

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität München
(Direktorin Prof. Dr. med. Marianne Dieterich)

Beeinflussung des motorischen Systems durch passive Fingerbewegungen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Eberl
aus Rosenheim
(2010)

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Kai Bötzel
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Karl-Heinz Brisch Prof. Dr. Thomas Witt
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	14.01.2010

Gliederung

1.	Einführung und Fragestellung	4
2.	Anatomische und physiologische Grundlagen	5
2.1.	Anatomie der Pyramidenbahn	5
2.2.	Funktionelle Anatomie des somatosensiblen Systems	7
2.2.1.	Periphere Rezeptoren	7
2.2.2.	Aufsteigende Rückenmarksbahnen	8
2.2.3.	Thalamokortikale Projektionen und somatosensibler Kortex	10
3.	Methodische Grundlagen	13
3.1.	Somatosensibel evozierte Potenziale (SEP)	13
3.1.1.	Physiologische und technische Grundlagen	13
3.1.2.	Potenzialverlauf der SEP nach Medianusstimulation	14
3.1.3.	Dipolanalysen	16
3.2.	Transkranielle magnetische Kortexstimulation (TMS)	17
3.2.1.	Physikalische Grundlagen	17
3.2.2.	Physiologische Grundlagen	20
3.2.3.	Motorisch evozierte Potenziale (MEP)	21
3.2.3.1.	Variabilität der Reizantworten	22
3.2.3.2.	Einflussfaktoren auf motorisch evozierte Potenziale	23
3.2.3.3.	Klinische Anwendung	25
4.	Stand bisheriger Forschung	27
4.1.	Rezeption und Verarbeitung propriozeptiver Informationen	27
4.1.1.	Periphere Rezeption von Bewegungen	27
4.1.2.	Anatomische Voraussetzungen der zerebralen Verarbeitung	28
4.1.3.	Untersuchungen mittels funktioneller Bildgebung	29
4.1.4.	Elektrophysiologische Untersuchungen	31
4.2.	Einfluss sensibler Afferenzen auf das motorische System	34
4.2.1.	Transkortikale Reflexe	34
4.2.2.	Einfluss sensibler Afferenzen auf die Exzitabilität motorischer Bahnen	35
4.2.2.1.	Sensomotorische Integration auf kortikaler Ebene	36
4.2.2.2.	Sensomotorische Integration auf subkortikaler Ebene	38

5.	Methodik	42
5.1.	Probanden	42
5.2.	Passive Fingerbewegung	42
5.3.	Transkranielle Magnetstimulation und Ableitung der MEP	43
5.4.	Bestimmung der Stimulationsintensität	45
5.5.	Versuchsdurchführung	47
5.6.	Datenauswertung	50
5.7.	Statistische Analyse	50
6.	Ergebnisse	51
6.1.	Bestimmung der Stimulationsintensität	51
6.1.1.	Zusammenhang zwischen Stimulationsintensität und Muskelantwort	51
6.1.2.	Schwellenintensitäten	52
6.1.3.	Ausgewählte Stimulationsintensitäten	52
6.1.4.	Variabilität der Reizantworten	53
6.2.	Beeinflussung der MEP durch passive Fingerbewegungen	54
6.2.1.	Allgemeine Darstellung	54
6.2.2.	Bahnung bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen	57
6.2.3.	Hemmung bei mittleren Inter-Stimulus-Intervallen	57
6.2.4.	Bahnung bei langen Inter-Stimulus-Intervallen	57
7.	Diskussion	58
7.1.	Kritische Beurteilung der Methodik	58
7.1.1.	Probanden	58
7.1.2.	Passive Fingerbewegung	58
7.1.3.	Transkranielle magnetische Kortexstimulation	58
7.1.4.	Bestimmung der Stimulationsintensität	59
7.1.5.	Variabilität der Reizantworten	59
7.2.	Einfluss passiver Bewegungen auf die Exzitabilität motorischer Bahnen	60
7.2.1.	Bahnung in früher Bewegungsphase	60
7.2.2.	Vorübergehende Hemmung in mittlerer Bewegungsphase	61
7.2.3.	Bahnung in später Bewegungsphase	63
7.2.4.	Zusammenfassung	64
8.	Anhang	66
8.1.	Literaturverzeichnis	66
8.2.	Bildquellen	72
8.3.	Lebenslauf	73
8.4.	Danksagung	74

1. Einführung und Fragestellung

Die außerordentliche Präzision, mit der die menschliche Hand Bewegungen auszuführen in der Lage ist, war eine der wichtigsten Voraussetzungen für die erfolgreiche evolutionäre Entwicklung des Menschen. Wenn uns auch die Komplexität motorischer Handlungen im Alltag nicht bewusst ist, so setzen diese doch eine Vielzahl genau aufeinander abgestimmter physiologischer Prozesse voraus.

Die sensomotorische Integration, also das Zusammenwirken afferenter Informationen aus dem somatosensiblen System mit Mustern efferenter motorischer Aktivität, spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Die Afferenzen, die in den Bewegungsplan mit eingebaut werden, können hierbei aus verschiedenen sensorischen Systemen stammen. Von besonderer Bedeutung für die Motorik der oberen Extremitäten sind hierbei jedoch kinästhetische Informationen (Edwards et al, 2002). Diese geben dem motorischen System Rückmeldung über die Position und Bewegung der jeweiligen Extremität und ermöglichen so eine Anpassung des Bewegungsplans an äußere Gegebenheiten und damit eine deutlich höhere Präzision der Bewegung.

In der Vergangenheit beschäftigten sich bereits viele Arbeitsgruppen mit der Frage, welche Mechanismen der sensomotorischen Integration zugrunde liegen und auf welchem Niveau des Nervensystems diese stattfinden. Hierbei kommen prinzipiell der Gehirnkortex und die spinale Ebene als Ort der Interaktion in Frage.

Elektrophysiologische Untersuchungen ergaben, dass sich nach passiver Bewegung einer Extremität –ähnlich wie nach elektrischer Reizung eines peripheren Nervs- über dem Gehirnkortex EEG-Potenziale ableiten lassen (sog. refferente Potenziale). Diese sind ähnlich wie die bereits länger im klinischen Alltag verwendeten somatosensibel evozierten Potenziale (SEP) konfiguriert, zeigen hierzu jedoch auch entscheidende Unterschiede. Mehrere Faktoren deuten darauf hin, dass ein Teil der Potenziale aus motorischen Kortexarealen stammt, was auf eine Verarbeitung kinästhetischer Afferenzen im Motorkortex hindeutet (Bötzel et al, 1997).

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluss die Bewegung einer Extremität auf die Erregbarkeit des motorischen Systems hat. Hierbei kam die Technik der transkraniellen magnetischen Kortexstimulation zum Einsatz. Durch Stimulation des Motorkortex zu unterschiedlichen Phasen einer passiven Fingerbewegung konnte dargestellt werden, in welchem zeitlichen Verlauf es zu einer Bahnung bzw. Hemmung der efferenten motorischen Aktivität kommt. Die Interpretation der entsprechenden Ergebnisse lieferte hierbei Hinweise auf Mechanismen und Orte der sensomotorischen Integration.

2. Anatomische und physiologische Grundlagen

2.1. Anatomie der Pyramidenbahn

Die Ausführung willkürlicher Bewegungen ist ein komplexer Vorgang, der das Zusammenspiel einer Vielzahl neuronaler Strukturen erfordert. Die Pyramidenbahn bildet hierbei die gemeinsame Endstrecke eines großen Teiles der motorischen Informationen, die vom ZNS zu den ausführenden Muskeln in der Peripherie gelangen.

Ihren Ursprung nimmt die Pyramidenbahn im primären motorischen Kortex (Area 4 nach Brodmann). Hier liegen in der inneren Pyramidenschicht (Lamina V) die Perikaryen der Betz-Riesenzellen, deren Axone eine direkte Verbindung zu den α -Motoneuronen herstellen und somit für die schnelle und präzise Übertragung von Bewegungsimpulsen in die Peripherie verantwortlich sind.

Der primäre Motorkortex ist somit die „letzte Station“ der motorischen Informationen innerhalb des Gehirns, von der aus die Impulse über das Rückenmark zu den peripheren Nerven und den Erfolgsorganen gelangen. Bevor der endgültige Bewegungsplan hier ankommt, durchlaufen die Impulse mehrere kortikale und subkortikale Zentren und werden dort moduliert und mit eingehenden Informationen integriert.

Der primäre Motorkortex liegt unmittelbar rostral des Sulcus centralis, also im Gyrus praecentralis und ist streng somatotopisch organisiert; was bedeutet, dass jede Körperregion, die von hier aus motorisch versorgt wird, in einem bestimmten Teil des Kortex repräsentiert wird (siehe Abb. 1).

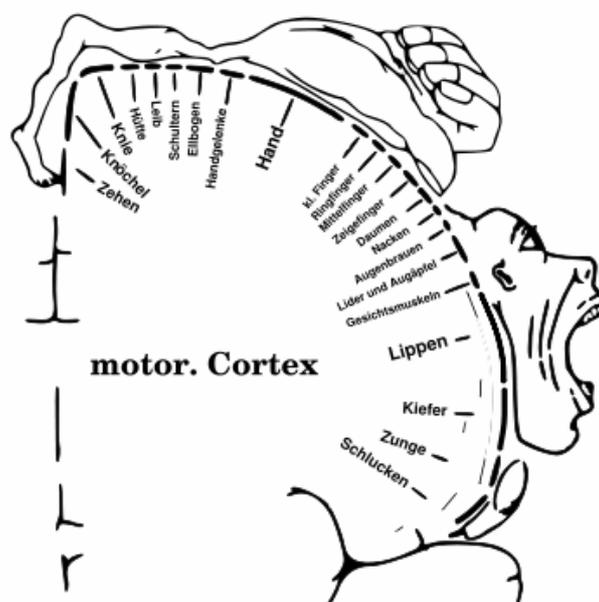


Abb. 1:
*Motorischer Homunculus,
die Repräsentationsgebiete der Körper-
regionen im primären Motorkortex*

Die Größe der Kortexoberfläche ist dabei jedoch nicht proportional zum versorgten Bereich: Die Felder für die Hand- und Gesichtsmuskulatur ist relativ zu denen für andere Körperregionen stark überdimensional, weil die dortige Muskulatur, die zu besonders präzisen Bewegungen fähig ist, von verhältnismäßig mehr Neuronen innerviert wird. Außerdem ist zu beachten, dass durch die Kreuzung der Nervenfasern zur Gegenseite die linke bzw. rechte Körperhälfte vom jeweils kontralateral gelegenen Motorkortex versorgt wird.

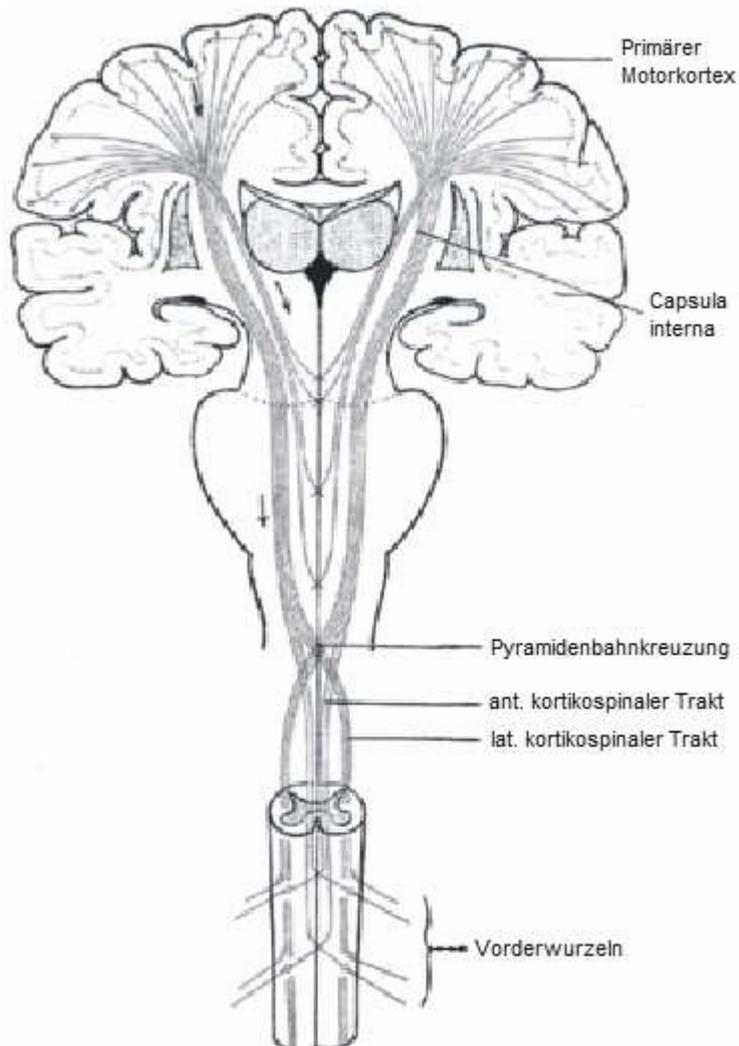


Abb. 2:
Verlauf der Pyramidenbahn

Die Axone der Betz-Riesenzellen machen ca. 3-4% der Pyramidenbahnfasern aus (Phillips u. Porter, 1977) und bilden zusammen mit anderen, dünneren Nervenfasern den kortikospinalen Trakt. Sie ziehen durch die Capsula interna und den Hirnstamm zur Medulla oblongata. Unterhalb der als Pyramiden bezeichneten Vorwölbungen kreuzen ca. 80% der Fasern zur Gegenseite und verlaufen als lateraler kortikospinaler Trakt im Seitenstrang des Rückenmarks nach peripher.

Die restlichen 20% bleiben zunächst ungekreuzt und bilden den vorderen kortikospinalen Trakt, der jedoch nur im zervikalen Mark nachweisbar ist. Diese Fasern kreuzen erst auf Segmentebene zur Gegenseite.

Im jeweiligen Segment treten die Axone in die graue Substanz des Rückenmarks ein. Ein Teil –vor allem die schnellen Fasern, die unmittelbar Impulse zur Bewegungssteuerung übermitteln- werden im Vorderhorn mit den α - und γ -Motoneuronen synaptisch verschaltet. Die Axone der Motoneurone ziehen schließlich in den peripheren Nerven direkt zur ausführenden Muskulatur und innervieren diese motorisch. Dabei versorgen die α -Motoneurone die extrafusale Arbeitsmuskulatur, während die γ -Motoneurone die intrafusale Muskulatur der Muskelspindeln innervieren, also eigentlich eher zum somatosensorischen System zählen.

Neben den Zuflüssen aus dem Gyrus praecentralis enthält die Pyramidenbahn auch Zuflüsse aus somatosensiblen Rindenfeldern, die Fasern zu den Hinterstrangkernen im Hirnstamm (Ncl. gracilis und Ncl. cuneatus) sowie zum Hinterhorn des Rückenmarks entsenden. Über diese Verbindungen nehmen sie Einfluss auf die Weiterleitung somatosensibler Reize von der Peripherie zum Thalamus und somit auch auf die Rückmeldung zum ZNS nach motorischen Aktivitäten.

2.2. Funktionelle Anatomie des somatosensiblen Systems

Auf den Körper wirkt ständig eine Vielzahl physikalischer Reize ein, deren Wahrnehmung und Verarbeitung Aufgabe des somatosensiblen Systems ist. Nur ein sehr geringer Anteil dieser Informationen gelangt dabei in das Bewusstsein, während der Großteil verarbeitet wird, ohne bestimmte Sinneseindrücke hervorzurufen (Zimmermann, 1980).

In diesem Kapitel sollen die allgemeinen anatomischen und physiologischen Grundlagen des somatosensiblen Systems -von den peripheren Rezeptoren bis hin zum sensiblen Kortex- zusammenfassend dargestellt werden.

2.2.1. Periphere Rezeptoren

Für die Wahrnehmung von unterschiedlichen Reizqualitäten (Modalitäten) stehen verschiedene spezialisierte Rezeptoren zur Verfügung. Während die Rezeptoren für Schmerzempfindung (Nozizeptoren) und Temperaturempfindung (Kalt- und Warmrezeptoren) weitgehend aus freien Nervenendigungen bestehen, besitzen die Wahrnehmungsorgane für mechanische Reize (Mechanorezeptoren) einen komplexeren Aufbau. Bei den Rezeptoren für Berührung, Druck und Vibration unterscheidet man zwischen langsam-adaptierenden (SA) und schnell-adaptierenden (RA) Sensoren. Die

schnell-adaptierenden sprechen dabei auf die geschwindigkeitsabhängige Reizänderung an (Meissner-Körperchen und Haarfollikelrezeptoren für Berührung, Vater-Pacini-Körperchen für Vibration). Bei den langsam-adaptierenden Sensoren wird zwischen SA I-Rezeptoren, deren Entladungsrate steigt, wenn der Reiz rascher zunimmt (Merkel-Zellen für Druck) und SA II-Rezeptoren unterschieden, die von der zeitlichen Veränderung der Reizstärke weitgehend unabhängig sind (Ruffini-Kolben) und nur proportional zur Intensität des Stimulus antworten. Nachdem die Rezeptorpotenziale der genannten Mechanorezeptoren in Aktionspotenziale transformiert wurden, werden die Informationen vorwiegend über markhaltige Fasern der Klasse II (A β) zentralwärts übermittelt (Handwerker, 2000).

Muskelspindeln haben die Aufgabe, die Dehnung des jeweiligen Muskels zu detektieren. Sie liegen parallel zu den extrafusalen Fasern der Arbeitsmuskulatur und sind aus mehreren Komponenten aufgebaut: Während die Kernkettenfasern proportional auf das Ausmaß der Muskeldehnung ansprechen, werden die Kernsackfasern umso stärker aktiviert, je schneller die Dehnung erfolgt (differenzielles Ansprechverhalten). Insgesamt hat das Sensorverhalten der Muskelspindeln also eine statische und eine dynamische Komponente (Handwerker, 2000).

Die Übermittlung der sensorischen Reize zum Rückenmark erfolgt über primäre (Klasse Ia) und sekundäre (Klasse II) Muskelspindelafferenzen. Außerdem werden die Muskelspindeln von γ -Motoneuronen innerviert, über die durch zentrale Mechanismen die intrafusale Muskulatur kontrahiert werden kann, was zu einer Dehnung der zentralen Anteile und damit zu einer Erhöhung der Sensibilität der Rezeptoren führt.

Golgi-Sehnenorgane sind für die Erfassung der Muskelspannung verantwortlich. Sie sind im Gegensatz zu den Muskelspindeln seriell zur Arbeitsmuskulatur angeordnet und liegen vorwiegend am Übergang vom Muskel zur Sehne. Die Sehnenorgane weisen eine sehr hohe Empfindlichkeit auf und sprechen schon auf die Aktivität einer einzigen motorischen Einheit an. Wie die Muskelspindeln haben auch sie ein proportional-differenzielles Sensorverhalten, wobei jedoch die proportionale Komponente im Vordergrund steht. Die sensible Innervation erfolgt über afferente Fasern der Klasse Ib.

Gelenkrezeptoren sind ähnlich aufgebaut wie die Golgi-Sehnenorgane. Sie liegen in den Gelenkkapseln und entladen proportional zur Gelenkstellung und der Geschwindigkeit von deren Änderung. Auch sie werden von Fasern der Klasse Ib sensibel innerviert.

2.2.2. Aufsteigende Rückenmarksbahnen

Die Informationen aus den genannten Rezeptoren gelangen über afferente Neuronen der peripheren Nerven, deren Perikaryen in den jeweiligen Spinalganglien liegen, zum Rückenmark. Nach dem Eintritt in das Hinterhorn erfolgt die Weiterleitung je nach Art der

Verschaltung: Ein Teil der Fasern zieht in den aufsteigenden Bahnen in Richtung Gehirn, während der andere Teil über synaptische Verbindungen mit den Hinterhornneuronen anderer Segmente oder mit den motorischen Vorderhornzellen in Kontakt tritt. (Handwerker, 2000)

Die aufsteigenden Rückenmarksbahnen lassen sich grob in drei Gruppen einteilen:

1. Die Fasern für die protopathische Sensibilität, also für die Wahrnehmung von Schmerz, Temperatur sowie grobe Druck- und Berührungsreize
2. Die Bahnen der epikritischen Sensibilität, die für die Wahrnehmung feiner Druck- und Berührungsreize sowie den Positionssinn (Propriozeption) zuständig sind
3. Bahnen zum Kleinhirn

1. Protopathische Sensibilität: Die Fasern für die Schmerz- und Temperaturwahrnehmung sowie für grobe Berührungsreize kreuzen noch auf Segmentebene in der Commissura alba zur Gegenseite und verlaufen dann im Vorderseitenstrangs des Rückenmarks zentralwärts. Nach Durchlaufen von Medulla oblongata und Hirnstamm erreichen sie somatotopisch geordnet den Thalamus, wo sie im Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) auf das dritte Neuron umgeschaltet werden. Von hier aus bestehen Projektionen zum Kortex.

2. Epikritische Sensibilität und Propriozeption: Die Bahnen für feine Druck- und Berührungsreize ziehen zunächst ungekreuzt im ipsilateralen Hinterstrang zentralwärts. Dabei bilden die Fasern aus den Sakral-, Lumbal und caudalen Thorakalsegmenten den medial gelegenen Fasciculus gracilis und die aus den cranialeren Segmenten den lateral gelegenen Fasciculus cuneatus. In den Hinterstrangkernen der Medulla oblongata (Nucleus gracilis bzw. Nucleus cuneatus) erfolgt die Umschaltung auf Neurone, deren Axone unmittelbar oberhalb der Pyramidenbahnkreuzung zur Gegenseite kreuzen und den Lemniscus medialis bilden (Bähr et al, 2003). Dieser endet wiederum somatotopisch gegliedert im VPL des Thalamus.

Neben dem Hinterstrang-Lemniscus medialis-System, das sicher die wichtigste Rolle bei der Übermittlung der epikritischen Sensibilität spielt, bestehen noch alternative Bahnen: So verläuft ein Teil der Fasern auch im Tractus spinothalamicus sowie im Tractus spino-cervicalis (Stöhr et al, 1996). Dieser entspringt vorwiegend im jeweiligen Nucleus proprius (Laminae IV-V) des Rückenmarks und zieht ipsilateral zum Nucleus cervicalis lateralis im Hinterhorn des cranialen Halsmarks, bevor er zur Gegenseite kreuzt und zusammen mit dem Lemniscus medialis zum thalamischen VPL verläuft (Heimer, 1995).

Während die propriozeptiven Informationen aus der oberen Körperhälfte im Fasciculus cuneatus weitergeleitet werden, verlaufen die Fasern für die untere Hälfte im Tractus

dorsolateralis (LISSAUER-Bündel), bevor sie nach Umschaltung im Gebiet der Hinterstrangkern in den Lemniscus medialis eingehen (Heimer, 1995).

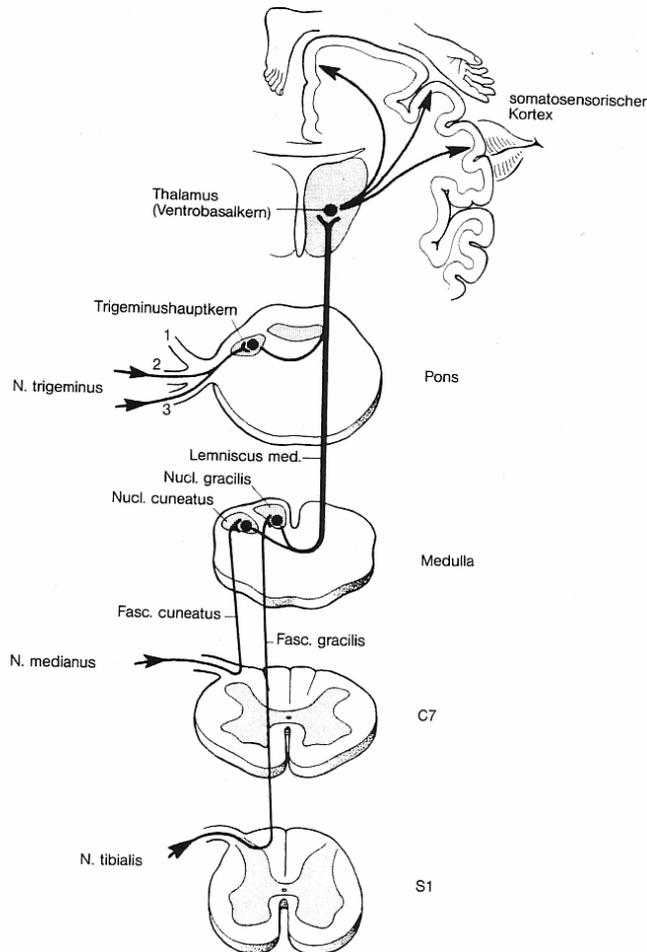


Abb. 3:
Der Verlauf der somatosensiblen Bahn

3. *Bahnen zum Kleinhirn:* Die Verbindungen zum Cerebellum bestehen aus dem Tractus spinocerebellaris posterior, der im Ncl. dorsalis (STILLING-CLARK) entspringt und auf der ipsilateralen Seite zum Kleinhirn zieht und dem Tractus spinocerebellaris anterior aus dem Nucleus proprius, der sowohl ipsilateral als auch gekreuzt auf der kontralateralen Seite zentralwärts verläuft. Diese beiden Bahnen leiten vorwiegend propriozeptive Impulse aus der unteren Körperhälfte zum Kleinhirn, während die Informationen aus der oberen Hälfte über den Nucleus cuneatus und cuneocerebelläre Projektionen dorthin gelangen (Trepel, 1995).

2.2.3. Thalamokortikale Projektionen und somatosensibler Kortex

Wie bereits beschrieben, enden die Fasern des Lemniscus medialis im VPL des Thalamus, wo die Umschaltung auf das nächste Neuron erfolgt. Vom Thalamus aus verlaufen die Projektionen wiederum somatotopisch zum primären somatosensiblen Kortex (S I) im

Gyrus postcentralis sowie –in geringerem Umfang- auch direkt zum sekundären somatosensiblen Kortex (S II).

Einteilung des somatosensiblen Kortex: Innerhalb des somatosensiblen Kortex gibt es mindestens sechs systematische Repräsentationen des Körpers – vier im primären somatosensiblen Kortex (S I), in dem die kontralateralen Körperregionen streng somatotopisch repräsentiert sind und der den größten Teil der Informationen aus dem Thalamus empfängt, eine im weitaus kleineren sekundären somatosensiblen Kortex (S II), der Informationen aus beiden Körperhälften erhält und eine im medialen parietalen Kortex (Regan, 1989).

Der primäre somatosensible Kortex liegt unmittelbar hinter dem Sulcus centralis im Gyrus postcentralis. Woolsey et al (1937) stellten für S I folgende Eigenschaften fest: Die postzentrale Region, die durch taktile Reize angeregt wird, beinhaltet die Areae 1, 2 und 3 nach Brodman, die fast ausschließlich Afferenzen aus der kontralateralen Körperhälfte erhalten. Analog zum primären motorischen Kortex ist auch S I somatotopisch geordnet und auch hier sind Gesicht und Hände überdimensional repräsentiert, da diese Bereiche eine dichtere Innervation mit kleineren rezeptiven Feldern aufweisen. Nach Mountcastle (1997) lassen sich innerhalb von S I je nach Afferenzzustrom vier Felder unterscheiden: Demnach werden die Area 3b, zu der die stärksten thalamischen Projektionen führen, und die Area 1 vorwiegend von kutanen Rezeptoren aktiviert, während die Area 2 vor allem von tiefliegenden Mechanorezeptoren und die Area 3a von primären Muskelspindelafferenzen erregt werden (Heath et al, 1976)

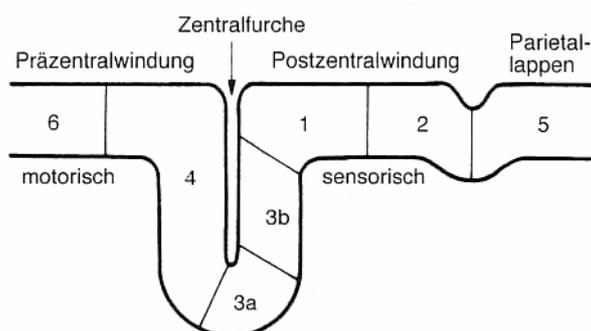


Abb. 4:
Gliederung des somatosensorischen Kortex

Auch im sekundären somatosensorischen Kortex (S II) ist der gesamte Körper systematisch repräsentiert, die Areale für Finger und Gesicht nehmen hier jedoch fast die gesamte Fläche ein (Regan, 1989).

Neben S I und S II sprechen auch ein Teil der Area 7 sowie die Area 5 auf somatische Reize an (supplementär-sensorische Area = SSA). Die somatotopische Repräsentation entspricht hierbei in etwa der des supplementären Motorkortex (SMA). Die rezeptiven

Felder sind hier sehr groß und erhalten Zuflüsse von tiefen und kutanen Regionen (Regan, 1989).

Intrakortikale Verbindungen: Zwischen den verschiedenen somatosensiblen Feldern sowie zu anderen Teilen des Kortex, wie zu den motorischen Arealen, bestehen zahlreiche Verbindungen: Mountcastle (1988) leitet aus der Kenntnis der kortikokortikalen Kontakte folgende Grundsätze ab: 1. Area 3b projiziert in die angrenzenden Areae 1 und 2 und erhält schwache Projektionen zurück, weshalb die Area 3b als „nach vorwärts gerichtetes Element“ angesehen wird. 2. Zunehmend posteriore Areae aus dem Parietallappen sind mit zunehmend frontalen Areae im Frontallappen verbunden. 3. Die SSA erhält Projektionen aus dem primären somatosensiblen Kortex und ist reziprok mit der supplementär-motorischen Area (SMA) verbunden. 4. S I und S II sind reziprok und mit den homologen kontralateralen Areae verbunden, wobei S I auch zur kontralateralen S II projiziert. Von S I aus bestehen auch reziproke Verschaltungen mit dem primären motorischen Kortex (Area 4) (Pandya et al, 1969), die der Kontrolle von Bewegungen dienen (Stöhr et al, 1996). Außerdem bestehen neuronale Schleifen zwischen dem Kortex, thalamischen Schaltkernen und anderen subkortikalen Kernen, die an frühen Phasen der Informationsverarbeitung teilnehmen sowie Verbindungen vom Kortex zum Rückenmark, über die die aufsteigenden Informationen modifiziert werden können (Regan, 1989)

Organisation des somatosensiblen Kortex auf zellulärer Ebene: Nach Mountcastle (1988) bestehen große Teile des Gehirns einschließlich des Neokortex aus sich wiederholenden Neuronenkreisen (Modulen), die ähnlich aufgebaut sind, sich jedoch in ihren inneren Verschaltungen und Verarbeitungsweisen voneinander unterscheiden. Der hauptsächliche Fluss der neuronalen Aktivität findet hiernach translaminär innerhalb dieser Säulen statt, während die tangentielle Ausbreitung stark limitiert ist. Die Eigenschaften, die eine solche Säule definieren, sind je nach Lokalisation innerhalb des Gehirns unterschiedlich. Im somatosensiblen Kortex sind die Herkunft und Modalität der Afferenzen die ausschlaggebenden Kriterien. So werden die Eingänge aus den verschiedenen Rezeptoren in den primären Anteilen des somatosensiblen Kortex zunächst getrennt und parallel zueinander in den einzelnen Modulen verarbeitet. Die afferenten Impulse werden im somatosensiblen System, vor allem auf kortikaler Ebene, zeitlich und örtlich verstärkt oder durch überlagerte inhibitorische Felder gehemmt, so dass einerseits schon einzelne Impulse in einer einzelnen afferenten Faser eine Wahrnehmung verursachen können und andererseits eine Kontrastierung und Diskrimination der Stimuli möglich wird.

3. Methodische Grundlagen

3.1. Somatosensibel evozierte Potenziale (SEP)

3.1.1. Physiologische und technische Grundlagen

Evozierte Potentiale sind volumengeleitete, extrazellulär abgeleitete, elektrische Signale, die nach elektrischer oder adäquater Reizung erregbaren Gewebes auftreten (Eysel 1997).

Zur Auslösung somatosensibel evozierter Potentiale wird eine periphere Struktur, in der Regel ein gemischter Nerv, durch einen elektrischen Impuls gereizt. Durch Öffnung von Membrankanälen kommt es zum Einstrom positiv geladener Ionen in die Nervenzelle, wodurch bei überschwelliger Reizung ein Aktionspotential generiert wird. Dieses pflanzt sich über das Axon der erregten Nervenzelle fort. An synaptischen Kontakten mit anderen Neuronen wird durch die Ausschüttung einer chemischen Überträgersubstanz der Impuls auf die nächste Nervenzelle übertragen. Je nach Typ der Synapse kommt es hierbei zu einem erregenden postsynaptischen Potenzial (EPSP), das in Summation mit EPSPs aus anderen Synapsen zu einer Depolarisierung der postsynaptischen Membran und dadurch zur Fortleitung der Erregung führen kann, oder zu einem inhibierenden postsynaptischen Potenzial (IPSP), das die Fortleitung hemmt.

Diese Signalverarbeitung an den Synapsen hat erheblichen Einfluss auf die evozierten Potenziale. Durch den Einwärtsstrom positiv geladener Ionen in die Nervenzelle entsteht ein elektrischer Dipol zwischen dem positiv geladenen Inneren und dem negativ geladenen Äußeren der Zelle. Da die kortikalen Pyramidenzellen parallel angeordnet sind, entsteht bei annähernd synchroner Aktivierung mehrerer Neurone ein Dipol, dessen elektrisches Feld an der benachbarten Schädeloberfläche abgegriffen werden kann. Dies wird als Nahfeldaufzeichnung bezeichnet. Andererseits wird das elektrische Feld weiter entfernt liegender Dipole durch Volumleitung fortgeleitet und kann als sog. Fernfeldaktivität registriert werden (Stöhr et al, 1996). Aufgrund der komplexen Struktur des ZNS ist eine kontinuierliche Aufzeichnung der eintreffenden Impulse nicht möglich. Vielmehr spiegeln die abgeleiteten Potenziale die Aktivierung der nacheinander durchlaufenen neuronalen Strukturen wider, auf die später näher eingegangen wird.

Im unbearbeiteten EEG sind diese mit den äußeren Reizen korrelierten Potentialschwankungen praktisch nicht sichtbar, da sie durch das „Rauschen“, also die Vielzahl der durch die Grundaktivität des Gehirns ausgelösten Potenziale, überdeckt werden. Um die Signale aus dem Rauschen herauszulösen bedarf es der Technik des sog. „Averaging“: Der auslösende Reiz wird wiederholt dargeboten und zusammen mit dem EEG gespeichert. Werden nun die Daten der einzelnen Reizdurchgänge gemittelt, heben

sich die Potenziale, die nicht durch den Reiz hervorgerufen werden, gegenseitig auf. Die reizkorrelierten Potenziale, also die SEP, treten dadurch zum Vorschein.

3.1.2. Potenzialverlauf der SEP nach Medianusstimulation

Die einzelnen Komponenten der abgeleiteten Potenzialverläufe spiegeln die Aktivierung der nacheinander durchlaufenen Strukturen des somatosensiblen Systems wider. Die ersten ableitbaren Potenziale kommen somit durch Erregung spinaler und subkortikaler Zentren wie Hinterstrang, Hinterstrangkern und Thalamus zustande (Stöhr et al, 1996). Sie lassen sich am besten durch Ableitung vom Nacken gegen eine frontomediane Referenz oder durch Ableitung vom Scheitel gegen eine extrakranielle Referenz aufzeichnen.

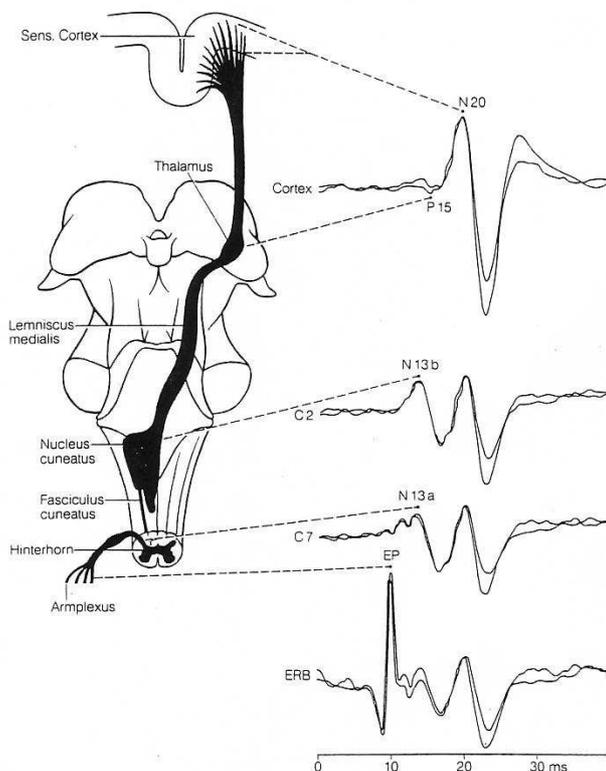


Abb. 5:
Generatoren der frühen SEP-Potenziale

Durch das Eintreffen der Erregungsströme im Kortex entsteht eine Sequenz von Potentialen, die als kortikaler Primärkomplex zusammengefasst werden.

Die erste Komponente des Primärkomplexes bildet ein negatives Potential, das nach einer Latenz von ca. 20ms auftritt und am klarsten von der kontralateralen Postzentralregion gegen eine frontomediane Referenz abgeleitet werden kann. Entsprechend seiner Polarität und Latenz wird dieses Potential als N20 bezeichnet. Es herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass N20 die primäre kortikale Reizantwort auf

den thalamokortikalen Erregungseinstrom darstellt und im kontralateralen somatosensiblen Kortex generiert wird (Stöhr et al, 1996).

Umstritten ist jedoch, ob es sich bei der mit etwa gleicher Latenz über der präzentralen Region auftretenden Positivität P20 um das Spiegelbild von N20 handelt oder ob dieses Potenzial auf eine direkte Aktivierung des Motorkortex durch thalamokortikale Projektionen zurückzuführen ist.

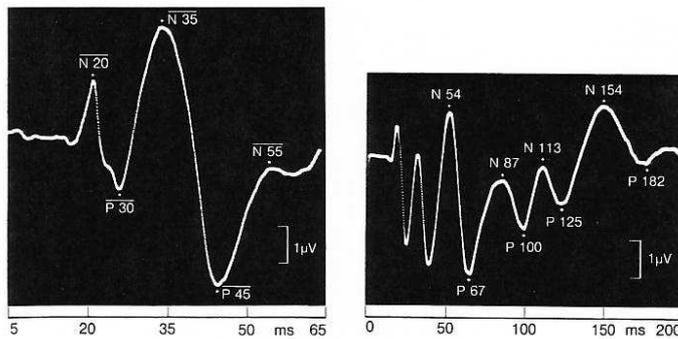


Abb. 6:
Frühe und späte kortikale Komponenten der Medianus-SEP

Allison et al (1980) beschreiben zwei verschiedene Generatoren innerhalb des primären somatosensiblen Kortex, die für unterschiedliche Komponenten des kortikalen Primärkomplexes verantwortlich sind. Der erste liegt in Area 3 nach Brodman und wird über dicke und somit schnell leitende Axone aus dem VPL des Thalamus versorgt. Er ist für die Komponente N20/P20 verantwortlich. Der zweite Generator entspricht Area 1, wo die Komponente P25/N35 entsteht. Area 1 erhält weniger und schwächere Afferenzen vom Thalamus, was sowohl die längere Latenz als auch die geringere Ausdehnung der Potentiale erklärt, die auf einen eng umschriebenen Bezirk an der Oberfläche des Gyrus postcentralis beschränkt bleiben.

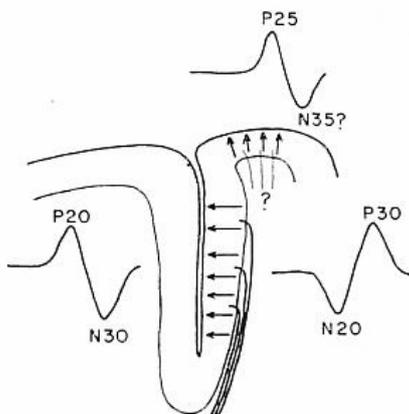


Abb. 7:
Hypothetische Darstellung des Ursprungs der frühen kortikalen SEP-Komponenten

Bötzel et al (1995) stellten fest, dass das frontale Potenzial N30 immer von einem parietalen Potential P30 begleitet ist und dass die Amplituden dieses Potenzialpaares weitgehend mit denen von N20/P20 korrelieren. Diese Übereinstimmung warf die Frage

auf, ob N20/P20 und P30/N30 den gleichen Ursprung haben. Man kam zu dem Schluss, dass beide Potenzialpaare aus dem Bereich des Sulcus centralis stammen, da jedoch die späteren Potenziale etwas medial lokalisiert waren, erschien doch das Vorliegen zweier unterschiedlicher Quellen wahrscheinlicher. Für P30/N30 kamen hierbei der primär motorische sowie der primär somatosensible Kortex in Betracht.

Die nach dem Primärkomplex auftretenden Potenzialschwankungen sind hinsichtlich ihres Entstehungsortes bislang weniger genau untersucht. Allison et al (1992) geben folgende Ursprungslokalisationen an: Die kontralaterale Area 1 für P45, N60 und P100, die kontralaterale Area 3b für N70-P70, die sekundäre sensible Rinde für N120-P120 und den Frontallappen für N140 und P190. Stöhr et al (1983) sehen jedoch einen Einfluss der parietalen sensiblen Assoziationsfelder (Areae 5 und 7) bereits für Wellen ab N35.

Späte SEP-Komponenten (also solche mit einer Latenz von mehr als 70ms) treten relativ inkonstant auf und sind großen interindividuellen Schwankungen unterworfen. Sie werden auch stark durch die Vigilanz und psychische Faktoren beeinflusst (Stöhr et al, 1996)

3.1.3. Dipolanalysen

Die Kortexregion, über der ein Potenzial seine maximale Amplitude erreicht, kann nicht automatisch als dessen Ursprungsort angenommen werden. Diese Hypothese ist nur dann richtig, wenn der Dipol, der dieses Potenzial hervorruft, senkrecht zur Skalpoberfläche ausgerichtet ist. Zur Lokalisation der Ursprungsregion von SEPs kann die Dipolanalyse einen wertvollen Beitrag leisten.

Die im Elektroenzephalogramm und damit auch bei den SEP abgeleiteten Potenziale entsprechen elektrischen Feldern, die von im Gehirn gelegenen Dipolen ausgehen. Ein Dipol besteht dabei aus zwei elektrischen Ladungen entgegengesetzter Polarität, zwischen denen zum Ausgleich der Ladungen ein Strom fließt. Dieser Strom ist für die elektrischen Felder und damit für die abgeleiteten Potenziale verantwortlich. Sind die Ausrichtung und Stärke eines Dipols oder mehrerer Dipole bekannt, kann das sich daraus ergebende Oberflächenpotential berechnet werden.

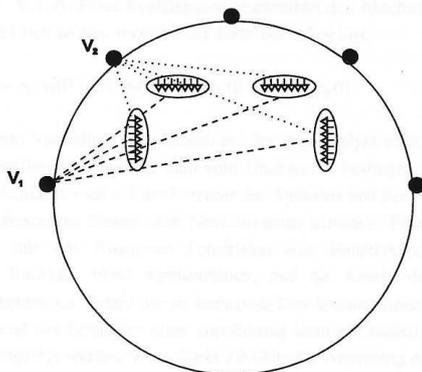


Abb. 8:
Vier verschiedene intrakranielle Dipole werden von den Elektroden V1 und V2 erfasst, wo sich ihre jeweiligen Potenziale summieren.

Umgekehrt kann jedoch aus einem gegebenen Oberflächenpotenzial nicht zwangsläufig auf die Verteilung der zugrunde liegenden Dipole geschlossen werden, da unbekannt ist, wie viele sich überlagernde Dipole an der Entstehung des Potenzials beteiligt sind. Dieses Problem kann teilweise durch den Einsatz von Computerprogrammen zur Dipolanalyse gelöst werden. Diese Programme gehen von einer vom Benutzer angenommenen Anzahl von Dipolen aus und berechnen deren Stärke und Ausrichtung so, dass die daraus berechnete Potenzialverteilung möglichst genau den in Realität gemessenen Verhältnissen entspricht. Da diese Analysen teilweise auf subjektiven Einschätzungen aufbauen (zugrundeliegende Zahl der Dipole) und es sich lediglich um ein annäherndes Verfahren handelt, haben die Ergebnisse keine beweisende Aussagekraft und müssen stets kritisch hinterfragt werden. Sie können jedoch einen Anhalt zur Lokalisation der Potenzialquellen und damit für den Ablauf von physiologischen Vorgängen im Kortex liefern.

3.2. Transkranielle magnetische Kortexstimulation (TMS)

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt eine relativ neue Methode der neurologischen Diagnostik dar, die es erlaubt, den motorischen Kortex des Menschen nicht-invasiv durch die Schädeldecke hindurch zu reizen.

Merton und Morton gelang 1980 erstmals, den Motorkortex eines Menschen transkraniell zu stimulieren (Merton et al, 1980). Die von ihnen angewandte Technik der anodisch-elektrischen Stimulation, bei der mittels einer Kondensatorspannung von über 1000V ein kurzer Stromstoß durch die Schädeldecke hindurch auf den Kortex appliziert wurde, konnte sich jedoch vor allem aufgrund ihrer Schmerzhaftigkeit nicht durchsetzen (Hess et al, 1996).

Die 1985 von Barker (Barker et al, 1985) entwickelte Methode der Kortexstimulation mittels eines Magnetfeldimpulses hingegen ist für den Patienten bzw. Probanden weit weniger unangenehm und ermöglichte dadurch, dass sich die transkranielle Kortexstimulation in der neurophysiologischen Diagnostik etablieren konnte.

Im folgenden Kapitel sollen physikalische und physiologische Grundlagen der TMS, ihre Anwendung sowie die nach Kortexstimulation an peripheren Muskeln ableitbaren motorisch evozierten Potenziale näher erläutert werden.

3.2.1. Physikalische Grundlagen

Anders als bei der anodisch-elektrischen Kortexstimulation kommt die reizende Wirkung bei der transkraniellen Magnetstimulation nicht durch eine direkte Übertragung des Stromstoßes durch die Schädeldecke zustande, sondern durch einen elektromagnetisch

induzierten Strom im Gewebe (Hess, 1996). Das hierzu notwendige Magnetfeld wird von einer flach auf die Schädeloberfläche aufgelegten Reizspule generiert, die durch eine Kondensatorentladung von einem starken Strom (bis zu 10000 A) durchflossen wird (Kammer et al, 2003).

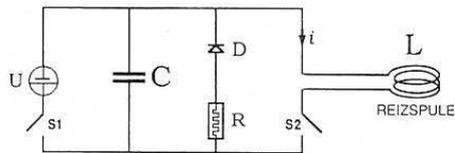


Abb. 9:
Schematischer Schaltkreis eines Magnetstimulators

Der so entstehende Magnetfeldpuls generiert im Hirngewebe, das quasi einen Leiter im Magnetfeld darstellt, gemäß dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion, einen sekundären Stromkreis, dessen Richtung entgegengesetzt zum Stromfluss in der Reizspule ausgerichtet ist (Hess et al, 1988).

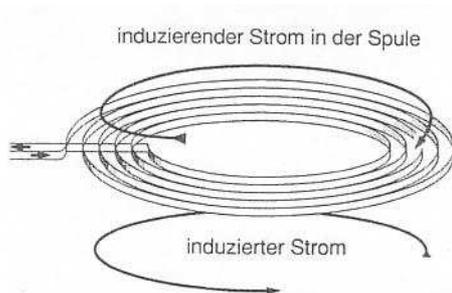


Abb. 10:
Prinzip der elektromagnetischen Induktion durch die Reizspule

Die Größe des induzierten Stroms ist dabei weniger von der maximalen Stärke des Magnetfeldes abhängig, als von dessen Änderungsgeschwindigkeit. Optimal ist also ein Magnetfeldpuls, dessen Stärke rasch ansteigt und dann relativ langsam wieder abnimmt, um keinen relevanten entgegengesetzten Strom zu erzeugen (Hess, 1996).

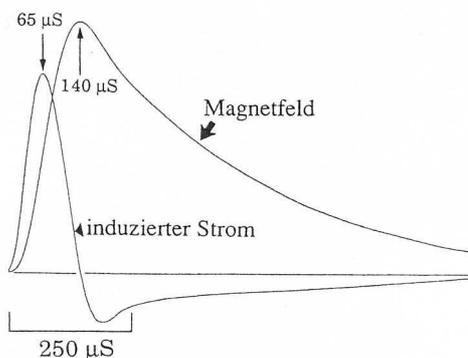


Abb. 11:
Zeitlicher Verlauf des Magnetfelds und des induzierten Stroms

Ein großer Vorteil der TMS gegenüber der anodisch-elektrischen Stimulation besteht darin, dass der Widerstand der Schädeldecke eine stark untergeordnete Rolle spielt und den stimulierenden Impuls kaum abschwächt (Roth et al, 1991). In der Haut und im umgebenden Muskel kommen bei der Reizung so nur minimale Stromflüsse zustande, was die weitgehende Schmerzlosigkeit der magnetischen Stimulation erklärt (Hess, 1996). Allerdings nimmt die Stärke des Magnetfeldes mit zunehmendem Abstand zur Reizspule -vor allem im spulennahen Bereich- sehr schnell ab, weshalb tiefer unter der Schädeldecke gelegene Kortexareale nur bei Applikation sehr hoher Reizintensitäten erreicht werden.

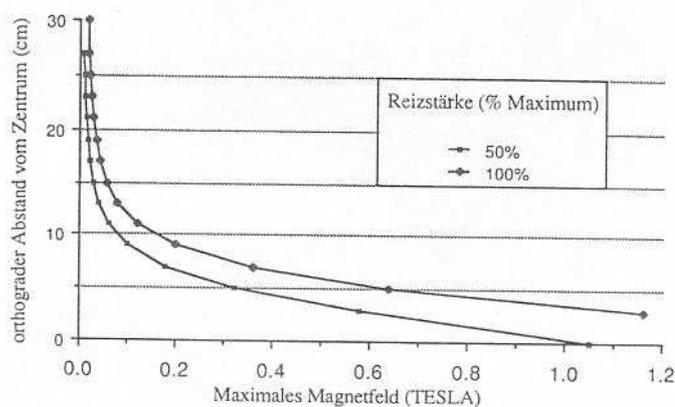


Abb. 12:
Abnahme des Magnetfeldes mit zunehmendem Abstand von der Reizspule

Die Geometrie des Magnetfeldes und damit des induzierten elektrischen Feldes ist maßgeblich von der Form der verwendeten Reizspule abhängig. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen zwei gebräuchlichen Formen, der einfachen Rundspule und der schmetterlingsförmigen Doppelspule. Das Maximum der induzierten elektrischen Feldstärke liegt bei einer Rundspule nicht in der Mitte der Spule, sondern entlang eines Kreises parallel zu den Spulenwindungen mit einem Intensitätsabfall zur Spulenmitte und nach außen hin. Dadurch ergibt sich ein trogförmiger Feldstärkenverlauf (Kammer et al, 2003). Eine Doppelspule besteht aus zwei nebeneinander gelegenen Rundspulen, die gegenläufig von Strom durchflossen werden. Dadurch summieren sich die Feldanteile zwischen den beiden Einzelspulen und ergeben eine Art Zapfen, in dem die elektrische Feldstärke ein Maximum erreicht.

So ergibt sich eine deutlich fokalerer Wirkung bei Stimulation mit einer Doppelspule; es können also einzelne Kortexareale präziser und isolierter angesteuert werden. Hinsichtlich der Tiefenwirkung kann man vereinfacht sagen, dass der Reiz größerer Spulen tiefer in das Gewebe eindringt als der kleinerer Spulen (Hess, 1996).

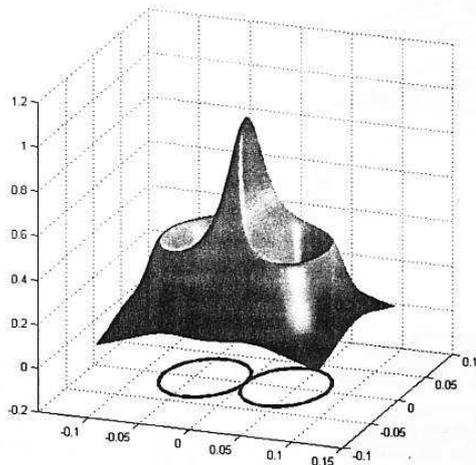


Abb. 13:
Verteilung der elektrischen Feldstärke bei einer fokalen Doppelspule

3.2.2. Physiologische Grundlagen

Durch den elektromagnetisch induzierten Strom im Gewebe werden die Neurone des motorischen Kortex im Bereich des Gyrus praecentralis stimuliert (Meyer, 1992).

Entsprechend den neuroanatomischen Gegebenheiten treten die stärksten elektromyographisch abgeleiteten Reizantworten in kontralateralen Handmuskeln auf, wenn das Zentrum der fokalen Magnetreizspule rostral des Punktes platziert ist, and dem die größten Amplituden der N20-Komponente der Medianus-SSEP auftreten (Rothwell et al, 1987).

Das Ruhepotenzial des Axons einer Nervenzelle beträgt zwischen -50 und -70 mV. Das elektrische Feld eines TMS-Pulses muss das Axon auf etwa -30 bis -40 mV depolarisieren, um ein Aktionspotenzial auszulösen (Kammer et al, 2003). Maßgeblich für die Erregung von Axonen sind sowohl die Größe, als auch die Richtung des einwirkenden elektrischen Feldes, wobei Feldkomponenten, die in Richtung des Axons verlaufen, am effektivsten wirken und senkrecht zum Axon wirkende Komponenten vernachlässigt werden können (Kammer et al, 2003). Untersuchungen von Meyer et al (1991) haben ergeben, dass niedrigere Stimulationsintensitäten benötigt werden, wenn die Spulenströme über dem Vertex von vorne nach hinten und damit die induzierten Ströme von hinten nach vorne verlaufen. Bei höheren Intensitäten kann jedoch auch mit entgegengesetzt verlaufenden Spulenströmen eine Antwort ausgelöst werden. Erklärt wird dies damit, dass verschiedene Interneurone mit Konvergenz auf die gleichen Kortexzellen aktiviert werden.

Die nach magnetischer Kortexreizung messbaren, sehr kurzen zentralen Überleitungszeiten zu den spinalen Motoneuronen lassen den Schluss zu, dass durch die Stimulation vor allem die schnell leitenden, großkalibrigen Fasern des Tractus corticospinalis, also die Betz-Riesenpyramidenzellen aktiviert werden (Hess 1996).

Allerdings dauern die Latenzzeiten nach TMS mit niedrigen Reizstärken 1-2ms länger als nach anodisch-elektrischer Reizung. Dies liegt daran, dass bei anodisch-elektrischer Stimulation der Strom senkrecht zur Kalotte fließt und damit die vertikal ausgerichteten Pyramidenzellen direkt aktivieren kann (Meyer et al, 1992), während die Ströme nach TMS parallel zur Reizspule und damit zur Kalotte verlaufen und so vorwiegend zunächst horizontal ausgerichtete Interneurone reizen, die wiederum transsynaptisch die Pyramidenzellen aktivieren (Day et al, 1987). Diese indirekte Stimulation des 1. Motoneurons über vorgeschaltete Interneurone erklärt die Tatsache, dass die Reizantwort nach TMS in stärkerem Maße vom Erregungszustand des motorischen Kortex abhängig (Day et al, 1989) ist und auch psychische Faktoren eine Rolle spielen können (Hess, 1996).

Ein einzelner Kortexreiz löst nicht nur eine einzelne Erregung, sondern eine ganze Salve von sich in kurzen Abständen folgenden deszendierenden Impulsen aus (Berardelli et al, 1991). Dies führt zu einer zeitlichen Summation von erregenden Einflüssen an den α -Motoneuronen, die einen relativen hohen Summationsbedarf an EPSPs haben, um zur Entladung gebracht zu werden (Hess, 1996).

Diese Entladung des α -Motoneurons führt zu einer einfachen Muskelzuckung. Es kommt zu keiner Wahrnehmung einer Bewegungsinitiation wie bei einer willkürlichen Bewegung, die Bewegung selbst wird jedoch als solche empfunden (Meyer, 1992). Dieser Sinneseindruck kommt durch die Rückmeldung aus peripheren Afferenzen zustande. Da jedoch auch nach ischämischer Blockierung motorischer und sensorischer Bahnen eine Bewegung wahrgenommen werden kann, müssen auch kortikale Mechanismen eine Rolle spielen. Vermutet wird eine Erregung kortikofugaler Bahnen mit rekurrenten Afferenzen zum Motorkortex (Amassian et al, 1988).

3.2.3. Motorisch evozierte Potentiale (MEP)

Die durch TMS induzierte Aktivierung peripherer Muskeln kann elektromyographisch abgeleitet werden. Die einzelnen Parameter der so entstandenen EMG-Potentiale lassen dabei Rückschlüsse auf die Funktion der beteiligten neuronalen Strukturen zu. Die Latenz, mit der das Potential auftritt, zeigt die kortikomuskuläre Leitungszeit an, die Amplitude gibt Aufschluss über die Stärke der aus der Stimulation resultierenden Muskelreaktion. Abb. 14 zeigt die typische Konfiguration eines durch transkranielle Magnetstimulation hervorgerufenen Muskelantwortpotentials.

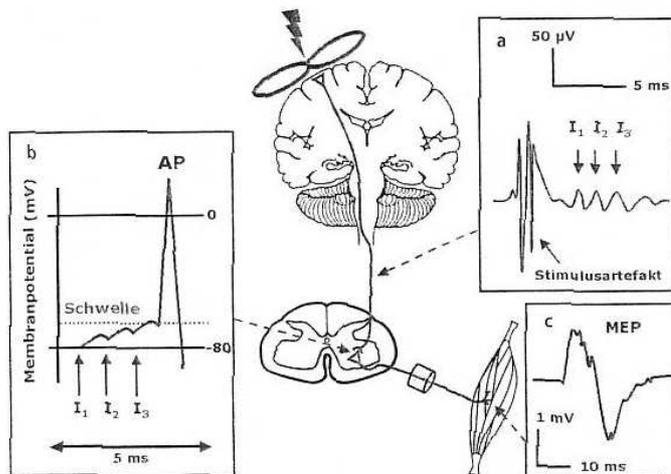


Abb. 14:
Konfiguration der motorisch evozierten Potenziale

Nachfolgend sollen einige Charakteristika der durch Kortextstimulation motorisch evozierten Muskelsummenpotenziale dargestellt werden.

3.2.3.1. Variabilität der Reizantworten

Schon minimale Veränderungen in der räumlichen Beziehung zwischen Reizspule und Schädel können deutliche Veränderungen der EMG-Antworten bewirken. Doch auch unter konstanten Reiz- und Ableitebedingungen variieren die Konfiguration, Amplitude und Latenz der Reizantworten bei einzelnen Versuchen (Hess, 1996). Diese Variabilität nimmt mit steigender Reizstärke ab und wird auch bei begleitender willkürlicher Innervation des betreffenden Muskels geringer (Kiers et al, 1993).

Die Ursache für diese spontan auftretenden Schwankungen ist weitgehend unbekannt. Auch eine Reihe von Versuchen lieferte diesbezüglich kaum Erklärungen. So verblieb eine Variabilität der Reizantworten auch bei Untersuchungen an voll narkotisierten Patienten (Lee et al, 1995), bei denen man einen geringeren Einfluss durch transsynaptische Reize auf kortikospinale Neurone annehmen darf (Ellaway et al, 1998). Andererseits zeigte auch eine gesteigerte allgemeine Aufmerksamkeit –z.B. durch während der Kortextreizung durchgeführte Rechenaufgaben- keinen Einfluss auf das Ausmaß der Schwankungen (Kiers et al, 1993). Ellaway et al. (1998) gingen in einer Folge von Untersuchungen unterschiedlichen Hypothesen nach. Mittels Anwendung EKG-synchronisierter TMS-Reize konnten minimale Verschiebungen des Kortex im Schädel durch Pulsation intrakranieller Blutgefäße als Ursache für die Schwankungen weitgehend ausgeschlossen werden. Auch die Ausrichtung der Reizspule und damit die Richtung des induzierenden Stromflusses hatten keinen maßgeblichen Einfluss auf die Variabilität der Reizantworten. In derselben Arbeit wurde die Korrelation der Schwankungen in verschiedenen Muskeln untersucht. Man kam zu dem Ergebnis, dass zwischen den Amplituden der Reizantworten verschiedener Muskeln auf einen TMS-Puls hin ein positiv

linearer Zusammenhang besteht, dass also die untersuchten Muskeln auf einen Reiz hin übereinstimmend entweder kleinere oder größere EMG-Amplituden zeigten. Dies gilt sowohl für Muskeln einer Körperhälfte als auch für homonyme und heteronyme Muskeln auf der jeweils anderen Hälfte, was mittels synchroner Stimulation beider Hemisphären mit zwei Stimulatoren festgestellt wurde. Andererseits konnten Day et al (1991) keine Korrelation zwischen den Amplituden von Hand- und Unterschenkelmuskeln finden. Dies spräche dafür, dass der anatomische Umfang der Strukturen, die für die Schwankungen verantwortlich sind, begrenzt ist und es sich um keinen generalisierten Effekt handelt (Kiers et al, 1993).

Es wird vermutet, dass die Variabilität der Reizantworten auf TMS-Pulse auf Schwankungen der Exzitabilität kortikospinaler Bahnen beruht, entweder auf kortikaler, auf spinaler oder auf beiden Ebenen (Ellaway et al, 1998). Die bereits angesprochene Abhängigkeit der Reizantworten vom Erregungszustand des motorischen Kortex (Day et al, 1989) legt nahe, dass zumindest ein Teil der Variabilität durch Exzitabilitätsschwankungen auf dem Niveau des Motorkortex bedingt ist (Ellaway et al, 1998).

Neben der besprochenen intraindividuellen Variabilität zeigen sich auch interindividuell deutliche Schwankungen der muskulären Reizantworten auf magnetische Kortextreize.

Untersuchungen von Wassermann (2002) zeigten, dass die Schwellenreizstärken (die Reizstärken, bei denen in mindestens 5 von 10 aufeinanderfolgenden TMS-Reizen eine EMG-Antwort ausgelöst werden kann) innerhalb einer Population von gesunden Probanden erheblich variieren. Dabei zeigte sich weder ein Zusammenhang mit dem Geschlecht, dem Alter, noch mit der ethnischen Zugehörigkeit der Testperson. Allerdings konnte festgestellt werden, dass die Schwellenreizstärken von Zwillingen eng miteinander korrelieren, was vermuten lässt, dass genetische Faktoren eine Rolle spielen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ursachen für die intra- und interindividuelle Variabilität der Reizantworten auf transkranielle Magnetreize hin weitgehend ungeklärt sind und wohl weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben werden.

3.2.3.2. Einflussfaktoren auf motorisch evozierte Potenziale

Stimulationsintensität: Wie zu erwarten, spielt die Intensität des Magnetstimulus eine bedeutsame Rolle für das Ausmaß der aus der Reizung resultierenden Muskelzuckung. Bei höherer Reizstärke vergrößert sich die Ausdehnung des Magnetfeldes, wodurch eine größere Anzahl von Neuronen erregt werden kann und somit mehr Erregungen auf die einzelnen Motoneurone konvergieren (Meyer et al, 1991). Dementsprechend besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Stimulationsintensität und der Amplitude des motorisch evozierten Potenzials. Während die Entladungswahrscheinlichkeit einzelner Motoneurone linear mit ansteigender Intensität des Magnetreizes zunimmt, beschreibt der

Zusammenhang zwischen der Stimulationsintensität und der EMG-Amplitude über dem Zielmuskel nach Devanne et al (1997) eine sigmaförmige Kurve.

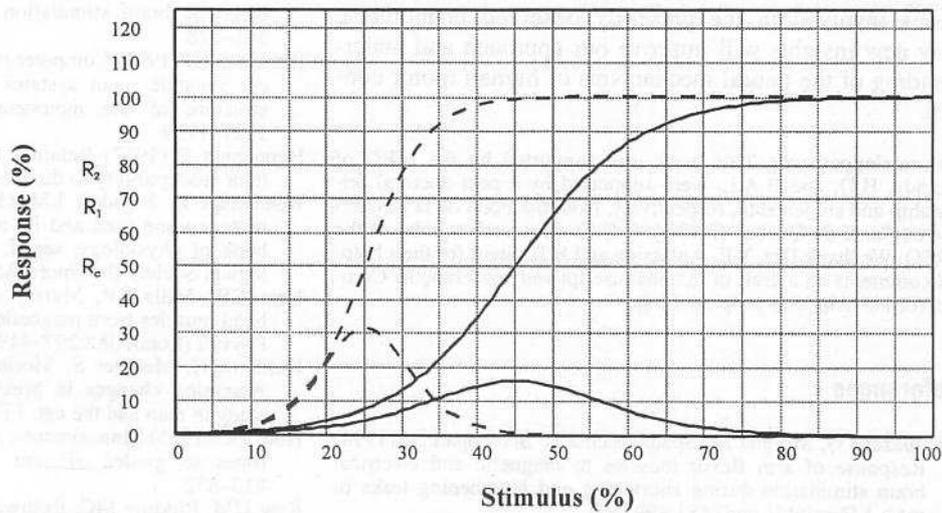


Abb. 15:
Zusammenhang zwischen Intensität der transkraniellen Magnetstimulation und der EMG-Antwort (sigmaförmige Kurven)

Die Autoren erklären diese Tatsache mit dem von Henneman (Henneman, 1957) beschriebenen Phänomen, dass Stimuli mit steigender Intensität zunehmend Motoneuronen mit größeren motorischen Potenzialen erregen. Außerdem sollen eine verstärkte Synchronisation der Entladungen bei höheren Reizintensitäten sowie eine Zunahme der deszendierenden kortikospinalen Impulse im Sinne einer Salvenentladung zum steilen Teil der Kurve beitragen. Das Plateau der Kurve repräsentiert nach Devanne nicht die maximale Antwort auf einen rein exzitatorischen Reiz, sondern ein Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Komponenten des deszendierenden Impulses.

Willkürliche Vorinnervation: Ein wesentliches Merkmal der motorisch evozierten Potenziale ist ihre Fazilitierung durch Vorinnervation des Zielmuskels. Dies äußert sich dadurch, dass unter willkürlicher Kontraktion des Muskels bei gleicher Stimulationsintensität sowohl die Amplitude des MEPs zunimmt als auch dessen Latenz abnimmt. Dieser Effekt ist besonders bei der Handmuskulatur von Bedeutung, während er bei proximalen Muskeln weit weniger ausgeprägt ist (Hess, 1996). Während die Latenzen schon bei einer Vorinnervation von 10 bis 20% ein Minimum erreichen, werden die Amplituden auch bei weiter zunehmenden Graden der Vorinnervation noch größer (Meyer, 1992). In der Arbeit von Devanne et al (1997) wird der Effekt der willkürlichen tonischen Muskelaktivierung auf die MEP-Amplituden als eine Zunahme der Steigung der sigmoidalen Kurve ausgedrückt. Diese erreicht ein Maximum bei 30-40% der maximalen willkürlichen Muskelkontraktion. Als Ursache dieses fazilitierenden Effekts führt Meyer (1992) zwei mögliche Erklärungen

an: Zum einen den Anstieg des kortikalen Erregungsniveaus durch die willkürliche Aktivierung der Muskulatur, der zu einer Verstärkung der deszendierenden Erregung selbst führen könnte. Dafür spräche die Tatsache, dass dieses Phänomen nur bei der magnetischen Kortexstimulation mit ihrem transsynaptischen Erregungsmechanismus beobachtet werden kann, nicht aber bei elektrischer Kortexstimulation (Day et al, 1989), bei der die Motoneurone direkt stimuliert werden.

Zum anderen könnte auch eine Zunahme der spinalen Exzitabilität eine Rolle spielen, wodurch eine gleichbleibende Erregungssalve eine größere Anzahl spinaler Motoneurone erregen würde. Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass bei willkürlicher Vorinnervation auch die Reizschwelle für H-Reflexe abnimmt (Burke et al, 1989).

Medikamentöse Einflüsse: Motorisch evozierte Potenziale reagieren empfindlich auf ZNS-dämpfende Pharmaka, wobei es vorwiegend zu einer Abnahme der Amplitude der Reizantworten kommt (Hess, 1996). Einen besonders stark dämpfenden Effekt haben Barbiturate (Kawaguchi, 1993), Benzodiazepine (Schönle, 1989) und verschiedene Inhalationsnarkotika (Zentner, 1992). Aus diesem Grund sind die Einsatzmöglichkeiten für die MEP in der intraoperativen Diagnostik sowie in der Intensivmedizin stark eingeschränkt.

3.2.3.3. Klinische Anwendung

Im Gegensatz zu anderen neurophysiologischen Methoden bietet die transkranielle Magnetstimulation die Möglichkeit, den zentralnervösen Anteil der motorischen Bahnen zu untersuchen. Dabei sind pathologische Veränderungen der MEPs nur bei neurologischen Störungen zu erwarten, die das pyramidale motorische System betreffen (Hess, 1996). Dementsprechend liegt der diagnostische Wert der TMS vor allem in der Untersuchung fraglicher Pyramidenbahnzeichen, die klinisch oft schwer einzuschätzen sind. So zeigt sich zum Beispiel eine besonders gute Korrelation zwischen MEP-Befunden und den pathologischen Reflexen nach Trömner und Babinski (Hess, 1996). Da diese klinischen Tests sehr empfindlich sind und auch bei gesunden Personen gelegentlich zu falsch-positiven Beurteilungen führen, kann hier der eindeutige Befund nach TMS hilfreich sein. Eine Differenzierung zwischen einzelnen pyramidal-motorischen Störungen ist durch diese Technik jedoch nur eingeschränkt möglich, da Veränderungen der einzelnen Parameter wie Amplitude und Latenz bei mehreren neurologischen Erkrankungen auftreten und somit eine relativ geringe Trennschärfe aufweisen.

Dennoch können MEP wertvolle Hinweise bei der Diagnosestellung der Multiplen Sklerose, der amyotrophen Lateralsklerose, spastischer Spinalparalysen und anderer Störungen des zentralen motorischen Nervensystems liefern. Auch bei der diagnostischen Einordnung vermuteter psychogener Lähmungen können MEP einen wichtigen Beitrag

leisten. In der Psychiatrie wird die transkranielle Magnetstimulation in Form repetitiv verabreichter Magnetimpulse (rTMS) mit einer Frequenz von bis zu 25 Hz zur Behandlung depressiver Störungen eingesetzt

4. Stand bisheriger Forschung

4.1. Rezeption und Verarbeitung propriozeptiver Informationen

Der anatomische Aufbau des somatosensiblen Systems sowie die grundlegenden Aufgaben seiner einzelner Komponenten wurden im Kapitel „Funktionelle Anatomie des somatosensiblen Systems“ (2.2.) beschrieben.

Im folgenden Abschnitt soll nun speziell die Rezeption und Verarbeitung von propriozeptiven Informationen dargelegt werden.

4.1.1. Periphere Rezeption von Bewegungen

Wie weiter oben bereits besprochen, lassen sich die für die Wahrnehmung von Bewegungen verantwortlichen peripheren Rezeptoren grundsätzlich in drei Gruppen einteilen: Die Muskelspindeln, die Golgi-Sehnenorgane sowie die Gelenkrezeptoren. Da bei der Auslenkung von Gelenken auch die über der Gelenkregion liegende Haut gedehnt wird, ist davon auszugehen, dass auch den kutanen Rezeptoren eine gewisse Bedeutung zukommt.

Die Frage, welcher Rezeptortyp nun für den Hauptanteil der propriozeptiven Afferenzen und damit für die Wahrnehmung von Bewegungen verantwortlich ist, war bereits Gegenstand zahlreicher Studien.

Burke et al (1988) untersuchten insgesamt 120 einzelne Afferenzen aus menschlichen Fingergelenken mittels Mikroneurographie. Dabei wurden Afferenzen aus Gelenkrezeptoren, Muskelspindeln, Sehnenorganen sowie aus kutanen Rezeptoren erfasst. Fast alle der untersuchten Rezeptoren wurden dabei durch passive Bewegung des Fingers aktiviert, die meisten davon jedoch erst bei Auslenkung des Fingers bis an die Grenzen der Gelenkbeweglichkeit. Die Gelenkrezeptoren sprachen dabei nicht richtungsspezifisch, d.h. nicht nur bei Bewegung in eine, sondern in mehrere Richtungen an. Daraus wurde gefolgert, dass die Gelenkrezeptoren kaum einen Beitrag zur adäquaten Wahrnehmung der Bewegungsrichtung leisten können. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Burgess et al. (1969), die Untersuchungen an Kniegelenken von Katzen anstellten. Ebenfalls gegen einen entscheidenden Beitrag von Gelenkrezeptoren an der Kinästhesie sprachen die Ergebnisse von Experimenten, in denen die Gelenkrezeptoren durch Einspritzen eines Lokalanästhetikums (Clark 1979) bzw. durch mechanische Entkopplung (Gandevia et al, 1976) ausgeschaltet wurden. Die Bewegungswahrnehmung blieb hierbei weitgehend erhalten.

Inwiefern Hautrezeptoren einen Beitrag zur Propriozeption leisten, ist letztlich nicht ganz klar, es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass eine Lokalanästhesie der Hand und der Finger zu einer Beeinträchtigung der Genauigkeit des Positionssinns führt (Gandevia

et al, 1976). Ein signifikanter Anteil der Kinästhesie bleibt jedoch auch nach Inaktivierung der Haut- und Gelenkrezeptoren erhalten.

Hieraus kann gefolgert werden, dass ein Hauptteil der propriozeptiven Afferenzen aus den Muskelspindeln stammt. Mehrere andere Argumente unterstützen diese Annahme: Beim Zug an einer im Rahmen einer Karpaltunnel-OP freigelegten Flexorsehne gaben alle von fünf Probanden die Wahrnehmung einer Fingerbewegung an. Ein Einfluss von Gelenk- oder Hautrezeptoren kann bei diesem Versuch ausgeschlossen werden (Matthews et al, 1974). Es ist bekannt, dass Vibration zu einer Aktivierung von primären Muskelspindel-Afferenzen führt. Wird ein Vibrationsreiz von 100Hz auf eine Sehne im Ellbogenbereich appliziert, so resultiert hieraus eine Bewegungswahrnehmung, wie wenn der gereizte Muskel gedehnt würde (Goodwin et al, 1972). Cohen et al (1985) stellten fest, dass nach mechanischer Reizung der menschlichen Achillessehne mehrere reproduzierbare Potenziale über dem Schädel ableitbar sind, wobei als erste Komponente eine Positivität mit einer Latenz von 31,7ms gemessen wurde. Kutane Afferenzen sowie Sehnen-Organen als Quelle des afferenten Impulses kommen aufgrund der kurzen Latenz nicht infrage, Gelenkrezeptoren spielten ebenso keine Rolle, da das Sprunggelenk während des Versuches fixiert war. Somit kamen nur die über schnelle Ia-Afferenzen fortgeleitete Impulse aus Muskelspindeln in Frage. Matthews (1982) geht davon aus, dass das ZNS bei der Wahrnehmung von Bewegungen sowohl Informationen aus den Muskelspindeln in Agonisten als auch in Antagonisten verarbeitet. Hierbei seien die Impulse aus den Muskelspindeln in den Antagonisten, die durch die Bewegung gedehnt und damit aktiviert werden, von größerer Bedeutung als die aus den Spindeln der Agonisten, deren Entladungsrate während der Bewegung abnimmt.

4.1.2. Anatomische Voraussetzungen der zerebralen Verarbeitung

Die elektrischen Impulse, die in den peripheren Mechanorezeptoren auf die Auslenkung der entsprechenden Gliedmaße hin generiert werden, werden über die im Kapitel 2.2. dargestellten Bahnen an das Gehirn weitergeleitet.

Vereinfacht zusammengefasst zieht ein Großteil der Afferenzen nach Eintritt in das Rückenmark im ipsilateralen Hinterstrang zu den Hinterstrangkernen der Medulla oblongata, wo die Umschaltung auf die nächsten Neurone erfolgt. Deren Axone kreuzen zur Gegenseite und bilden den Lemniscus medialis, der somatotopisch im VPL des Thalamus endet. Nach einer weiteren synaptischen Verschaltung erreichen die Afferenzen die entsprechenden Areale des Großhirns. Welche Teile des Gehirns hierbei eine Rolle spielen, war und ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Studien.

Heath et al (1976) stimulierten gezielt die die Handmuskulatur innervierenden Nerven von Affen und leiteten die entsprechenden Antworten mittels Mikroelektroden von der

Oberfläche des Gyrus postcentralis ab. Sie kamen zu dem Schluss, dass der Großteil der muskulären Afferenzen in die Area 3a projizieren, überlappend jedoch auch in die Area 3b. Außerdem konnten Projektionen von den Areae 1 und 3b zur Area 3a nachgewiesen werden. Im Widerspruch zu der Annahme, dass die einzelnen Einheiten des primär-sensorischen Kortex (SI) streng spezifisch Afferenzen einer einzigen sensorischen Submodalität verarbeiten, konnte eine Konvergenz von kutanen und muskulären Afferenzen festgestellt werden. Die Neurone verarbeiten also verschiedene, für die Detektion von Position und Bewegung der Extremitäten notwendige, Informationen.

Ebenfalls mittels extrazellulärer Mikroelektroden untersuchte Wiesendanger (1973) Zuflüsse zum präzentralen Kortex des Affen aus motorischen Fasern des Nervus radialis und ulnaris. Es gelang, nach elektrischer Reizung der entsprechenden peripheren Nervenfasern, Antworten in präzentralen Neuronen abzuleiten, allerdings waren hierfür deutlich höhere Stimulationsintensitäten notwendig und die Latenzen waren deutlich länger als bei den über dem primär sensiblen Kortex abgeleiteten Potenzialen. Bereits zuvor hatten Goldring et al (1972) nach Versuchen mittels Mikroelektroden festgestellt, dass durch passive Handbewegungen weitgehend die gleichen Einheiten des Motorkortex aktiviert werden wie bei entsprechenden Willkürbewegungen. Wiesendanger (1973) zog daraus den Schluss, dass es einen Informationsfluss von propriozeptiven Afferenzen zum Motorkortex geben müsse. Welche anatomischen Bahnen hierfür verantwortlich sind, blieb dabei weitgehend unklar. Da nach peripherer Nervenstimulation die entsprechenden Potenziale über dem primären Motorkortex erst ca. 16ms nach denen über dem primär sensiblen Kortex auftraten, erschien eine direkte Verbindung zwischen den Areae 3a und 4 eher unwahrscheinlich, vielmehr wurde eine kompliziertere Verschaltung, beispielsweise über zerebelläre Bahnen, angenommen. Jones et al (1983) konnten Verbindungen von der Area 3b zu Area 1 und 2 sowie von der Area 2 zur Area 4 nachweisen.

Eine abschließende Klärung dieser Frage ist jedoch bis heute nicht gelungen. Im Folgenden werden weitere Untersuchungsergebnisse durch moderne bildgebende und elektro-physiologische Verfahren dargelegt.

4.1.3. Untersuchungen mittels funktioneller Bildgebung

Moderne nuklearmedizinische Verfahren erlauben seit einigen Jahren eine direkte bildgebende Darstellung funktioneller Vorgänge des menschlichen Gehirns. Mittels intravenöser Injektion einer radioaktiv markierten Flüssigkeit und einem anschließenden PET-Scan kann der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) dargestellt werden, der weitgehend mit der aktuellen synaptischen neuronalen Aktivität korreliert (Weiller et al, 1996). Auf diese Weise ist es möglich, die während eines bestimmten Prozesses aktiven Hirnregionen zu bestimmen.

Weiller et al (1996) stellten mittels dieser Technik fest, dass die während aktiver und passiver Bewegung im Ellbogengelenk aktivierten Kortexregionen weitgehend miteinander übereinstimmen. So zeigten sich für beide Bedingungen keine signifikanten Unterschiede im rCBF des kontralateralen sensomotorischen Kortex sowie der supplementär-motorischen Area. Während der passiven Bewegung zeigte sich eine zusätzliche Aktivierung des sekundären somatosensiblen Kortex (SII), während der rCBF in den Basalganglien nur bei aktiver Bewegung erhöht war. Die hohe Korrelation der aktiven Kortexareale während aktiven und passiven Bewegungen führte zu dem Schluss, dass vor allem der afferente Input während einer Bewegung für die Aktivität im rCBF-PET verantwortlich sein müsse.

Mima et al (1999) kamen bei ihren Studien zu dem kontroversen Ergebnis, dass sich die Aktivierungsmuster nach aktiver und passiver Extremitätenbewegung deutlich voneinander unterscheiden. Während passiver Bewegung ergab sich nach den PET-Befunden nur in SI und SII eine Aktivität und auch diese war statistisch nicht signifikant. Demgegenüber war der rCBF bei aktiver Bewegung im primär motorischen und somatosensiblen Kortex, in der supplementär-motorischen Area, beidseits in den Basalganglien, im ipsilateralen Kleinhirn sowie in einigen anderen Hirnregionen gesteigert. Auch der rCBF-Anstieg in SI und SII war bei aktiver Bewegung deutlicher als bei passiver. Die Aktivitätssteigerung in SII während aktiver Bewegung wurde damit erklärt, dass hier die sensorische Integration, also die Verarbeitung propriozeptiver Afferenzen im Rahmen der Erstellung eines Bewegungsplans, stattfindet. Die elementaren Widersprüche gegenüber den Ergebnissen von Weiller et al wurden auf methodische Unterschiede zurückgeführt: In den Experimenten von Weiller et al wurde der Arm des Probanden um 90 Grad im Ellbogengelenk bewegt, während Mima et al als Reiz eine Bewegung des Mittelfingers wählten. Durch eine spezielle Bewegungsschiene wurden dabei taktile Reize weitgehend ausgeschaltet. Die starke Aktivierung der beschriebenen Hirnstrukturen in den Versuchen von Weiller et al seien demnach möglicherweise auf andere Afferenzen zurückzuführen, während bei Mima et al nur spezifisch propriozeptive Informationen zum Tragen gekommen seien.

Rodanovic et al (2002), die den rCBF während passiver Bewegungen im Unterarm maßen, kamen dagegen zu ähnlichen Ergebnissen wie Weiller et al mit dem Nachweis einer Aktivierung des kontralateralen primär-motorischen und primär-somatosensiblen Kortex sowie der supplementär-motorischen Area und der supplementär somatosensiblen Area.

Eine eindeutige Zuordnung der kortikalen Aktivität bei aktiver und passiver Bewegung auf einzelne Kortexareale ist aufgrund der beschriebenen, teilweise widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse somit nicht möglich.

4.1.4. Elektrophysiologische Untersuchungen

Die methodischen und technischen Grundlagen der somatosensibel evozierten Potenziale wurden bereits im Kapitel 3.1. dargelegt. Ein grundsätzlicher Schwachpunkt der SEP besteht darin, dass durch die elektrische Stimulation eines gemischten peripheren Nerven eine Zuordnung des abgeleiteten Kortexpotenzials auf eine bestimmte sensible Modalität nicht möglich ist. Um dieses Problem zu umgehen wurde die Technik der „natürlich evozierten Potenziale“ eingeführt, bei denen der Stimulationsreiz nicht mehr durch transkutane elektrische Reizung eines Nervs, sondern durch passive oder aktive Bewegung in einem Gelenk hervorgerufen wird.

Bereits mehrere Arbeitsgruppen haben sich mit diesen propriozeptiv evozierten Potentialen beschäftigt, die teilweise auch als ERPs („event related potentials“) bezeichnet werden.

Leider existiert für diese Technik –anders als für die SEP- kein standardisiertes Verfahren, so dass hierbei unterschiedlichste Stimulationsmodalitäten und –lokalisationen zum Einsatz kamen. Außerdem unterscheidet sich die Nomenklatur der abgeleiteten Potenziale erheblich. Die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten sind somit nur bedingt untereinander vergleichbar.

Dass die nach passiver Bewegung eines Fingers ableitbaren Kortexpotenziale tatsächlich durch die mechanische Auslenkung und die damit zusammenhängende Stimulation der Muskelspindeln zustande kommen, wiesen Mima et al (1996) nach. Nach Anästhesie der Finger selbst blieben die nach passiver Bewegung hervorgerufenen kortikalen Potenziale weitgehend unverändert, während nach Betäubung des Unterarmes, in dem die jeweils zugehörigen Muskelspindeln lokalisiert sind, keine Potenziale mehr nachweisbar waren. Außerdem rief ein reiner Druckreiz ohne Auslenkung des Fingers keine abgrenzbaren evozierten Potenziale hervor. Das erste kortikale Potenzial, das ca. 35ms nach passiver Fingerbewegung abgrenzbar war, wurde als P1 bezeichnet, das in ein kontralateral zur Stimulation zentroparietal lokalisiertes positives Potenzial P2 mit einer Latenz von ca. 48ms überging. Außerdem konnten zwei Negativitäten, N1 nach 46ms frontal sowie N2 nach 79ms zentral, abgegrenzt werden. Man ging davon aus, dass das erste Potenzial, also P1, Ausdruck der Ankunft erster afferenter Impulse im somatosensiblen Kortex (Area 3a und 2) sind. Die Autoren gingen jedoch davon aus, dass P1 ein anderer Dipol zugrunde liegt als N20 der SEP. Der Generator von P2 wurde in der Parietalregion vermutet. Ob P2 und N1, die in etwa die gleiche Latenz aufweisen, auf den gleichen tangentialen Dipol zurückzuführen sind, konnte nicht sicher geklärt werden, erschien jedoch eher unwahrscheinlich.

Bötzel et al (1997) verglichen die Potenziale nach passiver Fingerbewegung mit der nach aktiver Bewegung sowie nach elektrischer Stimulation des N. medianus. Nach aktiver

Bewegung wurden ebenfalls eine frontale Negativität mit einer Latenz von 79ms sowie eine parietale Positivität mit einer Latenz von 82ms aufgezeichnet. Dieses Potenzialpaar wurde als N2/P2-Komplex bezeichnet. Abgesehen von etwas längeren Latenzen (+15ms), die durch eine spätere Aktivierung der Muskelspindeln erklärt sind, zeigte sich nach passiver Bewegung ein sehr ähnliches Bild. Dies ließ darauf schließen, dass den aufgezeichneten Potenzialen nach passiver und aktiver Bewegung der gleiche physiologische Prozess zugrunde liegt, nämlich die Ankunft somatosensibler Informationen im Kortex. Vergleiche des N2/P2 mit dem N20 der SEP ergaben gewisse Ähnlichkeiten, wie z.B. eine Potenzialumkehr in der kontralateralen Zentralregion, was annehmen ließ, dass auch N2/P2 aus den kortikalen Strukturen um den Sulcus centralis stammt. Physiologische Überlegungen sprachen dafür, dass N2/P2 aus den Kortexstrukturen stammt, in denen die Afferenzen aus den primären Muskelspindeln verarbeitet werden, also der Area 3a. Die Polarität des Dipols deutete jedoch eher auf eine Quelle anterior des Sulcus centralis, z.B. im primären Motorkortex, hin.

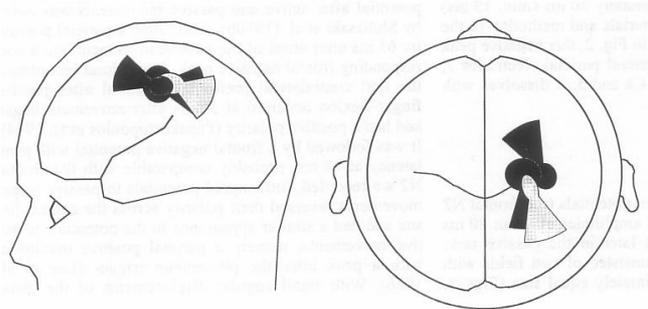


Abb. 16:
Dipollokalisierungen für die unterschiedlichen Versuchsbedingungen:
Schwarz: N2/P2 bei aktiver Bewegung
Hellgrau: N2/P2 bei passiver Bewegung
Dunkelgrau: N20 der Medianus-SEP

Alary et al (1998) erhielten bei ihren Versuchen sehr ähnliche Potenzialverläufe mit einer initialen parietalen Positivität (P1, die mit P2 aus der Arbeit von Bötzel et al vergleichbar ist), sowie einer Negativität über der Region des Sulcus centralis. Einem Modell von drei zugrundeliegenden Dipolen leiteten Alary et al eine sequenzielle Verarbeitung propriozeptiver Informationen im primär somatosensiblen Kortex, der supplementär motorischen Area sowie in tieferen Teilen des Temporallappens, ab.

Auch MacKinnon et al (2000) untersuchten die durch passive Gelenkbewegung propriozeptiv evozierten Potenziale mittels Dipolanalyse. Wie bei den bereits erwähnten Arbeiten fand sich auch hier ein erstes, über dem kontralateralen, postzentralen Kortex ableitbares positives Potenzial, das als P44 bezeichnet wurde. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Mima et al. und anderer Arbeiten, beschrieben MacKinnon et al jedoch einen Potenzialkomplex N54/P54, bei dem die Positivität über dem Frontallappen und die Negativität über dem Parietallappen lokalisiert war. Der zugrundeliegende tangentielle Dipol hatte also die gleiche Ausrichtung wie der von N20/P20 der SEP. Allerdings war der

N54/P54-Dipol im Vergleich hierzu im Durchschnitt 11,5mm anterior lokalisiert. Da nach anatomischen Messungen von einem Abstand von ca. 1,2cm zwischen der Area 3b, also der mutmaßlichen Quelle von N20/P20, und der Area 4 auszugehen sei, schlossen die Autoren auf einen Ursprung von N54/P54 im primären Motorkortex. Gestützt wurde diese Hypothese von der Arbeit von Seiss et al (2002), in der nach passiver Bewegung ebenfalls Potenziale mit einem zugrundeliegenden Dipol anterior zu N20/P20 beschrieben wurden.

Eine andere, technisch sehr aufwendige Technik, die elektrische Aktivität des Gehirns aufzuzeichnen, bietet die so genannte Magnetoenzephalographie (MEG). Hierbei werden die durch die elektrischen Ströme des Gehirns induzierten Magnetfelder mittels supraleitender Spulen erfasst und durch extrem empfindliche Sensoren (SQUIDs) gemessen, wobei eine sehr hohe zeitliche und örtliche Auflösung realisiert wird. Ebenso wie bei der Elektroenzephalographie (also der Ableitetechnik der SEP und propriozeptiv evozierten Potenziale) ist jedoch auch in der MEG lediglich die Darstellung eines aus verschiedenen Strömen resultierenden Feldes möglich, aus dem indirekt Rückschlüsse auf die entsprechenden Generatoren gezogen werden müssen. Eine direkte Darstellung der zugrundeliegenden Dipole ist auch hier nicht möglich.

Lange et al (2001) untersuchten die MEG-Potenziale nach passiver Bewegung in den MCP-Gelenken der Hand. Dabei wurden vier Peaks (PM1 bis PM4) abgegrenzt. PM1 trat hierbei mit einer Latenz von ca. 27ms auf und wurde auf das Ankommen der propriozeptiven Afferenzen in der Area 3a zurückgeführt. Die errechneten Dipole aller vier Potenziale wurden auf Regionen wenige Millimeter um den Sulcus centralis lokalisiert. Die posteriore Orientierung von PM2 bis PM4 (46-125ms) sprach hierbei für einen Ursprung aus präzentralen Arealen. Sehr ähnliche Resultate wurden in einer Arbeit von Druschky et al (2003) beschrieben. Hier wurden insgesamt sechs Potenziale abgegrenzt (P1 bis P6). P1 wurde analog zu PM1 bei Lange et al als Ausdruck einer ersten Verarbeitung der Afferenzen im primären somatosensiblen Kortex (Area 3a) gewertet. Die Generatoren von P2 (65ms) und P3 (100ms) wurden in der Area 4 oder auch der Area 3b vermutet. Die späteren Potenziale stammten aus dem somatosensiblen Kortex. Die Feststellung, dass die posterior ausgerichteten Potenziale P2 und P3 den anterior ausgerichteten P4 bis P6 vorangingen, führte die Autoren zu der Vermutung, dass eine funktionelle Verschaltung zwischen präzentralen (Area 4) und postzentralen (Area 3b), mit einer entsprechenden sequentiellen Verarbeitung propriozeptiver Afferenzen, bestehe.

4.2. Einfluss sensibler Afferenzen auf das motorische System

4.2.1. Transkortikale Reflexe

Hammond stellte bereits 1955 fest, dass nach Applikation eines raschen passiven Dehnungsreizes auf die Unterarmmuskulatur in den gedehnten Muskeln zwei voneinander abgrenzbare reflektorische Muskelantworten ausgelöst werden (Hammond, 1955), wobei die frühere mit einer Latenz von zwischen 20 und 30ms, die spätere nach etwas mehr als ca. 50ms auftritt. Bei der ersten Komponente handelt es sich hierbei um den schon länger bekannten, nach dem Erstbeschreiber Paul Hoffmann H-Reflex benannten, mono- bzw. oligosynaptischen spinalen Muskelreflex (Short-Latency-Reflex = SLR).

Die zweite Komponente wurde als Long-Latency-Reflex (LLR) bezeichnet. Aufgrund der relativ langen Latenz war hier eine kompliziertere Verschaltung bzw. ein längerer Reflexbogen anzunehmen.

Aufgrund späterer Forschungsergebnisse herrscht inzwischen weitgehende Einigkeit darüber, dass der LLR einen transkortikalen Reflexbogen beinhaltet. Für diese Hypothese bestehen mehrere deutliche Hinweise: 1.) Die relativ lange Latenz erlaubt einen Informationsfluss von den peripheren Rezeptoren zum Kortex, eine kortikale Verarbeitung der Afferenzen sowie die Übermittlung entsprechender efferenter Impulse zurück zum Muskel (Matthews, 1991). 2.) Läsionen zentraler Leitungsbahnen haben auf den LLR einen weit größeren Einfluss als auf den SLR (Matthews, 1991). 3.) Bei Patienten mit „Spiegelbewegungen“ bei Klippel-Feil-Syndrom, also mit unwillkürlichen Bewegungen der Hand der Gegenseite bei Bewegung einer Hand aufgrund einer Anlagestörung, können nach Stimulation eines Armes beidseits LLR abgeleitet werden (Matthews et al, 1990). 4.) Durch einen magnetischen Kortexstimulus, der zum errechneten Zeitpunkt der angenommenen kortikalen Verarbeitung der Muskelafferenzen appliziert wird, wird die LLR-Muskelantwort deutlich gesteigert (Day et al, 1991).

Andererseits stellten Miller et al (1981) fest, dass auch nach Ausschaltung vermeintlich für den LLR verantwortlicher kortikaler Strukturen bei Versuchstieren der Reflex zumindest teilweise erhalten bleibt. Eklund et al (1982) vertreten die Ansicht, dass die mit längerer Latenz auftretenden Reflexkomponenten auch auf eine fortgeführte Short-Latency-Aktivität zurückgeführt werden könnten, also durch eine länger anhaltende Entladung von Afferenzen, die auf spinaler Ebene eine Reflexantwort bedingen. Letztendlich überwiegt jedoch die Hypothese einer transkortikalen Reflexbahn (Matthews et al 1991, Day et al 1991, Deuschl et al 1989, MacKinnon et al 2000).

Deuschl et al (1989) befassten sich mit dem genauen zeitlichen Verlauf der am LLR beteiligten Prozesse. Zu diesem Zweck wurden durch elektrische Reizung des N. medianus LLR ausgelöst und deren Latenz bestimmt (47-55ms). Durch Subtraktion der Latenzen der SEP nach Medianusreizung, also des afferenten Schenkels des Reflexes

(ca. 19,7ms) sowie der Latenzen der durch elektrische Kortextstimulation im Zielmuskel evozierten Potenziale, also des efferenten Schenkels (19,9ms) wurde eine mittlere kortikale „Verarbeitungszeit“ (CRL = cortical relay time) von 10,4ms errechnet. Da die CRL relativ lang erschien, gingen die Autoren von einer polysynaptischen kortiko-kortikalen Verschaltung aus.

Der zeitliche Ablauf des LLR sowie physiologische Überlegungen sprechen dafür, dass die propriozeptiv evozierten Potenziale, also das Korrelat der nach einer Bewegung im Kortex ankommenden Informationen aus den Muskelrezeptoren, dem afferenten Teil des LLR entsprechen (Bötzel et al 1997, MacKinnon et al 2000).

Das Ausmaß der Muskelantwort im Rahmen des LLR hängt nicht allein von den deszendierenden Impulsen ab, sondern wird auch durch die Aktivität der α -Motoneurone beeinflusst. Die Exzitabilität der spinalen Motoneurone hängt von der Aktivität der entsprechenden Muskeln ab (Day et al, 1991). Auch ist die Latenz der MEP nach transkranieller Stimulation bei willkürlicher Anspannung des Zielmuskels kürzer, wobei nicht ganz klar ist, ob dieser Effekt auf zentrale Mechanismen oder die Aktivierung schnellerer Nervenfasern durch Vorinnervation zurückzuführen ist (Deuschl et al, 1989).

MacKinnon et al (2000) stellten zudem fest, dass sich die LLR-Amplituden nach verschiedenen Bewegungsmustern (Gegenhalten gegen passive Bewegung, passive Bewegung ohne Widerstand) voneinander unterscheiden. Da sich die propriozeptiv evozierten Potenziale und damit vermutlich die afferenten Informationen, die das Gehirn über die Bewegung erhält, jedoch gleichen, nahmen die Autoren eine Modulation des Reflexes auf subkortikaler Ebene an. Hier wurden ein Zusammenspiel zwischen dem LLR und langsameren subkortikalen Reflexen oder der Einfluss spinaler Interneurone zwischen den kortikospinalen Bahnen und den α -Motoneuronen diskutiert.

4.2.2. Einfluss sensibler Afferenzen auf die Exzitabilität motorischer Bahnen

Das somatosensible und das motorische System stellen keine in sich geschlossenen, strikt voneinander getrennten Einheiten dar, sondern beeinflussen sich gegenseitig in ihrer Funktion und Aktivität, wie bereits die Muskelreflexe beweisen. Inwiefern eine darüber hinausgehende Interaktion zwischen somatosensiblen Afferenzen und den motorischen Bahnen im Sinne einer sensomotorischen Integration stattfindet, war und ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Prinzipiell ist ein solches Zusammenspiel auf unterschiedlichen Ebenen denkbar. Im folgenden Kapitel sollen einige diesbezügliche Untersuchungsergebnisse dargestellt werden.

4.2.2.1. Sensomotorische Integration auf kortikaler Ebene

Bereits weiter oben wurde der Long-Latency-Reflex beschrieben, eine nach elektrischer oder mechanischer Stimulation auftretende reflektorische Muskelaktivität, die mit einer -im Vergleich zum spinalen H-Reflex- relativ langen Latenz auftritt. Die meisten Autoren gehen von einer zugrunde liegenden transkortikalen Reflexschleife aus, deren afferenter Schenkel das Korrelat der somatosensibel evozierten Potenziale ausmacht.

Einige Arbeiten beschäftigen sich nun mit der Frage, welche Auswirkungen eine exogene Kortextstimulation, die in dem zeitlichen Intervall appliziert wird, in dem die afferenten Signale des Reflexbogens den Kortex erreichen, auf die entsprechende Muskelantwort hat.

Day et al (1991) kamen zu dem Ergebnis, dass eine zeitlich entsprechend abgestimmte transkranielle Magnetstimulation nach mechanischer Auslenkung der Handmuskulatur und damit Dehnung der Finger-Flexoren zu einer deutlichen Steigerung der Amplitude des Long-Latency-Reflexes im Musculus flexor digitorum profundus führt (siehe Abb. 17).

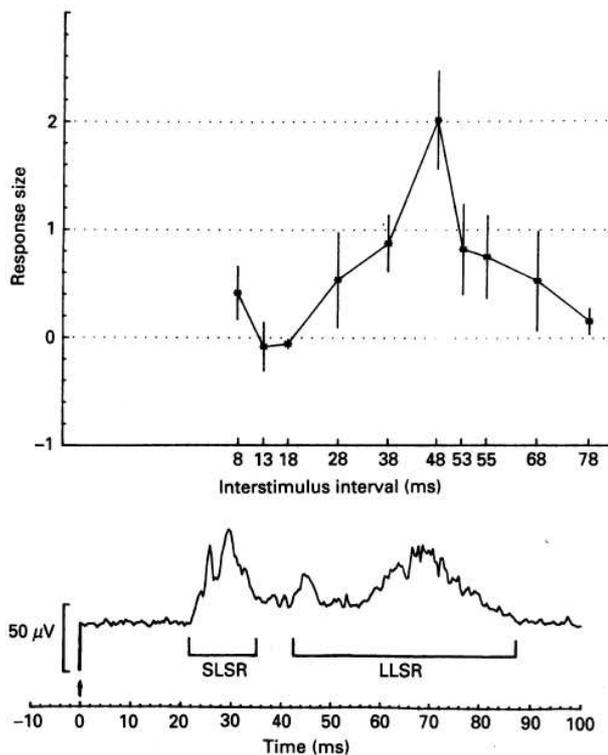


Abb. 17: MEP-Antworten auf TMS-Reiz gleichbleibender Intensität in verschiedenen Intervallen nach passiver Dehnung der Handmuskulatur

Der gleiche Effekt wurde auch von Lewis et al (2004) beschrieben und Deuschl et al (1991) beobachteten einen ähnlichen Einfluss der Kortextstimulation nach Reizung des N. medianus. Die Amplitude der Muskelantwort fiel dabei jeweils deutlich größer aus, als durch eine Summation aus dem Long-Latency-Reflex und dem Effekt der Kortextstimulation zu erwarten gewesen wäre. Die Autoren interpretierten dies als Hinweis

darauf, dass die Exzitabilität der stimulierten Kortexregion durch den Einfluss der afferenten somatosensiblen Impulse gesteigert wurde. Gestützt wird die Annahme eines kortikalen Ursprungs dieser „Extra-Bahnung“ durch die Beobachtung, dass der Effekt nach magnetischer Kortexstimulation, die mehr kortikale Neurone erregt, deutlich ausgeprägter ist als nach elektrischer Stimulation, die die Motoneurone eher direkt stimuliert (Day 1991, Deuschl 1991).

Im Gegensatz zu den erwähnten Resultaten beschreiben Claus et al (1988), die im Intervall zwischen 20 und 40ms nach mechanischer Dehnung des M. abductor digiti minimi den Kortex magnetisch stimulierten, keine signifikante Steigerung der EMG-Amplituden im Vergleich zur Kortexstimulation ohne vorherige Muskeldehnung. Tokimura et al (2000) beobachteten sogar eine Hemmung der Muskelantwort auf einen TMS-Reiz, wenn dieser in einem zeitlichen Intervall von ca. 20ms nach Medianusstimulation appliziert wurde. Bei Patienten mit epidural implantierten Elektroden waren die entsprechenden absteigenden Impulse in den motorischen Rückenmarksbahnen geringer als ohne vorhergehende Medianusstimulation.

Bertolasi et al (1998) untersuchten den Einfluss der elektrischen Stimulation des N. medianus auf die motorisch evozierten Potenziale in den Unterarm-Extensoren, also in den Antagonisten der vom N. medianus versorgten Muskeln. Die Autoren beschreiben eine Hemmung der MEP, die sie auf eine Reduktion der kortikalen Exzitabilität zurückführen. Dafür spricht einerseits, dass der Effekt wiederum nach magnetischer Kortexreizung deutlich ausgeprägter war als nach elektrischer Stimulation, andererseits blieb die Inhibition der MEP in den Antagonisten nach Medianusstimulation bei Patienten mit einer Läsion des Thalamus und damit der kortikopetalen Projektionen, aus. Die MEP der Flexoren, also der agonistischen Muskulatur zeigten ebenfalls eine leichte Reduktion, wenn die Kortexstimulation relativ kurz (14-15ms) nach Medianusstimulation erfolgte. Dieser Effekt wurde -im Gegensatz zu den für die Antagonisten beschriebenen Effekten- eher auf eine Interaktion der Impulse auf spinalem Niveau zurückgeführt, aufgrund des zeitlichen Verlaufs und da außerdem keine Differenz zwischen den MEP nach magnetischer und elektrischer Kortexstimulation bestand. Dass im Gegensatz zu den Ergebnissen von Day et al (1991) auch bei längeren Inter-Stimulus-Intervallen keine signifikante Bahnung der Agonisten-MEPs festgestellt werden konnte, erklären Bertolasi et al einerseits mit der unterschiedlichen Auswahl der untersuchten Muskeln, andererseits wird ein stärkerer Einfluss der spinalen Inhibition diskutiert.

Trompetto et al (2001) verglichen die kortikale Inhibition durch paired-pulse-TMS mit der MEP-Inhibition nach Medianusstimulation. Bei der Technik der paired-pulse-TMS wird vor dem eigentlichen TMS-Impuls ein an sich unterschwelliger, konditionierender TMS-Reiz appliziert. Je nach dem Inter-Stimulus-Intervall (ISI) kommt es hierdurch zu einer Bahnung

oder einer Hemmung des TMS-Effekts. Bei ISI zwischen 1 und 6ms werden die MEP - wahrscheinlich durch intrakortikale GABAerge Verschaltungen- inhibiert. Diese intrakortikale Inhibition wurde mit der MEP-Inhibition nach Medianusstimulation verglichen, wobei eine signifikante Korrelation festgestellt wurde. Dies spricht für einen kortikalen Ursprung der Hemmung nach Medianus-Stimulation. Da der Kortexreiz in diesem Versuch erst 200ms nach der Medianusstimulation appliziert wurde, ist von einem anderen Mechanismus der Inhibition als in den zuvor beschriebenen Arbeiten auszugehen. Trompetto et al sehen hier einen Zusammenhang mit dem Rolandischen Rhythmus. Hierbei handelt es sich um einen im EEG nachweisbaren Grundrhythmus von ca. 20 Hz, der im Motorkortex entsteht, bei Willkürbewegungen unterdrückt wird und ca. 200-1000ms nach peripherer Nervenstimulation zunimmt (Kobayashi et al, 2003). Auch Chen et al (1999) sowie Kobayashi et al (2003) beschäftigten sich mit der Beeinflussung motorischer Bahnen nach längeren Latenzen nach peripherer Nervenreizung. Auch hier wurde eine Hemmung der MEP im Intervall zwischen 200 und 1000ms nach peripherer Stimulation nachgewiesen. Dieser Effekt wird von den Autoren auf kortiko-kortikale Projektionen, die die Exzitabilität des Motorkortex reduzieren, zurückgeführt.

4.2.2.2. Sensomotorische Integration auf subkortikaler Ebene

Über lange Zeit wurde das Rückenmark des Menschen als bloße Verbindung zwischen dem Kortex und dem peripheren Nervensystem angesehen, in dem die deszendierenden bzw. ascendierenden Impulse über einfache monosynaptische Verbindungen übermittelt werden.

Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass es sich hierbei um ein deutlich komplexeres System mit einer entscheidenden Rolle für die Integration afferenter und efferenter Informationen handelt. Iles et al stellten bereits 1992 die These auf, dass die spinalen Interneurone, die die reziproke Inhibition zwischen antagonistischen Muskelgruppen vermitteln, konvergente Afferenzen aus dem kortikospinalen Trakt und aus peripheren Afferenzen empfangen (Iles et al, 1992). Ebenfalls 1992 wiesen Alstermark et al bei Katzen ein Neuronensystem im zervikalen Rückenmark nach, das sie „propriospinales Neuronensystem“ (PN) nannten. (Alstermark et al, 1992) Mittels verschiedener Experimente wurde nachgewiesen, dass das PN sowohl Afferenzen aus dem Kortex und verschiedener subkortikaler Zentren erhält, als auch von Muskelafferenzen und kutanen Rezeptoren. Das PN leitet einerseits die absteigenden Informationen an die Motoneurone weiter und andererseits die zentropetalen Impulse an subkortikale motorische Zentren. Pierrot-Deseilligny (1996) beschäftigte sich nun mit der Frage, ob ein entsprechendes propriospinales System auch beim Menschen existiert.

Als Maß für die Exzitabilität der α -Motneurone wurde hierfür die Intensität des spinalen H-Reflexes herangezogen. Es wurde nachgewiesen, dass durch eine vorhergehende

überschwellige Reizung des N. ulnaris der H-Reflex des M. flexor carpi radialis gebahnt wird, wenn der konditionierende Impuls das spinale Niveau 3,5-6ms vor dem Ia-Impuls (also dem Impuls aus den durch die Reflexauslösung gedehnten Muskelspindeln) erreicht. Diese H-Reflex-Bahnung tritt auch dann ein, wenn der N. ulnaris und der N. medianus gleichzeitig mit für sich unterschwelliger Intensität elektrisch stimuliert werden. Dies spricht dafür, dass die afferenten Impulse aus zwei unterschiedlichen peripheren Nerven in Interneuronen auf spinalem Niveau konvergieren und damit für die Existenz eines propriospinalen Neuronensystems. Außerdem lässt eine 3-6ms längere Latenz dieser nicht-monosynaptischen Bahnung eine längere spinale „Verweildauer“ vermuten, die mit einer Leitung über Interneurone gut erklärbar wäre. Gracies et al (1994) zeigten, dass auch kortikospinale Impulse nach TMS mit peripheren Afferenzen auf Rückenmarksniveau konvergieren und dort eine Bahnung des H-Reflexes, also eine Steigerung der Exzitabilität der Motoneurone, bewirken. Auch Meunier et al (1998) untersuchten, welchen Einfluss ein konditionierender peripherer Reiz auf das Ausmaß des H-Reflexes hat und wie der konditionierende Effekt durch absteigende Bahnen beeinflusst wird. Eine elektrische Stimulation des N. radialis 10ms vor dem Auslösen des H-Reflexes im M. flexor carpi radialis führte hierbei zu einer signifikanten Reduktion der Muskelantwort. Hierfür wurde ein präsynaptischer Mechanismus angenommen, d.h. eine Verminderung der Impulsübertragung von den Ia-Afferenzen auf nachfolgende Neurone durch Hemmung der synaptischen Übertragung. Um die Beeinflussung dieser präsynaptischen Hemmung durch kortikospinale Projektionen zu untersuchen, wurde zusätzlich der Motorkortex magnetisch stimuliert. Nach Berechnung der jeweiligen Leitungszeiten treffen sich die Impulse des konditionierenden Radialisreizes und der Kortexstimulation auf spinaler Ebene, wenn der Kortexreiz 2ms nach der Radialisreizung appliziert wird. In dem dargestellten Experiment wurde eine Steigerung der präsynaptischen Hemmung durch Radialisstimulation beschrieben, wenn der Kortexreiz 20ms vor bis 10ms nach Radialisstimulation erfolgte. Im Bereich der unteren Extremitäten wird die präsynaptische Hemmung durch periphere Nervenstimulation im Gegensatz zu den oberen Extremitäten reduziert, der H-Reflex damit gesteigert. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der früheren Untersuchungsergebnisse interpretierten Meunier et al die präsynaptische Hemmung als variablen Regulationsmechanismus auf spinaler Ebene. Welche kortikospinalen Bahnen im Einzelnen für die Modulation auf spinaler Ebene verantwortlich sind und welchen genauen Einfluss sensible Afferenzen haben, ist bislang nicht vollständig geklärt.

Im Rahmen einiger weiterer Experimente wurde untersucht, welchen Einfluss passive Bewegungen der Extremitäten auf die Höhe des H-Reflexes und damit der Aktivierungsbereitschaft der α -Motoneurone haben. Cheng et al (1995) beschreiben eine generelle

Reduktion des H-Reflexes des M. soleus während passiver Bewegung des entsprechenden Beines. Dabei hängt das Ausmaß der Reflexhemmung in hohem Maße von der Bewegungsphase bzw. Gelenkstellung des Beines ab. So tritt die Hemmung deutlicher hervor, wenn das Bein im Kniegelenk gebeugt und der Zielmuskel damit verkürzt ist. Während der Bewegung des Beines in die Flexion, also während der Verkürzung des Zielmuskels ist der Effekt dabei noch ausgeprägter. Die Autoren vermuten weniger einen Einfluss der Rezeptoren in den Kniebeugern als vielmehr der Muskelspindeln in den gedehnten Extensoren. Auch hierbei wird eine entscheidende präsynaptische Komponente der Reflexhemmung angenommen. Staines et al (1996) stellten in einem ähnlichen Versuch fest, dass neben dem H-Reflex auch die Amplituden der Tibialis-SEP, die während einer passiven Bewegung des Beines abgeleitet wurden, im Vergleich zu Ruhebedingungen reduziert waren. Auch hier war der hemmende Effekt während der Flexion des Beines deutlicher ausgeprägt. Hiraoka et al (1999) widmeten sich der Frage, ob auch passive Bewegungen der oberen Extremitäten einen Einfluss auf den H-Reflex des M. soleus haben und stellten dabei fest, dass die Amplituden des Soleus-H-Reflexes während einer passiven Bewegung im Ellbogengelenk signifikant höher lagen als in Ruhebedingungen und zwar unabhängig von der jeweiligen Bewegungsphase. Die Autoren erklärten den Effekt damit, dass durch die Afferenzen aus den oberen Extremitäten spinale Interneurone erregt werden, die auch die Exzitabilität der Motoneurone der unteren Extremitäten steigern.

Alle bisher zitierten Arbeiten ziehen als Maß der Exzitabilität der Motoneurone das Ausmaß des H-Reflexes heran. Ein anderer experimenteller Ansatz zur Untersuchung des Einflusses peripherer Stimuli auf die motorischen Bahnen besteht –wie bereits in den vorigen Kapiteln beschrieben- in der Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation und der hierdurch ausgelösten motorisch evozierten Potenziale. Lewis et al (2001) applizierten während einer passiven Flexions-Extensions-Bewegung im Handgelenk bei unterschiedlichen Positionen bzw. Bewegungsphasen einen TMS-Stimulus und zeichneten die entsprechenden MEP des M. flexor radialis auf. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse unterscheiden sich grundlegend von den oben erwähnten Studien, die die H-Reflex-Methode anwenden: In statischen, flektierten Positionen –also in den Stellungen, in denen der Zielmuskel verkürzt ist- und noch mehr während der Flexionsbewegung, ergaben sich signifikant höhere MEP-Amplituden als in den Positionen bzw. Bewegungen, in denen der Muskel gedehnt wird. Die Autoren erklären die MEP-Steigerung damit, dass während der Flexion, also der Verkürzung des Zielmuskels, die Muskelspindeln weniger aktiv sind und somit der inhibitorische Einfluss der Ia-Afferenzen auf die Motoneurone weniger zum Tragen kommt. Anders als bei der H-Reflex-Methode spielen die präsynaptische Hemmung bei den MEP nach Kortexstimulation keine Rolle, da hierbei von einer monosynaptischen

Übertragung vom ersten auf das zweite Motoneuron auszugehen sei. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kamen Coxon et al (2005). Wie bereits erwähnt beobachteten Bertolasi et al (1998) nach elektrischer Stimulation des N. medianus einen Rückgang der MEP in den Unterarmflexoren, den sie auf spinale bzw. periphere Mechanismen zurückführen. So gehen die Autoren von einer Kollision der durch die Nervenstimulation hervorgerufenen antidromen Impulse im Motoneuron mit den orthodromen Impulsen nach TMS aus, außerdem spielten eine Nach-Hyperpolarisation der Motoneurone und eine Aktivierung hemmender Renshaw-Zellen eine Rolle für die Reduktion der MEP.

Auch Inghilleri et al (1995) beschreiben eine „silent period“ nach elektrischer Stimulation eines gemischten Nerven: Eine willkürliche tonische Muskelaktivität wird für ca. 100ms nach der Nervenstimulation unterbrochen, wofür die oben erwähnten Mechanismen verantwortlich sind. Durch TMS können jedoch auch während der silent period MEP ausgelöst werden, wenn auch mit reduzierten Amplituden, da die Inhibition über Interneurone durch die monosynaptischen kortikospinalen Bahnen umgangen werden (Kofler et al, 2001). Kofler et al (2001) untersuchten den Einfluss kutaner Afferenzen auf die MEP-Amplituden. Hierzu wurde die Haut des 2. Fingers elektrisch gereizt und in unterschiedlichen zeitlichen Abständen hierzu der Kortex magnetisch stimuliert. Die entsprechenden MEP wurden an verschiedenen Muskeln abgeleitet, für die Handmuskulatur ergab sich hierbei eine Hemmung der MEP bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen (40ms für den M. abductor digiti minimi) und eine Steigerung für länger Intervalle (ab 120 bzw. 160ms). Der Effekt wurde auf eine „cutaneous silent period“ zurückgeführt, wofür prä- und postsynaptische inhibierende Mechanismen auf spinaler Ebene verantwortlich seien.

5. Methodik

5.1. Probanden

An der Studie nahmen 10 Probanden teil, davon sechs männlichen und vier weiblichen Geschlechts. Die jüngste Testperson war zum Zeitpunkt des Versuches 22 Jahre alt, die älteste 31 Jahre (Altersmedian 24,5 Jahre). Alle Teilnehmer wurden vor dem Versuch bezüglich Kontraindikationen für transkranielle Magnetstimulation befragt.

Alle 10 Probanden befanden sich bei Versuchsaufzeichnung in gutem Gesundheitszustand und hatten keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen.

Proband	Geschlecht	Alter
A	weiblich	29 Jahre
B	männlich	24 Jahre
C	männlich	31 Jahre
D	weiblich	26 Jahre
E	weiblich	27 Jahre
F	männlich	25 Jahre
G	männlich	22 Jahre
H	männlich	23 Jahre
I	männlich	24 Jahre
J	weiblich	23 Jahre

Übersicht über die Versuchsteilnehmer

5.2. Passive Fingerbewegung

Die Probanden befanden sich für den Versuch in bequemer sitzender Position. Der rechte Arm wurde auf einer Armstütze aus Styropor bei ca. 40° Abduktion im Schulter- und ca. 50° Flexion im Ellbogengelenk gelagert. Die rechte Hand lag entspannt mit der Handfläche nach unten in ca. 15° Palmarflexion auf einer Plexiglasplatte. Der Mittelfinger der rechten Hand wurde mittels einer breiten Stoffschleife auf der Grundplatte des Bewegungsapparates befestigt, so dass außer der durch den Apparat induzierten Bewegung keine weitere Auslenkung des Fingers möglich war.

Zur passiven Bewegung des Fingers kam ein von Herrn Hans Hintermayer (Neurologisches Forschungshaus, Universität München) konstruierter Apparat zum Einsatz. Die Grundplatte des Apparates, auf dem der Finger der Probanden fixiert wurde, konnte – gesteuert vom Computerprogramm Fing-O-Mat- durch einen elektrischen Servomotor (Fa. Portescap, La Chaux-de-Fonds, Schweiz) angehoben bzw. gesenkt werden. Dadurch wurde der Finger im Metacarpophalangealgelenk bewegt. Von der

Neutralposition aus erfolgte eine schnelle Extension nach dorsal um 10° innerhalb von 35ms, also mit einer Winkelgeschwindigkeit von ca. 285°/s. Nach wenigen Sekunden wurde der Finger in einer langsamen Flexionsbewegung (Winkelgeschwindigkeit ca. 2,9°/s) wieder in die Ausgangsstellung gebracht. Um bei der Datenauswertung den Bewegungsablauf nachvollziehen zu können, wurde der Bewegungsapparat mit einem Potentiometer ausgestattet. Die exakte Position des Fingers konnte so parallel zu den Werten aus der EMG-Ableitung aufgezeichnet werden.



Abb. 18:
Der Fingerhebe-Apparat
Der Mittelfinger des Probanden
ist auf der Grundplatte
des Apparates fixiert.

5.3. Transkranielle Magnetstimulation und Ableitung der MEP

Zur Kortexreizung wurden ein monophasischer Magnetstimulator vom Typ Magstim 200 (The Magstim Company, Whitland, South West Wales) und eine fokale Doppelspule mit 70mm Durchmesser verwendet.

Für die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale wurden die drei Zielmuskeln M. interosseus dorsalis I, M. flexor digitorum superficialis und M. extensor digitorum communis gewählt. Die Auswahl erfolgte so, dass während der induzierten Fingerbewegung ein Muskel passiv gedehnt (M. flexor digitorum superficialis) und ein Muskel verkürzt wurde (M. extensor digitorum communis), während ein dritter Muskel (m. interosseus dorsalis I) an der Bewegung weitgehend unbeteiligt war, um so etwaige unterschiedliche Effekte der passiven Bewegungen auf die MEP-Amplituden in den agonistischen, antagonistischen und unbeteiligten Muskelgruppen registrieren zu können.

Im Bereich des Muskelbauches wurden jeweils zwei abgeschirmte Ag/AgCl-Oberflächen-elektroden im Abstand von ca. 3cm angebracht. Diese wurden auf der zuvor mit Spezialbenzin entfetteten und gereinigten Haut mittels Elektrodengel (Elefix, Nihon Kohden

Corporation, Tokyo, Japan) befestigt und zusätzlich mit selbstklebenden Pflastern fixiert. Die abgeschirmten Elektroden wurden einzeln geerdet, ein zusätzliches Erdungskabel wurde mit einer angefeuchteten Stoffbinde am Oberarm der Versuchsperson angebracht. Die Elektroden wurden über eine EEG-Eingangsbox (Typ DC-EEG-HEAD 32, Fa. CTA-Computertechnik, Tann) mit einem Verstärker verbunden (Typ PDA 989-32, Fa. CTA-Computertechnik, Tann).

Die Stimulationsspule wurde mit dem Handgriff nach hinten direkt auf dem Schädel des Probanden über der Armregion des linken Motorkortex positioniert. Beim verwendeten Stimulationsgerät fließt der Strom in der Mittellinie der Doppelspule in Richtung Handgriff, so dass die Richtung des im Gehirn induzierten Stromflusses von posterior nach anterior verläuft (Kammer et al, 2001).

Um den optimalen Stimulationspunkt zu finden, wurde die Spule auf dem Schädel systematisch um wenige Zentimeter umherbewegt und dabei die Muskelantwort der drei Zielmuskeln über das Computerprogramm Scan (Version 3.0, Fa. Neuroscan, El Paso, USA) visuell kontrolliert. Ausgewählt wurde die Position, bei der auf fünf aufeinanderfolgende Stimulationen mit einer Intensität von 45% der Ausgangsleistung stets eine ausreichende Antwort aller drei Zielmuskeln zustande kam.

Um während des gesamten Versuches eine konstante Position der Reizspule auf dem Schädel zu gewährleisten, wurden der Kopf des Probanden mit einer fest anliegenden Kopfstütze aus Styropor und die Spule mit einer mechanisch justierbaren Halterung fixiert.



Abb. 19:
Versuchsaufbau

5.4. Bestimmung der Stimulationsintensität

Da es möglich sein sollte, sowohl bahnende als auch hemmende Einflüsse der passiven Fingerbewegung auf das motorische System zu untersuchen, musste die Stimulationsintensität so gewählt werden, dass im Vergleich zu den MEPs in Ruhe sowohl größere als auch kleinere Amplituden entstehen konnten. Die Intensität sollte also weder zu knapp über der motorischen Schwelle liegen noch so hoch sein, dass das Plateau der maximalen Reizantwort erreicht wird (vgl. Kapitel 3.2.3.2.). Um dies zu erreichen, wurde vor Beginn des eigentlichen Versuchs eine umfangreiche Untersuchung zur Festlegung der optimalen Stimulationsintensität durchgeführt. Hierzu wurden die Ausgangsleistung des Stimulators, beginnend mit einem sicher unterschwelligen Wert (je nach Proband zwischen 30 und 35%) in Schritten von jeweils 5% bis zu einer Intensität von 55 bis 70% (je nach Toleranzgrenze des Probanden) sukzessiv erhöht und die dadurch hervorgerufenen MEPs automatisch aufgezeichnet (Computerprogramm Poly-DC von Henning Nordholz, MES Medizinelektronik, München). Pro Stimulationsintensität wurden sechs Reize appliziert. Der Proband sollte seine Arm- und Handmuskulatur dabei möglichst vollständig entspannen. Die MEPs wurden daraufhin mit einem von PD Dr. Bötzel (Neurologische Klinik Großhadern, Universität München) verfassten Computerprogramm (auf Asyst 4.00, Fa. Keithley Instruments, Cleveland, USA) ausgewertet. Die Durchschnittswerte der Peak-to-Peak-Amplituden wurden dabei gegen die Stimulationintensität in einem Diagramm aufgetragen. Unter Verwendung der Boltzmann-Gleichung wurde den Datenpunkten eine sigmoidale Kurve angenähert (vgl. Abb. 20).

Boltzmann-Gleichung:

$$y = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{(x-x_0)/K}} + A_2$$

A_1 = minimale Muskelantwort, A_2 = maximale Muskelantwort, x_0 = Stimulationsintensität für halbmaximale Muskelantwort, K = Steigungsparameter

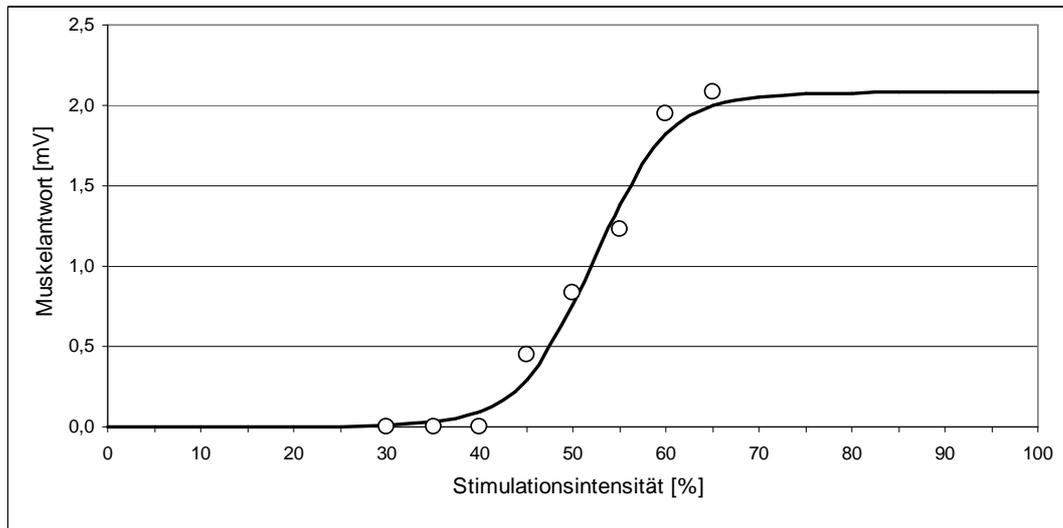


Abb. 20: Stimulationsintensität-Muskelantwort-Diagramm. Kreise: Durchschnittswerte der Peak-to-Peak-Amplituden für die jeweilige Intensität. Durchgezogene Linie: Angenäherte Boltzmann-Kurve

Als optimale Stimulationsintensität wurde der Wert ausgewählt, bei dem der M. flexor digitorum superficialis (der während der Fingerbewegung gedehnt wird) 50% der maximal erreichten Muskelantwort zeigte (vgl. Abbildung 21).

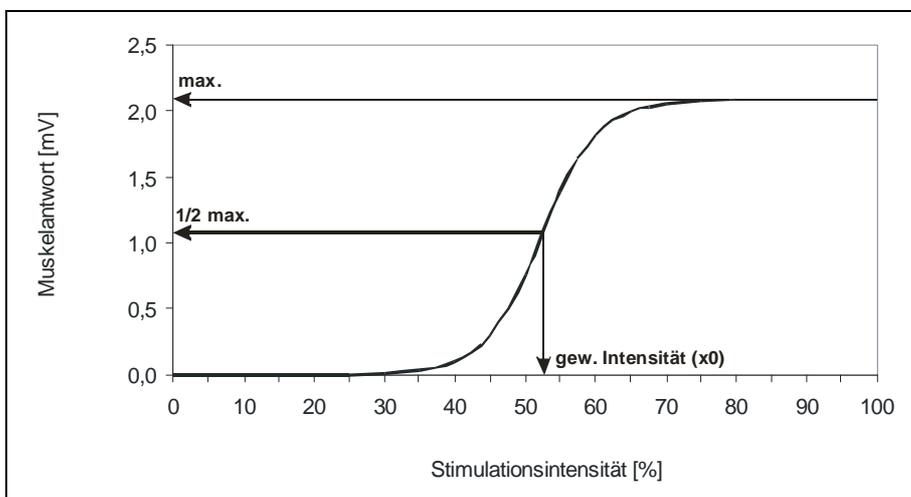


Abb. 21: Erläuterungen siehe Text

Die Schwellenintensität, also die niedrigste Stimulationsintensität, bei der zuverlässig Muskelantworten ausgelöst werden können, kann aus der Boltzmann-Gleichung nicht direkt abgeleitet werden.

Um die Schwellenintensität abzuschätzen, wurde dem Graphen der Boltzmann-Gleichung an dessen steilstem Abschnitt, also am Punkt x_0 , eine Gerade angeeglichen (vgl. Abb. 22). Der berechnete Schnittpunkt dieser Geraden mit der x-Achse ergibt dabei die geschätzte Schwellenintensität (vgl. Devanne et al., 1997).

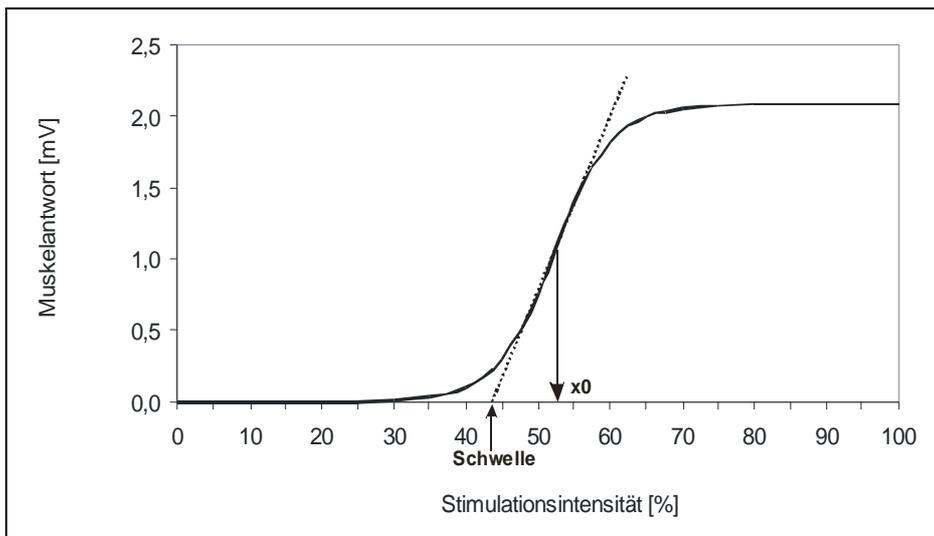


Abb. 22:
Erläuterungen siehe Text

5.5. Versuchsdurchführung:

Um die Modulation der Erregbarkeit des Motorkortex durch passive Bewegung im zeitlichen Verlauf untersuchen zu können, wurden TMS-Reize zu unterschiedlichen Zeitpunkten während bzw. nach der Fingerbewegung appliziert. Der gesamte Versuchsablauf wurde dabei automatisch vom Programm Fing-O-Mat gesteuert. Das Programm signalisierte den Beginn der Bewegung durch einen Triggerimpuls (Trigger 1), der über ein Datenkabel an den Aufzeichnungsrechner weitergeleitet wurde.

In definierten zeitlichen Abständen zu Trigger 1 wurde durch das Steuerungsprogramm über einen zweiten Triggerimpuls (Trigger 2) die transkranielle Magnetstimulation ausgelöst. Um den genauen Zeitpunkt der Stimulation nachvollziehen zu können, wurde Trigger 2 parallel auch an den Aufzeichnungsrechner weitergeleitet. Die durch die Kortexreizung hervorgerufenen MEPs sowie die beiden Triggersignale wurden mit dem Computerprogramm Poly DC (Henning Nordholz, MES Medizinelektronik, München) aufgezeichnet, wobei eine Empfindlichkeit von $100\mu\text{V}$, eine Zeitkonstante von 3ms und eine Abtastrate von 2000 Hz gewählt wurden.

Die Probanden wurden dazu angehalten, während des gesamten Versuches die Muskulatur des rechten Armes und der rechten Hand möglichst vollständig zu entspannen. Über das kontinuierlich abgeleitete EMG wurde der Ruhetonus der drei Zielmuskeln vom Versuchsleiter ständig visuell kontrolliert.

Versuchsprotokoll:

Ein Versuchsdurchgang bestand aus 18 Kortexstimulationen, die zu verschiedenen Zeitpunkten während oder nach einer jeweils zugehörigen Fingerbewegung appliziert wurden (vgl. Abb. 23).

Die verschiedenen Intervalle zwischen Bewegungsbeginn und Kortexstimulation betragen dabei 5ms, 10ms, 15ms, 20ms, 25ms, 30ms, 35ms, 40ms, 45ms, 50ms, 55ms, 60ms, 65ms, 70ms, 75ms, 80ms, 85ms und 90ms.

Um eine Aussage über den Einfluss der Fingerbewegung auf die Erregbarkeit des Motorkortex treffen zu können, wurde zum Vergleich in jedem Durchgang eine Kortexstimulation ohne Fingerbewegung durchgeführt („Stimulation ohne Bewegung“). So ergaben sich pro Durchgang insgesamt 19 Bewegungs-Stimulations-Kombinationen. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Kortexstimulationen betrug ca. 8 Sekunden.

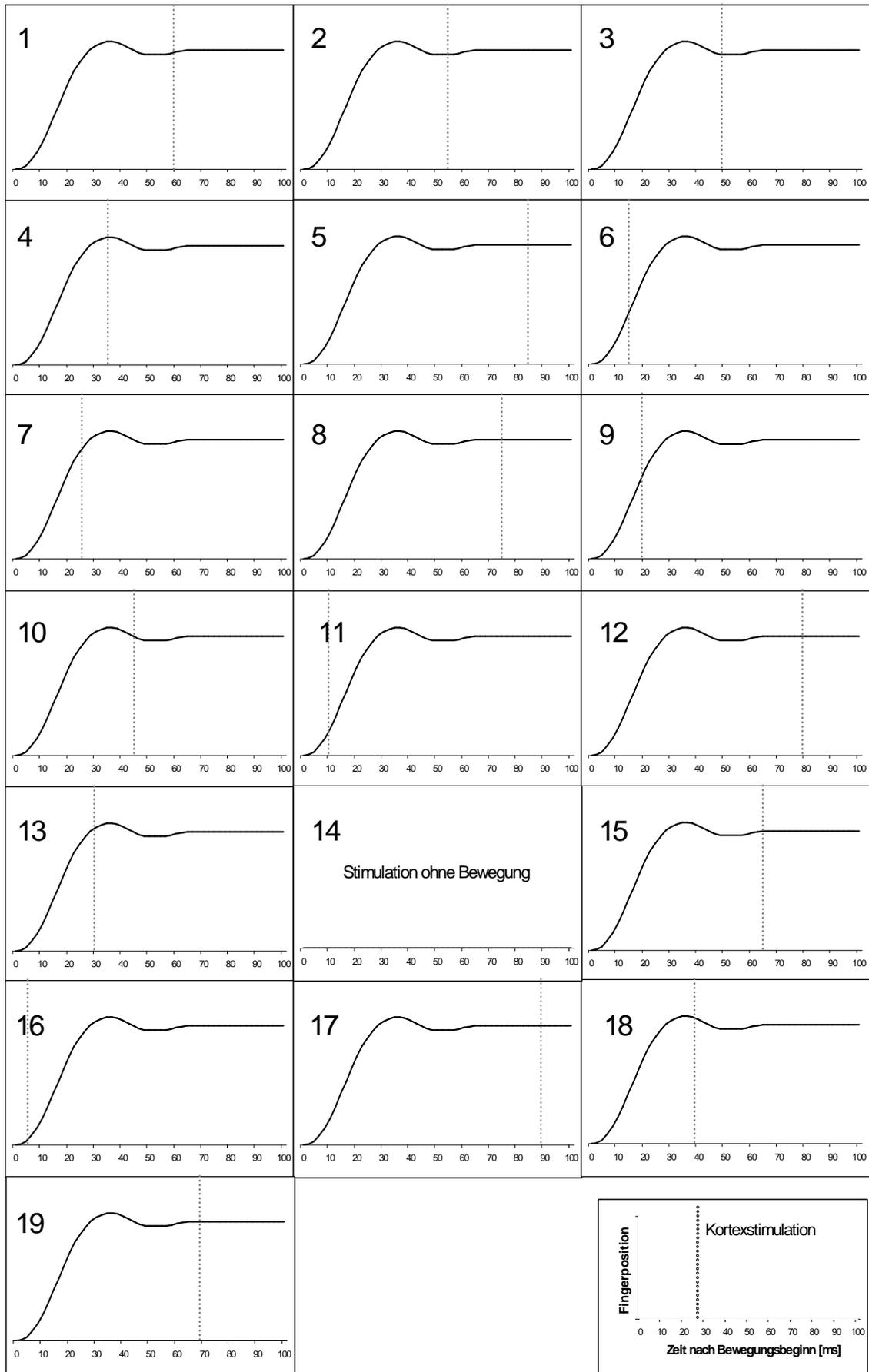


Abb. 23:
Die einzelnen Bewegungs-Stimulations-Kombinationen

Dieses Protokoll wurde zehnmal wiederholt, so dass während des gesamten Versuchs 190 Kortexreize appliziert wurden. Bei zwei Probanden (H, I) musste der Versuch wegen Überhitzung der Stimulationsspule bereits nach 9 Durchgängen beendet werden.

5.6. Datenauswertung:

Die aufgezeichneten motorisch evozierten Potentiale wurden mit einem von Herrn PD Dr. Bötzel (Neurologische Klinik Großhadern, Universität München) verfassten Computerprogramm (auf Asyst 4.00, Fa. Keithley Instruments, Cleveland, USA) automatisch ausgewertet.

Dabei wurde die Latenz der motorischen Antwort auf den Kortexreiz, die Peak-to-Peak-Amplitude des Potentials sowie das Integral des Potentials gemessen. Um den Einfluss von Artefakten auf die Messung zu vermindern, wurde eine Messschwelle von 0,024mV eingestellt. Die Ergebnisdaten wurden vom Programm als Textdatei ausgegeben und statistisch weiter verarbeitet.

5.7. Statistische Analyse:

Alle statistischen Berechnungen zur Auswertung des Versuchs wurden mit dem Programm SPSS für Windows durchgeführt.

Zunächst wurden für jeden Probanden und für jede Bewegungs-Stimulations-Kombination die Peak-to-Peak-Amplituden aus den 10 bzw. 9 Durchgängen gemittelt.

Um die interindividuelle Variabilität der Reizantworten auszugleichen und die Daten der einzelnen Versuchspersonen miteinander vergleichen zu können, wurden diese absoluten Mittelwerte skaliert; d.h. der größte der Mittelwerte aus den 19 Bewegungs-Stimulations-Kombinationen wurde gleich 1 gesetzt und die 18 anderen Werte im Verhältnis hierzu proportional umgerechnet. So ergaben sich für jede Bewegungs-Stimulations-Kombination insgesamt 10 vergleichbare skalierte Werte (10 Probanden).

Nun wurden diese Werte für jede einzelne der 18 Bewegungs-Stimulations-Intervalle mit den Werten für „Stimulation ohne Bewegung“ verglichen. Hierzu wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet.

6. Ergebnisse

6.1. Bestimmung der Stimulationsintensität

6.1.1. Zusammenhang zwischen Stimulationsintensität und Muskelantwort

Erwartungsgemäß folgte der Zusammenhang zwischen der Intensität, mit dem der Motor-kortex stimuliert wurde, und den dadurch jeweils erzeugten Muskelantworten in etwa einer sigmoidalen Kurve (vgl. Devanne et al., 1997). Dies bedeutet, dass nach Überschreiten eines bestimmten Schwellenwertes die Reizantworten mit zunehmender Stimulationsintensität zunächst langsam anstiegen, im mittleren Intensitätsbereich rasch zunahmten und bei hohen Intensitäten ein Plateau erreichten. Dieses Plateau wurde jedoch nur bei 6 von 10 Probanden erreicht, da bei den anderen Versuchspersonen Reizstärken notwendig gewesen wären, die deren Toleranzgrenze überschritten hätten. Ein Vergleich der maximal erreichbaren Muskelantworten ist somit nicht möglich.

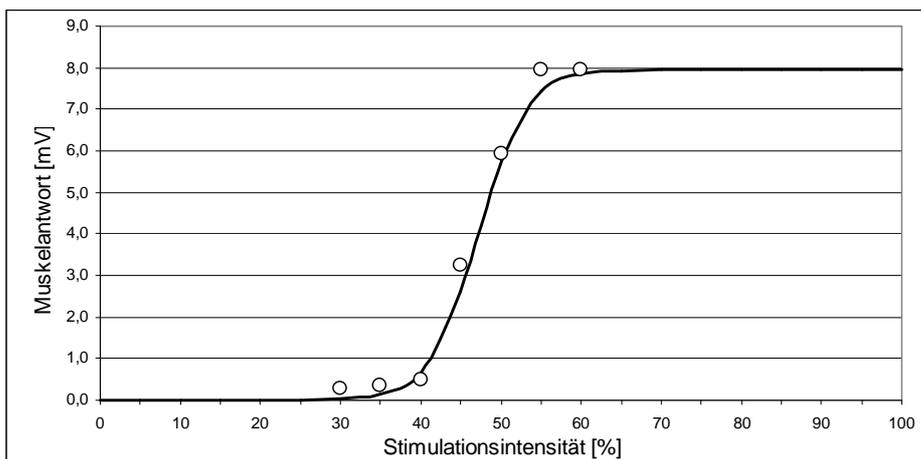


Abb. 24: Proband E: Die Messwerte der Muskelantworten erreichen bei hohen Stimulationsintensitäten ein Plateau.

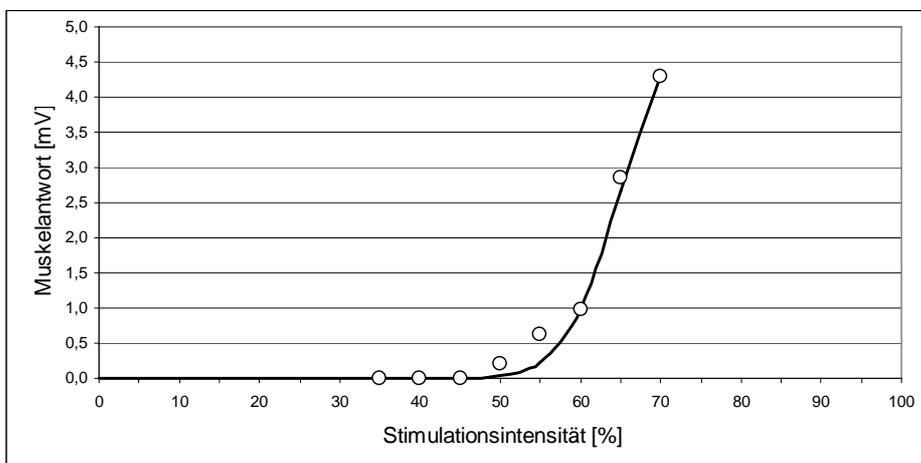


Abb. 25: Proband B: Die Messwerte erreichen auch bei hohen Stimulationsintensitäten an der Toleranzgrenze des Probanden noch kein Plateau.

6.1.2. Schwellenintensitäten

Die aus der Boltzmann-Kurve abgeschätzten Schwellenintensitäten für den M. flexor digitorum superficialis lagen zwischen 36% und 58% des maximalen Stimulatoroutputs (durchschnittliche Schwellenintensität = 45%).

Die jeweiligen Schwellenintensitäten der einzelnen Versuchspersonen können der Abbildung 26 entnommen werden.

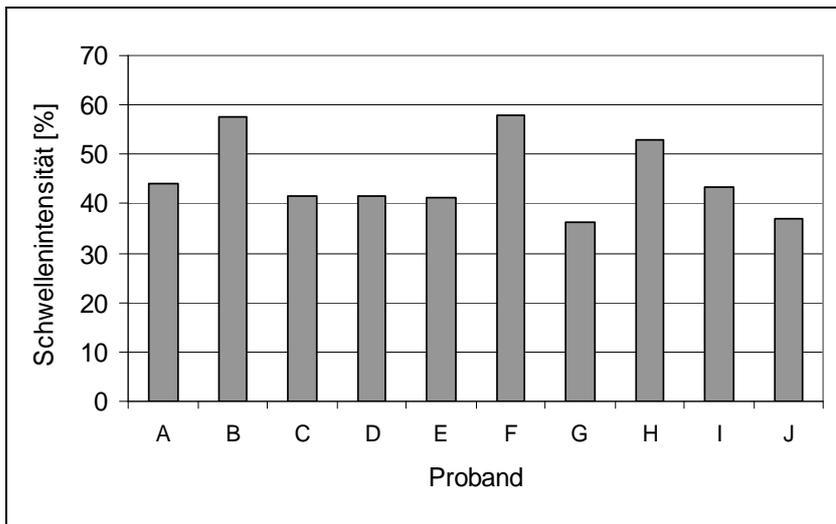


Abb. 26: Schwellenintensitäten der einzelnen Probanden

6.1.3. Ausgewählte Stimulationsintensitäten

Als Stimulationsintensität für den weiteren Versuchsablauf wurde –wie im Kapitel Methodik beschrieben- die Intensität ausgewählt, bei der der M. flexor digitorum superficialis 50% der maximal erreichten Muskelantwort zeigte (x0). Entsprechend der Disparitäten im Antwortverhalten des Muskels bei den einzelnen Probanden, ergaben sich für die Versuchspersonen unterschiedliche Stimulationsintensitäten (vgl. Abb. 27)

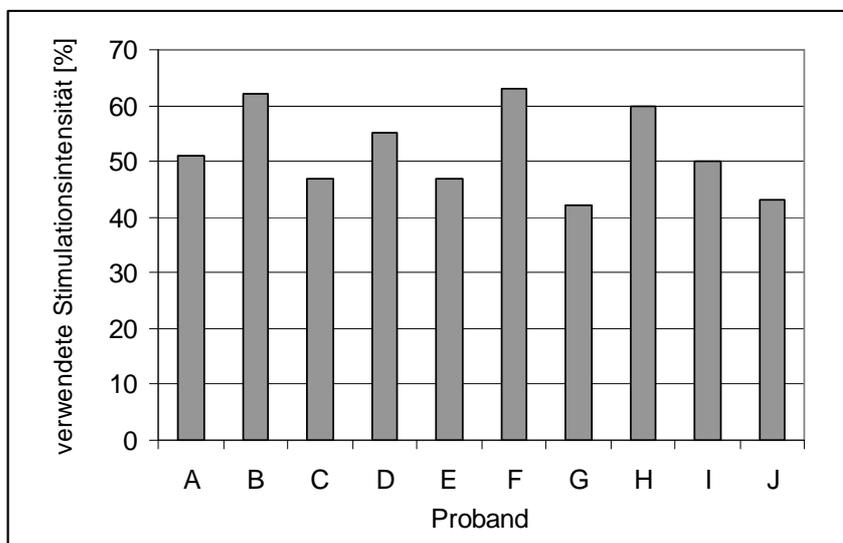


Abb. 27: Für den weiteren Versuch gewählte Stimulationsintensitäten

Hierbei wird ersichtlich, dass die für den Versuch gewählten Stimulationsintensitäten (also die Intensitäten, bei denen die halbmaximale Muskelantwort erreicht wurde), jeweils nur gering über der jeweiligen Schwellenintensitäten lagen.

6.1.4. Variabilität der Reizantworten

Die Variabilität zwischen den Reizantworten auf eine Stimulation gleicher Intensität war sowohl zwischen den Probanden als auch zwischen den einzelnen Muskeln eines Probanden sehr hoch.

So konnte durch einen Reiz mit 50% des maximalen Stimulatoroutputs im Musculus flexor digitorum superficialis des Probanden F nur eine Muskelantwort von durchschnittlich 0,14mV ausgelöst werden, während der gleiche Muskel beim Probanden E eine durchschnittliche Reizantwort von 5,94mV zeigte.

Andererseits reagierte beispielsweise bei Versuchsperson J der Musculus extensor digitorum communis mit einer Reizantwort von durchschnittlich 12,7mV auf einen Reiz von 50% der maximalen Stärke deutlich stärker als der Musculus flexor digitorum superficialis mit einer Antwort von nur 1,12mV.

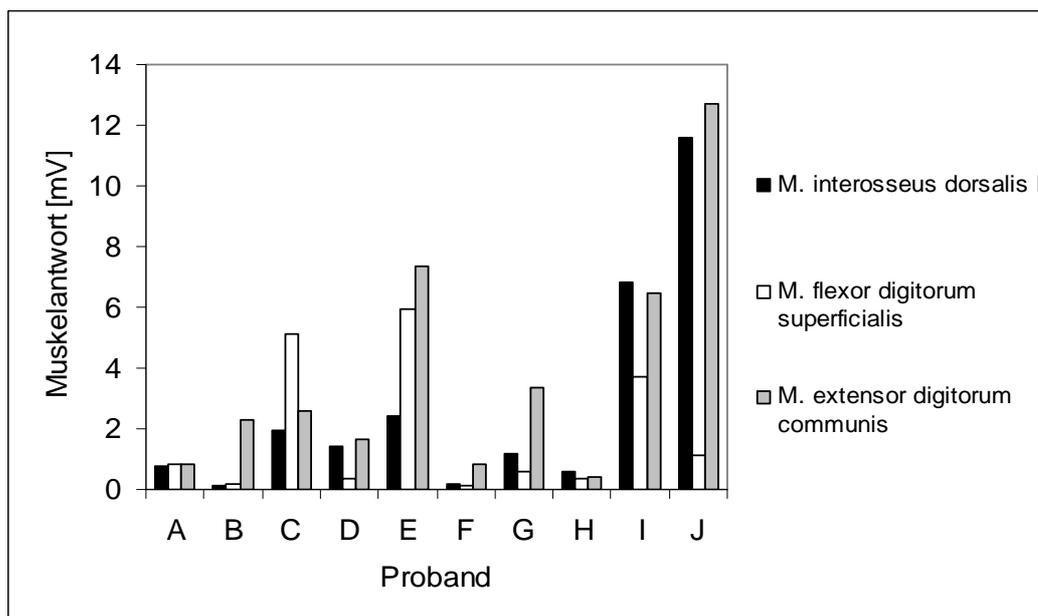


Abb.28: Muskelantworten bei 50% der maximalen Reizstärke

Insgesamt zeigte bei einer Stimulationsintensität von 50% der maximalen Reizstärke der M. extensor digitorum communis die größten Muskelantworten (im Durchschnitt 3,9mV) und der M. flexor digitorum superficialis die geringsten (im Durchschnitt 1,8mV). Die Antworten des M. interosseus dorsalis I lagen mit durchschnittlich 2,7mV zwischen denen der beiden anderen Muskeln.

Analog zu Abb. 28, in der die Muskelantworten auf Kortexstimulationen mit 50% des maximalen Stimulatoroutputs dargestellt werden, sind in Abb. 29 für die einzelnen Muskeln die aus der Boltzmann-Gleichung berechneten MEP-Amplituden auf Kortexreize mit der für den späteren Versuch ausgewählten Stimulationsintensität ($\times 0$) aufgetragen, wobei sich hier ein sehr ähnliches Bild ergibt.

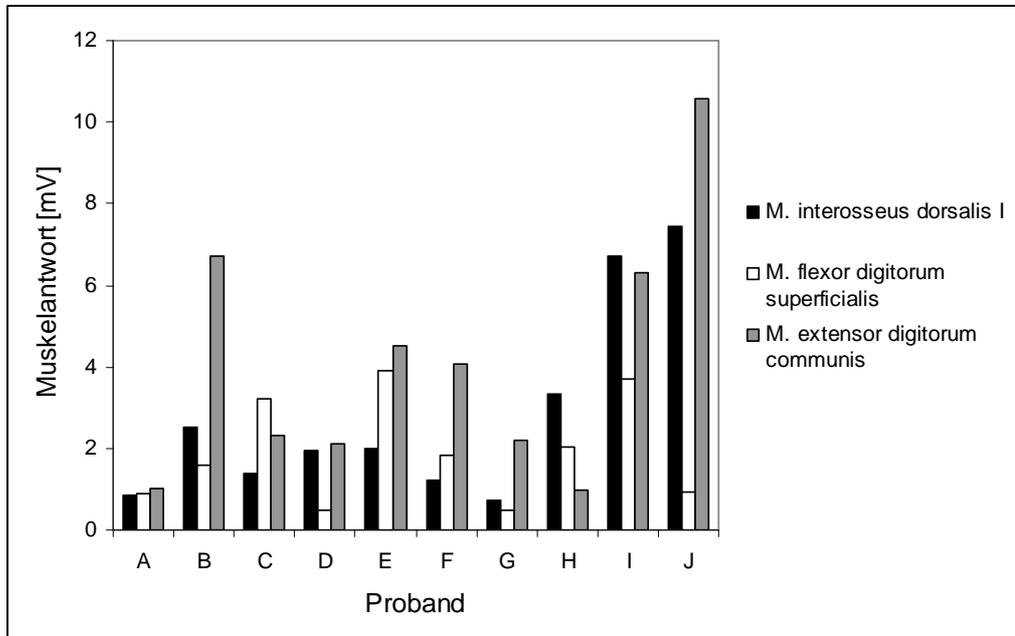


Abb. 29: Muskelantworten bei den im Versuch verwendeten Reizstärken ($\times 0$)

6.2. Beeinflussung der MEP durch passive Fingerbewegungen

6.2.1. Allgemeine Darstellung

Wie bereits im Methodik-Teil ausführlich beschrieben, wurden zu 18 verschiedenen Zeitpunkten während und nach einer passiven Fingerbewegung Kortexreize appliziert und die daraus resultierenden Muskelantworten der drei Zielmuskeln ermittelt. Zur besseren Übersichtlichkeit ist in Abbildung 30 nochmals das zeitliche Verhältnis zwischen den einzelnen Kortexreizen und der passiven Fingerbewegung dargestellt.

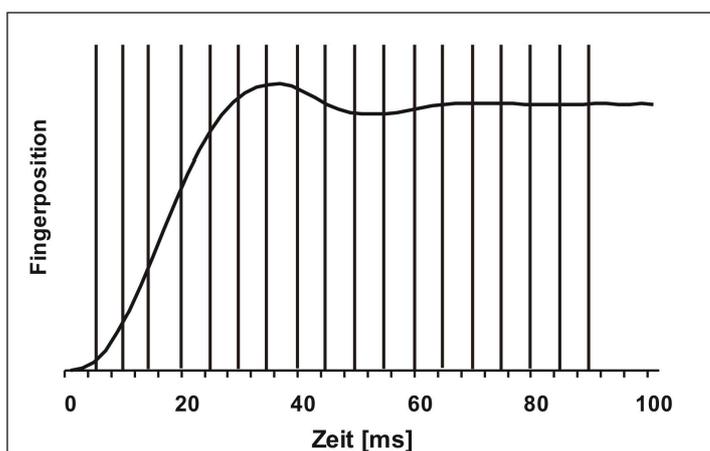


Abb. 30: Zeitpunkte der Kortexstimulationen im Zusammenhang mit der passiven Fingerbewegung. Jede vertikale Linie entspricht einer Kortexstimulation. Vgl. Abb. 23 im Methodik-Teil.

Abbildung 31 zeigt exemplarisch die im Musculus flexor digitorum superficialis von Probandin A gemessenen, aus den 10 Versuchsdurchgängen gemittelten Muskelantworten zu den jeweiligen Stimulationszeitpunkten. Außerdem ist in dem Diagramm die durchschnittliche Muskelantwort nach alleiniger Kortexstimulation, also ohne passive Fingerbewegung, als gestrichelte Linie aufgezeichnet. Somit ist ersichtlich, bei welchen Intervallen zwischen Bewegungsbeginn und Kortexstimulation eine Steigerung bzw. Abnahme der MEP-Amplituden auftritt.

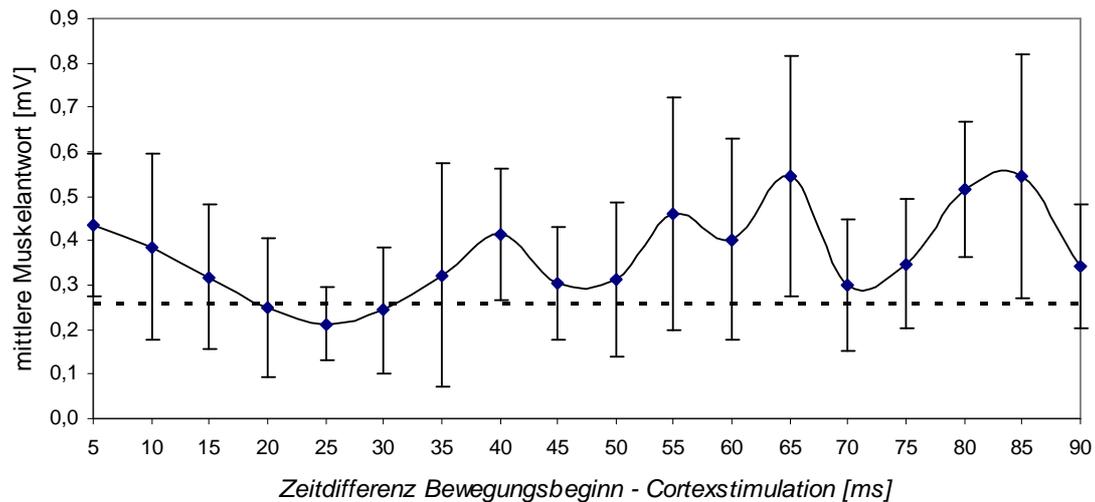


Abb. 31: Probandin A, Musculus flexor digitorum superficialis.

- Punkte: Mittlere Muskelantworten nach Kortexstimulation zur jeweiligen Bewegungsphase.
- Balken: Standardabweichung der mittleren Muskelantworten zur jeweiligen Bewegungsphase
- Gestrichelte Linie: Mittlere Muskelantwort nach Kortexstimulation ohne passive Bewegung.
- Die Standardabweichung der mittleren Muskelantwort nach Kortexstimulation ohne passive Bewegung ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgetragen.

Wie bereits bei der Bestimmung der Stimulationsintensität war auch bei der eigentlichen Versuchsdurchführung eine recht hohe Variabilität der Reizantworten zu verzeichnen.

Um die Werte der einzelnen Versuchspersonen miteinander vergleichbar zu machen, wurde –wie im Methodik-Teil beschrieben- eine Skalierung der Absolutwerte durchgeführt. Nach Mittelung der skalierten Werte aller Probanden ergaben sich die in Abbildung 32 dargestellten Kurven.

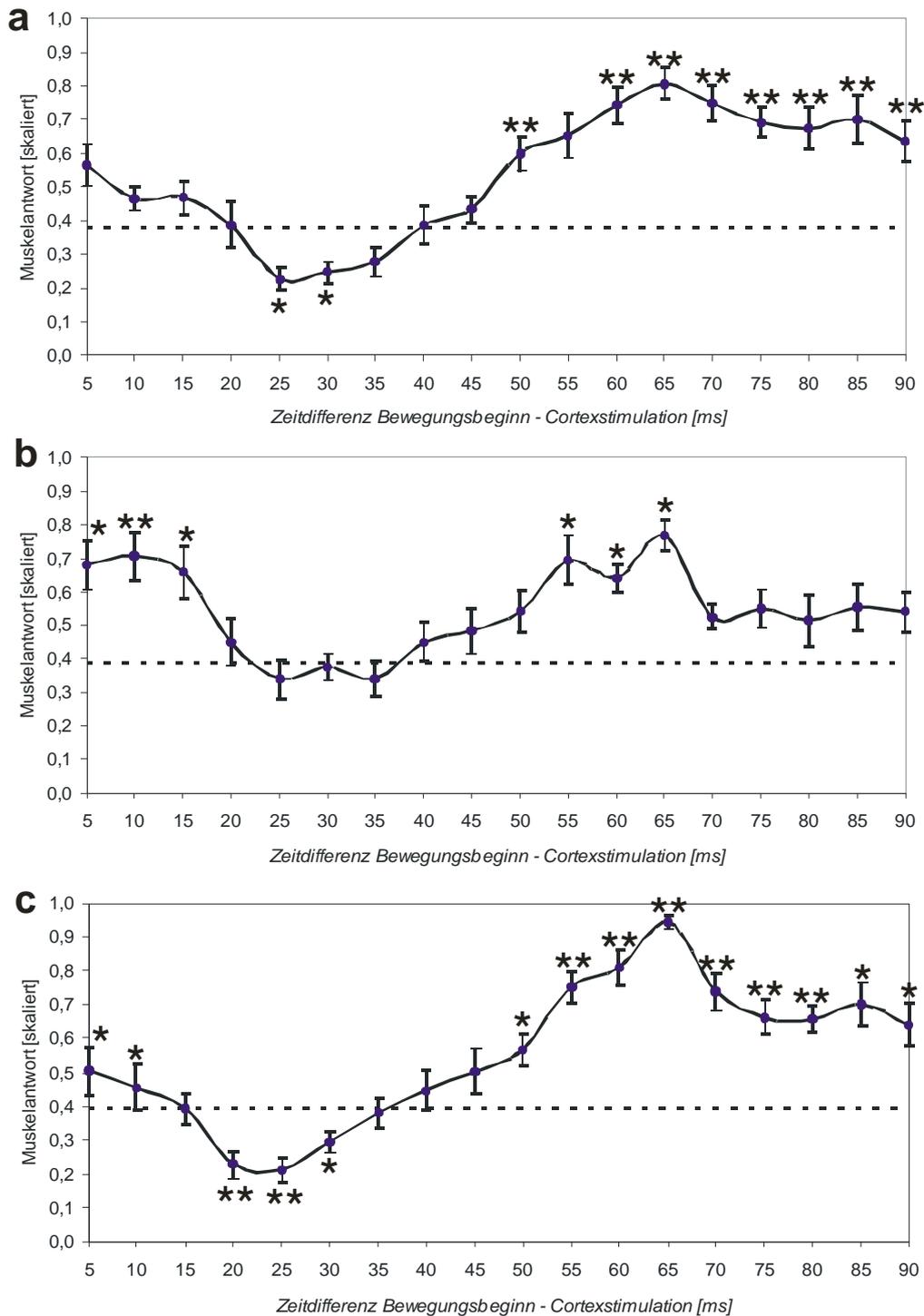


Abb. 32: Durchschnittliche Muskelantworten auf Cortexstimulation zu verschiedenen Bewegungsphasen (skalierte Mittelwerte aller Probanden)

a) M. interosseus dorsalis I, b) M. flexor digit. superficialis, c) M. extensor digit. communis.

- Punkte: Mittlere Muskelantwort nach Cortexstimulation zur jeweiligen Bewegungsphase.
- Balken: Standard Error of the Mean der mittleren Muskelantworten zur jew. Bewegungsphase
- Gestrichelte Linie: Mittlere Muskelantwort nach Cortexstimulation ohne passive Bewegung.
- Die Standardabweichung der mittleren Muskelantwort nach Cortexstimulation ohne passive Bewegung ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgetragen.
- Signifikanzniveau für Steigerung bzw. Verminderung der Muskelantwort durch die passive Bewegung * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Aus den Diagrammen ist ersichtlich, dass die passive Fingerbewegung ganz ähnliche Auswirkungen auf die MEP-Amplituden der drei Zielmuskeln hat und dass dieser Einfluss vom Intervall zwischen Bewegungsbeginn und Kortexstimulation abhängt.

Hierbei lassen sich allgemein drei Phasen voneinander unterscheiden, die im Folgenden beschrieben werden.

6.2.2. Bahnung bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen

Bei Kortexstimulation in frühen Phasen der Bewegung wurden bei Ableitung aller drei Zielmuskeln gesteigerte Muskelantworten im Vergleich zu den MEP-Amplituden in Ruhe aufgezeichnet. Dieser Effekt war im passiv gedehnten Flexor am deutlichsten zu erkennen und für das Inter-Stimulus-Intervall von 10ms hochsignifikant. Hier trat bei allen Probanden eine Steigerung der MEP-Amplituden auf. Währenddessen war die Bahnung im Extensor schwächer ausgeprägt, wenngleich auch hier bei 9 von 10 Probanden gesteigerte Muskelantworten aufgezeichnet werden konnten. Im von der passiven Bewegung kaum betroffenen M. interosseus dorsalis I war der Effekt dagegen nicht signifikant.

Der bahnende Effekt der passiven Fingerbewegung hielt im Flexor mit 20ms am längsten an, während in den beiden anderen Muskeln die Steigerung der Amplituden bereits früher nachließ.

6.2.3. Hemmung bei mittleren Inter-Stimulus-Intervallen

Im Gegensatz zu der beschriebenen Phase mit gesteigerten MEP-Amplituden waren die Antworten bei Intervallen zwischen Bewegungsbeginn und Kortexstimulation zwischen ca. 20 und 35ms in allen Zielmuskeln vermindert. Diese Hemmung war im während der Bewegung verkürzten Extensor am deutlichsten und für ISI von 20 und 25ms hochsignifikant. Hier wurden bei allen zehn Probanden verminderte MEPs aufgezeichnet. Im Gegensatz zur Bahnung bei kurzen ISI war dieser hemmende Effekt der passiven Bewegung im gedehnten Flexor nicht signifikant, aber dennoch bei sieben von zehn Probanden vorhanden (für ISI = 25ms). Auch im an der passiven Bewegung an sich unbeteiligten M. interosseus dorsalis I zeigte sich bei mittleren Inter-Stimulus-Intervallen eine signifikante Hemmung der MEP-Amplituden.

6.2.4. Bahnung bei langen Inter-Stimulus-Intervallen

Bei Inter-Stimulus-Intervallen von mehr als 40ms (bis zu den maximal 90ms in unserem Versuch) antworteten alle untersuchten Muskeln mit gesteigerten MEP-Amplituden im Vergleich zu den Stimulationen ohne vorheriger passiver Fingerbewegung. Diese Bahnung erreicht in allen Muskeln bei einem ISI von 65ms sein Maximum und ist bei ISI zwischen 55 und 65ms in allen drei Zielmuskeln signifikant.

7. Diskussion

7.1. Kritische Beurteilung der Methodik

7.1.1. Probanden

Die Versuche wurden an insgesamt 10 Probanden durchgeführt. Die Versuchspersonen wurden zuvor bezüglich neurologischer, psychiatrischer oder orthopädischer Vorerkrankungen befragt. Abgesehen von einer grob-neurologischen Beurteilung fanden keine Voruntersuchungen statt, so dass die Abwesenheit relevanter pathologischer Veränderungen zwar anzunehmen, jedoch nicht bewiesen war. Außerdem ist anzumerken, dass es sich bei der Gruppe der Probanden aufgrund der relativ geringen Zahl und der Auswahl um keinen repräsentativen Querschnitt durch die Bevölkerung handeln kann.

Die Versuchspersonen wurden dazu angehalten, während des gesamten Versuches die Muskulatur des untersuchten Armes möglichst entspannt zu halten. Die Muskelaktivität wurde mittels visueller EMG-Kontrolle überwacht und die Probanden wurden ggf. erneut aufgefordert, die Muskulatur zu entspannen. Ein Einfluss einer willkürlichen Vorinnervation auf die Amplituden einzelner MEPs ist nicht auszuschließen, insgesamt sollte dieser jedoch keine relevanten Auswirkungen auf das Gesamtergebnis haben. Facchini et al (2002) zeigten, dass alleine die Imagination einer Handbewegung die Erregbarkeit des kontralateralen primären Motorkortex steigern kann. Der mögliche Effekt einer antizipatorischen Vorstellung der nächsten Fingerbewegung auf die kortikale Exzitabilität konnte nicht berücksichtigt werden, wobei diesem wohl eher eine untergeordnete Rolle zukommen dürfte.

7.1.2. Passive Fingerbewegung

Die passive Fingerbewegung wurde –wie beschrieben- automatisiert durch einen computergesteuerten Apparat induziert und über ein Potentiometer kontrolliert. Während der Versuche kam es hierbei zu keinen nennenswerten Störungen, so dass die passiven Fingerbewegungen sehr gut in immer gleicher Form reproduziert werden konnten.

7.1.3. Transkranielle magnetische Kortexstimulation

Sowohl die Stimulationsspule als auch der Kopf des Probanden wurden durch die im Methodik-Teil beschriebenen mechanischen Vorrichtungen fixiert. Eine Befestigung der Spule auf dem Schädel der Versuchsperson, die auch eine leichte Veränderung des Stimulationsortes, z.B. durch eine unwillkürliche Kopfbewegung, vollkommen ausschließt, ist leider nicht realisierbar. Aufgrund des Versuchsprotokolls (10fache Wiederholung des

gesamten Satzes mit 18 Bewegungs-Stimulations-Kombinationen) ist jedoch von keinem relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis auszugehen. Wegen Spulenüberhitzung musste der Versuch bei zwei Probanden bereits nach 9 Durchgängen abgebrochen werden.

7.1.4. Bestimmung der Stimulationsintensität

Die von Devanne et al (1997) beschriebene sigmaförmige Input-Output-Kurve für Muskelantworten bei steigenden Intensitäten der TMS konnte in unseren Versuchen gut nachvollzogen werden. Die Tatsache, dass hierbei das Plateau der maximalen MEP-Amplituden aufgrund intolerabler Unannehmlichkeiten für den Probanden nicht bei allen Versuchspersonen erreicht werden konnte, spielt für die Resultate der nachfolgenden Versuche vermutlich keine Rolle, da mit den ausgewählten Stimulationsintensitäten trotzdem sowohl gesteigerte als auch reduzierte MEP-Amplituden möglich waren. Insgesamt ist hervorzuheben, dass im Gegensatz zu vergleichbaren Arbeiten erstmals eine detaillierte Untersuchung und Bestimmung der individuell notwendigen Reizintensitäten durchgeführt und diese für das weitere Procedere der Experimente berücksichtigt wurde.

7.1.5. Variabilität der Reizantworten

Wie im Ergebnisteil bereits geschildert, unterlagen die TMS-Amplituden bereits während der Bestimmung der Stimulationsintensität einer deutlichen inter- und intraindividuellen Variabilität. Dass Kortexreize gleicher Intensität bei verschiedenen Probanden verschieden große Muskelantworten hervorrufen, kann durch anatomische Unterschiede gut erklärt werden. Da das Magnetfeld und damit die induzierten Ströme mit zunehmendem Abstand von der Spule rasch abnehmen, spielt sicher die Kalottendicke eine gewisse Rolle. Außerdem hat die Ausrichtung des Magnetfeldes in Beziehung auf die stimulierte Kortexstruktur Auswirkungen auf die benötigte Stimulationsintensität, so dass je nach Lage des Zielareals bezüglich zur Schädeloberfläche unterschiedlich starke Ströme induziert werden können.

Diese individuellen anatomischen Gegebenheiten sind wahrscheinlich auch dafür verantwortlich, dass die untersuchten Muskeln eines Probanden auf einen Kortexreiz hin mit deutlich unterschiedlichen MEP-Amplituden antworten.

Darüber hinaus wurde von mehreren Autoren eine erhebliche Variabilität der MEP-Amplituden trotz immer gleich bleibender Stimulationsparameter (Intensität und Lokalisation) beschrieben (Hess 1996, Kiers 1993). Diese konnte auch von uns festgestellt werden, so dass die Reizantworten innerhalb der 10 bzw. 9 Messungen bei gleichen Bewegungs-TMS-Intervallen teilweise erheblich streuten. In den im Kapitel 3.2.3.1. beschriebenen

Experimenten konnte für dieses Phänomen keine schlüssige Erklärung gefunden werden. Insgesamt kann die Variabilität der Reizantworten jedoch nicht als Hinweis auf eine mangelnde Datenqualität gewertet werden, zumal nach Mittelung der Messungen ein schlüssiges und signifikantes Ergebnis erreicht werden konnte.

7.2. Einfluss passiver Bewegungen auf die Exzitabilität motorischer Bahnen

Wie im Kapitel 6 bereits ausgeführt, lässt sich der Effekt passiver Bewegungen auf die Exzitabilität des motorischen Systems je nach Bewegungsphase, während der der Kortexreiz appliziert wird, im wesentlichen in drei Phasen unterteilen: 1. Eine Bahnung während früher Phasen der Bewegung, die am deutlichsten bei Ableitung des passiv gedehnten Muskels in Erscheinung tritt. 2. Eine im Anschluss daran auftretende, ca. 20ms anhaltende Hemmung. 3. Eine lange Phase einer gesteigerten Exzitabilität mit einem Maximum um 65ms nach Bewegungsbeginn, die für alle drei untersuchten Muskeln signifikant ausgeprägt ist.

Als Orte der Interaktion zwischen den propriozeptiven Afferenzen und den durch die TMS hervorgerufenen deszendierenden Impulsen kommen dabei verschiedene Ebenen des motorischen Systems in Betracht. Welche Mechanismen für die einzelnen Phasen hierbei in Frage kommen, soll im folgenden Kapitel diskutiert werden.

7.2.1. Bahnung in früher Bewegungsphase

Bei kurzen Intervallen von 5 bis 20 ms zwischen dem Beginn der passiven Fingerbewegung und der Kortexstimulation sind in allen drei untersuchten Muskeln die MEP im Vergleich zu den Kontrollwerten ohne passive Bewegung gesteigert. Diese Bahnung ist bei Ableitung des M. flexor digitorum superficialis, also des während der Bewegung gedehnten Muskels, am deutlichsten ausgeprägt, während in der Ableitung des M. interosseus dorsalis keine Signifikanz erreicht wurde. Da die ersten afferenten Impulse frühestens 20ms nach peripherer Reizung kortikales Niveau erreichen, ist hier von einem auf subkortikaler, am ehesten spinaler Ebene, vermittelten Effekt auszugehen.

Die Leitungszeit für periphere Impulse vom Handgelenk bis zum Alpha-Motoneuron, die sich aus der F-Wellen- und M-Wellen-Latenz abschätzen lässt, wird mit ca. 11ms (Inghilleri et al, 1995), bzw. 14-17ms (Claus et al, 1988) angegeben. Die motorische Leitungszeit zwischen dem TMS-Reiz und Erreichen der spinalen Ebene beträgt ca. 6ms (Hess et al, 1986). Demnach ist zu erwarten, dass die Ia-Afferenzen nach mechanischer Reizung und die kortikospinalen Impulse nach TMS auf spinaler Ebene zusammentreffen, wenn die TMS 5-11ms nach dem mechanischen Reiz, in unserem Fall also nach Beginn

der passiven Fingerbewegung, erfolgt. Bei Affen führt eine afferente Ia-Erregung zu einem EPSP der spinalen Motoneurone, das für ca. 10ms anhält (Landgren et al, 1962). In dieser Zeit ist eine Interaktion mit den deszendierenden kortikospinalen Impulsen möglich. Claus et al (1988) stellten fest, dass die MEP-Amplituden signifikant gesteigert sind, wenn die Cortexstimulation 7-16ms nach einer passiven Fingerbewegung appliziert wird, wobei das Maximum der Bahnung 8ms nach Bewegungsbeginn erreicht wird. Dieses Ergebnis korreliert gut mit den von uns erhobenen Daten (Maximum der Bahnung für den M. flexor digitorum superficialis bei TMS 10ms nach Bewegungsbeginn). Der Bahnungseffekt ist wahrscheinlich auf eine Summation der durch die TMS ausgelösten pyramidalen Erregung und des spinalen H-Reflexes zurückzuführen (Claus et al, 1988, Deuschl et al, 1991, Inghilleri et al, 1995). Hierfür spricht auch, dass die bahnende Wirkung der passiven Fingerbewegung im verkürzten Flexor am deutlichsten hervortritt, während im von der Bewegung weitgehend unbeteiligten M. interosseus dorsalis keine signifikant gesteigerten MEP-Amplituden aufgezeichnet wurden.

Unsere Versuchsergebnisse zeigten jedoch, dass auch die MEP des M. extensor digitorum communis, der während der Bewegung verkürzt wird, wenn auch weit weniger als im Flexor, jedoch noch immer signifikant, gebahnt werden. Aus physiologischen Überlegungen wäre hier eher eine Amplitudenminderung aufgrund einer reziproken Hemmung anzunehmen gewesen. Pierrot-Deseilligny (1996), beschrieb eine nicht-spezifische, nicht-monosynaptische Erregung von Motoneuronen nach Reizung des N. medianus mit einer Reizstärke unterhalb der motorischen Schwelle, die auch die antagonistische Muskulatur umfasst. Er nahm an, dass diese Erregung in dem von ihm postulierten, propriospinalen, prämotoneuronalen System im Halsmark vermittelt wird. Möglicherweise ist die Bahnung der antagonistischen Motoneurone in unserem Versuch teilweise auf diesen Effekt zurückzuführen, wenngleich hier aufgrund der polysynaptischen Verschaltung eine etwas längere Latenz zu erwarten wäre. Letztendlich bleibt der Ursprung der gesteigerten MEP in den durch die passive Bewegung verkürzten Extensoren nicht sicher geklärt.

7.2.2. Vorübergehende Hemmung in mittlerer Bewegungsphase

Wird die Kortexstimulation in etwas längerem zeitlichen Abstand nach Beginn der passiven Fingerbewegung appliziert, zeigen sich in den drei untersuchten Muskeln verminderte Amplituden der entsprechenden MEP. Diese Hemmung ist im durch die passive Bewegung verkürzten Extensor am deutlichsten ausgeprägt und tritt bei Intervallen zwischen 20 und 30ms zwischen Bewegungsbeginn und Kortexstimulation auf. Dahingegen ist die Inhibition der MEP im passiv gedehnten Flexor nicht signifikant und tritt erst bei etwas längeren Inter-Stimulus-Intervallen (25-35ms) auf.

Aufgrund der längeren Zeitspanne zwischen Bewegungsbeginn und Kortextstimulation, während derer die afferenten Informationen kortikales Niveau erreichen können, kommen bei diesem inhibierenden Effekt sowohl subkortikale als auch kortikale Mechanismen in Betracht.

Eine Hemmung der MEP durch afferenten Input wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben. Obwohl hierfür teilweise dieselben Mechanismen verantwortlich gemacht werden, unterscheiden sich die Intervalle zwischen peripherem Reiz und Kortextstimulation, während derer dieser Effekt auftritt, von Arbeit zu Arbeit erheblich. Diese Differenzen sind am ehesten auf unterschiedliche Modalitäten und Lokalisationen der peripheren Stimulation zurückzuführen. Denkbar wäre, dass beispielsweise bei passiver Bewegung als Reiz etwas längere Inter-Stimulus-Intervalle notwendig sind, um eine Interaktion auf gleicher Höhe zu erreichen als bei elektrischer Stimulation eines peripheren Nerven, da der Bewegungsreiz insgesamt schwächer ist, nicht alle afferenten Fasern simultan stimuliert werden und die Muskelspindeln erst einige Millisekunden nach Bewegungsbeginn entsprechende afferente Impulse generieren.

Eine spinale Inhibition der MEP ist über eine präsynaptische Hemmung der Alpha-Motoneurone durch die Ia-Afferenzen aus den Muskelspindeln bzw. über inhibierende Interneurone möglich (Staines et al, 1996, Edwards et al, 2002), wobei auch eine postsynaptische Hemmung über Renshaw-Zellen in Betracht kommt (Edwards et al, 2002). Inghilleri et al (1995) beschreiben eine „silent period“ nach elektrischer Stimulation eines peripheren Nerven, während derer MEP-Amplituden für ca. 100ms deutlich reduziert sind. Die Autoren führen diese Beobachtung vor allem auf die Kollision afferenter und efferenter Impulse im Motoneuron zurück, wobei jedoch auch sensible Afferenzen, die die Motoneuron-Aktivität hemmen, eine Rolle spielten. Während zweier Phasen sei die Inhibition der MEP relativ gering ausgeprägt, nämlich 10-15ms und 30-50ms nach peripherer Reizung, wobei es sich hierbei um den Effekt des überlagerten H-Reflexes bzw. Long-Latency-Reflexes handele.

Der dazwischen liegende Abschnitt stärkerer Hemmung (15-30ms nach peripherer Stimulation) entspricht möglicherweise der Phase gehemmter MEP-Amplituden in unserem Versuch. Tokimura et al (2000) beobachteten verminderte MEP-Amplituden, wenn der TMS-Reiz 19-21ms nach der elektrischen Stimulation des N. medianus appliziert wurde. Die Autoren führen diese Hemmung jedoch auf einen kortikalen Mechanismus zurück, da der H-Reflex, der als Maß der Exzitabilität spinaler Motoneurone gilt, nicht abgeschwächt wird und der Effekt bei elektrischer Kortextreizung weit weniger ausgeprägt ist als nach magnetischer Stimulation. Auch Edwards et al (2002) halten eine Interaktion der Impulse auf kortikaler Ebene für möglich. Bertolasi et al (1998) zeigten, dass bei TMS ca. 15ms nach elektrischer Reizung des N. medianus die MEP-Amplituden

in den Extensoren des Unterarmes, also den Antagonisten der vom N. medianus versorgten Muskeln, deutlich reduziert waren, während die MEP der agonistischen Flexoren deutlich weniger vermindert wurden. Hier bestehen deutliche Ähnlichkeiten mit den Resultaten unseres Versuches (Stimulation des N. medianus über die Reizung der von ihm versorgten Muskelspindeln mittels passiver Bewegung), in dem ebenfalls die Hemmung der MEP in den Extensoren deutlich ausgeprägter war als in den Flexoren. Bertolasi et al führen die Inhibition der Flexoren auf einen spinalen Effekt, z.B. über inhibierende Renshaw-Zellen oder eine Hyperpolarisation der Motoneurone zurück, während sie für die Hemmung der Extensoren eher einen kortikalen Mechanismus verantwortlich machen. Dieser Erklärungsansatz erscheint auch für unsere Ergebnisse schlüssig, zumal auch die MEP des von der passiven Bewegung nicht betroffenen M. interosseus dorsalis I reduziert waren, was durch einen rein spinalen Mechanismus schwer erklärbar wäre und somit zumindest auf eine kortikale Beteiligung hindeutet.

7.2.3. Bahnung in später Bewegungsphase

Bei Intervallen von mehr als 40ms zwischen Beginn der passiven Bewegung und Kortexstimulation kommt es bei allen untersuchten Muskeln zu einer Bahnung der MEP im Vergleich zu den Kontrollwerten, wobei das Maximum bei einem Inter-Stimulus-Intervall von 65ms erreicht wird. Bei Ableitung des M. flexor digitorum superficialis ist die Fazilitation nur bei ISI zwischen 55 und 65ms signifikant, wobei der bahnende Effekt bei den beiden anderen Muskeln während einer längeren Phase vorhanden und etwas deutlicher ausgeprägt ist. Dieser Latenzbereich entspricht in etwa dem der bereits in den vorigen Kapiteln besprochenen reafferenten Potentiale, also der durch passive Bewegung einer Extremität ausgelösten kortikalen Potenziale, die von der Schädeloberfläche abgeleitet werden können.

Aufgrund von Dipolanalysen gehen einige Autoren davon aus, dass spätere Komponenten der reafferenten Potenziale aus präzentralen Kortexregionen, z.B. dem motorischen Kortex entstammen (McKinnon et al, 2000, Seiss et al, 2002). Die Potenziale stellen wahrscheinlich das kortikale Korrelat des Long-Latency-Reflexes dar (Mc Kinnon et al, 2000, Bötzel et al, 1997). Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass TMS-Reize, die während des errechneten Durchlaufens des Kortex innerhalb der Reflexschleife des LLR appliziert werden, zu größeren MEP-Amplituden führen, als durch Summation des TMS-Effektes und des LLR zu erwarten wäre (Day et al, 1991, Lewis et al, 2004). Dies deutet auf eine erhöhte Exzitabilität des Motorkortex durch den propriozeptiven Input hin. Aufgrund verschiedener Modalitäten und Lokalisationen der peripheren Stimulation unterscheiden sich die Potenzialverläufe und Latenzen der reafferenten Potenziale in den verschiedenen Arbeiten teilweise erheblich. Untersuchungen mit demselben Fingerhebe-

Apparat, wie er in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kam, zeigten zwei parietale Positivitäten mit Latenzen von 45 und 85ms nach Bewegungsbeginn (bisher nicht veröffentlichte Daten). Eine Dipolanalyse dieser Potenziale wurde nicht durchgeführt, die Resultate zeigen jedoch, dass nach einer Latenz von 45ms eine kortikale Verarbeitung der propriozeptiven Informationen stattfindet. Deuschl et al (1989) berechneten eine kortikale Verarbeitungszeit des Long-Latency-Reflexes von ca. 10ms, was bedeutet, dass ca. 10ms nach Ankunft der afferenten Informationen die efferenten Impulse des LLR vom Kortex entsandt werden. Demnach wäre von gesteigerten MEP-Amplituden durch Überlagerung mit dem LLR bei einem Intervall von 55ms zwischen Bewegungsbeginn und TMS zu rechnen, was gut mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Da der bahnende Effekt der passiven Fingerbewegung jedoch deutlich länger anhält, kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht alleine auf eine Summation aus den Effekten der TMS und des LLR zurückzuführen ist. Vielmehr führt der propriozeptive Input zu einer länger anhaltenden Steigerung der Exzitabilität des Motorkortex. Dies unterstützt die Vermutung, dass die späteren Komponenten der reafferenten Potenziale auf eine integrative Verarbeitung propriozeptiver Informationen im Motorkortex zurückzuführen sind.

Auffällig ist, dass sich die Steigerung der MEP nach passiver Bewegung nicht auf den gedehnten Flexor beschränkt, sondern im Gegenteil bei Ableitung des verkürzten Extensors sowie des an der Bewegung an sich unbeteiligten M. interosseus dorsalis I sogar deutlicher hervortritt. Dies deutet auf eine allgemeine, unspezifische Steigerung der kortikalen Exzitabilität durch den propriozeptiven Input hin. Hierzu passt auch die Beobachtung von Matthews (1991), dass der Long-Latency-Reflex auch vermeintliche Antagonisten des Zielmuskels aktivieren kann.

7.2.4. Zusammenfassung

Eine vorhergehende passive Fingerbewegung beeinflusst die Amplituden mittels TMS ausgelöster motorisch evozierter Potenziale abhängig vom Intervall zwischen dem Bewegungsbeginn und der Kortexstimulation. Eine Zunahme der MEP-Amplituden in frühen Bewegungsphasen ist hierbei auf einen Summationseffekt mit dem H-Reflex zurückzuführen, wobei nicht ganz klar ist, warum auch die im während der passiven Bewegung verkürzten Extensor abgeleiteten MEPs vergrößert sind. Möglicherweise spielen hier polysynaptische Verbindungen auf spinaler Ebene eine Rolle. Als Ursache einer Hemmung der MEP bei mittleren Intervallen zwischen passiver Bewegung und Kortexstimulation kommen aufgrund der längeren Latenzen sowohl subkortikale Mechanismen im Sinne einer prä- oder postsynaptischen Hemmung der Motoneurone, als auch eine Interaktion der Impulse auf kortikalem Niveau in Frage. Frühere Arbeiten

(Bertolasi et al, 1998) legen die Vermutung nahe, dass die stärkere Inhibition der Extensoren eher auf kortikalem und die schwächere Hemmung der Flexoren auf spinalem Niveau stattfinden. Für die Bahnung der MEP bei Inter-Stimulus-Intervallen von mehr als 40ms, die bei ISI von 55 bis 65ms für alle drei untersuchten Muskeln signifikant, insgesamt jedoch deutlich länger vorhanden ist, ist wahrscheinlich teilweise eine Überlagerung mit dem transkortikalen Long-Latency-Reflex verantwortlich. Dass der Effekt jedoch über eine relativ lange Zeitspanne nachweisbar ist, spricht für eine länger anhaltende Steigerung der Exzitabilität des Motorkortex durch den propriozeptiven Input. Diese Fazilitation betrifft nicht selektiv die in die Bewegung einbezogene Muskulatur, vielmehr handelt es sich um eine unspezifische Bahnung des Motorkortex. Die Beeinflussung des Motorkortex durch die passive Fingerbewegung stützt die Vermutung, dass spätere Komponenten der sog. refferenten Potenziale Ausdruck einer Verarbeitung propriozeptiver Informationen im Motorkortex sind.

8. Anhang

8.1. Literaturverzeichnis

Alary F, Doyon B, Loubinoux I, Carel C, Boulanouar K, Ranjeva JP, Celsis P, Chollet F (1998): Event-Related Potentials Elicited by Passive Movements in Humans: Characterization, Source Analysis and Comparison to fMRI. *Neuroimage* 8(4): 377-390

Allison T, Goff WR, Williamson PD, Van Gilder JC (1980): On the neural origin of early components of the human somatosensory evoked potential. In: Desmedt JE (Hrsg.): *Clinical uses of cerebral brainstem and spinal somatosensory evoked potentials*. Karger, Basel: 51-68

Allison T, McCarthy G, Wood CC (1992): The relationship between human long-latency somatosensory evoked potentials recorded from the cortical surface and from the scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84: 301-314

Alstermark B, Pinter MJ, Sasaki S (1992): Descending pathways mediating disynaptic excitation of dorsal neck motoneurons in the cat: facilitatory interactions. *Neurosci Res.* 15(1-2): 32-57

Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ (1988): Focal magnetic coil activation of human motor cortex elicits a sense of movement in ischemically paralyzed, distal arm. *J Physiol* 403: 75

Bähr M, Frotscher M (2003): *Duus' Neurologisch-topische Diagnostik*. 8. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg

Barker AT, Jalinous R, Freestone IL (1985): Non-invasive stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 2: 1106-1107

Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Cruccu G, Manfredi M (1991): Multiple firing of motoneurons is produced by cortical stimulation but not by direct activation of descending motor tracts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 240-242

Bertolasi L, Priori A, Tinazzi M, Bertasi V, Rothwell JC (1998): Inhibitory action of forearm flexor muscle afferents on corticospinal outputs to antagonist muscles in man *J Physiol* 511,3: 947-956

Bötzel K, Ecker C, Schulze S (1997): Topography and dipole analysis of reafferent electrical brain activity following the Bereitschaftspotential. *Exp Brain Res* 197, 114; 352-361

Burgess PR, Clark FJ (1969): Characteristics of knee joint receptors in the cat. *J Physiol* 203: 317-335

Burke D, Gandevia SC, Macefield G (1988): Responses to passive movement of receptors in joint, skin and muscle of the human hand. *J Physiol* 402: 347-361

Burke D (1989): The effects of voluntary contraction on the H-Reflex of human limb muscles. *Brain* 112: 417-433

Chen R, Corwell B, Hallett M (1999): Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res* 129: 77-86

- Clark FJ, Horch KW, Bach SM, Larson GF (1979): Contribution of cutaneous and joint receptors to static knee-position sense in man. *J Neurophysiol* 42: 877-888
- Cheng J, Brooke JD, Misiaszek JE, Staines WR (1995): The relationship between the kinematics of passive movement, the stretch of extensor muscles of the leg and the change induced in the gain of the soleus H reflex in humans. *Brain Research* 672: 89-96
- Claus D, Mills KR, Murray NMF (1988): Facilitation of muscle responses to magnetic brain stimulation by mechanical stimuli in man. *Experimental Brain Research* 71; 273-278
- Cohen L, Starr A. (1985): About the origin of cerebral somatosensory potentials evoked by Achilles tendon taps in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 62(2):108-116
- Coxon JP, Stinear JW, Byblow WD (2005): Amplitude of muscle stretch modulates corticomotor gain during passive movement. *Brain Research* 1031: 109-117
- Day BL, Thompson PD, Dick JP, Nakashima K, Marsden CD (1987): Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett* 75: 101-106
- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989): Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412: 449-473
- Day L, Riescher H, Struppler A, Rothwell JC, Marsden CD (1991): Changes in the response to magnetic and electrical stimulation of the motor cortex following muscle stretch in man. *J Physiol* 433: 41-57
- Deuschl G, Ludolph A, Schenck E, Lücking CH (1989): The relations between long-latency reflexes in hand muscles, somatosensory evoked potentials and transcranial stimulation of motor tracts. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 74: 425-430
- Deuschl G, R. Michels, A. Berardelli, E. Schenck, M. Inghilleri, C.H. Lücking (1991): Effects of electric and magnetic transcranial stimulation on long latency reflexes *Exp Brain Res* 83: 403-410
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C (1997): Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 114: 329-338
- Druschky K, Kaltenhäuser M, Hummel C, Druschky A, Huk WJ, Neundörfer B, Stefan H (2003): Somatosensory evoked magnetic fields following passive movement compared with tactile stimulation of the index finger. *Exp Brain Res* 148: 186-195
- Edwards DJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, Ghosh S, Mastiglia FL (2002): Reduced corticomotor excitability with cyclic passive movement: A study using Transcranial Magnetic Stimulation. *Human Movement Science* 21: 533-540
- Eklund G, Hagbarth KE, Hagglund JV, Wallin EU (1982): The "late" reflex responses to muscle stretch: the "resonance hypothesis" versus the "long loop hypothesis". *J Physiol* 326; 79-90
- Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, Rawlinson SR, Lewis HS, Anissimova NP (1998): Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 109(2): 104-13

Eysel U (1997): Physiologische Grundlagen evozierter Potentiale. In: Jörg J, Hielscher H (Hrsg.): Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg

Facchini S, Muellbacher W, Battaglia F, Boroojerdi B, Hallett M (2002): Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study.
Acta Neurol Scand 105: 146-151

Gandevia SC, McCloskey DI (1976): Joint sense, muscle sense, and their combination as position sense, measured at the distal interphalangeal joint of the middle finger. J Physiol 260; 387-407

Goldring S, Ratcheson R (1972): Human motor cortex: Sensory input data from single neuron recordings. Science, N.Y. 175: 1493-1495

Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PBC (1972): The contribution of muscle afferents to kinaesthesia shown by vibration induced illusions of movement and by the effects of paralysing joint afferents. Brain 95: 705-748

Gracies JM, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E (1994): Evidence for corticospinal excitation of presumed propriospinal neurones in man. J Physiol 15, 475(3):509-18

Hammond PH (1955): Involuntary activity in biceps following the sudden application of velocity to the abducted forearm. J Physiol 127: 23-25

Handwerker HO (2000): Somatosensorik. In: Schmidt F, Schaible HG (Hrsg.): Neuro- und Sinnesphysiologie. 4. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg: 227-256

Heath CJ, Hore J, Phillips CG (1976): Inputs from low threshold muscle and cutaneous afferents of hand and forearm to areas 3a and 3b of baboon's cerebral cortex. J Physiol. 257(1): 199-227

Heimer L (1995): Ascending Sensory Pathways. In: Heimer L (Hrsg.): The human brain and spinal cord. 2. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg: 201-211

Henneman E (1957): Relation between the size of neurons and their susceptibility to discharge. Science 126: 1345-1347

Hess CW, Mills KR, Murray NMF (1986): Magnetic brain stimulation: methodological considerations in the determination of central conduction time. In: Barber C, Blum T (eds) Evoked potentials III. Third International Evoked Potential Symposium. Butterworths, London, pp 456-461

Hess ChW, Ludin HP (1988) Die transkranielle Kortextstimulation mit Magnetfeldpulsen: methodische und physiologische Grundlagen Z EEG-EMG 19: 209-215

Hess CW (1996): Die mittels Kortextreizung motorisch evozierten Potentiale (MEP). In: Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW, Hess CW, Altenmüller E (Hrsg.): Evozierte Potentiale. 3. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg

Hiraoka K, Nagata A (1999): Modulation of the soleus H reflex with different velocities of passive movement of the arm. Electromyogr Clin Neurophysiol 39: 21-26

Iles JF, Pisini JV (1992): Cortical modulation of transmission in spinal reflex pathways of man. J Physiol 455:425-46.

Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M, Priori A, Rothwell JC (1995): Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed human subject. Antidromic versus orthodromic input. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 97: 63-68

Jones EG (1983): The nature of the afferent pathways conveying short-latency inputs to primate motor cortex. In: Desmedt E (ed): *Motor control mechanisms in health and disease*. Raven, New York, pp 263-285

Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H (2001): Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical Neurophysiology* 112: 250-258

Kammer T, Thielscher A (2003): Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 4: 168-175

Kawaguchi M, Sakamoto T, Shimizu K, Ohnishi H, Karasawa J (1993): Effect of thiopentone on motor evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation in humans. *Br J Anaesth* 71: 849-853

Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J (1993): Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 89: 415-423

Kobayashi M, Ng J, Théoret H, Pascual-Leone A (2003): Modulation of intracortical neuronal circuits in human hand motor area by digit stimulation. *Experimental Brain Research* 149(1): 1-8

Lange R, Nowak H, Haueisen J, Weiller C (2001): Passive finger movement evoked fields in magnetoencephalography. *Exp Brain Res* 136: 194-199

Lee WY, Hou WY, Yang LH, Lin SM, Benzel EC, Gallen CC (1995): Intraoperative monitoring of motor function by magnetic motor evoked potentials. *Neurosurgery* 36: 493-500

Lewis GN, Byblow WD, Carson RG (2001): Phasic modulation of corticomotor excitability during passive movement of the upper limb: effects of movement frequency and muscle specificity. *Brain Research* 900: 282-294

Lewis GN, Polych MA, Byblow WD (2004): Proposed cortical and sub-cortical contributions to the long-latency stretch reflex in the forearm. *Exp Brain Res* 156: 72-79

MacKinnon CD, Verrier MC, Tatton WG (2000): Motor cortical potentials precede long-latency EMG activity evoked by imposed displacements of the human wrist. *Exp Brain Res* 131: 477-490

Matthews PBC, Simmonds A (1976): Sensation of finger movement elicited by pulling upon flexor tendons in man. *J Physiol*, 239: 27-28

Matthews PBC (1982): Where does Sherrington's "Muscular Sense" originate? Muscles, Joints, corollary discharges? *Annual Review on Neuroscience* 5: 189-218

Matthews PBC, Farmer SF, Ingram DA (1990): On the localization of stretch reflex of intrinsic hand muscles in patient with mirror movements. *J Physiol* 428; 561-577

- Matthews PBC (1991): The human stretch reflex and the motor cortex. In: TINS 14(3); 87-91
- Merton PA, Morton HB (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227
- Meunier S, Pierrot-Deseilligny E (1998): Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans. *Exp Brain Res* 119: 415-426
- Meyer BU, Britton TC, Koten H, Steinmetz H, Benecke R (1991): Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 38-46
- Meyer BU (1992): *Die Magnetstimulation des Nervensystems*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Miller AD, Brooks VB (1981): Late muscular responses to arm perturbations persist during supraspinal dysfunctions in monkeys. *Exp Brain Res* 41: 146-158
- Mima T, Kiyohito T, Muneta M, Takashi N, Ikeda A, Shibasaki H (1996): Somatosensory evoked potentials following proprioceptive stimulation of finger in man. *Exp Brain Res* 111: 233-245
- Mima T, Sadato N, Yazawa S (1999): Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain* 122; 1989-1997
- Mountcastle VB (1988): Dynamic Neuronal Operations within the Somatic Sensory Cortex. In: Rakic P, Singer W: *Neurobiology of Neocortex*, John Wiley & Sons Ltd.: 253-267
- Mountcastle VB (1997): The columnar organization of the Neocortex (Review Article). *Brain* 120: 701-722
- Pandya DN, Kuypers HG (1969): Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res* 13(1): 13-36
- Phillips CG, Porter R (1977): Corticospinal neurones. Their role in movement. *Monogr Physiol Soc.* 34 v-xii: 1-450
- Pierrot-Deseilligny E (1996): Transmission of the cortical command for human voluntary movement through cervical propriospinal premotoneurons. *Progress in Neurobiology* 48: 489-517
- Regan D (1989): *Human Brain Electrophysiology. Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine*. Elsevier, New York
- Radovanovic S, Korotkov A, Ljubisavljevic M, Lyskov E, Thunberg J, Kataeva G, Danko S, Roudas M, Pakhomov S, Medvedev S, Johansson H (2002): Comparison of brain activity during different types of proprioceptive inputs: a positron emission tomography study. *Exp Brain Res* 143(3): 276-285
- Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG (1991): A theoretical calculation of electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 47-56

- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Dick JPR, Kachi T, Cowan JMA; Marsden CD (1987): Motor cortex stimulation in intact man; 1: general characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* 110: 1173-1190
- Schönle PW, Isenberg C, Crozier TA, Dressler D, Machetanz J, Conrad B (1989): Changes of transcranially evoked motor responses in man by midazolam, a short acting benzodiazepine. *Neurosci Lett* 101: 321-324
- Seiss E, Hesse W, Drane S, Oostenveld R, Wing AM, Praamstra P (2002): Proprioception-Related Evoked Potentials: Origin and Sensitivity to Movement Parameters. *NeuroImage* 17: 461-468
- Staines WR, Brooke JD, Angerilli PA, McIlroy WE (1996): Phasic modulation of somatosensory potentials during passive movement. *NeuroReport* 7: 2971-2974
- Stöhr M, Dichgans J, Voigt K, Büttner UW (1983): The significance of somatosensory evoked potentials for localization of unilateral lesions within the cerebral hemispheres. *J Neurol Sci* 61: 49-63
- Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW, Hess CW, Altenmüller E (1996): *Evozierte Pontentiale*. 3. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg
- Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (2000): Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol* 523,2: 503-513
- Trepel M (1995): *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. 3. Aufl. Urban u. Fischer, München
- Trompetto C, Buccolieri A, Abbruzzese G (2001): Intracortical inhibitory circuits and sensory input: a study with transcranial magnetic stimulation in humans. *Neuroscience Letters* 297: 17-20
- Wassermann EM. (2002): Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol* 113(7): 1165-71.
- Weiller C, Jüptner M, Fellows S, Rijntjes M, Leonhardt G, Kiebel S, Müller S, Diener HC, Thilmann AF (1996): Brain Representation of Active and Passive Movements. *Neuroimage* 4; 105-110
- Wiesendanger M (1973): Input from muscle and cutaneous nerves of the hand and forearms to neurones of the precentral gyrus of baboons and monkeys. *J Physiol* 228: 203-219
- Woolsey CN, Marshall WH, Bard P (1937): Cortical Representation Of Tactile Sensibility as Indicated by Cortical Potentials. *Science* 85 (2207): 388-390
- Zentner J, Albrecht T, Heuser D, Oro J, Daube JR (1992): Influence of halothane, enflurane, and isoflurane on motor evoked potentials. *Neurosurgery* 31: 298-305
- Zimmermann M (1980): Somato-viscerale Sensibilität: Die Verarbeitung im Zentralnervensystem. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin, Heidelberg: 209-228

8.2. Bildquellen

Abb. Nr.	Quelle
1	Love RJ, Webb WG (1992): Neurology for the speech language pathologist. p19, Elsevier 1992
2	Gray H (2000): Anatomy of the Human Body Bartleby.com, New York, 2000
3	Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW, Hess CW, Altenmüller E (1996): Evozierte Pontentiale. 3. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg
4	Kornhuber HH (1972): Tastsinn und Lagesinn. In: Boeckh J, Jung J, Kornhuber HH, Schmidt RF, Thoden U (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Band 11/1. Urban und Schwarzenberg, München: 51-170
5	Stöhr M, Riffel B, Pfadenhauer K (1991): Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Intensivmedizin. Springer, Berlin, Heidelberg
6	Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW, Hess CW, Altenmüller E (1996) Evozierte Pontentiale. 3. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg
7	Allison T, Goff WR, Williamson PD, Van Gilder JC (1980): On the neural origin of early components of the human somatosensory evoked potential. In: Desmedt JE (Hrsg.): Clinical uses of cerebral brainstem and spinal somatosensory evoked potentials. Karger, Basel: 51-68
8	Bötzel K (1995): Bewegungskorrelierte Hirnpotentiale: Neue methodische Ansätze und diagnostische Möglichkeiten bei Basalganglienerkrankungen
9-12	Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW, Hess CW, Altenmüller E (1996): Evozierte Pontentiale. 3. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg
13	Kammer T, Thielscher A (2003): Physikalische und physiologische Grund- lagen der transkraniellen Magnetstimulation. Nervenheilkunde 4: 168-175
14	Siebner H, Ziemann U (Hrsg.)(1997): Das TMS-Buch. Springer Berlin, Heidelberg
15	Devanne H, Lavoie BA, Capaday C (1997): Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. Exp Brain Res 114, 329- 338
16	Bötzel K, Ecker C, Schulze S: Topography and dipole analysis of reafferent electrical brain activity following the Bereitschaftspotential. Exp Brain Res 1997, 114; 352-361
17	Day L, Riescher H, Struppler A, Rothwell JC, Marsden CD (1991): Changes in the response to magnetic and electrical stimulation of the motor cortex following muscle stretch in man. J Physiol 433: 41-57

Alle anderen Abbildungen aus eigener Arbeit

8.3. Lebenslauf

Bernhard Martin Eberl

28.09.1979

geboren in Rosenheim

09/1986 – 07/1990

Besuch der Grundschule in Neubeuern

09/1990 – 06/1999

Besuch des Ignaz-Günther-Gymnasiums
Rosenheim, Abitur

09/1999 – 07/2000

Zivildienst im Bildungswerk Rosenheim

10/2000 – 10/2006

Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

31.10.2006

Approbation als Arzt

seit 11/2006

Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik
des Klinikums Traunstein,
Chefarzt Dr. med. T. Freudenberger

8.4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Kai Bötzel, der mich in fachlichen und praktischen Fragen jederzeit unterstützte, von dem ich in meiner Zeit als Doktorand sehr viel lernen konnte und der während der Fertigstellung meiner Arbeit große Geduld bewies. Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern des neurologischen Forschungshauses Großhadern für die technische Unterstützung bedanken und nicht zuletzt bei allen Versuchspersonen, die sich für meine Arbeit zur Verfügung stellten und dafür ihre Zeit opferten.