ergebnisse aus Experiment 3.....	42
4.3.1. Die Schwellenreizintensität.....	42
4.3.2. MEP-Amplitude nach Einzelreizung vor und nach Training.....	43
4.3.3. MEP-Amplitude nach Doppelreizung vor und nach Training.....	45
4.3.3.1. Korrelation zwischen MEP-Amplitude und Trefferquote.....	46
5. Diskussion.....	48
5.1. Die Abnahme der Einzelreizamplitude.....	48
5.2. Die Zunahme der Doppelreizamplitude.....	52
5.2.1. Die physiologische Bedeutung des prämotorischen Kortex.....	55
5.3. Der Einfluss eines Trainings.....	57
5.4. Die Bedeutung dieser Studie.....	58
6. Zusammenfassung.....	60
7. Anhang.....	62

7.1. Abkürzungsverzeichnis.....	62
7.2. Literaturverzeichnis.....	64
7.3. Publikation.....	80
7.4. Danksagung.....	81
7.5. Lebenslauf.....	82
7.6. Erklärung.....	83

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Verschiedene Untersuchungen der letzten Jahre wiesen darauf hin, dass unilaterale willkürliche Fingerbewegungen zu Exzitabilitätsänderungen in den motorischen Arealen beider Hemisphären führen. Die Ergebnisse elektrophysiologischer und bildgebender Untersuchungsverfahren führten zu der Annahme, dass der ipsilaterale primär motorische Kortex (M1) an der Durchführung einhändiger Fingerbewegungen beteiligt ist (Leocani et al. 1997, Kawashima et al. 1998, Urbano et al. 1998, Cramer et al. 1999).

In einer vorangegangenen Studie war mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) festgestellt worden, daß die Kraft, mit der eine Fingerbewegung durchgeführt wird, einen entscheidenden Einfluss auf die Exzitabilität des ipsilateralen kortikospinalen Systems hat: Sehr feine, präzise Pinzettengriffe mit der **rechten** Hand verringerten die kortikospinale Erregbarkeit für den **linken** Musculus interosseus dorsalis I (M. IOD I), kräftige Pinzettengriffe verstärkten sie hingegen. Die vorliegende Studie untersuchte die Mechanismen dieser Exzitabilitätsänderungen. Um zu testen, ob es sich um Modulationen inhibitorischer oder exzitatorischer Interneurone auf kortikaler Ebene handelte, wurden magnetische Einzel- und Doppelstimuli über dem rechten primär motorischen Kortex vor, während und nach ipsilateralen willkürlichen Fingerbewegungen appliziert. Die Ableitungen motorisch evozierter Potentiale erfolgte jeweils vom nicht aktivierten, kontralateralen linken M.IOD I.

In einer weiteren Untersuchung wurde getestet, ob ein Training präziser Pinzettengriffe die intrakortikale Exzitabilität verändern kann. Daher wurde die intrakortikale Exzitabilität des ipsilateralen M1 vor und nach einer Übungsphase verglichen. Es sollte geklärt werden, ob ein Training mit der **rechten** Hand die Exzitabilität kortikaler Interneurone, die für den **linken** M. IOD I verantwortlich sind, beeinflussen kann.

2. Einleitung

2.1. Historischer Überblick

Bereits seit mehr als 100 Jahren ist die Möglichkeit der elektrischen Stimulation zentraler und peripherer Nerven bekannt. Die elektrische Reizung der menschlichen Hirnrinde erfolgte zunächst direkt durch intraoperative Stimulation mit Nadelelektroden.

Merton und Morton führten 1980 die transkranielle, d.h. durch die intakte Schädelkalotte erfolgende, elektrische Kortexstimulation ein (Merton und Morton 1980). Diese Untersuchungsmethode etablierte sich jedoch nicht in der klinischen Routinediagnostik. Grund dafür war die Anwendung starker elektrischer Impulse, die zur Überwindung des Schädelknochenwiderstandes notwendig waren. Diese verursachten eine Erregung von Schmerzrezeptoren und heftige Muskelkontraktionen unter der Stimulationselektrode.

Bickford und Fremming verwendeten 1965 erstmals die Technik der Magnetstimulation, um durch Reizung peripherer Nerven Muskelzuckungen auszulösen (Bickford und Fremming 1965). Sie nutzten dabei die Eigenschaften eines sich schnell ändernden Magnetfeldes, um Nervenzellen zu depolarisieren.

Barker und Mitarbeitern gelang 1985 schließlich, unter Anwendung eines neu entwickelten Gerätes, die Ableitung motorisch evozierter Potentiale nach transkranieller Magnetstimulation des menschlichen Kortex (Barker et al. 1985). Da diese Methode praktisch schmerzfrei und risikoarm war, fand sie bald darauf Verbreitung in der klinischen Routineanwendung (Hess et al. 1986, 1987).

Mittlerweile nimmt die transkranielle Magnetstimulation einen festen Platz in der elektrophysiologischen Diagnostik ein. Das nicht-invasive und nur mit einem geringen Aufwand verbundene Verfahren ermöglicht die Untersuchung absteigender motorischer Bahnen. In der Diagnostik neurologischer Erkrankungen findet es Anwendung bei der Beurteilung zentraler und peripherer Nervenläsionen. Im Hinblick auf einen möglichen therapeutischen Einsatz in Neurologie und Psychiatrie gewann in den letzten Jahren insbesondere die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) an Bedeutung (Shimamoto et al. 2001, Padberg et al. 2002).

2.2. Methodische Grundlagen

(Barker 2002, Ruohonen und Ilmoniemi 2002, Jalinous 2002)

2.2.1. Das Prinzip der Magnetstimulation

Der Wirkungsmechanismus der Magnetstimulation beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion durch ein sich schnell änderndes Magnetfeld. Eine von einem Primärstrom durchflossene Spule erzeugt in ihrer Umgebung ein magnetisches Feld. In einem elektrischen Leiter, der das Magnetfeld durchsetzt, wird ein Sekundärstrom induziert. Die neuronalen Strukturen des Gehirns sind elektrisch leitfähig. Dadurch kann ein im Gewebe induzierter Strom über eine Veränderung des Ladungsgleichgewichtes an der Nervenzellmembran zur Auslösung eines elektrischen Nervenimpulses führen.

Die Größe des Sekundärstroms verhält sich proportional zur maximalen magnetischen Feldstärke und zur Änderung des Magnetfeldes pro Zeiteinheit. Ebenfalls von Bedeutung für die Stärke des induzierten Stroms ist die Anstiegszeit bis zum Erreichen des maximalen Magnetfeldimpulses. Je kürzer diese Anstiegszeit ist, desto geringere Magnetfeldintensitäten und Energien werden benötigt, um einen Nervenimpuls zu erzeugen. Ein handelsüblicher Magnetstimulator zur Applikation von Einzel- und Doppelstimuli generiert einen monophasischen Magnetfeldimpuls mit einer Anstiegszeit von 100 μ sec und einer Gesamtpulsdauer von 800 μ sec. Die Stimulation eines Nervens erfordert eine magnetische Feldstärke von 1-4 Tesla.

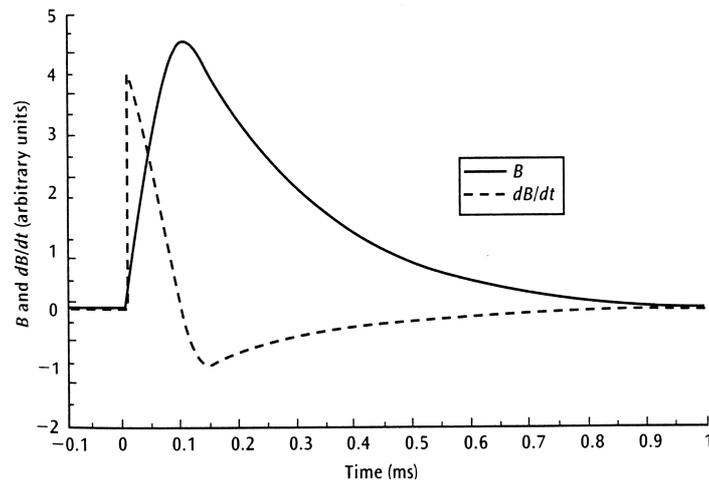


Abb. 2.1: Der Zeitverlauf eines Magnetfeldes, gemessen im Zentrum der Reizspule, induziert durch einen Magstim 200-Magnetstimulator, und das resultierende elektrische Feld; in Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg) Handbook of transcranial magnetic stimulation; Arnold, London New York Neu Delhi 2002; 7.

Das magnetische Feld hat die Eigenschaft, Gewebe mit hohem Widerstand, wie die Schädelkalotte, nahezu ohne Abschwächung zu durchdringen. Da der Magnetfeldimpuls eine ausgeprägte Tiefenwirkung besitzt, ist er in der Lage, leitfähige kortikale oder tief liegende periphere Nervenzellen überschwellig zu reizen. In der Haut hingegen induziert er keinen Stromfluss, so dass eine Erregung von Schmerzrezeptoren ausbleibt. Die Magnetstimulation erweist sich folglich als eine schmerzfreie Methode, um den menschlichen Kortex transkranial zu reizen.

Die transkraniale Magnetstimulation ist ein elektrophysiologisches Untersuchungsverfahren, welches die Exzitabilität motorischer Hirnareale und zentraler motorischer Bahnen überprüft. Die Exzitabilität des motorischen Kortex wird zum einen durch die Erregbarkeit der Nervenzellmembranen bestimmt (Ziemann et al. 1996a), zum anderen durch die Aktivität eines Netzwerkes kortikaler inhibitorischer und exzitatorischer Interneurone, die zu den absteigenden kortikospinalen Neuronen projizieren (Kujirai et al. 1993). Die Beurteilung der Exzitabilität des motorischen Systems erfolgt durch die Schwellenreizintensität, die Amplitude motorisch evozierter Potentiale (MEP), sowie die Latenzzeit transkranial applizierter Einzelreize. Einen weiteren Parameter stellt die Aktivität der inhibitorischen und fazilitierenden Interneurone dar, die durch transkranial applizierte Doppelreize messbar ist. Diese reflektiert die intrakortikale Exzitabilität des motorischen Kortex.

2.2.2. Die Position der Reizspule

Eine flache Rundspule induziert ein elektrisches Feld, welches in einer parallelen Ebene zur Reizspule verläuft. Der im Gewebe induzierte Strom verläuft in Gegenrichtung zum Stromfluss der Spule. Das elektrische Feld ist unter den konzentrisch angeordneten Spulenwindungen in der Peripherie der Reizspule am stärksten, unter dem Spulenzentrum hingegen schwach ausgeprägt (Cohen et al. 1990).

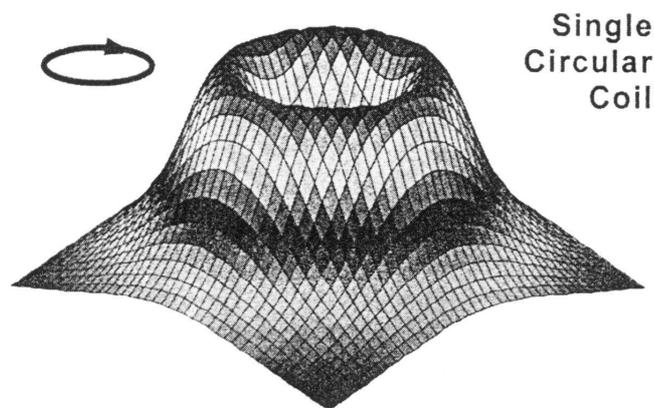


Abb. 2.2: Dreidimensionale Repräsentation des induzierten elektrischen Feldes einer 90-mm Rundspule. Die Rundspule induziert die größten Ströme unter den Spulenwindungen, nicht unter ihrem Zentrum; in Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg) Handbook of transcranial magnetic stimulation; Arnold, London New York Neu Delhi 2002; 37.

Um den primär motorischen Kortex zu stimulieren, wird die Spule über dem Vertex positioniert. Da die Rundspule in ihrer Wirkung eine geringe Fokalität aufweist, ist die exakte Lokalisation der Reizspule von geringerer Bedeutung. Die Rundspule eignet sich besonders zur Erzeugung von Muskelsummenaktionspotentialen in kleinen Handmuskeln, da diese durch ein großes Areal des motorischen Kortex repräsentiert werden.

Durch die Ausdehnung des Magnetfeldes auf tiefliegende und angrenzende benachbarte Strukturen kann die Reizspule über mehrere Zentimeter auf der Schädeloberfläche verschoben werden, ohne dass die Größe der Potentialamplitude oder die Latenzzeit beeinflusst wird (Hess et al. 1987).

Von entscheidender Bedeutung ist die Richtung des induzierten Stromflusses im Gewebe. Während ein Stromfluss in Richtung des Uhrzeigersinns präferentiell die linke Hemisphäre aktiviert, stimuliert ein gegen den Uhrzeigersinn gerichteter Strom die rechte Hemisphäre.

2.3. Physiologische Grundlagen (Meyer 1992)

2.3.1. Der motorische Kortex

Nach entwicklungsgeschichtlichen Kriterien wird die sechsschichtige Hirnrinde als Neokortex bezeichnet. Sie umfasst alle sensorischen, motorischen und assoziativen Rindengebiete.

Die motorischen Projektionsfelder der gesamten Körpermuskulatur sind im Gyrus praecentralis lokalisiert. Das motorische Rindenareal wird in den primär motorischen (Brodmann Area 4) und den prämotorischen Kortex (Area 6 und Teile der Area 8) gegliedert. Der mediale Anteil der Area 6 wird häufig als supplementär motorischer Kortex abgegrenzt.

Die Lamina V des primär motorischen Kortex enthält die Betz-Riesenpyramidenzellen, die die Ursprungsneurone der Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis) darstellen. Sie sind durch ausgeprägte Kollateralenbildung und Einbindung in ein komplexes synaptisches Netzwerk gekennzeichnet.

Die Pyramidenzellfortsätze der Area 4 machen 3-4% der Pyramidenbahnfasern aus. Zusätzlich verlaufen im Tractus corticospinalis Pyramidenzellaxone der frontal gelegenen Area 6 und 8, sowie der postzentralen somatosensorischen Area 3a. Die für die Willkürmotorik verantwortlichen Fasern versorgen ausschließlich gekreuzt die distalen und vorwiegend gekreuzt die proximalen Extremitätenmuskeln.

Die Pyramidenzellen besitzen großkalibrige, schnellleitende Fortsätze mit einer maximalen Leitungsgeschwindigkeit von 50-74 m/sec (Boyd et al. 1986). Diese treten monosynaptisch mit den α -Motoneuronen des Rückenmarks in Kontakt (de Noordhout et al. 1999), welche über ihr Axon und eine motorische Endplatte mit den Muskelfasern verbunden sind.

Transkraniell applizierte Magnetstimuli können die Pyramidenzellen aktivieren und in der kontralateralen Muskulatur eine Reizantwort erzeugen, die elektromyographisch als motorisch evoziertes Potential aufgezeichnet werden kann. Die transkraniell applizierten Kortexreize lösen einfache Muskelzuckungen der kontralateralen Körperhälfte aus, jedoch keine komplexeren Bewegungsabläufe.

Die transkranielle Magnetstimulation induziert relativ zur Schädeloberfläche horizontal gerichtete Ströme, die gleichsinnig orientierte neuronale Strukturen

erregen. Die Zellkörper und Fortsätze der Pyramidenzellen sind vertikal zur Hirnrinde, je nach intra- oder extrasulkulärer Lage also horizontal oder vertikal zur Schädeloberfläche, ausgerichtet.

Die Aktivierung kortikospinaler Neurone durch schwellennahe Magnetreize erfolgt transsynaptisch (Day et al. 1987), wahrscheinlich durch horizontal orientierte kortikale Interneurone oder durch Axonkollateralen von Pyramidenzellen der Schicht III und V. Bei niedriger Reizintensität wird eine maximale MEP-Amplitude durch einen Stromfluss im Gewebe in posterior-anteriorer Richtung, senkrecht zum Zentralsulcus, erzielt (Brasil-Neto et al. 1992, Werhahn et al. 1994, Niehaus et al. 2000).

Magnetreize mit einer hohen Stimulusintensität sind in der Lage durch Ausbreitung des Magnetfeldes in der Tiefe eine direkte Reizung intrasulkal gelegener, horizontal ausgerichteter Pyramidenzellen zu erzeugen (Amassian et al. 1990). Dabei werden die kortikospinalen Neurone vermutlich im Bereich des Axonhügels aktiviert.

2.3.2. Transkallosale Neurone

Das Corpus callosum bündelt den Großteil der neokortikalen Kommissurenfasern, die beide Hemisphären miteinander verbinden. Dabei sind überwiegend gleiche Kortexstrukturen miteinander verknüpft (Homotopie). Die interhemisphärischen Verbindungen des primär motorischen Kortex sind schwach, die des prämotorischen und supplementär motorischen Kortex stark ausgeprägt.

Transkraniell applizierte Magnetreize sind in der Lage, neben Pyramidenzellen auch transkallosale Fasern zu stimulieren (Ferbart et al. 1992). Die interhemisphäralen Interaktionen werden vermutlich durch Axone einer separaten Neuronenpopulation mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 15 m/sec vermittelt und nicht durch Pyramidenzellkollateralen (Meyer et al. 1996).

2.4. Sicherheit der transkraniellen Magnetstimulation

Nach dem bisherigen Kenntnisstand ist die transkranielle magnetische Kortexstimulation mit Einzel- und Doppelreizen als ein sicheres und nebenwirkungsarmes Untersuchungsverfahren anzusehen.

Durch Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz an gesunden Probanden vor und nach Reizapplikation wurde ein Einfluss der TMS auf kardiovaskuläre Funktionen ausgeschlossen (Levy et al. 1990).

Bei Untersuchungen der Hirnaktivität mittels EEG-Ableitung war während und nach TMS keine gesteigerte Exzitabilität nachweisbar (Bridgers und Delaney 1989). Ein Konzentrationsanstieg des Hormons Prolaktin im Serum, wie er nach epileptischen Anfällen beobachtet wurde, trat nach Magnetstimulation nicht auf.

Psychometrische Untersuchungen ergaben keine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion durch transkraniell applizierte Magnetstimuli (Ferber et al. 1991).

Eine Studie, in der die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke überprüft wurde, zeigte keine TMS-induzierten strukturellen Gewebeveränderungen (Ravnborg et al. 1990).

Eine Kontraindikation der TMS stellen elektrische Geräte wie Herzschrittmacher dar, deren Funktion durch die induzierten Ströme gestört werden kann. Eine weitere Kontraindikation sind am Probanden befindliche stark leitfähige Gegenstände, z.B. Aneurysmaclips, die durch das Magnetfeld disloziert werden können. Bei Epileptikern und bei Patienten mit ausgedehnten Läsionen des Hirngewebes, z.B. nach einem Schlaganfall, besteht das Risiko, durch TMS einen epileptischen Anfall zu provozieren (Hufnagel et al. 1990, Fauth et al. 1992). Tierexperimentell gewonnene Erkenntnisse weisen darauf hin, dass bei Patienten mit frischem Herzinfarkt und Herzrhythmusstörungen die Magnetstimulation eine Beeinträchtigung der Herzfunktion auslösen könnte.

Insgesamt stellt die TMS bei Beachtung der Kontraindikationen ein sicheres Verfahren zur Untersuchung der Physiologie und Pathophysiologie des primär motorischen Kortex und absteigender motorischer Bahnen dar, das in der Vergangenheit bei zahlreichen Patienten diagnostische Anwendung fand.

2.5. Eigenschaften der zentral-motorisch evozierten Potentiale

2.5.1. Die motorische Reizschwelle

Die Schwellenreizintensität ist die minimale Reizstärke, die ein motorisch evoziertes Potential einer definierten Größe hervorruft. Sie kann als Ruheschwelle bei Relaxation des Zielmuskels oder als aktive Schwelle bei tonischer Vorinnervation bestimmt werden. Die Reizschwelle reflektiert die Exzitabilität des motorischen Kortex.

Eine durch TMS hervorgerufene Potentialantwort zeigt, besonders bei niedrigen Stimulusintensitäten, hinsichtlich ihrer Amplitude und Konfiguration eine gewisse Variabilität. Diese ist auf ein physiologisches, fluktuierendes Erregbarkeitsniveau kortikaler und spinaler Neurone zurückzuführen.

Die Reizschwelle wird durch die Erregbarkeit neuronaler Membranen beeinflusst. Eine durch Blockade spannungsabhängiger Natrium- oder Calciumkanäle hervorgerufene Abnahme der Membranexzitabilität führt zu einer Anhebung der motorischen Schwelle (Ziemann et al. 1996a, Chen et al. 1997c).

Zusätzlich wird die Reizschwelle durch die anatomische Struktur der stimulierten Kortexregion, wie die Dichte der kortikospinalen Nervenzellen und ihre Einbindung in ein neuronales Netzwerk, bestimmt.

Da die Stimulusintensitäten in verschiedenen Probanden sehr unterschiedliche Potentialamplituden erzeugen, ist eine Bestimmung der individuellen Reizschwelle erforderlich, um eine Vergleichbarkeit der Messwerte zu erzielen.

2.5.2. Der Einfluss der Reizstärke

Eine Erhöhung der Reizintensität bewirkt eine Zunahme der Amplitude und Fläche motorisch evozierter Potentiale, sowie eine Verkürzung der Latenzzeit.

Mit zunehmender Reizstärke führt die Ausdehnung des Magnetfeldes zur überschwelligen Stimulation einer größeren kortikospinalen Neuronenpopulation. Dadurch erhalten zusätzliche α -Motoneurone konvergenten Eingang, so dass eine größere Anzahl motorischer Einheiten aktiviert wird. Zudem ist ein einzelner Magnetstimulus mit steigender Reizintensität in der Lage, multiple deszendierende

Erregungssalven in den Pyramidenzellen hervorzurufen. Diese können in spinalen Motoneuronen zu Mehrfachentladungen führen. Dem reizstärkenabhängigen Potentialwachstum liegt folglich eine räumliche und zeitliche Erregungssummation zugrunde.

Die Verkürzung der Latenzzeit ist zum einen auf die zusätzliche Rekrutierung größerer Motoneurone mit einer höheren Leitungsgeschwindigkeit zurückzuführen. Zum anderen werden Pyramidenbahnen durch die zunehmende Tiefenwirkung des Magnetfeldes vermutlich direkt auf subkortikaler Ebene, statt transsynaptisch auf kortikalem Niveau, stimuliert.

2.5.3. Die Fazilitierung der Reizantwort

Transkraniell applizierte Magnetreize führen bei einer willkürlichen Kontraktion des Zielmuskels zu einer Fazilitierung der Reizamplitude (Hess et al. 1987, Ugawa et al. 1994, Ridding et al. 1995c, Aranyi et al. 1998). Demnach ruft die Muskelkontraktion bei gleicher Reizstärke eine Zunahme der MEP-Amplitude hervor. Durch die Vorinnervation sinkt die Reizschwelle und die Latenzzeit nimmt ab.

Ebenso führen ipsilaterale Kontraktionen homologer Handmuskeln im entspannten Zielmuskel zu einer Vergrößerung der Potentialamplitude (Hess et al. 1986, 1987; Muellbacher et al. 2000, Liepert et al. 2001b).

In geringerem Ausmaß tritt eine Fazilitierung der Reizantwort auch bei der Imagination einer Kontraktionsausübung auf, ohne dass dabei eine EMG-Aktivität messbar ist (Kiers et al. 1997, Hashimoto et al. 1999, Ridding et al. 1999, Rossini et al. 1999). Die Vorstellung der Bewegung führt zu einem Anstieg der Reizamplitude, während die Latenzzeit unverändert bleibt.

Der Fazilitierung der Reizantwort können spinale und kortikale Mechanismen zugrunde liegen. Die Reizschwelle motorischer Vorderhornzellen im Rückenmark ist bei Vorinnervation verringert, so dass unveränderte Impulse eine größere Anzahl spinaler Motoneurone aktivieren. Des Weiteren kann eine gesteigerte kortikale Exzitabilität zu stärkeren deszendierenden Erregungssalven in kortikospinalen Neuronen führen. Vermutlich üben afferente Nervenzellen bei

einer tonischen Muskelkontraktion einen modifizierenden Einfluss auf die Reizschwelle spinaler und kortikaler Neurone aus, so dass diese abnimmt.

2.5.4. Die Doppelreiztechnik

Die von Kujirai et al. 1993 eingeführte Doppelreiztechnik ermöglicht, durch die Applikation zwei aufeinander folgender Magnetstimuli über eine Reizspule, die Untersuchung inhibitorischer und exzitatorischer Verbindungen des primär motorischen Kortex (Kujirai et al. 1993). Durch dieses Untersuchungsverfahren kann die intrakortikale Exzitabilität des primär motorischen Kortex überprüft werden.

Ein unterschwelliger, konditionierender Reiz supprimiert die Reizantwort eines nachfolgenden, überschwelligen Testreizes bei Interstimulusintervallen (ISI) von 1-4 msec (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996b). Ein 8-20 msec vor dem Testreiz applizierter konditionierender Reiz löst durch exzitatorische Effekte eine Zunahme der motorisch evozierten Potentialamplitude aus. Kurze ISI führen somit zu einer Inhibition, lange ISI zu einer Fazilitierung des Testreizes.

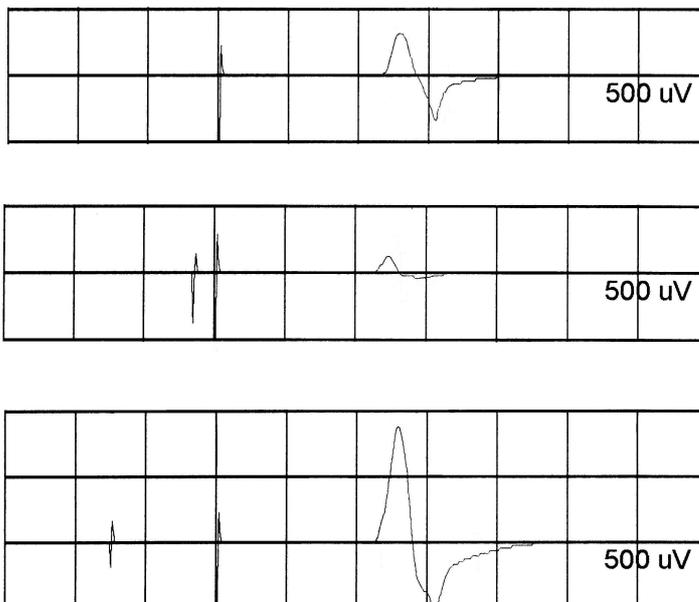


Abb. 2.3: Darstellung der MEP-Amplituden nach Einzel- und Doppelreizung. Oben: MEP-Amplitude nach Einzelreizung, Mitte: MEP-Amplitude nach Doppelreizung, inhibitorisches ISI; unten: MEP-Amplitude nach Doppelreizung, fazilitierendes ISI.

Bei intermediären ISI von 5-7 msec weist die Wirkung des konditionierenden Reizes eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität auf. Demzufolge erzeugt der unterschwellige Reiz mal eine Inhibition (Kujirai et al. 1993), mal eine Fazilitierung (Ziemann et al. 1996b) des Testreizes. Die inhibitorische und exzitatorische Wirkung ist bei intermediären ISI, im Vergleich zu anderen Intervallen, weniger stark ausgeprägt. Daher ähnelt die Amplitude des konditionierten Testreizes bei ISI von 5-7 msec hinsichtlich ihrer Größe einer Einzelreizamplitude.

In der Vergangenheit zeigten zahlreiche Studien, dass die Inhibition und Fazilitierung des Testreizes auf separate Mechanismen zurückzuführen sind. Nachfolgend sind verschiedene Begründungen zusammengefasst:

- Die Reizschwellen des konditionierenden Reizes (CS) zur Auslösung der Inhibition und der Fazilitierung sind verschieden. Die Schwellenreizintensität der intrakortikalen Inhibition (IKI) ist niedriger als die der intrakortikalen Fazilitierung (IKF). Die Aktivierung intrakortikaler Inhibitionsmechanismen erfolgt durch CS, die 60% der Ruheschwelle (Kujirai et al. 1993), beziehungsweise 70% der aktiven Schwelle betragen (Ziemann et al. 1996b). Zur Auslösung der IKF ist eine Intensität des CS von 90% der Ruheschwelle (Kujirai et al. 1993) oder 80% der aktiven Schwelle erforderlich (Ziemann et al. 1996b).
- Die IKI und IKF weisen eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber der Spulenorientierung auf. Die Fazilitierung ist abhängig von der Orientierung der Reizspule, während die Inhibition davon weitestgehend unbeeinflusst ist. Die IKF ist bei einem posterior-anteriorem, senkrecht zum Zentralsulcus ausgerichteten Stromfluss maximal ausgeprägt. Bei einem von lateral nach medial fließenden Strom hingegen tritt eine minimale Fazilitierung auf. Die IKI ist bei beiden Spulenorientierungen in ähnlicher Ausprägung vorhanden (Ziemann et al. 1996b). Da vorwiegend gleichsinnig zum Stromfluss ausgerichtete neuronale Strukturen stimuliert werden, sind die für die Fazilitierung verantwortlichen Neurone vermutlich in posterior-anteriorer Richtung angeordnet, während die neuronalen Elemente der IKI ungerichtet vorzuliegen scheinen.

- Im Zentralnervensystem (ZNS) wirksame Medikamente können isolierte Veränderungen der IKI oder der IKF hervorrufen (Werhahn et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2000, Liepert et al. 1997, 2001c; Ziemann et al. 1996a, 1998a). Ebenso tritt bei einigen neurologischen Erkrankungen eine pathologische Exzitabilität des motorischen Kortex auf, die durch separate Veränderungen der Inhibition oder der Fazilitierung bedingt ist (Restivo et al. 2002, Zanette et al. 2002).
- Interaktionen zwischen inhibitorischen und fazilitierenden CS in Bezug auf einen Testreiz zeigen einen linearen Zusammenhang beider Effekte (Ziemann et al. 1996b). Dies spricht für zwei unabhängige neuronale Systeme, die auf eine Zielzelle, wahrscheinlich die Pyramidenzelle, konvergieren.
- Bei einem Patienten mit subdural über dem motorischen Kortex implantierten Elektroden wurde nachgewiesen, dass die Areale zur Auslösung der IKI und IKF nicht identisch sind (Ashby et al. 1999). Ein elektrisch applizierter CS inhibiert, beziehungsweise fazilitiert bei verschiedenen ISI einen Testreiz aus benachbarten Stimulationselektroden. Die Elektrodenpaare, die eine Inhibition hervorrufen, stimmen nicht mit denjenigen überein, die eine Fazilitierung auslösen.

Die beschriebenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass der konditionierende Magnetreiz für die Inhibition und die Fazilitierung verschiedene Neuronenpopulationen aktiviert.

Des Weiteren gibt es Grund zu der Annahme, dass der Einfluss des konditionierenden Reizes auf den nachfolgenden Testreiz auf kortikaler Ebene erfolgt. Spinale und subkortikale Mechanismen scheinen dabei nicht zur Inhibition und Fazilitierung der Reizantwort beizutragen. Im Folgenden wird diese Hypothese begründet:

- Ein konditionierender Magnetreiz nimmt keinen Einfluss auf H-Reflexe. Der H-Reflex ist ein monosynaptischer Eigenreflex, der die Exzitabilität des spinalen Motoneuronenpools überprüft. Durch einen vorausgehenden, unterschwelligen Magnetreiz wird dieser Reflex weder inhibiert, noch fazilitiert (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996b). Folglich

erzeugt der CS keine Veränderung im Erregbarkeitsniveau der α -Motoneurone.

- Die Erregungssalven kortikospinaler Neurone sind durch epidural am Rückenmark implantierte Elektroden messbar (Nakamura et al. 1997, Di Lazzaro et al. 1998). Ein schwacher CS (95% der aktiven Schwelle) evoziert, im Gegensatz zu einem überschwelligen Testreiz, keine absteigenden Erregungssalven (Di Lazzaro et al. 1998). Somit kann ein Beitrag spinaler Effekte zur Inhibition und Fazilitierung ausgeschlossen werden.
- Bei transkranieller magnetischer Kortexreizung werden Interaktionen zwischen konditionierendem Reiz und Testreiz beobachtet. Auf Testreize, die durch transkranielle elektrische Stimulation (TES) entstehen, zeigt der CS keine Wirkung (Kujirai et al. 1993). Während die Magnetstimulation Pyramidenzellen transsynaptisch auf kortikaler Ebene erregt, aktiviert die elektrische Stimulation diese vorzugsweise direkt auf subkortikalem Niveau (Day et al. 1989). Die ausbleibenden Effekte des CS auf elektrisch applizierte Reize sprechen für einen kortikalen Wirkungsmechanismus.

Der konditionierende Reiz modifiziert die Exzitabilität der Pyramidenzellen vermutlich nicht direkt (Di Lazzaro et al. 1998). Vielmehr wird durch den CS eine Aktivierung kortikaler Interneurone angenommen, die über inhibitorische oder exzitatorische Synapsen auf pyramidale Neurone konvergieren.

Die intrakortikale Fazilitierung beruht möglicherweise auf einer Aktivierung kortikokortikal projizierender Pyramidenzellen und ihrer Axone, die zahlreich in den Laminae II und III lokalisiert sind (Ziemann et al. 1996b). Durch die horizontale Ausrichtung der Axone in posterior-anteriorer Richtung sowie ihre oberflächliche Lage sind sie für die Magnetstimulation gut zugänglich. Die fazilitierenden Interneurone enthalten den exzitatorischen Transmitter Glutamat (Keller et al. 1993) und aktivieren kortikospinale Neurone der Lamina V vermutlich polysynaptisch (Aroniadou und Keller 1993).

Als inhibitorische Interneurone werden GABAerge Korbzellen in Betracht gezogen, die in monosynaptischem Kontakt zu Pyramidenzellen stehen (Chagnac-Amitai und Connors 1989, DeFelipe et al. 1989, Akil et al. 1992). Die IKI wird wahrscheinlich über GABA_A-Rezeptoren vermittelt (Sanger et al. 2001).

An der Steuerung der intrakortikalen Erregbarkeit scheinen neben GABA (Ziemann et al. 1995, 1996a; Werhahn et al. 1999, Di Lazzaro et al. 2000) und Glutamat (Liepert et al. 1997, Ziemann et al. 1998a, Schwenkreis et al. 2000) weitere Neurotransmitter, wie Dopamin (Ziemann et al. 1997b) und Acetylcholin (Liepert et al. 2001c) beteiligt zu sein.

2.5.5. Klinische Anwendung

Die Doppelreiztechnik ermöglicht, neben einem eingehenderen Verständnis physiologischer Funktionen des motorischen Kortex, eine Vertiefung der pathophysiologischen Kenntnisse neurologischer Erkrankungen. Veränderungen der intrakortikalen Exzitabilität des Motorkortex wurden für folgende Erkrankungen nachgewiesen:

- Amyotrophe Lateralsklerose (Yokota et al. 1996, Caramia et al. 2000, Zanette et al. 2002)
- Alzheimer Krankheit (Liepert et al. 2001a)
- Ataxie (Ugawa et al. 1994, Liepert et al. 1998b, Restivo et al. 2002)
- Chorea Huntington (Abbruzzese et al. 1997)
- Dystonie (Ridding et al. 1995b, Siggelkow et al. 2002)
- Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (Ziemann et al. 1997a)
- Morbus Parkinson (Ridding et al. 1995a, Berardelli et al. 1996)
- Multiple Sklerose (Schmierer et al. 2000)
- Schlaganfall (Liepert et al. 2000b)

Ferner findet das Doppelreizverfahren Anwendung, um modulierende Effekte zentral wirksamer Pharmaka auf die intrakortikale Exzitabilität zu prüfen (Ziemann et al. 1996a, 1997b; Werhahn et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2000). Dadurch kann der Wirkungsmechanismus, insbesondere von neueren Medikamenten, näher untersucht werden.

2.6. Interhemisphärele Interaktionen in motorischen Systemen

2.6.1. TMS-induzierte interhemisphärele Interaktionen

Elektrophysiologische Untersuchungen der letzten Jahre wiesen darauf hin, dass die motorischen Systeme beider Hemisphären miteinander interagieren.

Ferbert et al. führten 1992 den Begriff der „Interhemisphärischen Inhibition“ (II) ein. Ein durch TMS applizierter konditionierender Reiz über dem motorischen Kortex einer Hemisphäre supprimierte einen nachfolgenden Testreiz über dem kontralateralen Motorkortex bei ISI von 6-30 msec (Ferbert et al. 1992, Netz et al. 1995, Di Lazzaro et al. 1999). Kurze ISI von 4-5 msec führten zu einer Fazilitierung des Testreizes durch einen kontralateral applizierten konditionierenden Reiz (Salerno und Georgesco 1996, Hanajima et al. 2001). Des Weiteren inhibierte ein über dem ipsilateralen motorischen Kortex ausgelöster überschwelliger Magnetreiz eine durch tonische Handmuskelkontraktion hervorgerufene EMG-Aktivität (Ferbert et al. 1992, Wassermann et al. 1994, Chiappa et al. 1995). Als Mediatoren dieser interhemisphären Interaktionen wurden kortikale Neurone, die über das Corpus callosum zur Gegenseite kreuzen, vermutet, da bei Patienten mit Läsionen des Balkens keine oder eine verzögerte II vorlag (Meyer et al. 1995, 1998; Boroojerdi et al. 1996, Hoppner et al. 1999).

Andere Untersucher nahmen hingegen an, dass ein signifikanter Anteil der Interaktionen motorischer Systeme auf subkortikalem Niveau erfolgte (Gerloff et al. 1998). Sie beobachteten die Inhibition eines Testreizes, der durch elektrische Stimulation der Pyramidenbahn in Höhe der Pyramidenbahnkreuzung hervorgerufen wurde, durch einen konditionierenden Reiz über dem ipsilateral zum Zielmuskel gelegenen Motorkortex.

Es ist jedoch unklar, ob die durch TMS hervorgerufenen interhemisphären Interaktionen mit denen übereinstimmen, die durch natürliche Muskelbewegungen entstehen.

2.6.2. Interhemisphärele Interaktionen bei willkürlicher Muskelaktivität

Zahlreiche TMS-Studien mit Einzel- und Doppelreizapplikation, sowie repetitiver Stimulation untersuchten die Interaktionen zwischen transkranial applizierten Magnetreizen und ipsilateralen willkürlichen Muskelkontraktionen. Demnach wurde ein Einfluss des ipsilateralen primär motorischen Kortex auf die Durchführung einseitiger Fingerbewegungen angenommen.

Chen et al. (1997a, b) demonstrierten, dass ipsilaterale repetitive Magnetstimulation das motorische System der Gegenseite beeinflusste und durch inhibitorische Effekte Fehler in der Durchführung komplexer Fingerbewegungen hervorrief.

Ferner führten ipsilaterale Magnetstimuli, die unmittelbar vor Bewegungsbeginn in der Vorbereitungsphase appliziert wurden, bei der Ausübung schneller Muskelkontraktionen, ebenso wie bei Vorinnervation mit verschiedenen Kraftgraden, zu einer Verzögerung der Reaktionszeit (Meyer und Voss 2000, Weiss et al. 2003). Leocani et al. (2000) beobachteten in der Bewegungsvorbereitungsphase, kurz vor Beginn der EMG-Aktivität, eine Inhibition der Potentialamplitude in der entspannten Hand und eine Fazilitierung der Reizantwort im Zielmuskel.

Interaktionen der Systeme wurden ebenfalls für das Phänomen der Fazilitierung beobachtet. Eine Zunahme der Reizamplitude wurde nicht nur bei Kontraktion des Zielmuskels, sondern auch bei willkürlicher Muskelanspannung des kontralateralen homologen Handmuskels und Relaxation der Gegenseite nachgewiesen (Hess et al. 1986, 1987; Stedman et al. 1998). Ebenso führten komplexe Fingerbewegungen zu einer Fazilitierung der Reizantwort in kontralateralen homologen Muskeln (Tinazzi und Zanetti 1998, Ziemann und Hallett 2001).

In anderen Untersuchungen wurde eine Fazilitierung der Potentialamplitude bei Muskelaktivierung der Gegenseite jedoch nicht festgestellt (Chiappa et al. 1991, Samii et al. 1997). Die unterschiedlichen Ergebnisse sind wahrscheinlich auf die Anwendung verschiedener Reizintensitäten und Kontraktionskräfte zurückzuführen.

Es ist anzunehmen, dass die Kraftintensität, mit der einseitige Fingerbewegungen durchgeführt werden, von Bedeutung für die Erregbarkeit der kontralateralen

Hemisphäre ist. Die Ausübung eines großen Kraftgrades führte zu einer deutlich gesteigerten Exzitabilität des ipsilateralen motorischen Systems (Muellbacher et al. 2000, Liepert et al. 2001b). Muskelkontraktionen mit geringer Kraftintensität erzeugten hingegen eine Abnahme kontralateral evozierter Potentialamplituden (Liepert et al. 2001b). Die Inhibition des Magnetreizes hielt bis 100 msec nach Erreichen des Kraftgrades an.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Magnetstimulation in der Reaktionszeit unmittelbar vor einer Bewegung gefunden. Kontraktionen mit 2% MVC führten 140 msec vor und während der Fingerbewegung zu einer ipsilateralen Inhibition des Testreizes, während eine Kraftausübung mit 30% MVC eine Fazilitierung der Reizantwort erzeugte (Weiss et al. 2003).

Für die dominante Hemisphäre, bei Rechtshändern die linke Hemisphäre, wurde eine ausgeprägtere inhibitorische Kontrolle über die nicht-dominante Hemisphäre beobachtet als umgekehrt (Netz et al. 1995, Leocani et al. 2000, Liepert et al. 2001b, Ziemann und Hallett 2001).

Unklar ist bisher, ob die Interaktionen der motorischen Systeme auf kortikaler oder subkortikaler Ebene erfolgen und ob der ipsilaterale primär motorische Kortex über kortiko-kortikal projizierende Neurone Einfluss auf einhändige willkürliche Fingerbewegungen ausübt.

Verschiedene Untersuchungen der spinalen und subkortikalen Exzitabilität zeigten im Vergleich mit Ruhemessungen keine Veränderung durch homologe Muskelaktivierung (Stedman et al. 1998, Tinazzi und Zanette 1998, Liepert et al. 2001b). Eine Disinhibition kortikaler inhibitorischer Interneurone wurde sowohl bei einer Aktivierung des kontralateralen Motorkortex durch TMS (Daskalakis et al. 2002), als auch bei ipsilateraler willkürlicher Muskelkontraktion mit großem Kraftaufwand beobachtet (Muellbacher et al. 2000). Dies spricht dafür, dass interhemisphärele Interaktionen auf kortikaler Ebene erfolgten.

Andererseits wurde jedoch eine Modifikation der spinalen Exzitabilität bei unilateralen Fingerbewegungen beschrieben (Muellbacher et al. 2000), was darauf hindeutete, dass ein erhebliches Ausmaß der Interaktionen auf eine veränderte Erregbarkeit des α -Motoneuronenpools zurückzuführen war.

2.7. Neurokortikale Plastizität und TMS

Der menschliche Kortex ist in der Lage, sich bei Nervenläsionen oder beim Erlernen einer neuen motorischen Fertigkeit zu adaptieren und zu reorganisieren. Die neurokortikale Plastizität ist definiert als eine Veränderung des Repräsentationsgebietes im motorischen Kortex. Diese entsteht zum einen durch die modulierte Aktivität synaptischer Verbindungen, zum anderen durch die Disinhibition kortikospinaler Neurone, hervorgerufen durch Hemmung GABAerger Interneurone (Jones et al. 1993, Keller et al. 1993). Transkraniell applizierte Magnetreize ermöglichen die Untersuchung der neuronalen Plastizität.

Bei Nervenläsionen traten in Muskeln proximal der Schädigung eine Zunahme der MEP-Amplitude (Ziemann et al. 1998b), eine Abnahme der Reizschwelle (Chen et al. 1998), sowie eine Verminderung der intrakortikalen Inhibition auf.

Patienten mit einer unilateralen kortikalen Läsion nach einem Schlaganfall zeigten eine fehlende transkallosale Inhibition (Borojerdi et al. 1996, Shimizu et al. 2002), sowie eine verminderte intrakortikale Inhibition in der nicht betroffenen Hemisphäre (Liepert et al. 2000a, Manganotti et al. 2002). Da diese Veränderungen nach kortikalen nicht jedoch nach subkortikalen Läsionen auftraten, ist anzunehmen, dass diese Interaktionen auf kortikaler Ebene erfolgten, möglicherweise über das Corpus callosum (Borojerdi et al. 1996, Shimizu et al. 2002).

Classen et al. (1998) demonstrierten, dass einfache Daumenbewegungen, die über einen Zeitraum von 15-30 Minuten trainiert wurden, eine vorübergehende Veränderung des kontralateralen kortikalen Repräsentationsgebietes induzierten. Liepert et al. (1998a) beobachteten bei der Ausübung von Daumenbewegungen mit unterschiedlicher Selektivität eine differenzierte Modulation der neurokortikalen Plastizität innerhalb eines motorischen Rindenareals. Diese wurde auf eine Aktivitätsänderung GABAerger Interneurone im kortikalen Repräsentationsgebiet zurückgeführt. Folglich führten bereits kurze Übungsphasen einfacher Fingerbewegungen zu kurzzeitigen plastischen Veränderungen des kontralateralen Motorkortex.

Es ist anzunehmen, dass trainingsinduzierte Veränderungen kortikaler Eigenschaften ebenfalls durch interhemisphärele Interaktionen vermittelt werden. Eine Untersuchung von Berufsmusikern zeigte, dass diese eine verminderte

transkallosale Inhibition aufwiesen (Ridding et al. 2000). In einer weiteren Studie war eine gesteigerte Exzitabilität des motorischen Kortex, die bei der Ausübung komplexer ipsilateraler Fingerbewegungen auftrat, nach einer Übungsphase nicht mehr nachweisbar (Tinazzi und Zanette 1998).

Vermutlich findet ein Informationsaustausch zwischen beiden Hemisphären statt, durch den Veränderungen der neurokortikalen Plastizität, möglicherweise schon bei einfachen Fingerbewegungen, induziert werden können.

3. Methode und Probanden

3.1. Probanden

Das Probandenkollektiv bestand aus 20 gesunden männlichen Probanden, die alle Rechtshänder waren. Das Durchschnittsalter lag bei 27,3 Jahren mit einem Minimum von 20 Jahren und einem Maximum von 39 Jahren. Zwei Gründe sprachen dafür, nur männliche Probanden zu untersuchen: Zum einen ist bei Frauen bekannt, dass zyklusabhängige Schwankungen der Exzitabilität im motorischen Kortex auftreten (Smith et al. 1999), zum anderen bedeutet die Festlegung auf ein Geschlecht prinzipiell eine Verringerung möglicher Einflussgrößen. Alle Probanden wurden ausführlich über die Art der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr mündliches Einverständnis. Anamnestisch konnten neurologische Vorerkrankungen und andere Kriterien, die eine Kontraindikation für die Messung darstellten, ausgeschlossen werden. Die Untersuchungen begannen nach einer Zustimmung durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg.

3.2. Untersuchungsbedingungen

Die Untersuchung fand in einem ruhigen Raum statt. Die Probanden saßen auf einem bequemen Stuhl. Die Unterarme wurden entspannt auf einem Kissen gelagert. Ein mit Wasser gefülltes Plastikbällchen lag in der rechten Hand der Probanden.

Die Probanden wurden aufgefordert, durch kurze präzise Fingerbewegungen Druck auf das Bällchen auszuüben. Zur Kraftentfaltung wurden nur Daumen und Zeigefinger eingesetzt, die das Bällchen im Pinzettengriff umschlossen. Die übrigen Finger lagen entspannt auf einer Unterlage. Zwischen den einzelnen Bewegungen war ein Intervall von ca. 5 sec einzuhalten.

Zu Beginn wurde die individuelle maximale willkürliche Kontraktion (MVC) in Newton gemessen. Die Probanden wurden angefeuert, unter maximaler Kraftausübung das Bällchen zu drücken.

In den Experimenten 1 und 3 wurden Kontraktionen mit einem geringen Kraftgrad von 2% der ermittelten Maximalkraft durchgeführt. Vor der Messung übten die

Probanden das Erreichen der Zielkraft, bis eine ausreichende Fähigkeit der Durchführung gewährleistet war.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

1. neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
2. Einnahme von Medikamenten, die eine zentral-nervöse Wirkung haben
3. Metallimplantate im Gehirn
4. Herzschrittmacher
5. Fehlende intrakortikale Inhibition oder intrakortikale Fazilitierung zu Beginn des Experimentes
6. Fehlende Fähigkeit zur kompletten Muskelentspannung

3.3. Technischer Aufbau

Das Bällchen war über einen Kraftsensor mit einem Triggergerät verbunden. Das Gerät besaß weitere Verbindungen zu einem Lautsprecher, dem Fingerkraft-Programm eines Computers und zu einem der Magnetstimulatoren (Abb. 3.1).

3.3.1. Akustisches Feedback

Ein akustisches Signal des Lautsprechers gab Auskunft über die Qualität der Kontraktionsdurchführung. Ein hoher Ton bedeutete zu große Kraftausübung, ein tiefer Ton die gewünschte Kraft und kein Ton eine zu geringe Kraftentfaltung.

3.3.2. Software

Das Fingerkraft-Programm, ebenso wie das zugehörige Bällchen, wurde von der Zentralwerkstatt der Friedrich Schiller Universität Jena entwickelt. Es ermöglichte die Vorgabe eines Kraftbereiches, der bei Kontraktionsdurchführung erreicht werden sollte. Der Zielbereich wurde der individuellen Maximalkraft der Probanden

angepasst. Zum einen war eine Ober- und Untergrenze in Prozent der Maximalkraft, zum anderen eine Triggerschwelle in Newton einstellbar. Das heißt, ein transkraniell magnetischer Stimulus erfolgte nur, wenn eine zuvor eingestellte Kraft erreicht worden war.

Ebenso bestand die Möglichkeit, die zeitliche Abfolge von Kontraktion und transkranieller Magnetstimulation zu determinieren. Die Angabe eines frei wählbaren Zeitintervalls im Millisekundenbereich legte den Abstand fest, in dem die automatische Auslösung magnetischer Einzel- und Doppelstimuli auf die Kontraktion erfolgte.

3.4. Magnetstimulation

3.4.1. Ableitung

Die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale erfolgte vom Musculus interosseus dorsalis I der linken Hand mit Ag/AgCl-Oberflächenelektroden. Nach Beschichtung mit Elektrodengel wurde die differente Elektrode über dem Muskelbauch, die indifferente Elektrode über dem Interphalangealgelenk des Daumens befestigt. Eine vorher angefeuchtete bandförmige Erdelektrode wurde am Handgelenk angebracht.

Die Ableitung der MEPs erfolgte bei Entspannung des Zielmuskels. Durch Verbindung des EMG-Kanals mit einem Lautsprecher wurde die Muskelrelaxation kontrolliert. Dieser gab bei Vorinnervation des Zielmuskels ein hörbares Signal ab. Zur Aufzeichnung und Speicherung der Muskelantworten stand ein Viking IV Elektromyographie-Gerät (Firma Nicolet) zur Verfügung. Die Aufzeichnungen erfolgten mit einer Filterbandbreite von 32 Hz bis 1 kHz. Die Empfindlichkeit betrug 200 μ V pro Einheit und konnte in der Offline-Datenanalyse beliebig variiert werden.

3.4.2. Geräte

Für die Applikation transkranieller magnetischer Stimuli wurden zwei Magstim 200 High Power-Magnetstimulatoren (Firma Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK), ein Bistim-Modul (Firma Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK) und eine Rundspule verwendet. Abbildung 3.1 zeigt eine schematische Darstellung der Geräteverschaltung.

Die Reizintensität der Magnetstimulatoren war in 1% Schritten zwischen 0% und 100% der Geräteleistung einstellbar. Die Intensitäten beider Geräte konnten unabhängig voneinander variiert werden.

Das Verbindungsmodul ermöglichte eine Entladung beider Magnetstimulatoren über eine einzige Spule. Für die Applikation zwei aufeinander folgender Magnetreize waren Interstimulusintervalle (ISI) zwischen 1 msec und 999 msec frei wählbar. Mit dem Bistim-Modul konnten Doppelreize im Abstand > 3 sec ausgelöst werden.

Die kreisförmige Rundspule mit konzentrischen Windungen besaß einen Außendurchmesser von 14 cm. Die maximale magnetische Feldstärke unter der Spule betrug 1,0 bis 1,5 Tesla.

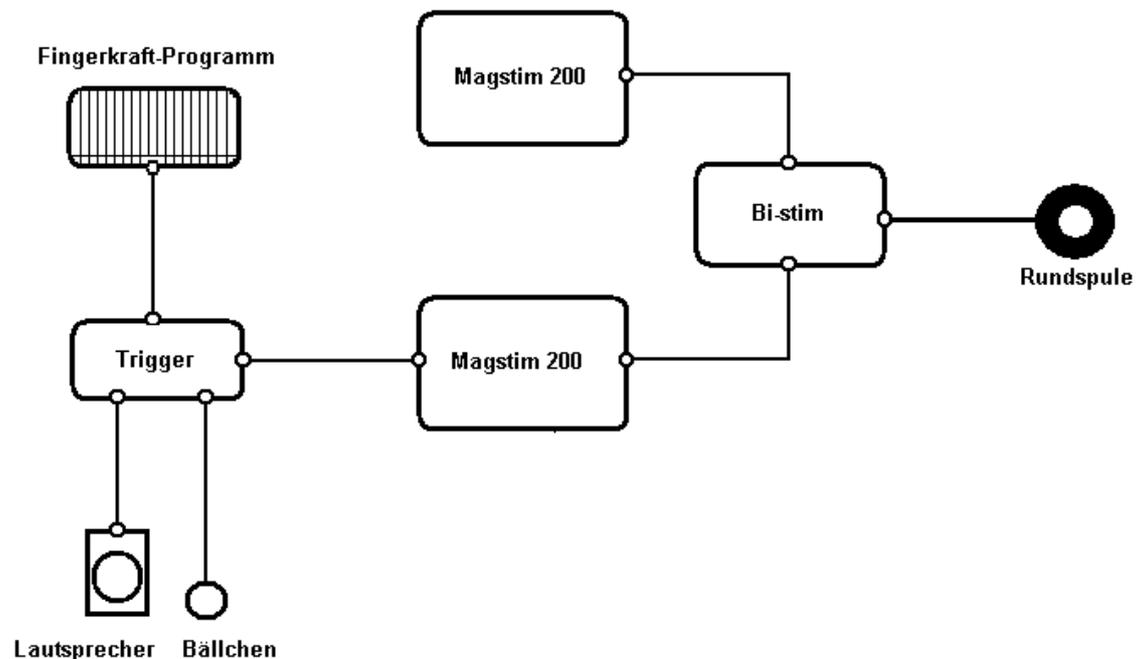


Abb. 3.1: Schema der Geräteverschaltung.

3.4.3. Spulenpositionierung

Zur Bestimmung der optimalen Spulenposition wurde eine gering überschwellige Reizintensität gewählt. Die Spule wurde tangential zur Schädeldecke mit dem Zentrum über dem Vertex positioniert. Die Spulenseite „B“ war nach oben gerichtet, so dass der im Gehirn induzierte Strom gegen den Uhrzeigersinn floss und präferentiell die rechte Hemisphäre, d.h. die linke Körperhälfte, stimulierte.

Durch Auslösung einzelner Magnetstimuli und Bewegung der Reizspule entlang des Vertex in 1 cm Schritten wurde die optimale Spulenposition bestimmt. Ausgewählt wurde der Punkt, an dem bei Stimulation mit geringer Reizintensität das größte MEP erzielt wurde. Anschließend wurde die Stelle mit einem Farbstift markiert, um eine exakte Repositionierung der Spule während der Messung zu gewährleisten.

3.4.4. Bestimmung der Schwellenreizintensität

Als Schwellenreizintensität (SRI) wurde diejenige Stimulusintensität definiert, die bei muskulärer Entspannung in mindestens 4 von 8 Magnetreizen ein MEP $> 50\mu\text{V}$ erzeugte (Rossini et al. 1994). Da eine deutliche interindividuelle Variabilität der Reizschwelle vorlag, erfolgte zunächst eine grobe Annäherung durch Veränderung der Stimulusintensität in 5% Schritten. Durch anschließende Einstellungsveränderungen in 1% Schritten wurde die exakte SRI bestimmt.

3.4.5. Einzel- und Doppelreizapplikation

Durch die Verbindung beider Magnetstimulatoren über das Bistim-Modul konnten sowohl einzelne als auch zwei aufeinander folgende Magnetreize appliziert werden. Bei der Erzeugung von Doppelreizen wurde die Intensität des ersten konditionierenden Reizes (CS) unterschwellig, die des zweiten Testreizes (TS) überschwellig gewählt. Die Reizintensitäten wurden aus der individuell ermittelten SRI errechnet.

Die Intensität des konditionierenden Reizes betrug 75% der SRI. Bei dieser Reizintensität war ein ausschließlich kortikaler Effekt des Stimulus ohne Beteiligung subkortikaler oder spinaler Strukturen zu erwarten. Daher war davon auszugehen, dass sowohl die bei kurzen Interstimulusintervallen (1 bis 4 msec) auftretende Inhibition als auch die bei längeren Interstimulusintervallen (8 bis 20 msec) nachweisbare Fazilitierung des Testreizes auf der Aktivierung intrakortikaler Interneurone beruhte (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996b, Nakamura et al. 1997, Di Lazzaro et al. 1998).

Für die Testreizintensität wurden 120% der SRI gewählt mit dem Ziel, ein MEP von 0,5-1,5 mV zu erzeugen (Ziemann et al. 1996b).

Als Interstimulusintervalle wurden Abstände von 2, 3, 6, 10 und 15 msec angewendet. In Experiment 2 wurde ein weiteres intermediäres ISI von 7 msec untersucht. Für jedes ISI erfolgte die Aufzeichnung einer Serie von je 8 MEPs. Zusätzlich wurden drei Reihen von jeweils 8 Einzelreizen gemessen. Die Untersuchungsserien der ISI wurden untereinander und mit denen der Einzelreize gemischt. In den Experimenten erfolgte die Applikation der Einzel- und Doppelreize unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen. Die Magnetstimuli wurden bei ipsilateraler Kontraktionsdurchführung mit einem geringen Kraftgrad von 2% MVC und unterschiedlichen Triggerintervallen (100, 500 msec) ausgelöst. Am Anfang und Ende der Messung sowie in Experiment 2 wurden Kontroll-MEPs in Ruhe abgeleitet. Diese Basiswerte dienten zum Vergleich der unter experimentellen Bedingungen aufgezeichneten Werte. Bei den Kontrolldurchgängen löste der Untersucher die Magnetstimuli aus.

Die MEP-Amplituden wurden vom maximal positiven bis zum maximal negativen Ausschlag („peak-to-peak“) gemessen. Aus den 8 (Doppelreize), bzw. 24 (Einzelreize) Werten einer Untersuchungsserie wurde der arithmetische Mittelwert gebildet. Durchgänge mit einem Nicht-Erfüllen der Zielkraft oder muskulärer Aktivität wurden verworfen. Die Angabe der MEP-Amplituden nach Doppelreizung erfolgte in Prozent der MEP-Amplituden nach Einzelreizung (Kujirai et al. 1993).

3.5. Versuchsparadigmen

3.5.1. Experiment 1

Im Experiment 1 wurde der Einfluss einer willkürlichen Muskelanspannung des rechten M. interosseus dorsalis I mit geringer Kraft (2% MVC) auf die Exzitabilität des rechten motorischen Kortex durch ipsilateral applizierte transkranial-magnetische Einzel- und Doppelstimuli untersucht. Die Ableitung der MEPs erfolgte vom relaxierten M. interosseus dorsalis I links.

Um den zeitlichen Verlauf der kortikalen Exzitabilität zu prüfen, erfolgte die Auslösung der Stimuli zu verschiedenen Zeitpunkten (100 msec, 500 msec) nach Erreichen des spezifischen Kraftgrades. Bei den gewählten Zeitintervallen war eine Veränderung der kortikalen Exzitabilität zu erwarten (Liepert et al. 2001b).

Die Probanden übten mit 2% MVC Druck auf das Bällchen aus. Die Applikation der Einzel- und Doppelstimuli erfolgte automatisch 100 msec nach Erreichen der angestrebten Zielkraft. In einem weiteren Durchgang wurden die Magnetreize 500 msec nach Kraftausübung ausgelöst. Die während des Drückens generierten MEPs wurden mit den unter völliger muskulärer Entspannung evozierten MEPs verglichen.

Des Weiteren wurde die Dauer der Muskelaktivität bei einer willkürlichen Anspannung mit 2% MVC durch EMG-Ableitung vom rechten M. interosseus dorsalis I gemessen.

3.5.2 Experiment 2

Aufgrund der Ergebnisse aus Experiment 1, die sowohl eine Veränderung der Einzel- als auch der Doppelreizamplituden während ipsilateraler Muskelkontraktionen zeigten, war es notwendig, das Experiment 2 als Kontrollexperiment durchzuführen. Es sollte überprüft werden, ob die in Experiment 1 beobachteten Exzitabilitätsänderungen bei Einzel- und Doppelreizapplikation voneinander unabhängige Phänomene waren.

Daher wurde in Experiment 2 der Einfluss verschiedener Testreizintensitäten auf transkranial applizierte magnetische Doppelreize überprüft. Besonderes Interesse

galt dabei den intermediären Interstimulusintervallen 6 und 7 msec. Es sollte untersucht werden, ob bei muskulärer Relaxation eine Verminderung der Testreizintensität zu einer Zunahme der Doppelreizamplitude führte. Die Stimulusintensitäten des Testreizes wurden so gewählt, dass in einer Untersuchungsserie bei Einzelreizapplikation MEP-Amplituden von 0,5 mV und in einer weiteren Serie Amplituden von 1 mV erzeugt wurden. Die Intensität des konditionierenden Reizes war während des gesamten Experimentes konstant als 75% der Schwellenreizintensität definiert. Die Ableitung transkraniell-magnetischer Einzel- und Doppelreize erfolgte bei muskulärer Entspannung beider Hände vom linken M. interosseus dorsalis I.

3.5.3 Experiment 3

Experiment 3 untersuchte den Einfluss einer Übungsphase in Form repetitiver, ipsilateraler Muskelkontraktionen mit 2% MVC auf die Exzitabilität des rechten motorischen Kortex. Es sollte überprüft werden, ob die in Experiment 1 während ipsilateraler Fingerbewegungen beobachteten Exzitabilitätsänderungen durch ein Training moduliert werden konnten. Hierzu wurden zunächst analog zu Experiment 1 transkraniell-magnetische Einzel- und Doppelreize (Interstimulusintervall: 6 msec) während muskulärer Ruhe und 100 msec nach Erreichen der Zielkraft über der rechten Hemisphäre appliziert und wiederum vom entspannten, linken M. interosseus dorsalis I abgeleitet. Es wurden 2 Untersuchungsdurchgänge mit Einzel- und Doppelreizapplikation aufgezeichnet, die durch eine 30-45minütige Übungsphase voneinander getrennt waren. In dieser Zeit führten die Probanden alle 2-5 sec Kontraktionen eines geringen Kraftgrades (2% MVC) mit der rechten Hand aus.

Um die Qualität der Kontraktionsdurchführung zu prüfen, wurden die ersten und die letzten 5 Minuten der Trainingsphase mit dem Computerprogramm Fingerkraft aufgezeichnet. Bei jedem Probanden wurden in einer Aufzeichnungsphase ca. 100 Muskelkontraktionen gespeichert.

3.6. Auswertung und Statistik

Die gewonnenen Rohdaten wurden in einer Exceltabelle dokumentiert und für die statistische Auswertung vorbereitet. Zur Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen wurden die Daten mittels multifaktorieller Varianzanalysen (ANOVA) ausgewertet. Im Experiment 1 wurden die Ebenen „Interstimulusintervall“ und „Zeit“ (Ruhe, 100 msec, 500 msec) betrachtet. Für Experiment 2 wurde eine ANOVA mit den Faktoren „Interstimulusintervall“ und „Stimulusintensität“ (0,5 mV und 1 mV) berechnet. Die Ebenen der multifaktoriellen Varianzanalyse, die in Experiment 3 betrachtet wurden, waren „Training“ (vor, nach Training) und „Zeit“ (Ruhe, 100msec). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Für die Auswertung der in Experiment 3 aufgezeichneten Muskelaktivität stand das Computerprogramm Matlab zur Verfügung. Es wurde in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erstellt. Dieses Programm registrierte die Kraft der einzelnen Muskelkontraktionen während der Trainingsphase in Newton. Die Trefferquote gab den prozentualen Anteil der Kontraktionen an, die im vorher festgelegten Zielkraftbereich lagen.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse aus Experiment 1

4.1.1. Die Schwellenreizintensität

Vor der Durchführung des Versuchsprotokolls wurde die individuelle Reizschwelle der Probanden ermittelt. Sie betrug bei den Probanden aus Experiment 1 zur Evozierung einer Potentialamplitude von mindestens 50 μ V durchschnittlich 44,4% \pm 8,2% der maximalen Geräteleistung. Eine Schwellenreizintensität von minimal 33% und maximal 66% wiesen auf eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität hin.

4.1.2. MEP-Amplitude nach Einzelreizung

In Experiment 1 wurden vom linken Musculus interosseus dorsalis I abgeleitete Einzel- und Doppelreizamplituden auf mögliche Inhibitions- und Fazilitierungseffekte bei Kontraktion des kontralateralen homologen Handmuskels mit 2% MVC untersucht. Die Tabelle 4.1 enthält die ermittelten Einzelreizamplituden aus Experiment 1.

	<i>n</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>p</i>
Ruhe	20	0,75	0,23	0,37	1,30	-
100 msec	20	0,47	0,33	0,18	1,54	< 0,01
500 msec	18	0,79	0,36	0,33	1,60	0,93

Tab. 4.1: Auswertung der Einzelreizamplituden, Experiment 1. *n* = Anzahl der Messungen, *x* = Mittelwerte der MEP-Amplituden [mV], *s* = Standardabweichung, *min* = Minima der Potentialamplituden, *max* = Maxima der Potentialamplituden, *p* = Signifikanz der Differenzen in Bezug auf die Kontrollmessung.

Die Tabelle zeigt, dass die mittlere MEP-Amplitude 100 msec nach Erreichen des geringen Kraftgrades signifikant kleiner war als die MEP-Werte unter Ruhebedingungen. 500 msec nach Kontraktionsausübung war die Einzelreizamplitude ungefähr auf den Ausgangswert der Kontrollmessung zurückgekehrt. Die Abbildung 4.1 stellt die Einzelreizamplituden der verschiedenen Reizkonditionen bei kontralateraler Kontraktion mit 2% MVC graphisch dar.

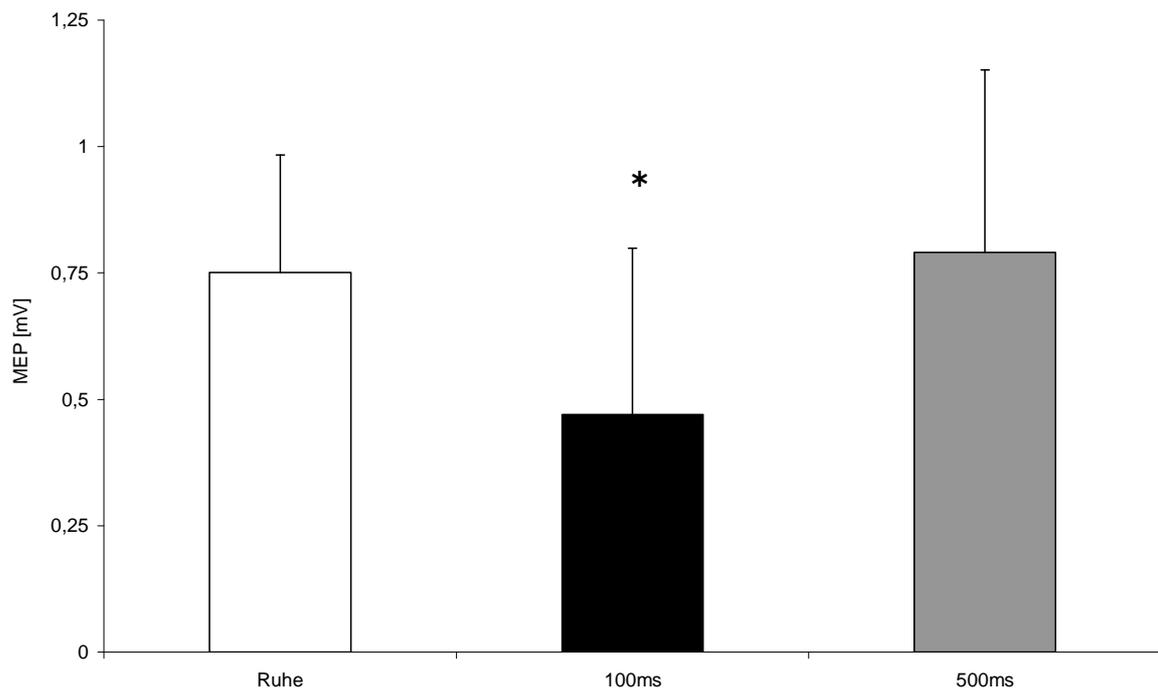


Abb. 4.1: Einzelreizamplituden, Experiment 1. y-Achse = MEP-Amplitude [mV], x-Achse: Ruhe = Ruhemessung, 100 msec = Triggerintervall zwischen Erreichen des Kraftgrades und Magnetstimulation 100 msec; 500 msec = Triggerintervall 500 msec. Als Fehlerindikator ist die Standardabweichung abgebildet. Signifikante Differenz ($p < 0,05$) * .

4.1.2.1. Vergleich während und nach Kontraktion

Der direkte Vergleich der Einzelreizamplituden 100 msec und 500 msec nach Erreichen der Zielkraft (2% MVC) ergab eine signifikante Differenz der Potentialamplituden mit $p < 0,01$. Nach der Kontraktion war die Reizamplitude deutlich größer als während der Bewegung und unterschied sich nicht von den Ausgangswerten bei muskulärer Entspannung.

4.1.3. MEP-Amplitude nach Doppelreizung

4.1.3.1. Inhibitorische Interstimulusintervalle

Neben dem Einfluss kontralateraler Fingerbewegungen mit 2% MVC auf transkraniell applizierte Einzelreize wurde die Wirkung auf Doppelreize untersucht. In der Tabelle 4.2 sind die Doppelreizamplituden der inhibitorischen Interstimulusintervalle aufgeführt. Dabei wurden die Werte des 2 msec und 3 msec Intervalls zu einem Mittelwert zusammengefasst. Um das Ausmaß der erzeugten Inhibition darzustellen, wurden die MEP-Amplituden nach Doppelreizung als prozentualer Anteil der Einzelreizamplituden (=100%) angegeben. Diese Art der Darstellung wurde im Folgenden für alle Doppelreizamplituden angewendet, um die inhibitorischen und fasilitierenden Effekte unabhängig von der absoluten Amplitudengröße auszuwerten.

	<i>n</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>p</i>
Ruhe	20	20,11	9,93	4,12	38,43	-
100 msec	20	34,52	25,34	4,45	98,71	0,76
500 msec	18	23,89	13,88	3,06	48,54	1,00

Tab. 4.2: Auswertung der Doppelreizamplituden, inhibitorische ISI, Experiment 1. *n* = Anzahl der Messungen, *x* = Mittelwerte der MEP-Amplituden angegeben in Prozent der Einzelreizamplituden [%], *s* = Standardabweichung, *min* = Minima der Potentialamplituden, *max* = Maxima der Potentialamplituden, *p* = Signifikanz der Differenzen in Bezug auf die Kontrollmessung.

Die Tabelle lässt erkennen, dass zwischen der Doppelreizamplitude der Kontrollmessung und den einzelnen Versuchskonditionen keine signifikante Differenz vorlag. Zwar nahm die Doppelreizamplitude 100 msec nach Kontraktion leicht zu, aufgrund der ausgeprägten Standardabweichung war dieser Effekt jedoch statistisch nicht signifikant. Die Abbildung 4.2 stellt die MEP-Amplituden der inhibitorischen Interstimulusintervalle nach Ausübung eines geringen Kraftgrades bei den verschiedenen Reizkonditionen graphisch dar. Dabei wird

nochmals deutlich, dass die Doppelreizamplituden weder 100 msec noch 500 msec nach Kontraktionsausübung signifikant verändert waren.

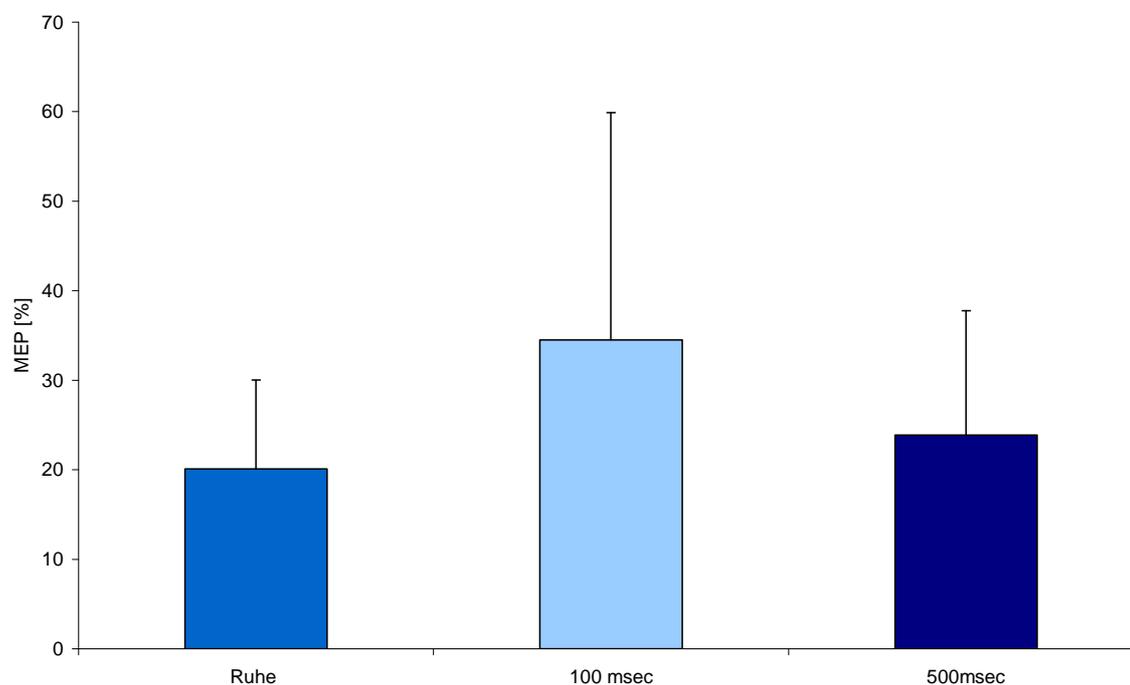


Abb. 4.2: Doppelreizamplituden, inhibitorische ISI, Experiment 1. y-Achse = MEP-Amplituden nach Doppelreizung in Prozent der Einzelreizamplituden, x-Achse: Ruhe = Ruhemessung, 100 msec = Triggerintervall zwischen Erreichen des Kraftgrades und Magnetstimulation 100 msec; 500 msec = Triggerintervall 500 msec. Als Fehlerindikator ist die Standardabweichung abgebildet.

4.1.3.2. Fazilitierende Interstimulusintervalle

Die Tabelle 4.3 zeigt die Auswertung der MEP-Amplituden bei fazilitierenden Interstimulusintervallen. Die Werte der Doppelreizamplituden des 10 msec und des 15 msec Interstimulusintervalls sind zu einem Mittelwert zusammengefasst.

	<i>n</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>p</i>
Ruhe	20	139,16	26,93	91,22	207,61	-
100 msec	20	166,31	77,38	66,57	345,19	0,38
500 msec	18	135,25	36,11	79,47	214,22	1,00

Tab. 4.3: Auswertung der Doppelreizamplituden, fazilitierende ISI, Experiment 1. *n* = Anzahl der Messungen, *x* = Mittelwerte der MEP-Amplituden angegeben in Prozent der Einzelreizamplituden [%], *s* = Standardabweichung, *min* = Minima der Potentialamplituden, *max* = Maxima der Potentialamplituden, *p* = Signifikanz der Differenzen in Bezug auf die Kontrollmessung.

In der Tabelle 4.3 ist bei einem Triggerintervall von 100 msec eine geringe Amplitudenzunahme zu erkennen, die sich jedoch als nicht signifikant erwies. 500 msec nach Kontraktion war keine Veränderung der MEP-Amplitude zu beobachten.

In der Abbildung 4.3 sind die Doppelreizamplituden der fazilitierenden Interstimulusintervalle zu verschiedenen Messungszeitpunkten nach Kontraktionsausübung im Vergleich zur Kontrollmessung dargestellt.

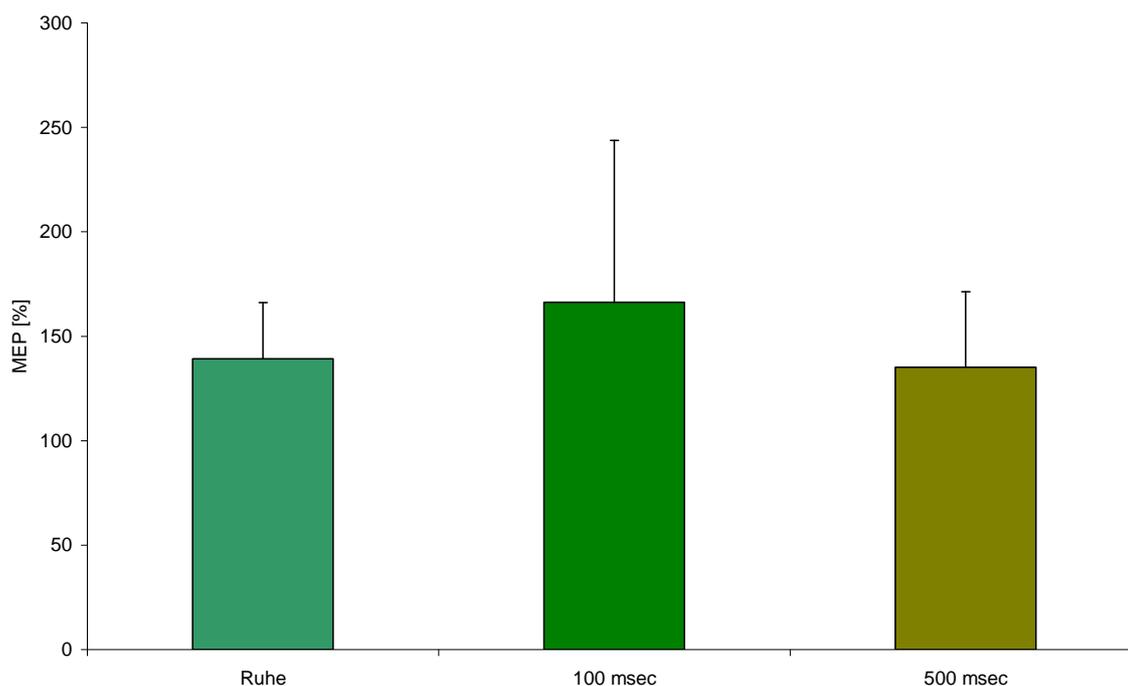


Abb. 4.3: Doppelreizamplituden, fazilitierende ISI, Experiment 1. y-Achse = MEP-Amplituden nach Doppelreizung in Prozent der Einzelreizamplituden, x-Achse: Ruhe = Ruhemessung, 100 msec = Triggerintervall zwischen Erreichen des Kraftgrades und Magnetstimulation 100 msec; 500 msec = Triggerintervall 500 msec. Als Fehlerindikator ist die Standardabweichung abgebildet.

Zusammenfassend war bei den inhibitorischen und fazilitierenden Interstimulusintervallen 100 msec nach Kontraktionsausübung eine leichte Zunahme der MEP-Amplitude festzustellen, die bei einer ausgeprägten Standardabweichung nicht das Signifikanzniveau erreichte. 500 msec nach Ausübung des geringen Kraftgrades war für die kurzen und langen Interstimulusintervalle keine Veränderung der Potentialamplitude im Vergleich zur Kontrollmessung zu beobachten.

4.1.3.3. Intermediäres Interstimulusintervall

Das intermediäre Interstimulusintervall 6 msec erzeugte in der Kontrollmessung bei 16 Probanden eine Inhibition des Testreizes, bei 4 Probanden führte es hingegen zu einer leichten Fazilitierung. Diese unterschiedlichen Effekte sind auf die ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Reizantwort bei intermediären Interstimulusintervallen zurückzuführen. Die Doppelreizamplitude wurde während und nach einer kontralateralen Kontraktion mit 2% MVC untersucht. Dabei war im Vergleich zur Ruhemessung sowohl 100 msec als auch 500 msec nach Kontraktionsausübung eine deutliche Vergrößerung der Potentialamplitude zu beobachten. Die Tabelle 4.4 stellt die Auswertung der Doppelreizamplituden des Interstimulusintervalls 6 msec dar.

	<i>n</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>p</i>
Ruhe	20	78,79	23,37	39,50	120,67	-
100 msec	20	132,16	63,71	30,92	230,34	< 0,01
500 msec	18	102,41	32,53	51,47	145,85	0,09

Tab. 4.4: Auswertung der Doppelreizamplituden, ISI 6 msec, Experiment 1. *n* = Anzahl der Messungen, *x* = Mittelwerte der MEP-Amplituden angegeben in Prozent der Einzelreizamplituden [%], *s* = Standardabweichung, *min* = Minima der Potentialamplituden, *max* = Maxima der Potentialamplituden, *p* = Signifikanz der Differenzen in Bezug auf die Kontrollmessung.

Die Abbildung 4.4 veranschaulicht die Ergebnisse des 6 msec Interstimulusintervalls bei den verschiedenen Triggerintervallen. 100 msec nach Kontraktionsausübung mit 2% MVC war eine hoch signifikante Zunahme der Potentialamplitude im Vergleich zur Kontrollmessung zu beobachten. 500 msec nach Erreichen der Zielkraft zeigte die MEP-Amplitude gegenüber der Ruhebedingung noch einen Trend zur Vergrößerung.

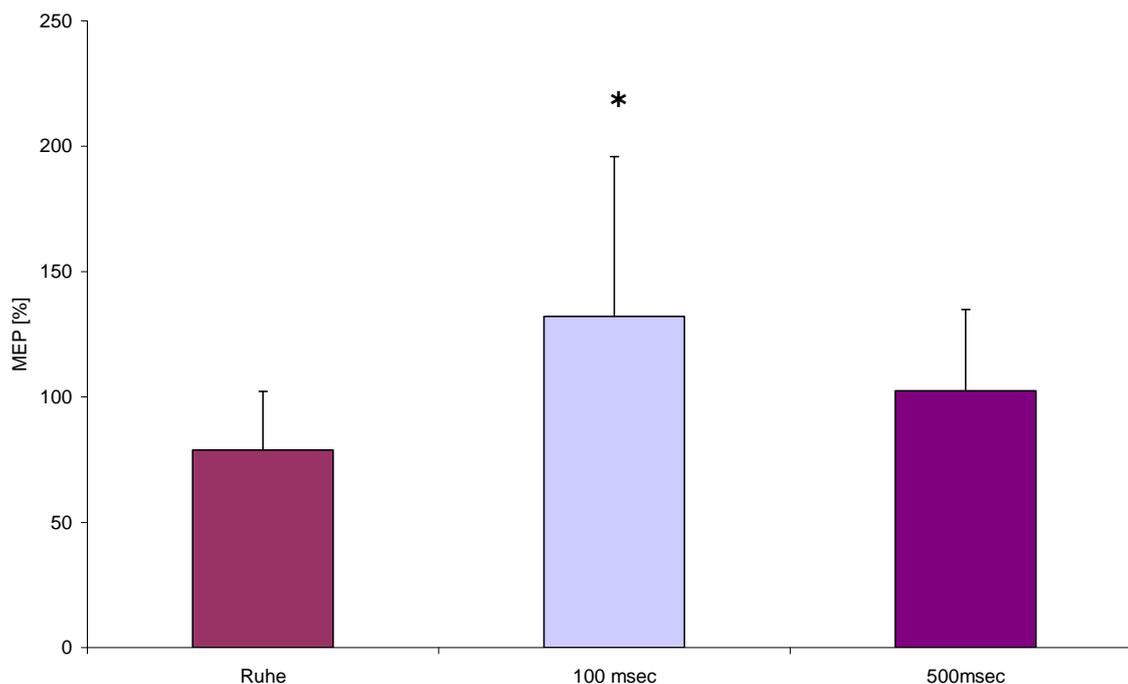


Abb. 4.4: Doppelreizamplituden, ISI 6 msec, Experiment 1. y-Achse = MEP-Amplituden nach Doppelreizung in Prozent der Einzelreizamplituden, x-Achse: Ruhe = Ruhemessung, 100 msec = Triggerintervall zwischen Erreichen des Kraftgrades und Magnetstimulation 100 msec; 500 msec = Triggerintervall 500 msec. Als Fehlerindikator ist die Standardabweichung abgebildet. Signifikante Differenz ($p < 0,05$) * .

4.1.3.3.1. Vergleich während und nach Kontraktion

Bei dem direkten Vergleich der Doppelreizamplituden des 6 msec Intervalls 100 msec und 500 msec nach Erreichen des geringen Kraftgrades zeigte die Amplitude nach Beendigung der Kontraktion gegenüber der Reizantwort während der Bewegung einen Trend zur Inhibition ($p = 0,1$).

4.1.3.3.2. Korrelation der MEP-Amplituden bei Einzel- und Doppelreizung

Um einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen 100 msec nach kontralateraler Kontraktion mit 2% MVC zu untersuchen, wurde für die Abnahme der Einzelreizamplitude und die Zunahme der Doppelreizamplitude des ISI 6 msec die Korrelation berechnet. Der Korrelationskoeffizient r betrug $-0,42$ und war nicht signifikant. Abbildung 4.5 veranschaulicht die Korrelation der Einzel- und

Doppelreizamplituden in Form einer Punktwolke. Während der Kontraktion war am häufigsten eine Abnahme der Einzelreizamplitude in Kombination mit einer Zunahme der Doppelreizamplitude zu beobachten.

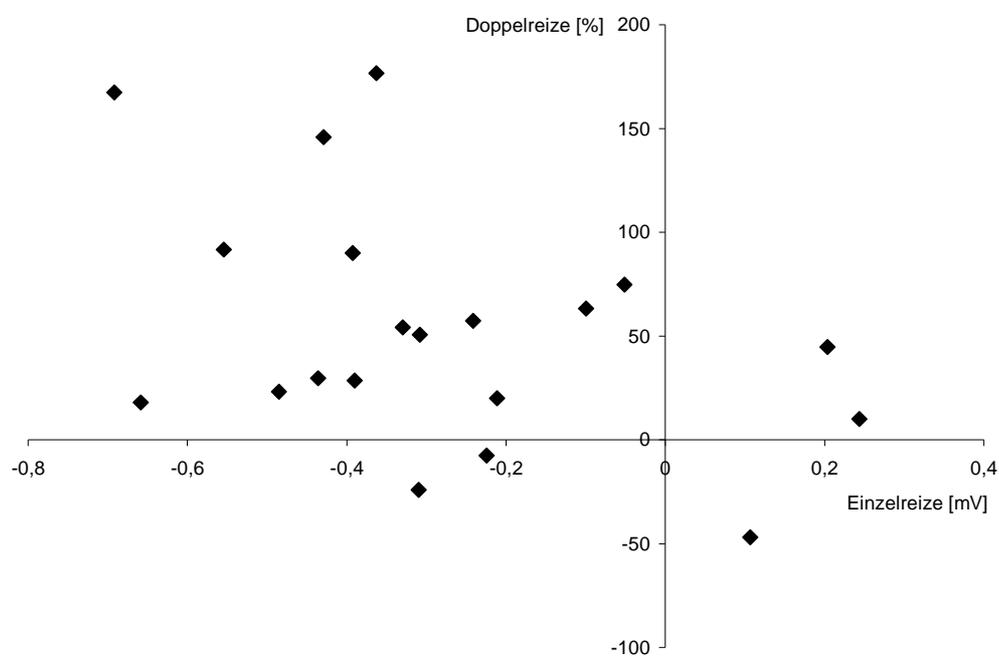


Abb. 4.5: Korrelation der Einzel- und Doppelreizamplituden, Experiment 1. x-Achse: Differenz der Einzelreizamplituden vor und während der Kontraktion [mV], y-Achse: Differenz der Doppelreizamplituden ISI 6 msec [%].

4.1.3.4. Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Kontrollmessung stimmten mit den bisherigen Kenntnissen zur Doppelreizapplikation überein. Interstimulusintervalle von 2 msec und 3 msec führten zu einer Inhibition des Testreizes durch den konditionierenden Reiz, Intervalle von 10 msec und 15 msec erzeugten eine Fazilitierung. Das Interstimulusintervall 6 msec führte unter Ruhebedingungen in den meisten Fällen zu einer Inhibition der MEP-Amplitude.

Die graphische Darstellung der einzelnen Versuchskonditionen in Abbildung 4.6 zeigt bei den inhibitorischen und fazilitierenden Interstimulusintervallen keine Veränderung der Doppelreizamplituden bei kontralateraler Ausübung eines geringen Kraftgrades. Bei dem Interstimulusintervall 6 msec ist 100 msec nach Kontraktionsausübung mit 2% MVC eine hoch signifikante Zunahme der Potentialamplitude zu beobachten. 500 msec nach Erreichen des Kraftgrades ist noch ein Trend zur Amplitudenvergrößerung vorhanden.

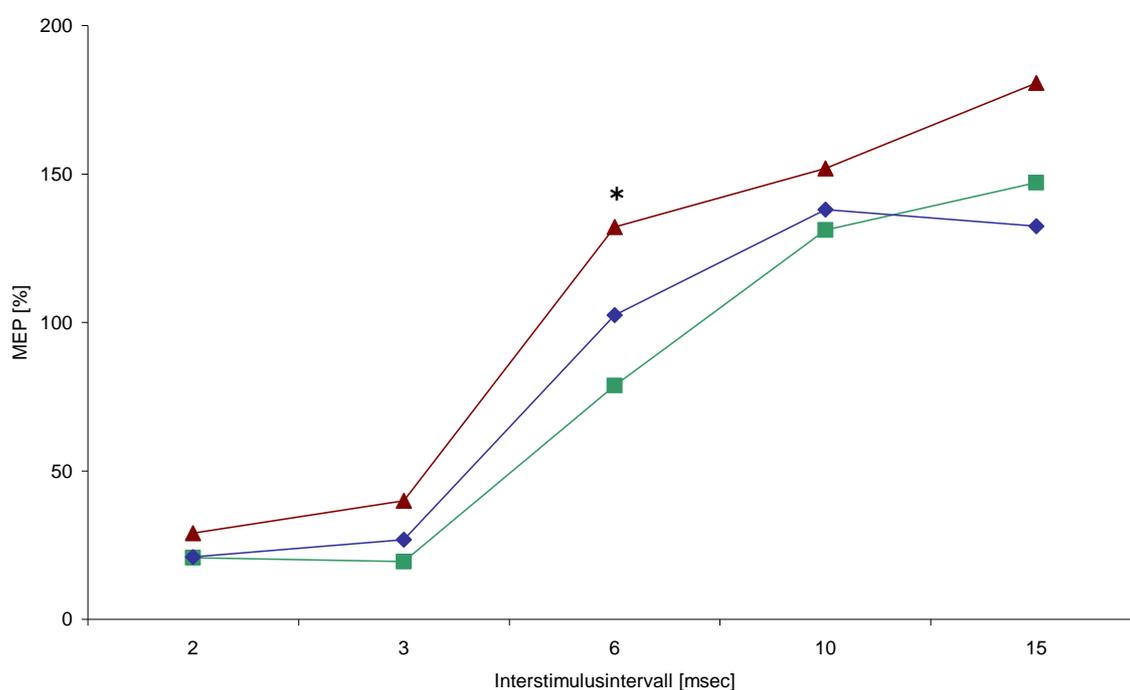


Abb. 4.6: Doppelreizamplituden bei verschiedenen ISI, Experiment 1. x-Achse = ISI zwischen konditionierendem Reiz und Testreiz, y-Achse = MEP-Amplituden nach Doppelreizung in Prozent der Einzelreizamplituden. ■ Ruhemessung, ▲ Triggerintervall zwischen Kontraktionsausübung und Magnetstimulation 100 msec, ◆ Triggerintervall 500 msec. Signifikante Differenz ($p < 0,05$) * .

4.1.4. Die Kontraktionsdauer

Die durchschnittliche Kontraktionsdauer wurde bei 14 Probanden gemessen. Sie betrug bei der Ausübung einer Kontraktion mit 2% MVC $136,07 \pm 57,74$ msec. Demnach erfolgte die Reizapplikation bei einem Triggerintervall von 100 msec üblicherweise während der Kontraktion, bei einem Intervall von 500 msec hingegen nach Beendigung der Bewegung. In der Tabelle 4.5 wurde eine Gruppierung der Ergebnisse aus Experiment 1 anhand der Kontraktionsdauer vorgenommen. Dabei wurden die Ergebnisse von 5 Probanden mit einer Kontraktionsdauer < 100 msec verglichen mit Resultaten von 5 Probanden mit einer Kontraktionsdauer > 140 msec. MEP-Amplituden, die bei Durchgängen mit einer Kontraktionsdauer unter 100 msec entstanden waren, wurden Amplituden gegenübergestellt, deren Evozierung bei einer Kontraktionsdauer deutlich über 100 msec erfolgte.

	<i>Einzel-Ruhe</i>	<i>Einzel-100</i>	<i>Inh-Ruhe</i>	<i>Inh-100</i>	<i>Faz-Ruhe</i>	<i>Faz-100</i>	<i>ISI 6-Ruhe</i>	<i>ISI 6-100</i>
Kontraktion <100 msec	0,72	0,44	19,90	28,07	143,00	143,67	66,65	90,57
Kontraktion >100 msec	0,75	0,48	15,63	22,52	153,17	164,87	75,24	138,33

Tab. 4.5: Vergleich der MEP-Amplituden bei unterschiedlicher Kontraktionsdauer, Experiment 1. Kontraktion <100 msec = Kontraktionsdauer unter 100 msec, Kontraktion >100 msec = Kontraktionsdauer über 100 msec, Ruhe = Ruhemessung, 100 = 100 msec nach Erreichen der Zielkraft.

Die Tabelle lässt erkennen, dass die unterschiedliche Kontraktionsdauer keinen Einfluss auf die Potentialamplituden der Einzel- und Doppelreize bei inhibitorischen und fazilitierenden Interstimulusintervallen nahm. Bei dem 6 msec Intervall zeigte der Vergleich der Reizantworten vor und während der Bewegung, dass die Differenz der Potentialamplituden bei einer Kontraktionsdauer über 100 msec deutlich ausgeprägter war als bei einer Dauer unter 100 msec. Dieser Trend war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.2. Ergebnisse aus Experiment 2

4.2.1. MEP-Amplitude bei verschiedenen Testreizintensitäten

An dem Experiment 2 nahmen elf Probanden teil. Fünf von ihnen hatten in einem Abstand von einigen Wochen auch an Experiment 1 und drei an Experiment 1 und 3 teilgenommen.

In der Tabelle 4.6 sind die motorisch evozierten Potentialamplituden nach Doppelreizung mit verschiedenen Testreizintensitäten einander gegenübergestellt. Die Applikation von zwei verschiedenen Testreizintensitäten zur Erzeugung einer MEP-Amplitude von 0,5 mV bzw. 1 mV führte zu keiner signifikanten Veränderung der Doppelreizamplitude bei muskulärer Relaxation.

	2 msec	3 msec	6 msec	7 msec	10 msec	15 msec
$x_{0,5}$	25,73	20,61	103,76	130,48	152,00	162,53
$s_{0,5}$	22,75	19,29	33,80	49,54	84,61	98,15
x_1	46,91	29,09	113,75	136,95	149,70	147,37
s_1	30,18	24,20	39,33	89,59	64,45	56,56

Tab. 4.6: Auswertung der Doppelreizamplituden bei verschiedenen Testreizintensitäten, Mittelwerte der MEP-Amplituden angegeben in Prozent der Einzelreizamplituden [%], Experiment 2. $x_{0,5}$ = Doppelreizamplitude bei Testreiz-MEP 0.5 mV, $s_{0,5}$ = Standardabweichung bei Testreiz-MEP 0.5 mV, x_1 = Doppelreizamplitude bei Testreiz-MEP 1 mV, s_1 = Standardabweichung bei Testreiz-MEP 1 mV.

Die Tabelle veranschaulicht, dass die geringere Stimulusintensität bei inhibitorischen und intermediären Interstimulusintervallen zu einer leichten Abnahme der MEP-Amplitude nach Doppelreizung führte, wohingegen sie bei fazilitierenden Intervallen eher eine Amplitudenzunahme erzeugte. Die Abbildung 4.7 stellt die MEP-Amplituden bei verschiedenen Testreizintensitäten graphisch dar.

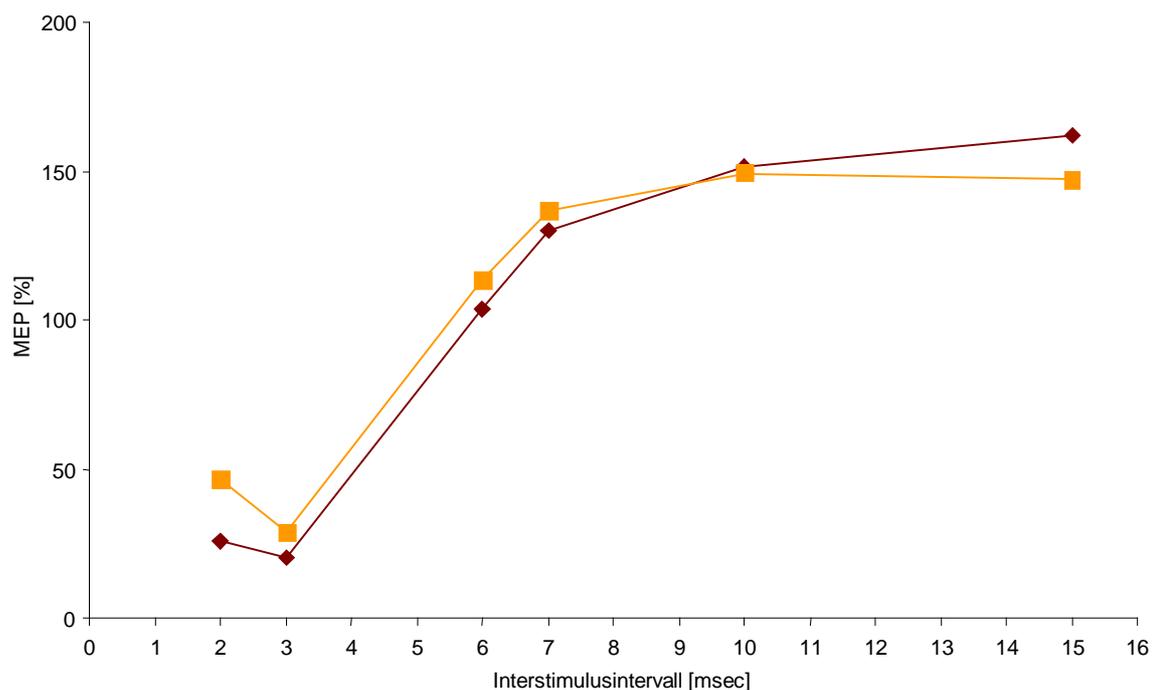


Abb. 4.7: Doppelreizamplituden bei verschiedenen Testreizintensitäten, Experiment 2. ■ Testreizintensität zur Erzeugung einer MEP-Amplitude von 1mV, ◆ Testreizintensität zur Erzeugung einer MEP-Amplitude von 0.5mV.

4.3. Ergebnisse aus Experiment 3

4.3.1. Die Schwellenreizintensität

Das Experiment 3 wurde als separate Messung mit neun Probanden durchgeführt, von denen einer in einem Abstand von mehr als vier Wochen auch an Experiment 1 und drei an Experiment 1 und 2 teilgenommen hatten. Zu Beginn der Untersuchung wurde die durchschnittliche motorische Schwellenreizintensität bestimmt. Sie betrug $46,3\% \pm 6,1\%$ der maximalen Geräteleistung mit einem Minimum von 40% und einem Maximum von 59%.

4.3.2. MEP-Amplitude nach Einzelreizung vor und nach Training

In Experiment 3 wurden die Einzelreizamplituden vor und nach einer Trainingsphase verglichen. Dabei wurde jeweils eine Kontrollmessung (Ruhe 1, Ruhe 2) und eine Messung bei kontralateraler Kontraktion mit 2% MVC vor und nach dem Training (2% 1, 2% 2) durchgeführt. Das Triggerintervall zwischen Kontraktion und Magnetstimulation wurde auf 100 msec festgelegt. Aufgrund der Ergebnisse aus Experiment 1 war bei diesem Zeitintervall eine Veränderung der MEP-Amplituden am ehesten zu erwarten. Die Tabelle 4.7 stellt die Auswertung der Einzelreizamplituden vor und nach der Trainingsphase dar.

	<i>n</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>p</i>
Ruhe 1	9	0,58	0,06	0,49	0,69	-
2% 1	9	0,24	0,08	0,18	0,44	< 0,01
Ruhe 2	9	0,67	0,24	0,36	1,15	-
2% 2	9	0,39	0,22	0,09	0,73	< 0,01

Tab. 4.7: Auswertung der Einzelreizamplituden, Experiment 3. *n* = Anzahl der Messungen, *x* = Mittelwerte der MEP-Amplituden [mV], *s* = Standardabweichung, *min* = Minima der Potentialamplituden, *max* = Maxima der Potentialamplituden, *p* = Signifikanz der Differenzen in Bezug auf die jeweilige Kontrollmessung.

Die Abbildung 4.8 veranschaulicht die Ergebnisse der MEP-Amplituden nach Einzelreizung vor und nach dem Training. Sowohl vor als auch nach dem Training waren die Einzelreizamplituden gegenüber der jeweiligen Kontrollmessung signifikant vermindert.

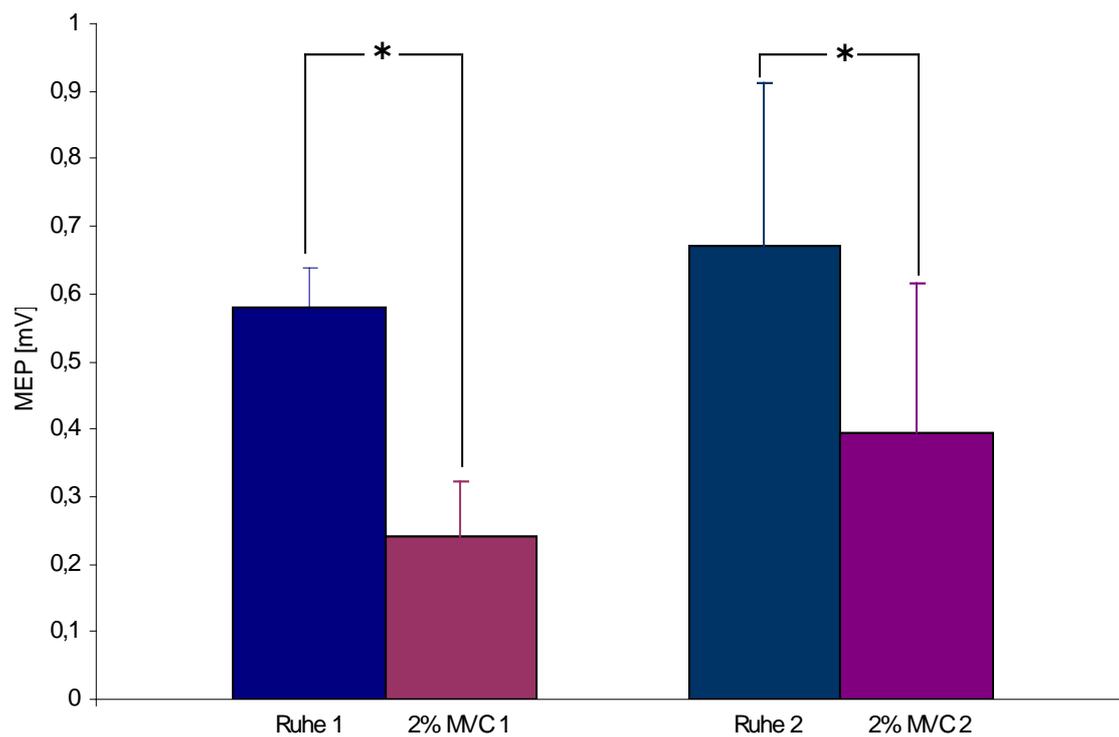


Abb. 4.8: Einzelreizamplituden, Experiment 3. y-Achse = MEP-Amplituden nach Einzelreizung [mV]. x-Achse: Darstellung der Einzelreizamplituden, Ruhe 1 = Ruhemessung vor Training, Ruhe 2 = Ruhemessung nach Training, 2% MVC 1 = Kontraktion vor Training, 2% MVC 2 = Kontraktion nach Training. Signifikante Differenz ($p < 0,05$) *.

4.3.3. MEP-Amplitude nach Doppelreizung vor und nach Training

Analog zu den Einzelreizamplituden wurden die Doppelreizamplituden bei dem ISI 6 msec vor und nach einer Übungsphase untersucht. In der Tabelle 4.8 ist die Auswertung der Doppelreizamplituden vor und nach dem Training dargestellt.

	<i>n</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>p</i>
Ruhe 1	9	89,18	36,31	19,71	120,67	0,02
2% 1	9	181,91	97,76	72,62	428,57	-
Ruhe 2	9	83,99	24,62	36,63	117,11	0,02
2% 2	9	89,27	18,76	52,99	127,01	0,02

Tab. 4.8: Auswertung der Doppelreizamplituden, ISI 6 msec, Experiment 3. *n* = Anzahl der Messungen, *x* = Mittelwerte der MEP-Amplituden angegeben in Prozent der Einzelreizamplituden [%], *s* = Standardabweichung, *min* = Minima der Potentialamplituden, *max* = Maxima der Potentialamplituden, *p* = Signifikanz der Differenzen in Bezug auf Versuchsbedingung Kontraktion mit 2% MVC vor Übungsphase.

Die MEP-Amplitude bei Doppelreizung mit dem 6 msec Intervall war bei Ausübung einer kontralateralen Fingerbewegung vor der Trainingsphase (2% 1) deutlich vergrößert. Dieses Ergebnis entspricht den in Experiment 1 erhobenen Daten. Dabei unterschied sich die MEP-Amplitude signifikant von der Ruhemessung vor (Ruhe 1) und nach (Ruhe 2) dem Training. Des Weiteren zeigte sie eine signifikante Differenz gegenüber der Potentialamplitude, die nach dem Training bei Kontraktionsausübung evoziert wurde. Die Disinhibition der MEP-Amplitude, die bei kontralateraler Muskelkontraktion mit 2% MVC vor dem Training auftrat, war nach der Trainingsphase aufgehoben.

Die Abbildung 4.9 verdeutlicht die ausgeprägte Differenz zwischen der MEP-Amplitude bei Kontraktion vor dem Training und den MEP-Amplituden der anderen Reizkonditionen.

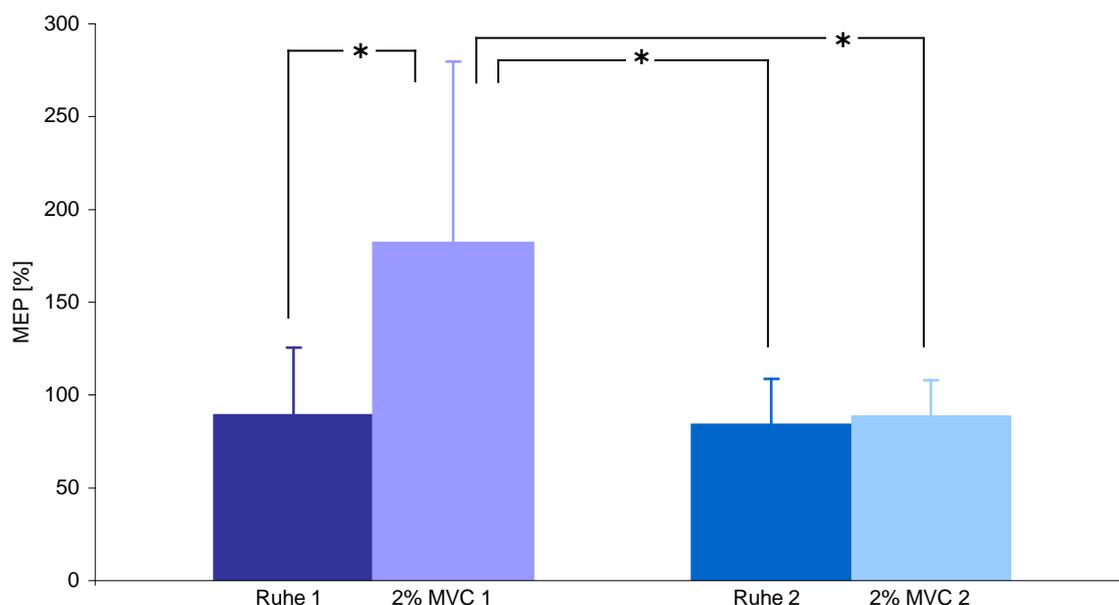


Abb. 4.9: Doppelreizamplituden, ISI 6 msec, Experiment 3. y-Achse = MEP-Amplituden nach Doppelreizung in Prozent der Einzelreizamplituden, x-Achse: Darstellung des 6 msec Intervalls, Ruhe 1 = Ruhemessung vor Training, Ruhe 2 = Ruhemessung nach Training, 2% MVC 1 = Kontraktion vor Training, 2% MVC 2 = Kontraktion nach Training. Signifikante Differenz ($p < 0,05$) *.

4.3.3.1. Korrelation zwischen MEP-Amplitude und Trefferquote

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Verbesserung der motorischen Leistung und der Abnahme der Doppelreizamplitude bei kontralateraler Kontraktion vor und nach dem Training. Der Korrelationskoeffizient wurde aus der Differenz der Trefferquote am Anfang und Ende der Übungsphase und der Differenz der MEP-Amplituden vor und nach dem Training ermittelt. Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,45; das Signifikanzniveau p ergab 0,22. In Abbildung 4.10 ist die Verteilung der Daten dargestellt. Dabei wird eine ausgeprägte Streuung beider Variablen deutlich.

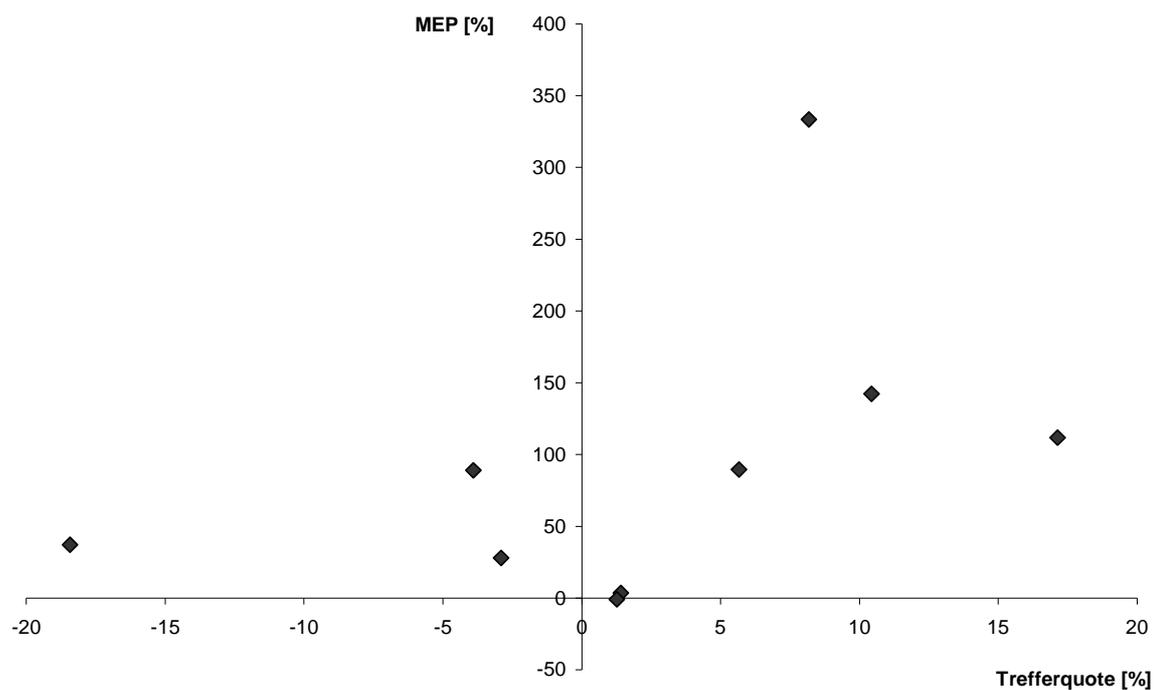


Abb. 4.10: Doppelreize, Interstimulusintervall 6 msec, Experiment 3. y-Achse = Differenz der MEP-Amplituden vor und nach dem Training [%], x-Achse = Differenz der Trefferquote am Anfang und Ende der Trainingsphase [%].

5. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie demonstrieren, dass unilaterale Pinzettengriffe mit 2% MVC zu Veränderungen der kortikospinalen und der intrakortikalen Exzitabilität im motorischen Repräsentationsgebiet des kontralateralen homologen Handmuskels führen. Während der Bewegung wurde eine signifikante Verminderung der Einzelreizamplitude im kontralateralen M.IOD I gegenüber der Baselinemessung nachgewiesen. Dagegen nahm die MEP-Amplitude nach transkraniell applizierten Doppelreizen bei einem ISI von 6 msec während der Kontraktionsausübung signifikant zu. Diese spezifischen Exzitabilitätsänderungen repräsentieren vermutlich zwei voneinander unabhängige Phänomene, die durch unterschiedliche Mechanismen hervorgerufen werden.

Ein 30minütiges Training des rechten M.IOD I nahm differenzierten Einfluss auf die kortikospinale und die intrakortikale Exzitabilität des ipsilateralen primär motorischen Kortex. Nach dem Training war die gesteigerte intrakortikale Exzitabilität nicht mehr nachweisbar, die verminderte kortikospinale Erregbarkeit bestand jedoch weiterhin.

5.1. Die Abnahme der Einzelreizamplitude

In dieser Studie wurde bei Kontraktion des rechten M.IOD I unter Ausübung eines geringen Kraftgrades von 2% MVC eine signifikante Verminderung der MEP-Amplitude nach transkraniell applizierten Einzelreizen im kontralateralen homologen Handmuskel beobachtet. Bei einer Gesamtdauer der EMG-Aktivität von durchschnittlich 136 ± 58 msec war diese Abnahme der kortikospinalen Exzitabilität während der Kontraktionsausübung nachweisbar. Nach Beendigung der Bewegung, 500 msec nach Erreichen der Zielkraft, war die ipsilaterale Inhibition dagegen nicht mehr vorhanden. Dieser zeitliche Verlauf der Exzitabilitätsänderung steht im Einklang mit den bereits von Liepert et al. (2001b) zuvor erhobenen Daten.

Es ist hervorzuheben, dass die in dieser Studie untersuchten interhemisphären Interaktionen der motorischen Systeme von einer natürlichen Handbewegung und nicht, wie in anderen Studien, TMS-induziert waren (Ferbart et al. 1992, Netz et al.

1995, Di Lazzaro et al. 1999). Die Magnetstimulation diente lediglich als Mittel, um die Exzitabilität des homologen Kortexareals bei ipsilateralen willkürlichen Fingerbewegungen zu überprüfen.

Die vorliegenden Ergebnisse, die eine reduzierte Exzitabilität des ipsilateralen kortikospinalen Systems für den *linken* M.IOD I bei feinen, präzisen Pinzettengriffen der *rechten* Hand zeigten, stimmen mit vorausgegangenen Untersuchungen überein (Liepert et al. 2001b, Weiss et al. 2003). Diese demonstrierten bereits, dass einhändige Fingerbewegungen mit 1% und 2% MVC zu einer Inhibition des ipsilateralen motorischen Systems führten (Liepert et al. 2001b). Diese Inhibition war bis zu einer Zeitdauer von 100 msec nach Erreichen der Zielkraft nachweisbar. Die Verminderung der kortikospinalen Exzitabilität für den kontralateralen, relaxierten Handmuskel war nicht nur während der Kontraktion sondern bereits unmittelbar vor Bewegungsbeginn in der Vorbereitungsphase nachweisbar (Weiss et al. 2003).

Liepert et al. (2001b) nahmen an, dass die Inhibition der kortikospinalen Erregbarkeit auf der Ebene des primär motorischen Kortex erfolgte, da transkraniell applizierte elektrische Stimuli (TES), die vermutlich kortikospinale Axone in der weißen Substanz aktivieren, während ipsilateraler willkürlicher Fingerbewegungen unverändert waren. Ebenso zeigte die Durchführung der Pinzettengriffe mit 2% MVC keinen Einfluss auf die Erregbarkeit des spinalen α -Motoneuronenpools, die durch F-Wellen gemessen wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse ist zu vermuten, dass die interhemisphären Interaktionen bei unilateralen feinen Fingerbewegungen auf kortikaler Ebene lokalisiert sind.

Inhibitorische interhemisphäre Interaktionen der motorischen Systeme wurden bereits in einer Vielzahl von TMS-Untersuchungen nachgewiesen. Ferbert et al. (1992) demonstrierten, dass ein konditionierender Magnetreiz über dem M1 einer Hemisphäre die MEP-Amplitude eines kontralateral applizierten Testreizes bei ISI von 6-30 msec supprimierte. Ipsilaterale Magnetstimulation über dem primär motorischen Kortex rief im tonisch kontrahierten Handmuskel eine postexzitatorische Inhibition hervor (Wassermann et al. 1994, Chiappa et al. 1995). Da diese „Interhemisphärische Inhibition“ bei Patienten mit einer Läsion des Corpus callosum nicht vorlag oder verzögert war, wird angenommen, dass die interhemisphäre Interaktion auf kortikaler Ebene über das Corpus callosum erfolgte (Meyer et al. 1995, 1998; Boroojerdi et al. 1996, Hoppner et al. 1999). In

einer weiteren Untersuchung wurde eine Verzögerung bei der Durchführung schneller Fingerbewegungen durch ipsilaterale TMS beobachtet (Meyer und Voss 2000). Die Applikation niedrigfrequenter rTMS über dem primär motorischen Kortex einer Hemisphäre führte für eine Zeitdauer von 15 Minuten zu einer Abnahme der MEP-Amplitude im unstimulierten, kontralateralen M1 (Wassermann et al. 1998). Eine andere rTMS-Studie zeigte, dass die Exzitabilitätsänderungen in der unstimulierten Hemisphäre frequenzabhängig sind. Niedrigfrequente rTMS mit 0,5 Hz führte zu einer Abnahme der ICF im kontralateralen primär motorischen Kortex, während hochfrequente rTMS mit 5 Hz eine Zunahme der MEP-Amplitude nach Einzelreizung hervorrief (Gorsler et al. 2003).

Neben TMS-Studien zeigten Untersuchungen mittels Elektroenzephalogramm (EEG) eine bilaterale Aktivierung des primär motorischen Kortex bei unilateralen Fingerbewegungen (Leocani et al. 1997, Urbano et al. 1998). In funktionell bildgebenden Untersuchungen wie der Positronenemissionstomographie (PET) wurde eine Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) im ipsilateralen M1 bei unilateralen Handbewegungen beobachtet (Sadato et al. 1996a, Kawashima et al. 1998). Eine weitere Studie mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRI) demonstrierte, dass die während ipsilateraler Handbewegungen aktivierten Areale des motorischen Kortex sich räumlich von den Regionen unterscheiden, die bei kontralateralen Handbewegungen identifiziert wurden (Cramer et al. 1999). In verschiedenen Hirnarealen, die an der Erzeugung motorischer Aktivität beteiligt sind, wurde eine Zunahme des rCBF mit zunehmender Komplexität und Frequenz der Fingerbewegungen nachgewiesen (Sadato et al. 1996a, b). Einige motorische Areale wie der primär motorische Kortex, der supplementär motorische Kortex und das Zerebellum, zeigten eine Steigerung des rCBF bei der Ausübung von Kontraktionen mit zunehmenden Kraftintensitäten (Dettmers et al. 1995). Hingegen wurde bei unilateralen Fingerbewegungen eines geringen Kraftgrades von 5% MVC eine Abnahme des rCBF im ipsilateralen primär motorischen Kortex beobachtet (Dettmers et al. 1995). Ähnlich demonstrierte eine fMRI-Studie eine Signalabnahme im ipsilateralen M1 während der Ausübung feiner Pinzettengriffen mit 5% MVC (Hamzei et al. 2002b). Die Autoren interpretierten diese Signalabnahme in Anbetracht der TMS-Studie von Liepert et al. (2001b), die unter ähnlichen Versuchsbedingungen eine Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit ergeben

hatte, als reduzierte Exzitabilität des ipsilateralen primär motorischen Kortex. Die genaue Bedeutung der Signalabnahme im fMRI und der Abnahme des rCBF ist jedoch bisher nicht eindeutig geklärt.

Die Kraft, mit der eine Bewegung ausgeführt wird, ist vermutlich von entscheidender Bedeutung für die Exzitabilität des ipsilateralen M1 bei natürlichen Fingerbewegungen. Bei der Ausübung großer Kontraktionskräfte wurde eine Fazilitierung der neuronalen Aktivität des ipsilateralen primär motorischen Kortex nachgewiesen (Hess et al. 1986, 1987; Muellbacher et al. 2000, Liepert et al. 2001b). Hess et al. (1986, 1987) beobachteten bei starker Vorinnervation des unstimulierten, homologen Handmuskels eine Zunahme der MEP-Amplitude sowie eine Abnahme der Latenzzeit im kontralateralen Zielmuskel. Muellbacher et al. (2000) beschrieben, dass eine Muskelaktivierung mit $> 50\%$ MVC zu einer Fazilitierung der MEP-Amplitude im kontralateralen homologen Handmuskel führte. Da dieser fazilitierende Effekt sowohl die ICI als auch die F-Wellen betraf, nahmen sie an, dass die Fazilitierung auf kortikalen und spinalen Mechanismen beruhte. Ebenso beobachteten Liepert et al. (2001b) eine Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität bei der Durchführung tonischer Muskelkontraktionen mit 40% MVC.

Die Fazilitierung und Inhibition der ipsilateralen kortikospinalen Exzitabilität bei unilateralen Fingerbewegungen mit verschiedenen Kraftgraden könnten von funktioneller Bedeutung sein. Die Anwendung großer Kraftintensitäten ist beispielsweise häufig mit bimanuellen Bewegungen assoziiert. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass der primär motorische Kortex eine signifikante Neuronenpopulation enthält, die eine für bimanuelle Bewegungen spezifische Aktivität zeigt (Donchin et al. 1998, Kermadi et al. 1998). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass neben dem supplementär motorischen Kortex (SMA), dem kortikalen Areal, was am häufigsten mit bimanueller Koordination assoziiert ist, auch der primär motorische Kortex an der Kontrolle bimanueller koordinierter Bewegungen beteiligt ist.

Feine Fingerbewegungen, die ein hohes Maß an Geschicklichkeit erfordern, werden dagegen üblicherweise einhändig ausgeübt. Die ipsilaterale kortikospinale Inhibition könnte zu einer Verbesserung in der Durchführung unilateraler, präziser Fingerbewegungen führen. Möglicherweise erfolgt über das Corpus callosum ein Informationsaustausch, um Interferenzen zwischen beiden Händen zu vermeiden

und so einerseits eine Fokussierung auf unilaterale Handbewegungen zu ermöglichen und andererseits eine Kontrolle über asynchrone bimanuelle Bewegungen auszuüben (Geffen et al. 1994).

5.2. Die Zunahme der Doppelreizamplitude

Die Applikation von transkraniellen magnetischen Doppelreizen mit einem ISI von 6 msec während unilateraler Pinzettengriffe mit 2% MVC führte zu einer signifikanten Zunahme der MEP-Amplitude im kontralateralen homologen Handmuskel. Da die Doppelreiztechnik die Aktivität eines Netzwerkes intrakortikaler inhibitorischer und fazilitierender Interneurone untersucht, weist die Zunahme der Doppelreizamplitude beim 6 msec ISI auf eine gesteigerte intrakortikale Exzitabilität hin.

In einer ähnlichen Studie von Sohn et al. (2003) wurden bei unilateralen willkürlichen Fingerbewegungen mit geringem Kraftaufwand ebenfalls bidirektionale Veränderungen der kortikospinalen und der intrakortikalen Exzitabilität beobachtet. Dort wurde eine signifikante Zunahme der ipsilateralen intrakortikalen Fazilitierung bei einem ISI von 10 msec bei gleichzeitiger Abnahme der kortikospinalen Exzitabilität beschrieben. Während phasischer Muskelkontraktionen, die eine EMG-Aktivität von 100-150 μ V erzeugten, war eine selektive Fazilitierung im motorischen Repräsentationsgebiet des homologen Handmuskels nachweisbar. Die Inhibition hingegen trat nicht-selektiv auf, da ein inhibitorischer Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität nicht nur im homologen, sondern auch in benachbarten Handmuskeln beobachtet wurde. Diese Beschreibung stimmt mit tierexperimentellen Daten überein, die bei Stimulation des motorischen Kortex eine Exzitation in strikt homologen Arealen des kontralateralen M1 und eine Inhibition in umgebenden Regionen ergaben (Asanuma und Okuda 1962).

Vermutlich stellen die bidirektionalen Veränderungen der Exzitabilität in der vorliegenden Studie voneinander unabhängige Phänomene dar. Obwohl ein Einfluss der verminderten Einzelreizamplitude auf die Zunahme der Doppelreizamplitude bei dem ISI 6 msec nicht völlig ausgeschlossen werden

kann, so ist dies eher unwahrscheinlich. Verschiedene Gründe sprechen dafür, dass beide Phänomene voneinander unabhängig auftreten:

- Die Doppelreizapplikation führte ausschließlich bei dem intermediären ISI von 6 msec zu einer signifikant gesteigerten intrakortikalen Exzitabilität. Bei den inhibitorischen und facilitierenden ISI war keine signifikante Exzitabilitätsänderung nachweisbar.
- Es bestand keine Korrelation zwischen der Abnahme der Einzelreizamplitude und der Zunahme der Doppelreizamplitude (ISI 6 msec).
- Im Experiment 2, das als Kontrollexperiment diente, führte eine Verminderung der Testreizintensität zu einer Zunahme der Inhibition bei Doppelreizapplikation (ISI 6 msec).
- Ein 30minütiges Training erzeugte eine veränderte Exzitabilität bei Doppelreizapplikation (ISI 6 msec), nicht jedoch bei transkraniell applizierten magnetischen Einzelreizen (Exp. 3).

Folglich ist anzunehmen, dass die gesteigerte intrakortikale Exzitabilität bei Doppelreizapplikation mit intermediärem ISI ein unabhängiger Effekt ist, der nicht auf die verminderte MEP-Amplitude nach Einzelreizung zurückzuführen ist.

Eine Wiederholung des Versuchsparadigmas von Experiment 1 nach einem zeitlichen Abstand von mehr als vier Wochen als Bestandteil des Experimentes 3 wies auf eine gute Reproduzierbarkeit und somit auf eine Stabilität der beobachteten physiologischen Phänomene hin.

Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, dass der prämotorische Kortex an der Steuerung des Pinzettengriffs beteiligt ist. Eine bildgebende Studie mittels fMRI demonstrierte, dass der ipsilaterale ventrale prämotorische Kortex (PMv) bei der Ausübung von Pinzettengriffen mit 5% MVC aktiviert ist (Hamzei et al. 2002b). Eine PET-Studie ergab bei unilateralen Zeigefingerbewegungen verschiedener Kraftintensität eine bilaterale Aktivierung des PMv (Dettmers et al. 1995). Des Weiteren zeigte ein Patient mit einer isolierten Läsion des PMv eine hochgradig gestörte Greiffunktion, insbesondere des Pinzettengriffs, bei gut erhaltener selektiver Fingerfunktion (Dettmers et al. 2003).

Mittels TMS können kortiko-kortikal projizierende Neurone vom prämotorischen zum primär motorischen Kortex untersucht werden (Civardi et al. 2001). Die vorliegenden Daten weisen Parallelen zu Studien auf, die den Einfluss von rTMS über dem prämotorischen Kortex auf die Exzitabilität des primär motorischen Kortex untersuchten. Niedrigfrequente rTMS mit 1 Hz, die mit 90% der aktiven Schwellenreizintensität über dem prämotorischen Kortex appliziert wurde, erzeugte eine Abnahme der MEP-Amplitude im M.IOD I nach transkraniell applizierten Einzelreizen über M1 (Gerschlager et al. 2001). Eine Untersuchung der Aktivität intrakortikaler Interneurone nach rTMS über dem prämotorischen Kortex mit einer Frequenz von 1 Hz und 80% der aktiven Schwellenreizintensität ergab eine gesteigerte Exzitabilität des M1 bei Doppelreizapplikation mit intermediären ISI von 6 und 7 msec (Münchau et al. 2002). Somit führt sowohl eine Aktivierung des kontralateralen primär motorischen Kortex durch eine natürliche Handbewegung als auch eine Inhibition des ipsilateralen prämotorischen Kortex durch niedrigfrequente rTMS zu einer verminderten kortikospinalen und einer gesteigerten intrakortikalen Exzitabilität bei spezifischen intermediären ISI.

Neuroanatomische Studien von Affen stellten dichte strukturelle Verbindungen zwischen dem ipsilateralen prämotorischen und dem primär motorischen Kortex sowie dem ipsi- und dem kontralateralen prämotorischen Kortex dar (Cavada und Reinoso-Suarez 1981, Ghosh und Porter 1988, Stepniewska et al. 1993, Tokuna und Nambu 2000). In Anbetracht dieser anatomischen Strukturen und der genannten rTMS-Studien sind die vorliegenden Ergebnisse mit interhemisphäralen Interaktionen über kortiko-kortikal projizierende Neurone des prämotorischen Kortex vereinbar. Möglicherweise führt die Aktivierung des kontralateralen prämotorischen und primär motorischen Kortex bei unilateralen Pinzettengriffen eines geringen Kraftgrades zu einer Inhibition des ipsilateralen prämotorischen Kortex. Diese Inhibition wiederum könnte im ipsilateralen primär motorischen Kortex eine verminderte kortikospinale und eine gesteigerte intrakortikale Exzitabilität bei intermediären ISI erzeugen.

Tierexperimentell wurden über das Corpus callosum verlaufende Axone nachgewiesen, die homologe und heterologe motorische Kortexareale miteinander verbinden (Jenny 1979, Matsunami und Hamada 1984, Rouiller et al. 1994). Transcallosale Projektionen vom Repräsentationsgebiet der Hand des primär

motorischen Kortex zum kontralateralen homologen Kortexareal sind eher gering ausgeprägt. Dagegen bestehen zwischen dem ipsi- und dem kontralateralen SMA ausgeprägte Projektionen über das Corpus callosum (Rouiller et al. 1994). Verschiedene TMS-Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch beim Menschen strukturelle Verbindungen zwischen beiden Hemisphären über das Corpus callosum existieren (Meyer et al. 1995, 1998). Diese stellen vermutlich die Mediatoren des interhemisphären Informationsaustausches der motorischen Systeme bei feinen, unilateralen Pinzettengriffen dar.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass der Haupteffekt der intrakortikalen Exzitabilitätsänderung bei dem intermediären ISI von 6 msec auftrat. Münchau et al. (2002) nahmen an, dass der gewöhnliche Zeitverlauf der ICI/ICF eine Zusammensetzung inhibitorischer und exzitatorischer Prozesse ist. Da das ISI 6 msec an der Grenze zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Effekten liegt, könnte sich eine Aktivitätsänderung projizierender prämotorischer Neurone am deutlichsten bei diesem ISI manifestieren. Andererseits könnte der prämotorische Kortex eine spezielle Untergruppe von Interneuronen aktivieren, die ihren maximalen Beitrag zum Zeitverlauf der ICI/ICF bei dem ISI 6 msec leisten.

Weiterhin wurde während der Kontraktion eine relative Amplitudenzunahme bei den inhibitorischen ISI 2 msec und 3 msec beobachtet, die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte. Im Gegensatz zu dieser relativen Amplitudenzunahme bei kontralateraler Kontraktionsausübung in Experiment 1 ergaben das Kontroll-experiment 2 bei muskulärer Entspannung und eine Untersuchung von Stefan et al. (2002) eine Zunahme der intrakortikalen Inhibition bei einer Verminderung der Einzelreizamplitude. Daher ist die relative Amplitudenzunahme bei den inhibitorischen ISI bei gleichzeitiger Abnahme der Einzelreizamplitude möglicherweise ebenfalls als eine Steigerung der intrakortikalen Exzitabilität zu interpretieren.

5.2.1. Die physiologische Bedeutung des prämotorischen Kortex

Der ventrale prämotorische Kortex ist an der physiologischen Kontrolle komplexer, zielgerichteter und handlungsorientierter Handbewegungen wesentlich beteiligt. Der PMv gehört einem parietoprämotorischen Regelkreis an, der die

sensomotorische Kontrolle von präzisen Handbewegungen koordiniert (Dettmers et al. 2003). Eine Untersuchung mittels fMRI demonstrierte, dass die ventralen Anteile des prämotorischen und der infraparietale Kortex für die Kontrolle intern generierter Bewegungen verantwortlich sind, während die dorsalen Anteile des prämotorischen und der supraparietale Kortex in die visuomotorische Kontrolle involviert sind (Hamzei et al. 2002a). In einer TMS-Studie führten transkraniell applizierte Magnetstimuli über dem prämotorischen Kortex (PMC) zu einer Verzögerung der Reaktionszeit nach einem visuellen Signal (Schluter et al. 1998). Eine Untersuchung von Affen zeigte, dass ein großer Anteil der Neuronenpopulation des PMC eine lernabhängige Aktivitätsänderung während der Aneignung visuomotorischer Assoziationen aufweist (Mitz et al. 1991).

In einer weiteren tierexperimentellen Studie wurde bei der Ausübung bimanueller erlernter Bewegungen eine hoch reproduzierbare zeitliche Abfolge in einer Sequenz von Bewegungen beobachtet. Dies deutet auf eine exakte Steuerung der Aktivierung und Inhibition in beiden Hemisphären hin (Kazennikov et al. 1994). Vermutlich nimmt der prämotorische Kortex eine bedeutende Funktion in der Kontrolle bimanueller Handbewegungen ein. Patienten mit einer Läsion des PMC zeigten schwere Beeinträchtigungen ihrer bimanuellen Fähigkeiten, insbesondere bei gleichzeitiger Ausübung verschiedener Bewegungen mit der rechten und linken Hand (Halsband et al. 2001). Dem PMC sowie dem SMA wird eine wichtige Rolle in der Erzeugung aufeinanderfolgender Bewegungen, die einem präzisen Zeitplan unterliegen, zugesprochen (Halsband et al. 1993). Des Weiteren wird eine Bedeutung des prämotorischen Kortex in sensorisch bedingtem motorischen Lernen angenommen, da Patienten mit einer Läsion des PMC eingeschränkt darin waren, die Erinnerung einer Armbewegung auf der Basis eines sensorischen Signals aus dem Gedächtnis hervorzurufen (Halsband und Freund 1990). Eine funktionell bildgebende Untersuchung ergab eine positive Korrelation zwischen dem rCBF des prämotorischen Kortex und der Verbesserung motorischer Fähigkeiten während eines Trainings, wodurch die Rolle des PMC bei motorischem Lernen ebenfalls hervorgehoben wird (Kawashima et al. 1998).

5.3. Der Einfluss eines Trainings

Nach einem 30minütigen Training war die MEP-Amplitude bei Doppelreizapplikation mit dem ISI 6 msec unverändert gegenüber der Baselinemessung, d.h. die gesteigerte intrakortikale Exzitabilität war nach der Übungsphase nicht mehr nachweisbar. Dagegen blieb die kortikospinale Exzitabilität, gemessen als die MEP-Amplitude nach transkranieller magnetischer Einzelreizung, nach dem Training konstant verändert gegenüber der Kontrollmessung bei muskulärer Entspannung. Dieser unterschiedliche Einfluss der Trainingsphase unterstützt die Hypothese, dass die Veränderungen der kortikospinalen und der intrakortikalen Exzitabilität durch verschiedene, voneinander unabhängige Mechanismen hervorgerufen wurden.

Die Auswertung der Kontraktionsausübung der ersten und der letzten fünf Minuten der Trainingsphase ergab keine signifikante Differenz in der Qualität der Durchführung. Dies mag auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass bereits zu Beginn der Übungsphase ein hohes Niveau in der Qualität der Kontraktionsdurchführung vorlag. Ebenfalls bestand keine Korrelation zwischen der Veränderung der motorischen Leistung und der intrakortikalen Exzitabilitätsänderung durch das Training. Ein motorischer Lerneffekt konnte somit nicht nachgewiesen werden. Da die meisten Probanden berichteten, dass am Ende der Trainingsphase das Erreichen der angestrebten Zielkraft weniger Anstrengung erforderte, wurden die Kontraktionen vermutlich „automatischer“ ausgeübt.

Untersuchungen, die den Einfluss eines Trainings auf den primär motorischen Kortex kontralateral zum aktivierten Handmuskel überprüften, ergaben, dass bereits kurze Übungsphasen vorübergehende Veränderungen im neuronalen Netzwerk des kortikalen Repräsentationsgebietes induzierten (Classen et al. 1998, Liepert et al. 1998a). Das intrinsische Netzwerk inhibitorischer und exzitatorischer Interneurone ist in plastische Veränderungen des kortikalen Repräsentationsgebietes bei der Aneignung neuer motorischer Fähigkeiten involviert (Keller et al. 1993). Die rasch auftretende Modulation der motorischen Aktivität innerhalb eines Repräsentationsgebietes ist auf die Demaskierung bereits bestehender neuronaler Verbindungen zurückzuführen. Diese kann entweder durch eine Verstärkung

synaptischer Verbindungen oder durch eine Verminderung der GABAergen Inhibition bedingt sein (Asanuma und Keller 1991, Jacobs und Donoghue 1991). Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss eines Trainings des rechten M. IOD I auf die neuronale Aktivität im motorischen Repräsentationsgebiet des kontralateralen, relaxierten homologen Handmuskels. Die Rückkehr der MEP-Amplitude bei Doppelreizung (ISI 6 msec) nach dem Training zu den Werten der Baselinemessung bedeutet vermutlich, dass der Einfluss auf den ipsilateralen primär motorischen Kortex nachgelassen hat bzw. entfallen ist. Dafür gibt es zwei verschiedene Erklärungsmöglichkeiten: zum einen könnte es durch das Training zu einem Sistieren des transkallosalen Informationsaustausches gekommen sein, zum anderen könnte die repetitive Ausübung des Pinzettengriffes zu einer stärkeren Automatisierung des motorischen Handlungsablaufes geführt haben. Diese Automatisierung der motorischen Aktivität könnte eine geringere Beteiligung des prämotorischen und des primär motorischen Kortex erfordert und stattdessen bevorzugt subkortikale Strukturen involviert haben. Wir halten letzteres für wahrscheinlich, da in Studien, die das Erlernen einer neuen motorischen Fertigkeit untersuchten, in der Anfangsphase des motorischen Lernens ein Anstieg der MEP-Amplitude beobachtet wurde, der sich jedoch im Verlauf, als die Probanden die Aufgabe „überlernt“ hatten, zurückbildete. Dieses Phänomen trat sowohl im kontralateralen, „trainierten“ (Pascual-Leone et al. 1995, Muellbacher et al. 2001) als auch im ipsilateralen, „untrainierten“ Motorkortex auf (Tinazzi und Zanette 1998).

5.4. Die Bedeutung dieser Studie

In verschiedenen TMS-Studien wurde bereits die Aktivität des ipsilateralen primär motorischen Kortex bei natürlichen unilateralen Fingerbewegungen untersucht (Muellbacher et al. 2000, Liepert et al. 2001b, Sohn et al. 2003, Weiss et al. 2003). In der vorliegenden Studie traten während einseitiger, feiner Fingerbewegungen Effekte im ipsilateralen motorischen System auf, die auf interhemisphäre Interaktionen zurückzuführen waren. Diese Effekte betrafen sowohl die kortikospinale als auch die intrakortikale Exzitabilität. Die Veränderung der intrakortikalen Erregbarkeit spricht für eine Lokalisation interhemisphärer

Interaktionen auf kortikaler Ebene. Des Weiteren führte ein Training unilateraler Fingerbewegungen zu einer Exzitabilitätsänderung im ipsilateralen, „nicht-trainierten“ primär motorischen Kortex. Dies deutet auf bihemisphärele Effekte bei einem unilateralen Training hin.

6. Zusammenfassung

Die mittels transkraniellen magnetischen Einzel- und Doppelreizen durchgeführte Untersuchung bestand aus drei Anteilen. In Experiment 1 wurde der Einfluss unilateraler Pinzettengriffe mit 2% MVC (maximal willkürliche Kontraktion) der rechten Hand auf die Exzitabilität des ipsilateralen motorischen Systems vor, während und nach der Bewegung überprüft. Die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) erfolgte vom entspannten M. interosseus dorsalis I der linken Hand. Während der Muskelkontraktion war die Einzelreizamplitude signifikant vermindert, was als Abnahme der kortikospinalen Exzitabilität für den kontralateralen homologen Handmuskel gedeutet wurde. Dagegen war die MEP-Amplitude bei transkraniell applizierten Doppelreizen mit dem Interstimulusintervall (ISI) 6 msec während der Bewegung signifikant erhöht. Dies kann als Zunahme der intrakortikalen Exzitabilität im ipsilateralen primär motorischen Kortex interpretiert werden.

Experiment 2 untersuchte den Einfluss zwei verschiedener Testreizintensitäten auf die MEP-Amplitude nach Doppelreizapplikation während muskulärer Relaxation. Eine geringere Testreizintensität führte ähnlich wie die Einzelreizapplikation während ipsilateraler Pinzettengriffe zu einer Verminderung der MEP-Amplitude. Es sollte überprüft werden, ob eine Verringerung der MEP-Amplitude automatisch eine Amplitudenzunahme nach Doppelreizapplikation mit dem ISI 6 msec hervorrief. Eine Verminderung der Testreizintensität erzeugte keine signifikante Veränderung der MEP-Amplitude nach transkraniell applizierten Doppelreizen. Dies unterstützte die Hypothese, dass die Ergebnisse aus Experiment 1, eine Verminderung der kortikospinalen und eine Zunahme der intrakortikalen Exzitabilität im ipsilateralen primär motorischen Kortex, voneinander unabhängige Phänomene darstellten.

In Experiment 3 wurden die MEP-Amplituden transkraniell applizierter Einzel- und Doppelreize vor und nach einem 30minütigen Training verglichen, bei dem ipsilateral repetitive Pinzettengriffe mit 2% MVC ausgeübt wurden. Die kortikospinale Exzitabilität, gemessen durch die MEP-Amplitude nach Einzelreizapplikation, war sowohl vor als auch nach dem Training während der Bewegung signifikant vermindert. Dagegen war die gesteigerte intrakortikale Exzitabilität, die vor der Übungsphase bei Doppelreizapplikation mit dem ISI 6

msec beobachtet wurde, nach dem Training nicht mehr nachweisbar. Dieser differenzierte Einfluss des Trainings auf die kortikospinale und die intrakortikale Exzitabilität unterstützte ebenfalls die Theorie, dass die beiden Veränderungen durch verschiedene, voneinander unabhängige Mechanismen hervorgerufen wurden.

Die Untersuchung demonstriert, dass die Ausübung ipsilateraler, feiner Pinzettengriffe und ein Training mit der rechten Hand zu spezifischen Veränderungen der kortikospinalen und der intrakortikalen Exzitabilität für den relaxierten homologen Handmuskel der linken Hand führen. Die Ergebnisse sind als Hinweis für interhemisphäre Interaktionen im motorischen System zu interpretieren.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
Ag/AgCl	Silber/Silberchlorid
cm	Zentimeter
CS	Konditionierender Reiz
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyogramm
Exp	Experiment
fMRI	Funktionelle Kernspintomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hz	Hertz
II	Interhemisphärische Inhibition
IKF	Intrakortikale Fazilitierung
IKI	Intrakortikale Inhibition
ISI	Interstimulusintervall
kHz	Kilohertz
M1	Primär motorischer Kortex
max	Maximum
MEP	Motorisch evoziertes Potential
min	Minimum
M. IOD I	Musculus interosseus dorsalis I
m/sec	Meter pro Sekunde
msec	Millisekunden
mV	Millivolt
MVC	Maximal willkürliche Kontraktion
μ V	Mikrovolt
μ sec	Mikrosekunden
n	Anzahl
p	Signifikanz
PET	Positronenemissionstomographie
PMC	Prämotorischer Kortex

PMv	Ventraler prämotorischer Kortex
r	Korrelationskoeffizient
rCBF	Regionaler cerebraler Blutfluss
s	Standardabweichung
sec	Sekunden
SMA	Supplementär motorischer Kortex
SRI	Schwellenreizintensität
Tab	Tabelle
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Testreiz
x	Mittelwert
ZNS	Zentralnervensystem

7.2. Literaturverzeichnis

Abbruzzese G, Buccolieri A, Marchese R, Trompetto C, Mandich P, Schieppati M. Intracortical inhibition and facilitation are abnormal in Huntington's disease: a paired magnetic stimulation study. *Neurosci Lett* 1997; 228: 87-90

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

Aranyi Z, Mathis J, Hess CW, Rosler KM. Task-dependent facilitation of motor evoked potentials during dynamic and steady muscle contractions. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1309-1316

Aroniadou VA, Keller A. The patterns and synaptic properties of horizontal intracortical connections in the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1993; 70: 1553-1569

Asanuma H, Keller A. Neuronal mechanisms of motor learning in mammals. *Neuroreport* 1991; 2: 217-224

Asanuma H, Okuda O. Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *J Neurophysiol* 1962; 25: 198-208

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985, 1: 1106-1107

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

Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 1996; 119: 71-77

Bickford RG, Fremming BD. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animal and man. Dig 6th Int Conf Med Electronics Biol Eng 1965; 112

Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JM, Webb PJ, Morley T, Asselman P, Marsden CD. A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. J Neurol Neurosurg Psychiat 49: 251-257

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. J Clin Neurophysiol 1992; 9: 132-136

Bridgers SL, Delaney RC. Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. Neurology 1989; 39: 417-419

Caramia MD, Palmieri MG, Desiato MT, Iani C, Scalise A, Telera S, Bernadi G. Pharmacologic reversal of cortical hyperexcitability in patients with ALS. Neurology 2000; 54: 58-64

Chagnac-Amitai Y, Connors BW. Horizontal spread of synchronized activity in neocortex and its control by GABA-mediated inhibition. J Neurophysiol 1989; 61: 747-758

Chen R, Cohen LG, Hallett M. Role of the ipsilateral motor cortex in voluntary movement. Can J Neurol Sci 1997a; 24: 284-291

Chen R, Gerloff C, Hallett M, Cohen LG. Involvement of the ipsilateral motor cortex in finger movements of different complexities. Ann Neurol 1997b; 41: 247-254

Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. Neurol 1997c; 49: 881-883

Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG. Mechanism of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci* 1998; 18: 3443-3450

Chiappa KH, Cros D, Day BL, Fang JJ, Macdonell R, Mavroudakis N. Magnetic stimulation of the human motor cortex: ipsilateral and contralateral facilitation effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 43: 186-201

Chiappa KH, Cros D, Kiers L, Triggs W, Clouston P, Fang J. Crossed inhibition in the human motor system. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 82-96

Civardi C, Cantello R, Asselmann P, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage* 2001; 14: 1444-1453

Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1117-1123

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 350-357

Cramer SC, Finklestein SP, Schaechter JD, Bush G, Rosen BR. Activation of distinct motor cortex regions during ipsilateral and contralateral finger movements. *J Neurophysiol* 1999; 81: 383-387

Day BL, Thompson PD, Dick JP, Nakashima K, Marsden CD. Different sites of activation of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett* 1987; 75: 101-106

Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989; 412: 449-473

DeFelipe J, Hendry SH, Jones EG. Visualisation of chandelier cell axons by parvalbumin immunoreactivity in monkey cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2093-2097

De Noordhout AM, Rapisarda G, Bogacz D, Gerard P, De Pasqua V, Pennisi G, Delwaide PJ. Corticomotoneuronal synaptic connections in normal man: an electrophysiological study. *Brain* 1999; 122: 1327-1340

Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham RE, Silbersweig D, Holmes A, Ridding MC, Brooks DJ, Frackowiak RS. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J Neurophysiol* 1995; 74: 802-815

Dettmers C, Liepert J, Hamzei F, Binkofski F, Weiller C. A lesion in the ventrolateral premotor cortex causes difficulties in grasping. *Akt Neurol* 2003; 30: 247-255

Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 1998; 119: 265-268

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 124: 520-524

Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 794-799

Donchin O, Gribova A, Steinberg O, Bergman H, Vaadia E. Primary motor cortex is involved in bimanual coordination. *Nature* 1998; 395: 274-278

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

Ferbert A, Mussmann N, Menne A, Buchner H, Hartje W. Short-term memory performance with magnetic stimulation of the motor cortex. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 241: 135-138

Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 435: 525-546

Geffen GM, Jones DL, Geffen LB. Interhemispheric control of manual motor activity. *Behav Brain Res.* 1994; 64: 131-140

Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 1998; 510: 249-259

Gerschlager W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001; 57: 379-380

Ghosh S, Porter R. Corticocortical synaptic influences on morphologically identified pyramidal neurones in the motor cortex of the monkey. *J Physiol* 1988; 400: 617-629

Gorsler A, Baumer T, Weiller C, Munchau A, Liepert J. Interhemispheric effects of high and low frequency rTMS in healthy humans. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1800-1807

Halsband U, Freund HJ. Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain* 1990; 113: 207-222

Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund HJ. The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain* 1993; 116: 243-266

Halsband U, Schmitt J, Weyers M, Binkofsky F, Grutzner G, Freund HJ. Recognition and imitation of pantomimed motor acts after unilateral parietal and premotor lesions: a perspective on apraxia. *Neuropsychologia* 2001; 39: 200-216

Hamzei F, Dettmers C, Rijntjes M, Glauche V, Kiebel S, Weber B, Weiller C. Visuomotor control within a distributed parieto-frontal network. *Exp Brain Res* 2002a; 146: 273-281

Hamzei F, Dettmers C, Rzanny R, Liepert J, Büchel C, Weiller C. Reduction of excitability ("inhibition") in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decrease. *NeuroImage* 2002b; 17: 490-496

Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shio Y, Uesugi H, Kanazawa I. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 2001; 531: 849-859

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

Hess CW, Mills KR, Murray NM. Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observation on an amputee. *Neurosci Lett* 1986; 71: 235-240

Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human cortex. *J Physiol* 1987; 388: 397-419

Hoppner J, Kunesch E, Buchmann J, Hess A, Grossmann A, Benecke R. Demyelination and axonal degeneration in corpus callosum assessed by analysis

of transcallosally mediated inhibition in multiple sclerosis. Clin Neurophysiol 1999; 110: 748-756

Hufnagel A, Elger CE, Durwen HF, Boker DK, Entzian W. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. Ann Neurol 1990; 27: 49-60

Jacobs KM, Donoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. Science 1991; 251: 944-947

Jalinous R. Principles of magnetic stimulator design. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg) Handbook of transcranial magnetic stimulation. Arnold, London New York Neu Delhi 2002; 30-38

Jenny AB. Commissural projections of the cortical hand motor area in monkey. J Comp Neurol 1979; 188: 137-145

Jones EG. GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. Cereb Cortex 1993; 3: 361-372

Kawashima R, Matsamura M, sadato N, Naito E, Waki A, Nakamura S, Matsunami K, Fukuda H, Yonekura Y. Regional cerebral blood flow changes in human brain related to ipsilateral and contralateral complex hand movements - a PET study. Eur J Neurosci 1998; 10: 2254-2260

Kazennikov O, Wicki U, Corboz M, Hyland B, Palmeri A, Rouiller EM, Wiesendanger M. Temporal structure of a bimanual goal-directed movement sequence in monkeys. Eur J Neurosci 1994; 6: 203-210

Keller A. Intrinsic synaptic organization of the motor cortex. Cereb Cortex 1993; 3: 430-441

Kermadi I, Liu Y, Tempini A, Calciati E, Rouiller EM. Neuronal activity in the primate supplementary motor area and the primary motor cortex in relation to spatio-temporal bimanual coordination. *Somatosens Mot Res* 1998; 15: 287-308

Kiers L, Fernando B, Tomkins D. Facilitatory effect of thinking about movement on magnetic motor-evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 262-268

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-519

Leocani L, Toro C, Manganotti P, Zhuang P, Hallett M. Event-related coherence and event-related desynchronization/ synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG during self-paced movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 104: 199-206

Levy WJ, Oro J, Tucker D, Haghighi S. Safety studies of electrical and magnetic stimulation for the production of motor evoked potentials. In: Chokroverty S (Hrsg) *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*, Butterworth, Boston; 165-172

Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm* 1997; 104: 1207-1214

Liepert J, Classen J, Cohen LG, Hallett M. Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 1998a; 118: 421-426

Liepert J, Wessel K, Schwenkreis P, Trillenber P, Otto V, Vorgerd M, Malin JP, Tegenthoff M. Reduced intracortical facilitation in patients with cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 1998b; 98: 318-323

Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000a; 23: 1761

Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 2000b; 111: 671-676

Liepert J, Bar KJ, Meske U, Weiller C. Motor cortex disinhibition in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2001a; 112: 1436-1441

Liepert J, Dettmers C, Terborg C, Weiller C. Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clin Neurophysiol* 2001b; 112: 114-121

Liepert J, Schardt S, Weiller C. Orally administered atropine enhances motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study in human subjects. *Neurosci Lett* 2001c; 300: 149-152

Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 936-943

Matsunami K, Hamada I. Effects of stimulation of corpus callosum on precentral neuron activity in the awake monkey. *J Neurophysiol* 1984; 52: 676-691

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

Meyer BU (Hrsg.). *Die Magnetstimulation des Nervensystems*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1992; 7-23, 75-104

Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 1995; 118: 429-440

Meyer BU, Kühn A, Rörich S. Influence of the direction of induced currents on callosally and corticospinally mediated electromyographic responses following magnetic motor cortex stimulation in man. *J Physiol* 1996; 497: 34-35

Meyer BU, Roricht S, Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 1998; 43: 360-369

Meyer BU, Voss M. Delay of the execution of rapid finger movements by magnetic stimulation of the ipsilateral hand-associated motor cortex. *Exp Brain Res* 2000; 134: 477-482

Mitz AR, Godschalk M, Wise SP. Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: activity during the acquisition of conditional motor associations. *J Neurosci* 1991; 11: 1855-1872

Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M. Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 344-349

Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M. Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 2001; 136: 431-438

Münchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2002; 22: 554-561

Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997; 498.3:817-823

Netz J, Ziemann U, Homberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 1995; 104: 527-533

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

Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulus intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 638-645

Pascual-Leone A, Dang N, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 1995; 74: 1037-1045

Plewnia C, Bartels M, Cohen L, Gerloff C. Noradrenergic modulation of human cortex excitability by the presynaptic alpha(2)-antagonist yohimbine. *Neurosci Lett* 2001; 307: 41

Ravnborg M, Knudsen GM, Blinkenberg M. No effect of pulsed magnetic stimulation on the blood-brain barrier in rats. *Neuroscience* 1990; 38: 277-280

Restivo DA, Lanza S, Saponara R, Rapisarda G, Giuffrida S, Palmeri A. Changes of cortical excitability of human motor cortex in spinocerebellar ataxia type 2. A study with paired transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 2002; 198: 87-92

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995a; 37: 181-188

Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995b; 59: 493-498

Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1995c; 487: 541-548

Ridding MC, Rothwell JC. Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 126: 536-544

Ridding MC, Brouwer B, Nordstrom MA. Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Exp Brain Res* 2000; 133: 249-253

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

Rossini PM, Rossi S, Pasqualetti P, Tecchio F. Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery. *Cereb Cortex* 1999; 9: 161-167

Rouiller EM, Babalian A, Kazennikov O, Moret V, Yu XH, Wiesendanger M. Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res* 1994; 102: 227-243

Ruohonen J, Ilmoniemi R. Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg) *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. Arnold, London New York Neu Delhi 2002; 18-29

Sadato N, Campbell G, Ibanez V, Deiber M, Hallett M. Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci* 1996a; 16: 2691-2700

Sadato N, Ibanez V, Deiber MP, Campbell G, Leonardo M, Hallett M. Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996b; 16: 23-33

Salerno A, Georgesco M. Interhemispheric facilitation and inhibition studied in man with double magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 395-403

Samii A, Canos M, Ikoma K, Wassermann EM, Hallett M. Absence of facilitation or depression of motor evoked potentials after contralateral homologous muscle activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 242-245

Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human cortex. *J Physiol* 2001; 530.2: 307-317

Schluter ND, Rushworth MF, Passingham RE, Mills KR. Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain* 1998; 121: 785-799

Schmierer K, Niehaus L, Roricht S, Meyer BU. Conduction deficits of callosal fibres in early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 633-638

Schwenkreis P, Liepert J, Witscher K, Fischer W, Weiller C, Malin J, Tegenthoff M. Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level. A study using transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2000; 135: 293-299

Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H. Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 3: III 48-52

Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, Rossini PM. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral stroke. *Brain* 2002; 125: 1896-1907

Siggelkow S, Kossev A, Moll C, Dauper J, Dengler R, Rollnik JD. Impaired sensorimotor integration in cervical dystonia: a study using transcranial magnetic stimulation and muscle vibration. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 232-239

Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, Wassermann EM. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999; 53: 2069-2072

Sohn YH, Jung HY, Kaelin-Lang A, Hallett M. Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Exp Brain Res* 2003; 148: 176-185

Stedman A, Davey NJ, Ellaway PH. Facilitation of human first dorsal interosseus muscle responses to transcranial magnetic stimulation during voluntary contraction of the contralateral homonymous muscle. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1033-1039

Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002; 543: 699-708

Stepniewska I, Preuss TM, Kaas JH. Architectonics, somatotopic organization, and ipsilateral cortical connections of the primary motor area (M1) of owl monkey. *J Comp Neurol* 1993; 330: 238-271

Tinazzi M, Zanette G. Modulation of ipsilateral motor cortex in man during unimanual finger movements of different complexities. *Neurosci Lett* 1998; 244: 121-124

Tokuno H, Nambu A. Organization of nonprimary motor cortical inputs on pyramidal and nonpyramidal tract neurons of primary motor cortex: An electrophysiological study in the macaque monkey. *Cereb Cortex* 2000; 10: 58-68

Ugawa Y, Genba-Shimizu K, Rothwell JC, Iwata M, Kanazawa I. Suppression of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in ataxia. *Ann Neurol* 1994; 36: 90-96

Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Sakai K, Kanazawa I. Facilitatory effect of tonic voluntary contraction on responses to motor cortex stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 97: 451-454

Urbano A, Babiloni C, Onorati P, Carducci F, Ambrosini A, Fattorini L, Babiloni F. Responses of human primary sensorimotor and supplementary motor areas to

internally triggered unilateral and simultaneous bilateral one-digit movements. A high-resolution EEG study. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 765-770

Wassermann EM, Pascual-Leone A, Hallett M. Cortical motor representation of the ipsilateral hand and arm. *Exp Brain Res* 1994; 100: 121-132

Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R. Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1998; 250: 141-144

Weiss AC, Weiller C, Liepert J. Pre-movement excitability is reduced ipsilateral to low force pinch grips. *J Neural Transm* 2003; 110: 201-208

Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseus muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 138-146

Werhahn KJ, Förderreuther S, Straube A. Effects of the serotonin_{1B/1D} receptor agonist zolmitriptan on motor cortical excitability in humans. *Neurology* 1998; 51: 896-898

Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; 517: 591-597

Yokota T, Yoshino A, Inaba A, Saito Y. Double cortical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 596-600

Zanette G, Tamburin S, Manganotti P, Refatti N, Forgiione A, Rizzuto N. Changes in motor cortex inhibition over time in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 1723-1728

Ziemann U, Lonnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 1995; 118: 1437-1446

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996a; 40: 367-378

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996b; 496.3: 873-881

Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997a; 154(9): 1277-1284

Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997b; 105: 430-437

Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 1998a; 51: 1320-1324

Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanism of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 1998b; 18: 7000-7007

Ziemann U, Hallett M. Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor task: further evidence for motor dominance. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 107-113

7.3. Publikation

- Gorsler A, Zittel S, Weiller C, Munchau A, Liepert J. Modulation of motor cortex excitability induced by pinch grip repetition. J Neural Transm 2004; 111: 1005-1016

7.4. Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Liepert, der diese Arbeit hervorragend betreute und mir jederzeit engagiert und hilfsbereit zur Seite stand. Ich bedanke mich außerdem für die Auswahl des interessanten Dissertationsthemas, sowie für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. C. Weiller für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchführen zu können.

Danken möchte ich auch Frau Dr. med. A. Gorsler für die angenehme und produktive Zusammenarbeit.

Ich danke Frau Dr. med. A. de Simone für die Bereitstellung des Computerprogrammes matlab und für ihre Unterstützung bei der Datenauswertung.

Mein Dank gilt allen Probanden, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung stellten und so die Durchführung dieser Arbeit ermöglichten.

7.5. Lebenslauf

Persönliche Angaben

- Familienstand: ledig
- Geburtsdatum: 07. März 1978
- Geburtsort: Bad Oldesloe
- Eltern: Wolfgang Zittel, Dipl.-Ing. für Drucktechnik
Elisabeth Zittel, geb. Busche, kaufmännische Angestellte

Schulbildung

- 1984 - 1997 Beendigung der Schulausbildung am Ratsgymnasium in Peine mit dem Abitur 1997

Studium der Humanmedizin

- 1998-2004 : Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- März 2000: Ärztliche Vorprüfung
- März 2001: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- September 2003: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Oktober 2003 bis Februar 2004: Praktisches Jahr, Innere Medizin, Allgemeines Krankenhaus Barmbek, Hamburg
- Februar bis Juni 2004: Praktisches Jahr, Chirurgie, Western Infirmary, Glasgow, Schottland
- Juni bis September 2004: Praktisches Jahr, Neurologie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
- voraussichtlich November/Dezember 2004: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

7.6. Erklärung

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 zur Promotion beworben habe.