Aus der neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

„Motorkortikale Erregbarkeit nach repetitiver peripherer Magnetstimulation – Vergleich zweier Stimulationsverfahren“

Dissertation

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

Vorgelegt von

Philipp Hering

aus Dachau

2010

Mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr.med. Andreas Straube
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Rolf R. Engel
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Tobias Winkler
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	28.10.2010

INHALTSVERZEICHNIS

1) EINLEITUNG 7

1.1) Einführung 7

1.2) Technische Grundlagen der Magnetstimulation 8
1.2.1) Wirkmechanismus 8
1.2.2) Das magnetische Feld 9
1.2.3) Zeitlich veränderliche magnetische Felder 10
1.2.4) Das elektrische Feld im Gewebe 10
1.2.5) Depolarisation eines Neurons 10
1.2.6) Magnetstimulatoren 11
1.2.7) Stimulationsspulen 13

1.3) Anatomische und physiologische Grundlagen 15
1.3.1) Motorisches System 15
1.3.1.1) Das direkte kortikomotoneuronale System 15
1.3.1.2) Das indirekte kortikomotoneuronale System 16
1.3.2) Der primäre motorische Kortex 16
1.3.2.1) Lage 16
1.3.2.2) Aufbau 17
1.3.2.3) Afferenzen 17
1.3.2.4) Efferenzen 17
1.3.2.5) Kortikale Mikroarchitektur 17

1.4) Transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Kortex 18
1.4.1.) Wirkmechanismus 18
1.4.2) Neuronale Zielstrukturen 19
1.4.3) Meßmethoden 20
1.4.4) Einflussfaktoren 20
1.4.4.1) Reizintensität 20
1.4.4.2) Richtung des induzierten Gewebestroms 21
1.4.4.3) Spulentyp 21
1.4.4.4) Reizkonfiguration 21
1.4.4.5) Alter 22
1.4.4.6) Geschlecht 22
1.4.5) Kortikale motorische Reizschwelle 22
1.4.6) Motorisch evozierte Potentiale 22
1.4.7) Kortikale Innervationsstille 23
1.4.8) Kortikale Doppelpulsprotokolle 24
1.4.8.1) Definition 24
1.4.8.2) Kortikale Inhibition 25
1.4.8.2.1) SICI-Doppelpulsprotokoll 26
1.4.8.3) Kortikale Bahnung 27

1.4.8.3.1) ICF-Doppelpulsprotokoll 29
1.4.9) Sicherheitsaspekte der TMS 29

1.5) Periphere Magnetstimulation 30
1.5.1) Grundlagen 30
1.5.2) Elektrophysiologische und technische Grundlagen 30
1.5.3) Repetitive PMS 32

2) MATERIALIEN UND METHODIK 33

2.1) Studienkollektiv 33

2.2) Zeitlicher Ablauf 33

2.3) Verwendete Spulen 34
2.3.1) TMS-Spule 34
2.3.2) rPMS-Spule 34

2.4) EMG 35

2.5) Auswertung 35
2.5.1) MEP 35
2.5.2) CSP 36

2.6) Platzierung der TMS-Spule und Ermittlung der kortikalen Erregungsschwelle 36

2.7) Messung von Parametern der motorkortikalen Erregbarkeit 37
2.7.1) Recruitment curves 37
2.7.2) Kortikale Innervationsstille 38
2.7.3) Kortikale Doppelpulsprotokolle 38

2.8) rPMS 40

2.9) rPMS-Interventionen 41

2.10) Kontrollinterventionen 42

2.11) Messung der motorkortikalen Erregbarkeit direkt nach Intervention 43

2.12) Messung der motorkortikalen Erregbarkeit 30 Minuten nach Intervention 43

2.13) Statistik 43
2.13.1) Prüfung der intraindividuellen Variabilität der TMS-Parameter anhand der Baselines 43
2.13.2) Konfirmatorische und explanatorische Analyse 44

3) RESULTATE 45

3.1) Prüfung der Ausgangswerte (Baseline) und Analyse 45

3.2) Motorische Ruheschwelle (Resting motor threshold, RMT) 45
3.2.1) RMT unmittelbar nach rPMS (RMT post) 45
3.2.2) RMT 30 Minuten nach rPMS (RMT post2) 45
3.2.3) RMT (notwendige Stimulatorintensität) 48

3.3) MEP-Amplituden 49
3.3.1) MEP-Amplituden unmittelbar nach rPMS (MEP post) 49
3.3.2) MEP-Amplituden 30 Minuten nach rPMS (MEP post2) 49

3.4) Doppelpulsprotokolle 51
3.4.1) Doppelpuls-TMS bei ISI von 3 ms (SICI - Paradigma) 51
3.4.1.1) SICI-Amplituden unmittelbar nach rPMS 51
3.4.1.2) SICI-Amplituden 30 Minuten nach rPMS 52
3.4.2) Doppelpuls-TMS bei ISI von 10 ms (ICF - Paradigma) 54
3.4.2.1) MEP-Amplituden unmittelbar nach rPMS 54
3.4.2.2) MEP-Amplituden 30 Minuten nach rPMS 55

3.5) Recruitment curves (RC) 57

3.6) CSP 59
3.6.1) CSP unmittelbar nach rPMS (CSP post) 59
3.6.2) CSP 30 Minuten nach rPMS (CSP post2) 59

3.7) Benötigte rPMS-Intensität zur Auslösung einer elektromyographischen Antwort . 63

4) DISKUSSION 64

4.1) Diskussion der Methode 64
4.1.1) Diskussion der Messtechnik 64
4.1.2) Übertragbarkeit der Ergebnisse 64
4.1.3) Diskussion der Methodik 65
4.1.3.1) Auswahl der rPMS-Paradigmen 65
4.1.3.2) Ort der rPMS-Intervention 65
4.1.3.3) Kontrollinterventionen 66
4.1.3.4) Dauer der rPMS-Intervention 67
4.1.3.5) Spulenwahl für die rPMS 67
4.1.3.6) Stromflussrichtung 68
4.1.3.7) Fallzahl 68

4.2) Diskussion der Ergebnisse 68
4.2.1) RMT 69
4.2.2) RC 69
4.2.3) CSP 70
4.2.4) MEP 71

4.2.5) Doppelpulsprotokolle 73
4.2.5.1) SICI 73
4.2.5.2) ICF 74

4.3) Ausblick 74

5) ZUSAMMENFASSUNG 77

6) REFERENZEN 79

7) ANHANG 92

7.1) Abkürzungen 92

7.2) Abbildungsverzeichnis 93

7.3) Tabellenverzeichnis 94

8) DANKSAGUNG 96

9) CURRICULUM VITAE 97

1) Einleitung

1.1) Einführung

Die magnetische Stimulation von Nervengewebe ist seit etwa 25 Jahren für wissenschaftliche und klinisch-neurologische Fragestellungen etabliert. Im Jahr 1982 wurde ein Verfahren zur schmerzlosen Stimulation peripherer Nerven entwickelt (Polson et al.1982). Barker applizierte 1985 erstmals transkranielle Magnetimpulse am humanen Kortex (Barker et al.1985). Seitdem hat vor allem die Forschung im Bereich der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) große Fortschritte gemacht. Es wurden immer exaktere Verfahren zur Messung der Aktivität kortikaler und kortikospinaler Systeme und deren Interaktionen entwickelt. Auch die Transmittersysteme der einzelnen inhibitorischen und exzitatorischen kortikal-motorischen Systeme sind nunmehr größtenteils bekannt.

Die TMS findet heute routinemäßig Anwendung in der Diagnostik und Therapie von Multipler Sklerose, Motoneuronerkrankungen und des Schlaganfalls sowie bei psychiatrischen Erkrankungen.

Die transkutane Magnetstimulation peripherer Nerven (PMS) hingegen fand bisher in der klinischen Routine (siehe Kap. 5) weniger Beachtung. In einigen Arbeiten in den neunziger Jahren wurden die elektrophysiologischen Eigenschaften und technischen Voraussetzungen der PMS untersucht (z.B. Bischoff et al 1995, Cros et al. 1990). Zarola und Kollegen konnten zeigen, dass auch PMS einen Einfluss auf den primären somatosensorischen Kortex hat (Zarola et al 1991).

Peripherer propriozeptiver (afferenter) Zustrom zum primären Motorkortex führt zu einer Veränderung der motorkortikalen Erregbarkeit im Sinne einer Konditionierung. Für schnelle motorische Übungen (Muellbacher et al. 2002) und kontinuierliche Muskelvibration (Rosenkranz et al 2006) konnte dies bereits nachgewiesen werden ebenso für die Kombination von TMS und peripherer Elektrostimulation („paired associative stimulation“, PAS) (Stefan et al. 2002, Rosenkranz et al. 2006, Classen et al. 2004). Die alleinige periphere elektrische Stimulation verändert ebenfalls die motorkortikale Erregbarkeit (McKay et al. 2002, Kaelin-Lang et al. 2002). Auch für die repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS) wurde ein Effekt auf die motorische Erregbarkeit bestätigt (Struppler et al. 1997, Struppler et al. 2003, Krause et al. 2008). Positronenemmissionstomografische Darstellungen des primären Motorkortex nach rPMS lassen eine Erregbarkeitsänderung vermuten (Struppler et

al. 1997). Ob es sich bei den beobachteten Effekten nach rPMS tatsächlich um eine Veränderung der Erregbarkeit des Motorkortex oder eher subkortikaler Anteile des motorischen Systems handelt, bleibt Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen.

Die veränderte neuronale Erregbarkeit des motorischen Systems lässt sich indirekt über Messungen der Reflexantwort peripherer Muskeln nachweisen. Die TMS des primären motorischen Kortex bietet einen direkteren Ansatz. Hierbei wird über eine transsynaptische Erregung der schnellleitenden, kortikospinalen Motoneurone der Einfluss peripherer sensorischer Stimuli auf das kortikospinale motorische System untersucht (Tokimura et al. 2000).

An die erwähnten Forschungen anknüpfend ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Effekt von rPMS auf verschiedene, mittels TMS gemessene Parameter der Erregbarkeit des motorischen Systems zu evaluieren. Die Untersuchungen konzentrierten sich auf 4 Fragestellungen.

Zum einen sollte der aus Vorarbeiten (Krause et al. 2008) bekannte Einfluss von rPMS auf verschiedene elektrophysiologisch bestimmbare Parameter der Erregbarkeit des motorischen Systems bestätigt werden.

Ferner wurde untersucht, ob bei vorhandenem Einfluss der rPMS speziell Parameter, die die Erregbarkeit des motorischen Kortex widerspiegeln, verändert waren.

Drittens wurde der mögliche Effekt zweier hinsichtlich ihrer Stimulationsparameter (Stimulusanzahl, Stimulationsfrequenz, Reizseriendauer) unterschiedlicher rPMS-Protokolle auf die motorische Erregbarkeit verglichen.

Schließlich wurde die Dauer eines eventuellen Effekts der rPMS über die Wirkung unmittelbar nach der Stimulation hinaus untersucht.

1.2) Technische Grundlagen der Magnetstimulation

1.2.1) Wirkmechanismus

Ein Stimulator erzeugt in einer Stimulationsspule einen Stromfluss. Die Stärke des Spulenstroms beträgt zwischen 1000 - 5000 Ampere bei Spannungen zwischen 1000 - 3000 Volt (Siebner, Ziemann 2007). Die stromdurchflossene Stimulationsspule erzeugt in ihrer

Umgebung ein magnetisches Feld. Durch das Prinzip der Induktion wird im Gewebe am Reizort durch dieses sich rasch ändernde Magnetfeld nun ein elektrisches Feld hervorgerufen. Dieses führt dann zu einer Depolarisation von Nervenzellen. Da magnetische Felder, anders als elektrische Felder nur sehr wenig durch biologisches Gewebe abgeschwächt werden, kann die Depolarisation bei magnetischer Reizung auch berührungslos und durch den Schädelknochen erfolgen.

1.2.2) Das magnetische Feld

Ein stromdurchflossener Leiter erzeugt in seiner Umgebung ein magnetisches Feld. Zur Charakterisierung dieses Feldes werden die beiden physikalischen Größen Flussdichte B und Feldstärke H verwendet (Meyer 1992).

Für die magnetische Flussdichte B gilt:

$$B = \mu_r \times \mu_0 \times H$$

***B**:* magnetische Flussdichte/Induktion = T (Tesla)= Vs/m²

μ_r*:* relative Permeabilität (Permeabilitätszahl)

μ_0: magnetische Feldkonstante: $1{,}257 \times 10^{-6}$ Vs/Am

H: magnetische Feldstärke [H] = A/m

Die Stärke des Magnetfeldes für eine kurze Zylinderspule, die vom Strom *I* durchflossen wird, in der Entfernung *R*, ergibt sich wie folgt:

$$H = I \times n/2R$$

H: Magnetische Feldstärke [H] = A/m

I: Stärke des durch die Spule fließenden Stromes [I] = A

n: Windungszahl

R: Radius der Spule [R] = m

Die Stärke des Magnetfeldes ist also direkt proportional zur Stärke des Stromes und umgekehrt proportional zur Entfernung vom Leiter (Stöcker 1994)**.**

1.2.3) Zeitlich veränderliche magnetische Felder

Schon Faraday wies 1831 in seinen Induktionsversuchen nach, dass ein zeitlich oder räumlich veränderliches Magnetfeld - in einer Leiterschleife oder einer Spule - einen Stromfluss hervorruft. Wenn also eine Stimulationsspule über leitfähigem Gewebe platziert wird, so ruft der Stimulationspuls der Spule im Gewebe ein elektrisches Feld hervor. Das Gewebe wirkt dabei wie eine gedachte Leiterschleife (Meyer 1992).

1.2.4) Das elektrische Feld im Gewebe

Direkte Ursache für die neuronale Reizwirkung der Magnetstimulation ist das elektrische Feld im Gewebe (Meyer 1992). Die Stärke des elektrischen Feldes im Gewebe ist abhängig von der absoluten Stärke des erzeugten Magnetfeldes, der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes, dem Abstand der Spule vom zu erregenden Gewebe sowie der elektrischen Leitfähigkeit des Materials (Meyer 1992). Das induzierte elektrische Feld reduziert sich mit zunehmender Tiefe im Gewebe, d.h. die Tiefenreichweite der Spulen in das Gewebe ist begrenzt (Basser 1994). Das elektrische Feld kann die Depolarisation eines Neurons bewirken.

1.2.5) Depolarisation eines Neurons

Entscheidend für die Depolarisation einer Nervenzelle ist weniger die Stärke des elektrischen Feldes als vielmehr dessen räumlicher Gradient, das heißt die Änderungsrate der Feldstärke (Stromdichte) entlang einer bestimmten Raumrichtung und die Ausrichtung der Nervenfaser im elektrischen Feld (Basser 1994). Eine Nervenstimulation tritt nur auf, wenn der elektrische Strom im Verlauf des Axons, entweder durch Krümmung des elektrischen Feldes oder Biegung des Axons, eine Potentialdifferenz induziert (siehe Abb. 1). Diese räumlichen Zusammenhänge zwischen induziertem elektrischem Feld und Ausrichtung der kortikalen Neurone erklärt, dass Drehungen oder Verkippungen der Reizspulen zur Anregung unterschiedlicher Neuronenpopulationen im stimulierten Kortex führt. Überschreitet die Membrandepolarisation des Neurons eine kritische Schwelle, resultiert eine akute Permeabilitätsänderung der spannungsabhängigen Ionenkanäle und es wird ein Aktionspotential im Neuron ausgelöst (Meyer 1992). Stimulationswirkung hat nur der Anteil eines elektrischen Feldes, der parallel zum Nerv orientiert ist, beziehungsweise werden

präferenziell diejenigen Neurone erregt, deren Axone parallel zum induzierten elektrischen Feld verlaufen (Basser 1994). Zusätzlich bestimmen die Größe des Neurons und die Erregbarkeit der Membran des Neurons den Effekt der Magnetstimulation (Amassian et al. 1987). Abbildung 1 stellt die Depolarisation eines Neurons im elektrischen Gradientenfeld dar.

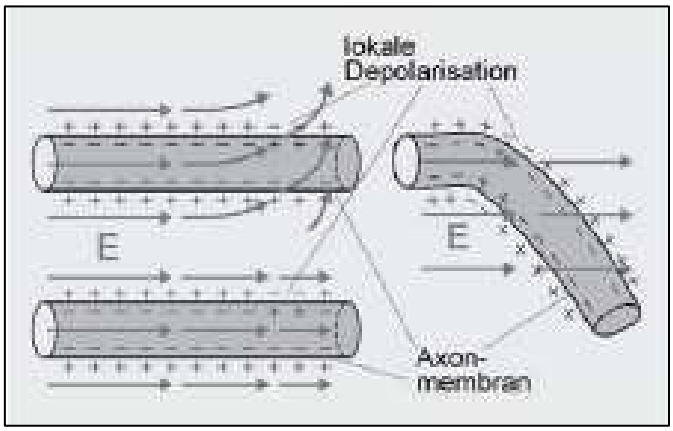

Abb.1: Depolarisation eines Neurons durch ein elektrisches Gradientenfeld (*E* = elektrische Feldstärke): *Links oben:* Ein gekrümmtes elektrisches Feld entlang einer Nervenfaser kann einen Ionenstrom durch die Membran verursachen. *Links unten:* Horizontale, in Axonrichtung verlaufende Feldkomponente; die Stärke nimmt nach rechts ab. *Rechts:* Ein homogenes Feld, welches ein gekrümmtes Axon durchläuft, hat dieselbe Wirkung wie ein gekrümmtes elektrisches Feld (aus Siebner, Ziemann 2007)

1.2.6) Magnetstimulatoren

Magnetstimulatoren bestehen aus einem Kondensator, einer Ladeschaltung, einer Entlade-Einheit, dem sogenannten Thyristor, sowie Kontroll- und Sicherheits-Elementen, wie Dioden und Widerständen. Sie sind als elektrische Spule-Kondensator-Schwingkreise aufgebaut (Jalinous 1995). Über ein Hochspannungsnetz wird der Kondensator langsam aufgeladen, wobei die Spule während des Ladevorgangs noch vom Kondensator getrennt ist. Bei Pulsauslösung wird der Stromkreis zwischen Spule und Kondensator mittels des Thyristorschalters geschlossen. Der Entladestrom fließt durch die Spule und dauert etwa 1 ms an (Hovey et al. 2006). Die Pulsenergie schwingt zwischen dem Kondensator (als elektrische Feldenergie) und der Spule (als magnetische Feldenergie) hin und her. Das Magnetfeld der

Spule baut sich auf. Die Feldenergie in der Stimulationsspule liegt bei etwa 20 – 200 Joule (Siebner, Ziemann 2007). Die elektrische Leistung des Stimulators in der Entladephase beträgt etwa 5000 kW (Jalinous 1995). Die Stromstärke der Entladeströme liegt im Bereich von etwa 5000 Ampere bei Spannungen bis zu 4000 V (Weber et al. 2002). Entscheidend für die biologische Wirkung der Magnetstimulation sind die Pulsdauer und die Pulsform des applizierten Stimulus. Kürzere Pulse (optimal unter 100 µs) können die Reizantwort verbessern, da 90 % des Entladevorgangs von Stimulator zu Spule in den ersten 100 µs nach Schluss des Stromkreises auftreten (Hovey et al. 2006). Extrem kurze Pulse sind allerdings mit einem deutlich höheren technischen Aufwand verbunden, so dass typische kommerzielle Geräte meist Pulsdauern im Bereich von 200 - 400 µs verwenden (Siebner, Ziemann 2007). Je nach genauem Aufbau des elektrischen Leistungskreises unterscheidet man Stimulatoren mit monophasischen oder biphasischen Pulsformen (Kammer et al. 2001).

Repetitive Stimulatoren verwenden ausschließlich die biphasische Pulsform (Kammer et al. 2001). Sie können Stimulationspulse in kurzen Zeitabständen abgeben. Die schnellsten Geräte arbeiten derzeit mit einer maximalen Pulsfrequenz von 100 Hz. Bei den meisten Anwendungen wird aber mit deutlich niedrigeren Repetierraten von ca. 1 - 30 Hz gearbeitet. Abbildung 2 zeigt schematisch den Leistungskreis von Magnetstimulatoren.

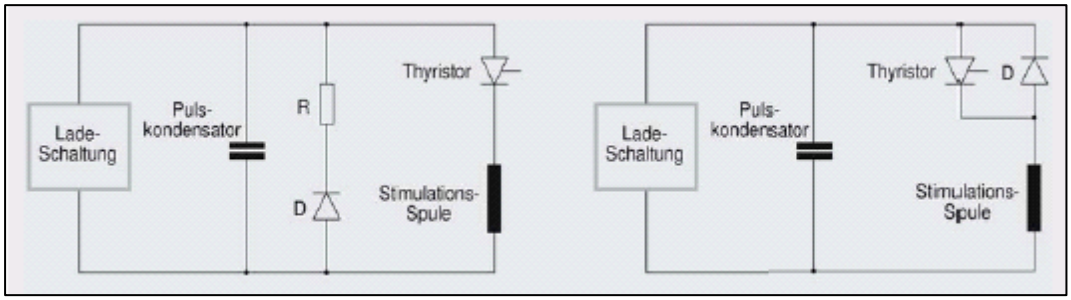

Abb.2: Leistungskreise von Magnetstimulatoren. **Links:** Monophasischer Stimulator mit Bedämpfung negativer Spannungen durch die Diode *D* und den Widerstand *R*. **Rechts:** Biphasischer Stimulator zur Erzeugung von Sinus-Vollwellen; wenn man die Diode D durch einen weiteren Thyristor ersetzt, kann der Stromverlauf bereits nach einer halben Schwingung gestoppt werden. Damit entstehen biphasische Halbwellen (aus Siebner, Ziemann 2007)

Die Reizstärke magnetischer Stimulatoren wird auf einer Prozentskala von 0 - 100 % angegeben (Siebner, Ziemann 2007) und bezeichnet die gerätespezifische Entladespannung

des Pulskondensators relativ zum spezifischen Maximum des jeweiligen Gerätetyps. Daher kann diese Angabe nicht zum Vergleich von Reizintensitäten bei unterschiedlichen Stimulationskonfigurationen verwendet werden. Die jeweilige Reizschwelle sollte für jede Kombination von Patient, Spule und Pulsquelle individuell bestimmt werden. Dies geschieht in Form der motorischen Reizschwelle in Ruhe (engl. *resting motor threshold*, RMT).

1.2.7) Stimulationsspulen

Die Stimulationsspule besteht aus einer oder mehreren fest gewundenen und gut isolierten Kupferspulen, sowie Temperatursensoren und Sicherheitsschaltern (Hovey et al. 2006). Sie ist von einer ausgeformten Plastikisolation umgeben. Der Stimulator und die Spule sind durch ein flexibles Hochleistungskabel verbunden (Jalinous 1991). Das von der Spule erzeugte induzierte magnetische Feld nimmt quadratisch mit der Entfernung von den Spulenleitern ab (Meyer 1992). Entscheidend für die Tiefenreichweite der Spule sind Spulenform und -größe, die eingestellte Reizstärke und die Ansprechschwelle des Zielgewebes. Die Tiefenreichweite kommerzieller Spulen bei maximaler Reizintensität liegt etwa bei 1 – 6 cm (Siebner, Ziemann 2007). Das Reizareal und die Tiefenreichweite lassen sich auf Kosten der Fokalität mit der Größe der Spule bzw. mit der Reizintensität steigern. Es werden zwei Spulentypen mit unterschiedlicher Geometrie unterschieden. Zur Anwendung stehen die Rundspule und die Doppelspule (engl.: butterfly- oder figure-of-eight-coil) zur Verfügung. In der nachfolgenden Abbildung 3 sind verschiedene Stimulationsspulen dargestellt.

Abb.3: Verschiedene Spulen der FirmaMagstim: Links Fokale Schmetterlings-Spule mit externem Durchmesser 9 cm. Rechts: Rundspulen mit Durchmesser 7 und 9 cm. (Fotos: Firma Medtronic)

Die ersten kommerziell hergestellten Stimulationsspulen waren Rundspulen. Sie bestehen aus einem einlagig aufgewickelten spiralförmigen elektrischen Leiter (Siebner, Ziemann 2007).

Das magnetische Feld der Rundspule hat sein Maximum genau im Zentrum der Spule, das maximale induzierte elektrische Feld hat dagegen ein vollkommen anderes räumliches Profil. Es ist ringförmig um das Zentrum der Spule gewunden. In und unterhalb des Spulenzentrums ist die Stärke des induzierten elektrischen Feldes gleich null. Nervengewebe genau unterhalb des Spulenzentrums wird also nicht gereizt (Jalinous 1991). Die Doppelspule besteht aus 2 nebeneinander angeordneten Rundspulen (Jalinous 1995). Bei der Doppelspule ergibt sich das Maximum des elektrischen Feldes genau unterhalb der Mitte der achtförmigen Spule (Hovey et al. 2006). Die Unterschiede der induzierten elektrischen Felder je nach Spulentyp zeigt Abbildung 4.

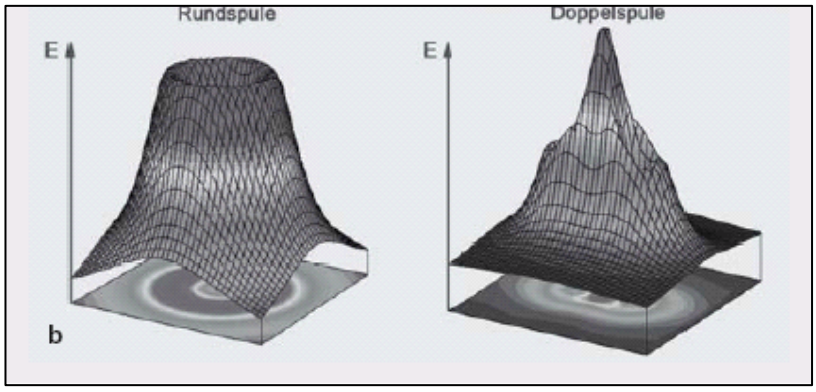

Abb.4: Vergleich der induzierten elektrischen Felder der beiden Spulentypen (unter den Spulen ist die jeweilige Verteilung des induzierten elektrischen Feldes E dargestellt): Links: Ringförmig um das Spulenzentrum gewundenes maximales elektrisches Feld bei einer Rundspule Rechts: Maximum des elektrischen Feldes genau unter der Spulenmitte (aus Siebner, Ziemann 2007)

Da die Rundspule über eine größere Tiefenreichweite verfügt und sich die magnetischen Felder auf ein größeres Gewebevolumen verteilen, ergibt sich eine starke Ungenauigkeit des Stimulationsareals (Weber et al. 2002). Sie eignet sich daher nicht für topographisch präzise Untersuchungen. Ihre Anwendungsbereiche sind klinisch-neurophysiologische Routineuntersuchungen, wie z.B. die Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit. Die Doppelspule hat ein sehr kleines Reizareal. Sie eignet sich daher wesentlich besser zur fokalen Stimulation als eine Rundspule. Die Doppelspule findet Anwendung in Forschung und Diagnostik, wie z. B. für das kortikale Mapping, bei dem Funktionen motorischer Areale räumlich zugeordnet werden (Siebner, Ziemann 2007).

1.3) Anatomische und physiologische Grundlagen

1.3.1) Motorisches System

Verschiedene, miteinander verbundene anatomische Regionen sind für die motorischen Funktionen des menschlichen Körpers verantwortlich. Dazu zählen der primäre Motorkortex, die prämotorischen Areale, der supplementäre Motorkortex, die Basalganglien, der Thalamus, das Kleinhirn, der Hirnstamm und die Formatio reticularis. Die spinalen Motoneurone des Rückenmarks sind schließlich die letzte gemeinsame Endstrecke der verschiedenen motorischen Systeme (Meyer 1992). Die wichtigste Funktion des motorischen Systems ist die über den Tractus corticospinalis und den Tractus corticonuclearis vermittelte willkürmotorische Versorgung der kontralateralen Körperhälfte (Trepel 1999).

1.3.1.1) Das direkte kortikomotoneuronale System

Das direkte kortiko-motoneuronale System (KM) beginnt in den großen Pyramidenzellen des primären Motorkortex der Großhirnrinde (Area 4). Die großen Pyramidenzellen werden als „erstes Motoneuron“ bezeichnet (Trepel 1999). Die Efferenzen verlaufen in der Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis) und enden in den Alpha-Motoneuronen des Rückenmarks. Diese im Vorderhorn des Rückenmarks gelegenen Zellen werden als zweites Motoneuronen bezeichnet. Ihre Axone treten als vordere Nervenwurzeln aus dem Rückenmark aus und verlassen als Teil des Spinalnervs den Spinalkanal. Die Alpha-Motoneurone innervieren die Skeletmuskeln direkt.

Das direkte kortikomotoneuronale System versorgt (fast ausschließlich gekreuzt) die distalen und (vorwiegend gekreuzt) die proximalen Extremitätenmuskeln (Trepel 1999). Das direkte KM ist der einzige absteigende motorische Pfad, der monosynaptisch (direkt) mit den spinalen Alpha-Motoneuronen verbunden ist (Weber et al. 2002). Jedes kortikale Motoneuron bildet Synapsen mit vielen Alpha-Motoneuronen und jedes Alpha-Motoneuron empfängt Efferenzen vieler verschiedener kortikaler Motoneuronen (Weber et al. 2002). Dieses Prinzip von Konvergenz und Divergenz ermöglicht den extrem hohen Grad an unterschiedlichen und fraktionierten Bewegungen eines einzelnen Muskels. Die maximale Leitgeschwindigkeit der direkten kortikospinalen Fasern beträgt beim Menschen 50 – 74 m/s (Boyd et al. 1986). Exzitatorischer Haupttransmitter des KM ist Glutamat (Weber et al. 2002). Die großen Pyramidenzellen (und damit das KM) unterliegen dem inhibitorischen Einfluss von Interneuronen, die die Antwort der Pyramidenzellen auf exzitatorische Reize modulieren. Es

handelt sich um sog. Korbzellen, deren axonale Enden v.a. über inhibitorische Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Synapsen mit den Pyramidenzellen verbunden sind (Condé et al. 1994). Das KM ist essentiell für feinmotorische Bewegungen und das Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten (Weber et al. 2002).

1.3.1.2) Das indirekte kortikomotoneuronale System

Die Zahl der indirekten kortikomotoneuronalen Efferenzen ist weit höher als die der direkten Efferenzen. Ursprung sind vor allem die prämotorische Rinde (Area 6 nach Brodmann), aber auch der primäre Motorkortex (Area 4) und andere Zentren. Die Efferenzen projizieren hauptsächlich in die pontine und medulläre Formatio reticularis. Von dort verlaufen sie nach Umschaltung auf den pontinen und medullären Tractus reticulospinalis zunächst zu Interneuronen im Seitenhorn des Rückenmarks (Meyer 1992). Die indirekten Efferenzen versorgen (zu gleichen Teilen gekreuzt und ungekreuzt) die Rumpfmuskulatur und (vorwiegend gekreuzt) proximale Extremitätenmuskeln. Sie sind für Massenbewegungen von Rumpf und Extremitäten verantwortlich (Trepel 1999). Die maximale Leitgeschwindigkeit liegt etwa im Bereich des direkten KM (Meyer 1992).

Zu beachten ist, dass die ursprüngliche Unterteilung in „pyramidale“ (Area 4) und „extrapyramidale“ (Area 6) motorische Rindenfelder nur partiell richtig ist. Heute ist bekannt, dass die Pyramidenfasern nur zum kleineren Teil dem „pyramidalen“ Kortex entstammen, dass „extrapyramidale“ Rindenfelder ebenfalls in die Pyramidenbahn einstrahlen und dass die „pyramidale“ Area 4 auch nicht-pyramidal deszendierende Efferenzen entsendet. Daher scheint die funktionelle Unterteilung in ein direktes (monosynaptisches) und ein indirektes (polysynaptisches) kortikomotoneuronales System sinnvoller (Meyer 1992).

1.3.2) Der primäre motorische Kortex

1.3.2.1) Lage

Der den primären motorischen Kortex bezeichnende Gyrus präcentralis liegt in der Area 4 nach Brodmann zwischen Sulcus präcentralis und Sulcus centralis (Mayer 1992). Abbildung 6 zeigt die Lage des primären motorischen Kortex und der supplementär-motorischen Areale.

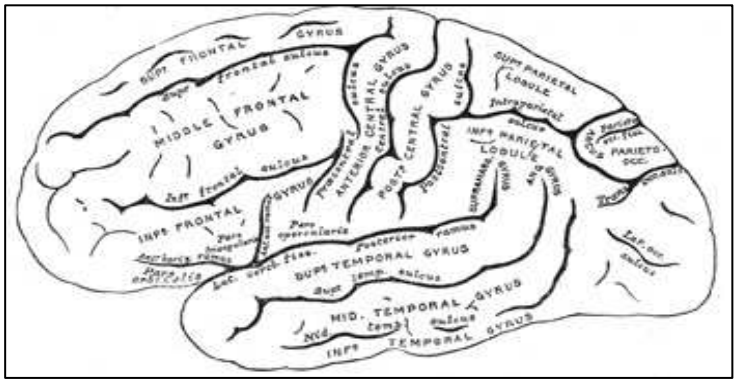

Abb.5: Ansicht der lateralen Oberfläche der linken Hemisphäre mit primär-motorischem Areal und prä-/supplementär-motorischen Arealen (aus Gray`s Anatomy of the Human Body, 1918)

1.3.2.2) Aufbau

Der motorische Kortex weist eine somatotope Gliederung auf, das heißt alle Körperteile sind entsprechend ihrer anatomischen Lage und Funktion im menschlichen Kortex repräsentiert (Trepel 1999). Motorisch besonders fein differenzierte Körperteile wie etwa die Hand nehmen ein entsprechend großes Feld im motorischen Kortex ein.

1.3.2.3) Afferenzen

Afferenzen erhält der primäre motorische Kortex von der ventralen Kerngruppe des Thalamus sowie von der somatosensiblen Rinde des Gyrus postcentralis und der supplementärmotorischen bzw. prämotorischen Rinde (Trepel 1999).

1.3.2.4) Efferenzen

Mit seinen Efferenzen bildet der motorische Kortex den größten Teil des Tractus corticonuclearis und des Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn). Deren Funktion dient vor allem der Feinmotorik der distalen Extremitätenmuskulatur und der Kopfregion (Trepel 1999).

1.3.2.5) Kortikale Mikroarchitektur

Der Kortex besteht aus Hirnfurchen (Sulci) und Hirnwindungen (Gyri). Diese ausgeprägte Faltung der Hirnrinde sorgt dafür, dass die räumliche Ausrichtung der gleichen neuronalen Elemente im Gyrus- und Sulcusbereich des Kortex interindividuell unterschiedlich ist

(Siebner, Ziemann 2007). Der Aufbau der kortikalen Mikroarchitektur ist entscheidend für die Wirkweise der TMS. Pyramidenzellen sind die „Effektoren“ motorischer Kortexstimulation (Weber et al. 2002). Ihre Zellkörper und Fortsätze sind im oberflächlichen Anteil einer Hirnwindung vertikal oder radiär zur Schädel- und Hemisphärenoberfläche ausgerichtet, während die horizontalen Faserbündel des Kortex parallel zur Schädel- bzw. Hirnoberfläche verlaufen (Trepel 1999). In der Wand eines Sulcus ist die Situation genau umgekehrt. Je nach intra- oder extrasulkaler Lage sind die Zellkörper und Axone der Pyramidenzellen also horizontal oder vertikal zur Schädeloberfläche ausgerichtet. Die Neurone des primären Motorkortex sind vielfältig über Synapsen miteinander verknüpft. Es besteht eine synaptische Konnektivität der Interneurone (Zwischenneurone) mit anderen Kortexarealen über kortikokortikale Axone. Außerdem verbinden kortikosubkortikale und subkortikokortikale Neurone jedes Kortexareal mit subkortikalen Strukturen wie den Basalganglien, dem Thalamus, Zerebellum und Rückenmark. Eine lokale, kortikale Neurostimulation mittels TMS kann sich daher transsynaptisch ausbreiten, wenn in den entsprechenden Axonen ein Aktionspotenzial ausgelöst wurde. (Siebner, Ziemann 2007). Aufgrund dieser transsynaptischen Erregungsausbreitung ist es möglich, kortikomuskuläre Überleitung**en (?)** mittels MEP oder kortikokortikale Interaktionen zwischen zwei Kortexarealen zu untersuchen (Siebner, Ziemann 2007).

1.4) Transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Kortex

1.4.1.) Wirkmechanismus

Eine der Schädeloberfläche tangential aufliegende Spule induziert im Gehirngewebe ein parallel zur Oberfläche ausgerichtetes, näherungsweise homogenes Feld (Weber et al. 2002). Es resultiert ein dem Spulenstrom entgegengesetzter Gewebsstrom im Kortex. In Abhängigkeit von bestimmten Einflussfaktoren (siehe Kap. 4.4) wird das erste Motoneuron im motorischen Kortex depolarisiert. Wenn die Depolarisation einen Schwellenwert überschreitet, wird im ersten Motoneuron ein Aktionspotential ausgelöst. Dies löst deszendierende Erregungswellen in den schnell leitenden kortikospinalen Neuronen aus. Das erste Motoneuron hat monosynaptische Verbindungen mit dem zweiten Motoneuron im Vorderhorn des Rückenmarks (Di Lazzaro et al. 2004). Folglich kommt es durch die Erregungswellen auch zu einer Depolarisation des Alpha-Motoneurons mit Auslösung eines

Aktionspotentials. Über das periphere motorische Axon wird das Aktionspotential zum Zielmuskel fortgeleitet. Die Summe aller motorischen Aktionspotenziale resultiert im Zielmuskel in einem motorisch evozierten Potential (MEP). Einzelne transkraniell applizierte magnetische Kortexreize rufen einfache Muskelzuckungen hervor, nie jedoch komplexe Bewegungsabläufe (Meyer 1992). In Abbildung 6 ist der Wirkmechanismus der TMS dargestellt.

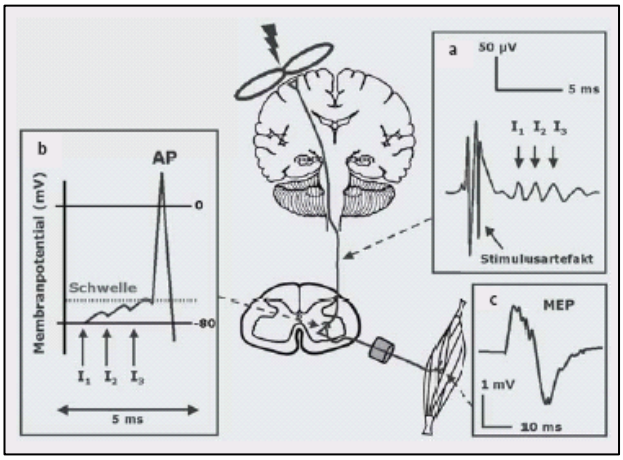

Abb.6: Wirkmechanismus der TMS des primären motorischen Kortex:
a Multiple deszendierende kortikospinale Erregungswellen: Ein überschwelliger transkranieller Einzelreiz verursacht in den schnell leitenden Neuronen des kortikospinalen Trakts eine Serie von deszendierenden Erregungswellen. **b** Auslösung eines Aktionspotenzials (*AP*) in der spinalen motorischen Vorderhornzelle: Die deszendierenden Erregungswellen lösen transsynaptisch im spinalen Motoneuron kurz hintereinander exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) aus. Die depolarisierende Wirkung der EPSP summiert sich und löst bei Überschreiten der Reizschwelle ein Aktionspotenzial (AP) aus. Dieses wird entlang des peripheren motorischen Axons zum Muskel fortgeleitet. **c** Motorisches evoziertes Potenzial: Am Zielmuskel kann über Oberflächenelektroden ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) aufgezeichnet werden. (aus Siebner, Ziemann 2007)

1.4.2) Neuronale Zielstrukturen

Bis heute ist umstritten, welche kortikalen Strukturen hauptsächlich durch einen transkraniellen magnetischen Stimulus aktiviert werden. Mögliche neuronale Zielstrukturen

der TMS sind vor allem die in Längsrichtung (senkrecht zur Kortexoberfläche) verlaufenden Axone der Pyramidenzellen sowie die in Querrichtung (parallel zur Kortexoberfläche)

verlaufenden horizontalen Faserbündel. Präferenziell werden die kortikalen Neurone erregt, deren Axone parallel zum induzierten elektrischen Feld ausgerichtet sind (Weber et al. 2002). Es wird angenommen, dass eine TMS-Intensität knapp über der motorischen Schwelle (siehe unten) die kortikalen Pyramidenzellen vor allem indirekt (transsynaptisch) über exzitatorische Interneurone stimuliert (Thompson et al. 1991; Di Lazzaro et al 1998a, Brocke et al. 2005). Die Aktivierung kortikospinaler Neurone führt zu deszendierenden Impulssalven in Form von indirekten deszendierenden Erregungswellen (engl. I-waves). Bei höheren Stimulationsintensitäten werden die kortikalen Pyramidenzellen jedoch sowohl indirekt als auch direkt erregt (Di Lazzaro et al. 2004). Es resultieren dann sowohl I-waves als auch direkte deszendierende Erregungswellen (engl. D-waves).

1.4.3) Meßmethoden

Die Antwort auf transkraniell applizierte magnetische Reize über dem primären Motorkortex kann auf zwei Arten bestimmt werden. Die deszendierenden Erregungswellen (I-waves und D-waves) lassen sich vom Rückenmark mittels bipolarer Elektroden ableiten, die in den Epiduralraum eingebracht werden (Burke et al. 1993). Als nichtinvasive Methode kommt die elektromyografische Ableitung von Muskelaktionspotentialen (MEP) an bestimmten Zielmuskeln mittels Oberflächenelektroden zur Anwendung (Di Lazzaro et al. 2004).

1.4.4) Einflussfaktoren

Die Antwort auf transkranielle magnetische Stimulation ist abhängig von bestimmten Einflussfaktoren. Diese Parameter sind vor allem Reizintensität, Reizkonfiguration, Spulenausrichtung und Spulentyp sowie die Richtung des induzierten Stromes (Di Lazzaro et al. 2004).

1.4.4.1) Reizintensität

Die MEP-Antwort auf einen transkraniellen Magnetstimulus nimmt mit steigender Stimulationsintensität zu (Di Lazzaro et al. 1998a). Die MEP-Antwortkurve ist jedoch nicht linear, sondern entspricht einer Sigmoid-Funktion. Ab einer gewissen Reizstärke nimmt die MEP-Antwort nicht mehr zu und die Antwortkurve geht in ein Plateau über. Dafür verantwortlich sind die zeitlichen Dispersion der TMS-Pulse ab einer gewissen Stimulationsintensität und die daraus folgende Phasenauslöschung (Kobayashi et al. 2003).

1.4.4.2) Richtung des induzierten Gewebestroms

Bereits weiter oben wurde erwähnt, dass die parallel zur Kortexoberfläche verlaufende horizontale Komponente des induzierten elektrischen Feldes für die Stimulationseffekte entscheidend ist. Hierbei hat die Richtung des Stroms (anterior-posterior oder posterior-anterior) einen wichtigen Einfluss auf die durch TMS induzierte kortikospinale Erregung. Die optimale Stromrichtung zur Auslösung einer deszendierenden Erregungswelle ist ein posterior-anteriorer Fluss (Di Lazzaro et al. 1998a, Brocke et al. 2005). Bei anterior-posteriorem Stromfluss sind im Vergleich zu posterior-anteriorem Stromfluss höhere Stimulusintensitäten notwendig, um deszendierende Erregungswellen auszulösen (Di Lazzaro et al. 2002a).

1.4.4.3) Spulentyp

TMS über dem primären motorischen Kortex mit einer großen Rundspule ruft im Vergleich zu einer Doppelspule ein größeres MEP hervor. Das bedeutet, dass die Aktivität im deszendierenden motorischen System insgesamt größer ist. Die absteigenden motorischen Systeme werden jedoch weniger selektiv aktiviert als mit einer Doppelspule (Di Lazzaro et al. 2002a). Folglich lassen sich mit einer Doppelspule wesentlich besser fokal einzelne Muskeln kortikal stimulieren.

1.4.4.4) Reizkonfiguration

Neben der monophasischen Stimuluskonfiguration wird insbesondere für die repetitive TMS (rTMS) eine biphasische Pulsform verwendet. Die verwendete Pulsform wirkt sich auf das präferenzielle Aktivierungsmuster von D- oder I-Wellen aus. Verglichen mit der monophasischen TMS führt die biphasische TMS zu einer komplexeren Aktivierung der kortikospinalen Neurone mit Stimulation anderer kortikaler Zellpopulationen (Di Lazzaro et al. 2004, Weber et al. 2002). Biphasische Reizkonfigurationen aktivieren den primären Motorkortex effizienter als monophasische Pulsfomen, was in einer erniedrigten kortikalen motorischen Reizschwelle und **in** größeren Amplituden der motorisch evozierten Potentiale resultiert (Niehaus et al. 2000). Die Reizantwort auf einen monophasischen Impuls, z.B. gemessen mit einem EMG, tendiert dazu, unilateral zu sein, also nur die kontralaterale Extremität zu betreffen. Die Antwort auf einen biphasischen Stimulus kann bilateral sein (Weber et al. 2002).

1.4.4.5) Alter

Der Effekt von TMS auf die motorische Erregbarkeit zeigt altersspezifische Veränderungen. So sind für die Auslösung eines MEP mit zunehmendem Alter des Menschen größere Stimulationsintensitäten notwendig. Die MEP-Amplituden zwischen motorischer Schwelle

und etwa 50 % der maximalen MEP-Amplitude zeigen bei gegebenem Stimulus eine höhere Variabilität. Die kortikale motorische Reizschwelle und die maximale MEP-Amplitude scheinen aber von Alterseinflüssen unbeeinflusst zu bleiben (Pitcher et al. 2003). Ursächlich werden eine Abnahme spinaler Motoneurone oder eine stärker asynchrone Aktivierung der Motoneuronen diskutiert (Pitcher et al. 2003)

1.4.4.6) Geschlecht

Die menschliche Geschlechtszugehörigkeit hat keinen signifikanten Einfluss auf den Effekt von TMS des primären motorischen Kortex (Pitcher et al. 2003).

1.4.5) Kortikale motorische Reizschwelle

Die kortikale motorische Reizschwelle (engl. Resting motor threshold, RMT) ist definiert als die TMS-Stimulationsintensität, die nötig ist, um aus 10 TMS-Stimuli bei 5 Stimuli eine MEP-Antwort mit einer Amplitude von mindestens 0,05 mV zu erhalten (Chen et al. 2008, Krause et al. 2008). Sie spiegelt in einem ruhenden Zielmuskel die „globale“ Erregbarkeit des motorischen Systems, einschließlich großer Pyramidenzellen, kortikaler bahnender und inhibierender Interneurone und spinaler Motoneurone wider. Selbst kleinste willkürliche Muskelkontraktionen reduzieren die kortikale motorische Reizschwelle (Weber et al. 2002).

1.4.6) Motorisch evozierte Potentiale

Die Ableitung und Beurteilung eines motorischen evozierten Potenzials (MEP) ist die häufigste Anwendung der TMS (Rossini et al. 1994). Das MEP ist die elektromyographische Summenantwort eines peripheren Muskels, die durch die TMS des primären motorischen Kortex ausgelöst wird (Rothwell 1999). Die MEP werden vorzugsweise mit Oberflächenelektroden abgeleitet, um die Summenantwort aller motorischen Einheiten eines Muskels zu erfassen. Vor allem bei Stimulationsintensitäten in Höhe der kortikalen motorischen Reizschwelle oder leicht darüber liegenden Stärken kann es zu großen intraindividuellen Variabilitäten der MEP-Antworten kommen (Weber et al 2002). Mit zunehmender Stimulationsintensität wird die MEP-Antwort stabiler (Kiers et al. 1993). Die Variabilität der MEP-Antworten hat verschiedene Ursachen. Bereits eine minimale

Veränderung der Spulenposition am Kortex kann zu einer drastischen Veränderung der MEP-Antwort führen. Schon leichteste Muskelkontraktionen führen durch Vorinnervation zu einer Zunahme der MEP-Amplitude (Weber et al. 2002). Abbildung 7 veranschaulicht die Beziehung von Reizintensität und MEP-Amplitude.

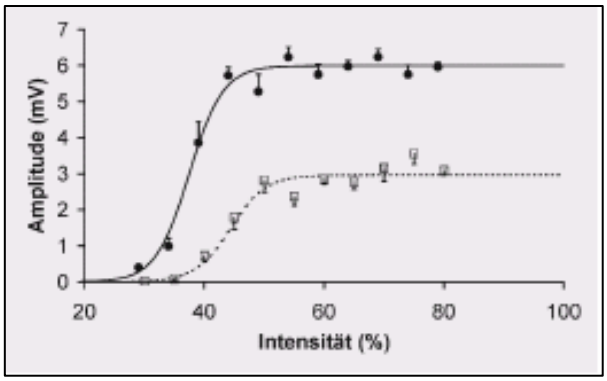

Abb.7: Beziehung zwischen der mittleren MEP-Amplitude und der verwendeten Reizintensität des transkraniellen Stimulus bei einem gesunden Probanden: Die 2 Kurven zeigen die MEP-Amplituden bei vollständig entspanntem Zustand (weiße Vierecke) und bei leichter Voranspannung (schwarze Vierecke). Die Fehlerbalken entsprechen der einfachen Standardabweichung (aus Siebner, Ziemann 2007)

1.4.7) Kortikale Innervationsstille

Unter Innervationsstille (engl.: cortical silent period, CSP) versteht man eine durch Stimulation ausgelöste, vorübergehende relative oder absolute Minderung von EMG-Aktivität während einer tonischen Aktivierung eines Muskels (Cantello et al. 1992). Die Innervationsstille kann dabei nach Stimulation über verschiedenen Stimulationsorten - z.B. Motorkortex oder peripherer Nerv, - ausgelöst werden. Die Länge der Innervationsstille wird durch alle Bestandteile des motorischen Systems zwischen Stimulationsort und Ableitung der motorischen Antwort (motorischer Kortex, kortikospinale Neurone in der Pyramidenbahn, Rückenmark, spinale alpha-Motoneurone peripherer Nerv), aber auch durch inhibitorische Interneuronschleifen auf Rückenmarksebene (Renshaw-Zellen), sowie Afferenzen aus Muskelspindeln und Golgi-Sehnenrezeptoren beeinflusst. Die kortikale Innervationsstille bezeichnet die Minderung der EMG-Aktivität in einem tonisch aktivierten Muskel ausgelöst durch TMS des kontralateralen motorischen Kortex. Die Dauer der CSP ist sehr variabel (bis zu 300 ms) und nimmt mit steigender Intensität des TMS-Reizes zu (Triggs et al. 1992).

Spinale inhibitorische Mechanismen (wie die Renshaw-Inhibition) sind nur für die ersten 50 ms der CSP verantwortlich, wohingegen der Hauptteil der CSP durch unterschiedliche kortikale inhibitorische Systeme vermittelt wird (Chen et al 1999). Diese kortikalen inhibitorischen Systeme nutzen vor allem GABA-B-Rezeptoren (Daskalakis et al. 2002b). Die CSP ist ein Maß für lang anhaltende kortikale Hemmung ähnlich der long-interval intracortical inhibiton (LICI) (Wassermann et al. 1996). Die CSP weist eine große interindividuelle Variabilität auf (Orth et al. 2004). Die intraindividuelle Variabilität, die für die vorliegende Arbeit entscheidend war, ist jedoch deutlich geringer. In Abbildung 8 ist ein MEP mit nachfolgender CSP dargestellt.

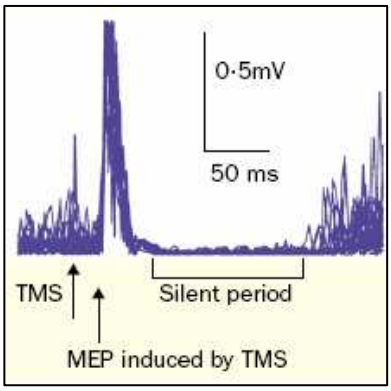

Abb.8: Schematische Darstellung eines motorisch evozierten Potenzials (MEP) bei willkürlich vorgespanntem Muskel mit nachfolgender postexzitatorischer Innervationsstille (CSP) nach Magnetstimulation (aus Kobayashi et al 2003)

1.4.8) Kortikale Doppelpulsprotokolle

1.4.8.1) Definition

Die Erregbarkeit des motorischen Kortex wird durch exzitatorische und inhibitorische Verbindungen im Motorkortex selbst und von anderen Strukturen des zentralen Nervensystems zum Motorkortex moduliert (Nakamura et al 1997). Mit Hilfe kortikaler Doppelpulsprotokolle lassen sich verschiedene modulatorische Netzwerke darstellen (Di Lazzaro et al. 2008).

Bei einem TMS-Doppelpulsprokoll werden zwei TMS-Stimuli in einem bestimmten zeitlichen Abstand mit derselben Reizspule über dem zu untersuchendenden Areal des

primären motorischen Kortex appliziert (Kujirai et al. 1993). Der erste Stimulus wird als konditionierender Stimulus (S1) bezeichnet, der zweite als Teststimulus (S2). Voraussetzung für alle weiteren Messschritte ist die Bestimmung der kortikalen Reizschwelle in Ruhe (RMT, siehe Kap. 5.4). In den meisten Studien erfolgt die Ableitung der MEP von Hand- (Krause et al. 2008) oder Oberarmmuskeln (Nakamura et al. 1997) mittels Oberflächenelektroden. Ausdruck der durch ein kortikales Doppelpulsprotokoll erzeugten Veränderungen motorkortikaler Erregbarkeit ist ein im Vergleich zu einem unkonditionierten Kontroll-MEP im entsprechenden Zielmuskel entweder zunehmendes (Exzitation) oder abnehmendes MEP (Inhibiton). Die Qualität der Veränderung der motorkortikalen Erregbarkeit (Inhibition oder Exzitation) wird entscheidend durch das Interstimulusintervall (ISI) und die Stimulusintensitäten bestimmt (Nakamura et al. 1997). Die Stimulusintensität wird dabei angegeben als über- oder unterschwellig in Bezug auf die motorische Reizschwelle in Ruhe. Diese Effekte werden mit einer Modulation der Pyramidenbahnzellen durch hemmende oder erregende Interneurone auf kortikaler Ebene erklärt (Kujirai et al. 1993).

1.4.8.2) Kortikale Inhibition

Kortikale inhibitorische Systeme spielen eine zentrale Rolle in der Modulation der kortikalen motorischen Efferenz (Kujirai et al. 1993). Dieser kortikale „Output“ hängt vom Gleichgewicht zwischen bahnenden und inhibitorischen Systemen ab. Als messbares Korrelat der Inhibition kommt es nach TMS des primären motorischen Kortex zu einer Abnahme der Muskelaktionspotentiale (MEP) in der EMG-Ableitung.

Zwei inhibitorische intrakortikale Systeme des menschlichen Motorkortex können mittels unterschiedlicher kortikaler Doppelpulsprotkolle nicht-invasiv ermittelt werden (Triggs et al. 1992, Di Lazzaro et al. 2008). Dies sind die long-interval intracortical inhibition (LICI) und die short-interval intracortical inhibition (SICI).

SICI und LICI werden über motorkortikale Interneurone vermittelt (Di Lazzaro et al. 2008), die wahrscheinlich für die jeweilige Form der Inhibition unterschiedlich sind (Bernardo 1994, Sanger et al 2001). Diese inhibitorischen Interneurone können in komplexer Weise interagieren. So konnte mittels eines Tripel-Stimulationsprotokolls gezeigt werden, dass SICI in Anwesenheit von LICI über präsynaptische GABA-B-Rezeptoren gehemmt wird (Sanger et al. 2001). Der gemeinsame Transmitter der beiden inhibitorischen Systeme ist Gamma-Aminobuttersäure (GABA) (Paulus et al. 2008). Vermittelt wird LICI wahrscheinlich über den GABA–B-Rezeptor (Siebner et al. 1998). Für die Vermittlung der SICI scheinen eher

GABA–A-Rezeptoren entscheidend zu sein (Hanajima et al. 1998 Sanger et al. 2001, Di Lazarro et al. 2006). Vermutlich basiert die LICI sowohl auf spinalen (Di Lazarro et al. 2002) als auch supraspinalen (Nakamura et al. 1997) inhibitorischen Interaktionen. Der SICI liegen wahrscheinlich ausschließlich supraspinale (intrakortikale) inhibitorische Interaktionen (Kujirai et al. 1993) zugrunde. SICI besteht zumindest aus 2 zeitlich aufeinanderfolgenden Phasen. Bei einem ISI von 0,5 - 1 ms scheint die Refraktärperiode oder Erregungsänderungen im Axon für die SICI verantwortlich zu sein (Chan et al. 2002). Erst die zweite Phase ab einem ISI von 1 entspricht der eigentlichen GABAergen synaptischen Inhibition (Roshan et al. 2003). SICI ist das System mit der niedrigsten Aktivierungsschwelle im Handareal des Motorkortex (Davey et al. 1994; Ziemann et al. 1996d; Awiszus et al. 1999). Schon leichteste willkürliche Muskelaktivierungen führen zu einer Abnahme der SICI (Ridding et al. 1995; Hanajima et al. 1998). Die SICI nimmt bereits vor Beginn einer intendierten Bewegung ab (Ridding et al. 1995; Reynolds and Ashby 1999). Tabelle 1 fasst die physiologischen Grundlagen von LICI und SICI zusammen.

	LICI	**SICI**
Transmitter	GABA	GABA
Vermittelnde Rezeptoren	GABA-B-Rezeptor	GABA-A-Rezeptor
Ursprung	Spinal > Supraspinal (kortikal)	Supraspinal (kortikal)

Tab. 1: Physiologische Grundlagen von LICI und SICI

1.4.8.2.1) SICI-Doppelpulsprotokoll

Im Unterschied zur LICI ist der konditionierende Stimulus (S1) unterschwellig und nur der Teststimulus (S2) überschwellig (Kujirai et al. 1993). Das Interstimulusintervall (ISI) **ist mit** nur 1 – 6 ms wesentlich kürzer als bei der LICI (Kujirai et al. 1993). Sowohl das Ausmaß der Inhibition als auch die Dauer hängen von der Intensität des konditionierenden Stimulus ab. Je höher die Intensität von S1, desto größer und länger ist der inhibierende Effekt (Nakamura et

al. 1998). Grundzüge der intrakortikalen Hemmung und Bahnung sind in Abbildung 9 dargestellt.

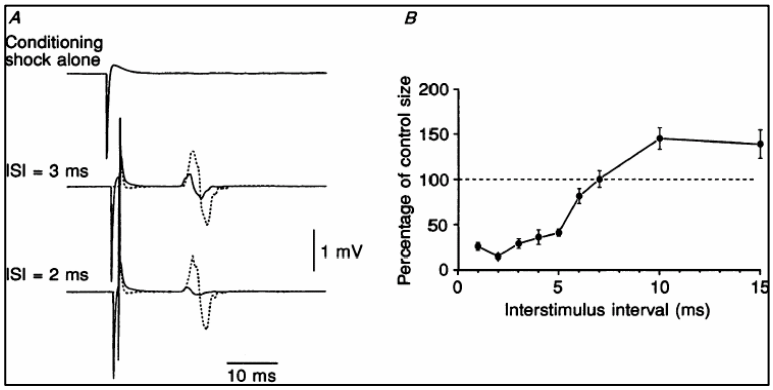

Abb9: Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen und intrakortikale Bahnung: Abbildung A: Oberste Spur: Der konditionierende TMS-Puls löst kein MEP aus und ist somit unterschwellig. Untere beide Spuren: Überlagerte Darstellung der unkonditionierten (*gepunktete Linie*) und konditionierten MEP (*durchgezogene Linie*) bei Applikation des Teststimulus 3 ms (*Mitte*) und 2 ms (*unten*) nach dem konditionierenden Stimulus Abbildung B: Effekte des konditionierenden Stimulus auf die Amplitude des Test-MEP als Funktion des Interstimulusintervalls. Die Effekte des konditionierenden Reizes sind als Prozentwert des konditionierten zum unkonditionierten Test-MEP dargestellt. Bei Interstimulusintervallen von 1–5 ms bewirkt der konditionierende Stimulus eine Inhibition (*SICI*), bei Intervallen von 10–15 ms eine Fazilitierung (*ICF*). (aus Kujirai et al. 1993).

1.4.8.3) Kortikale Bahnung

Mit bestimmten kortikalen Doppelpulsprotokollen ist es möglich, eine intrakortikale Bahnung oder intracortical facilitation (ICF) nachzuweisen (Kujirai et al. 1993). Als messbares Korrelat der Bahnung ergibt sich eine Zunahme der Muskelaktionspotentiale (MEP) in der EMG-Ableitung nach TMS. Es werden je nach Dauer des Interstimulusintervalls (ISI) 3 Formen unterschieden. Dies sind die short-interval intracortical facilitation (SICF), die intracortical facilitation (ICF) und die long-interval intracortical facilitation (LICF).

Es ist nicht endgültig geklärt, ob kortikale Bahnung aufgrund von Interaktionen im Motorkortex selbst oder in subkortikalen (also auch spinalen) Strukturen zustande kommt. Es wird heute jedoch angenommen, dass es sich um Mechanismen auf kortikalem Level handelt

(Ziemann et al. 1996), an der eine Kette erregender Interneurone beteiligt ist (Hanajima et al. 2002). Ein Hinweis darauf ist der bahnende Effekt, also die Vergrößerung der abgeleiteten MEP, unmittelbar zu Beginn der EMG-Antwort (Ziemann et al. 1996). Wäre die Bahnung Ausdruck von subkortikal-spinalen Mechanismen, ergäbe sich eine MEP-Zunahme erst im Verlauf der EMG-Antwort.

LICF kommt wahrscheinlich hauptsächlich durch intrakortikale Mechanismen zustande (Kujirai et al 1993). ICF ist vermutlich das Nettoergebnis einer überwiegenden NMDA-vermittelten, glutamatergen Bahnung gegenüber einer gleichzeitig noch stattfindenden, jedoch schwächer ausgeprägten GABA(A)-basierenden Hemmung (Hanajima et al. 1998, Paulus et al. 2008). SICF beruht möglicherweise auf einem Faszilitierungseffekt auf der Ebene des motorischen Kortex (Tokimura et al. 2000), der durch GABA(A)-erge Hemmung vermindert werden kann (Ilic et al. 2002). Als verantwortliche Neurone für die bahnenden Effekte gelten kortiko-kortikal projizierende Pyramidenzellen (Ziemann et al. 1996). Diese Zellen sind vor allem in den oberflächlichen kortikalen Schichten vorhanden**.** Ihre Axone verlaufen hauptsächlich horizontal. Aufgrund dieser beiden Eigenschaften sind sie für die TMS leicht zugänglich. Diese erregenden Interneurone sind wahrscheinlich polysynaptisch mit den kortikospinalen Pyramidenzellen, den eigentlichen motorischen Effektorzellen, verbunden. Es wird eine N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor(NMDA-R)-vermittelte glutamaterge Wirkung angenommen (Ziemann et al. 2004).

Zusammenfassend betrachtet sind Glutamat und GABA die Schlüsseltransmitter der intrakortikalen Bahnung (Paulus et al. 2008). Die physiologischen Grundlagen der Formen der kortikalen Bahnung erläutert Tabelle 2.

	SICF	**ICF**	**LICF**
Ursprung	Intrakortikal	Intrakortikal (Bahnung ≥ Hemmung)	intrakortikal
Transmitter	Verminderung durch GABA(A)	GABA(A) + NMDA	NMDA

Tab. 2: Physiologische Grundlagen von SICF, ICF und LICF

1.4.8.3.1) ICF-Doppelpulsprotokoll

Zur Bestimmung der ICF wird ein unterschwelliger Konditionierungsstimulus und daraufhin ein überschwelliger Teststimulus appliziert. Das Interstimulusintervall (ISI) beträgt zwischen 10 – 15 ms (Weber et al. 2002).

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die Stimulationsprotokolle für die Messung bahnender und inhibierender kortikaler Systeme nochmals aufgeführt.

Protokoll	**Reizstärke S1**	**Reizstärke S2**	**Interstimulusintervall (ms)**	**Zielmuskel**
LICF	120-150 % RMT	120-150 % RMT	10-30	Entspannt
LICI	120-150 % RMT	120-150 % RMT	50-200	Entspannt
SICI	80 % RMT	MEP1mV	3	Entspannt
ICF	80 % RMT	MEP1mV	10-15	Entspannt
SICF	MEP1mV	90 % RMT	1,3 (1,1-1,5)	Entspannt

Tab. 3: *LICF* intrakortikale Bahnung bei langen Interstimulusintervallen; *LICI* intrakortikale Hemmung bei langen Interstimulusintervallen; *SICI* intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen; *ICF* intrakortikale Bahnung; *SICF* intrakortikale Bahnung bei kurzen Interstimulusintervallen; *RMT* motorische Reizschwelle in Ruhe; *MEP*1*mV* Reizstärke, die zu einem unkonditionierten Test-MEP von 1 mV Amplitude führt; *S1* erster (konditionierender) Reiz; *S2* zweiter (Test-) Reiz.

1.4.9) Sicherheitsaspekte der TMS

TMS bewirkt eine Aktivierung von Nervenzellen im Gehirn. So ist es theoretisch möglich, einen zerebralen Krampfanfall bei einem Probanden auszulösen. Bisher liegen in der Literatur drei Fallberichte über das Auftreten von epileptischen Anfällen bei gesunden Probanden unter TMS vor. Dabei wurden jedoch, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, Reizparadigmen mit

sehr hohen Reizintensitäten und/oder – frequenzen verwendet (Wassermann et al. 1996, Wassermann 1998). Unter den in der vorgelegten Untersuchung verwendeten TMS-Paradigmen wurden bisher keine Anfälle beobachtet.

1.5) Periphere Magnetstimulation

1.5.1) Grundlagen

Mit der Magnetstimulation werden in Geweben in Abhängigkeit von ihrer Leitfähigkeit elektrische Ströme induziert, die ihrerseits in Ladungsträgern, wie beispielsweise Nervenfasern, Ionenverschiebungen hervorrufen. Mit der peripheren Magnetstimulation (PMS) kann eine Erregung eines peripheren Nervs an einem umschriebenen Reizort mit Auslösung maximaler Muskel-Summenaktionspotentiale (engl.: compound muscle action potential, CMAP) erreicht werden (Meyer 1992).

1.5.2) Elektrophysiologische und technische Grundlagen

Für die Depolarisation eines peripheren Nervs (und damit seine Erregung) ist nicht die Lage des magnetischen Feldes, sondern die des durch die Magnetfeldänderung induzierten elektrischen Feldes von Bedeutung (Roth et al. 1990). Untersuchungen zu den idealen Stimulationsorten für verschiedene Rundspulen ergaben, dass das Maximum der magnetischen Flussdichte, d. h. der Teil der Spule, der sich optimalerweise über dem Nerv befinden sollte, an der äußeren Spulenzirkumferenz liegt (Bischoff et al. 1995). Bei Verwendung runder Spulen muss die Stromflussrichtung in der Spule beachtet werden. Durch Umdrehen der Spule um 180° ändert sich die Stromflussrichtung. Damit ändern sich auch der Ort der neuronalen Erregung und die Amplitude der Muskelsummenaktionspotentiale (Bischoff et al 1995, Niehaus et al. 2000). Optimal zur Auslösung von Muskelsummenaktionspotentialen ist eine Stromflussrichtung des induzierten Stroms (am Nerv) nach distal, d. h. eine Stromflussrichtung in der Spule nach proximal. Bei umgekehrter Stromflussrichtung sind die Amplituden häufiger submaximal (Niehaus et al. 2000). Eine neuere Arbeit zeigt, dass bei Stromflussrichtung in der Spule nach distal (und damit nach proximal im Nerv) die Amplitude der somatosensorisch-evozierten Potentiale (SEP) zunahm (Tuday et al. 2006). In der Praxis ist eine Position der Spule tangential zur Hautoberfläche sinnvoll, wobei die Spulenebene möglichst parallel zur Ebene, in der der Nerv verläuft, liegen sollte (Meyer 1992). Abbildung 10 zeigt den Ort der maximalen magnetischen Flussdichte.

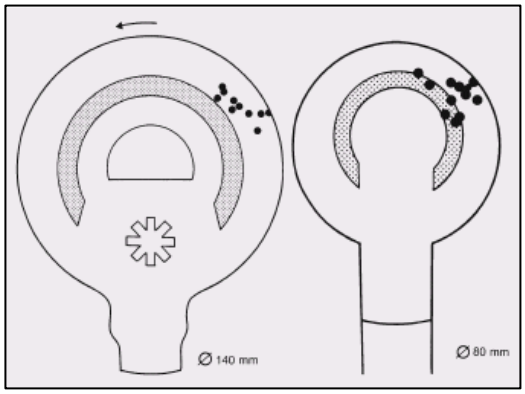

Abb.10: Ort der maximalen magnetischen Flussdichte bei 2 Rundspulen: Die durch *schwarze Punkte* gekennzeichnete Region entspricht dem Ort, an dem die mit der magnetischen Nervenstimulation ausgelösten Muskelsummenaktionspotenziale die größten Amplituden aufweisen. Stromflussrichtung in der Spule entgegen dem Uhrzeigersinn (Richtung des induzierten Stroms von links nach rechts) (Aus Meyer 1992)

Im Vergleich zur elektrischen Nervenreizung zeigt die Magnetstimulation zwei Nachteile. Zum einen ist der Reizort ungenauer definierbar, und damit schlechter reproduzierbar, als bei der elektrischen Stimulation (Cros et al. 1990, Maccabee et al. 1988). Der zweite wesentliche Nachteil der peripheren Magnetstimulation ist, dass mit keiner der heute verfügbaren Spulen eine supramaximale Nervenstimulation gewährleistet werden kann (Bischoff et al. 1995). Dies gilt für oberflächennahe wie für tiefer liegende Nerven. Diese beiden Nachteile gegenüber der peripheren elektrischen Nervenreizung führen bisher zum geringen Einsatz der peripheren Magnetstimulation in der klinischen Routine (z.B. bei der klassischen Neurografie).

Die periphere Magnetstimulation zeigt jedoch auch Vorteile gegenüber der elektrischen Nervenreizung. So setzt sie keinen direkten Kontakt mit der Haut voraus. Im Gegensatz zur Elektrostimulation muss die Haut nicht gereinigt und aufgeraut werden. Magnetfelder werden im Gegensatz zu elektrischen Feldern nicht von Geweben mit geringer elektrischer Leitfähigkeit, wie z.B. Knochen, zusätzlich abgeschwächt. Daraus folgt eine bessere Penetration der Magnetfelder durch Gewebe, die zwischen Reizspule und den zu erregenden Nerven liegen, und die daraus resultierende größere Eindringtiefe gegenüber der peripheren Elektrostimulation. Die weit geringere Schmerzhaftigkeit der Magnetstimulation ist vor allem

auf die geringe elektrische Feldstärke im Bereich der Haut als Sitz der nozizeptiven Strukturen während des Stimulationsvorganges zurückzuführen (Meyer 1992).

1.5.3) Repetitive PMS

Die repetitive Magnetstimulation (rPMS) ist definiert als Stimulationsprotokoll von kontinuierlichen Reizfolgen mit konstanter Wiederholungsrate. Es wird unterschieden zwischen sehr langsamer (< 0,5 Hz), langsamer (~ 1 Hz) und schneller (> 5 Hz) Wiederholungsrate (Siebner, Ziemann 2007).

2) Materialien und Methodik

2.1) Studienkollektiv

10 gesunde Probanden ohne bekannte neurologische Vorerkrankungen nahmen jeweils an den 4 unterschiedlichen Experimentserien teil. Das Kollektiv setzte sich aus 6 Männern und 4 Frauen im Alter von 24 bis 29 Jahren (MW = 26,6 ± 3,0 Jahre) zusammen. Bei keinem Probanden fanden sich vorbestehende neurologische Erkrankungen. Alle Personen gaben ihr mündliches Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen und zur anonymisierten Auswertung ihrer Daten. Die Probanden wurden über das potenzielle Risiko der Auslösung eines

epileptischen Anfalls bei Gesunden informiert. Bei keiner der Versuchspersonen fanden sich Kontraindikationen gegen die Durchführung der TMS, wie akut erhöhte zerebrale Anfallsneigung, Schwangerschaft, implantierte biomedizinische Geräte oder intrakranielle Metallpartikel (z. B. intrakranielle Gefäßclips). 8 Probanden waren Rechtshänder und 2 Linkshänder.

2.2) Zeitlicher Ablauf

Die pseudo-randomisierte Reihenfolge der vier Sitzungen legte der Untersucher vor Beginn der Studie für jede Probandennummer fest. Zwischen den Versuchstagen bei derselben Person lagen mindestens 7 Tage Pause, um überlappende Wirkungen der vorherigen rPMS-Intervention auszuschließen, maximal jedoch 30 Tage. Um Einflüsse des biologischen Rhythmus der Probanden auf die Messung zu vermeiden, fanden die Sitzungen, soweit möglich, jeweils zur gleichen Tageszeit statt.
Tabelle 4 gibt einen Überblick über das Studienkollektiv und die Reihenfolge der Messungen.

Nr.	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Reihenfolge der Messungen
1	Männlich	28	Rechts	HFP – NFP – KontrolleHFP - KontrolleNFP
2	Männlich	29	Links	KontrolleHFP – HFP – NFP - KontrolleNFP
3	Weiblich	28	Rechts	HFP – KontrolleNFP – NFP - KontrolleHFP
4	Männlich	27	Links	KontrolleNFP – NFP – KontrolleHFP - HFP
5	Männlich	24	Rechts	HFP – NFP – KontrolleHFP - KontrolleNFP
6	Männlich	28	Rechts	NFP – KontrolleNFP - KontrolleHFP - HFP
7	Männlich	28	Rechts	KontrolleHFP – KontrolleNFP – NFP - HFP
8	Weiblich	24	Rechts	NFP – HFP – KontrolleNFP - KontrolleHFP
9	Weiblich	25	Rechts	KontrolleNFP – HFP – KontrolleHFP - NFP
10	Weiblich	25	Rechts	HFP – KontrolleHFP - NFP - KontrolleNFP

Tab. 4 : Studienkollektiv: Übersicht über Alter, Geschlecht und Händigkeit und Reihenfolge der 4 Messungen (HFP = Hochfrequenzparadigma, NFP = Niederfrequenzparadigma, KontrolleHFP = Kontrollintervention im HFP, KontrolleNFP = Kontrollintervention im NFP, jeweils mindestens 7 Tage Abstand zwischen zwei Messungen)

2.3) Verwendete Spulen

2.3.1) TMS-Spule

Benutzt wurde eine Doppelspule (figure of eight coil) mit einem Innendurchmesser von je 56 mm und einem Außendurchmesser von je 87 mm. Diese Spule besitzt 87×2 Windungen und kann je nach Stimulator ein maximales Magnetfeld von 2.2 T erzeugen. Die maximale elektrische Feldstärke beträgt 660 V/m (Meyer 1992).

2.3.2) rPMS-Spule

Verwendet wurde eine Rundspule mit einem Außendurchmesser von 90 mm vom Typ High Power 90mm Coil. Dieser Spulentyp besitzt 15 Windungen. Es kann ein Magnetfeld von maximal 2.6 T Stärke erzeugt werden. Die Stärke des elektrischen Feldes kann bis zu 530 V/m betragen (Meyer 1992).

2.4) EMG

An der Hypothenarmuskulatur der rechten Hand wurde mittels Ag-AgCl-Elektroden ein Oberflächen-EMG aufgezeichnet. Die Messelektroden wurden dabei nach Muskelbauch-Sehenansatz-Technik (engl. Belly tendon montage) angebracht. Die aktive Elektrode (Kathode) wurde über dem Muskelbauch des Musculus abductor digiti minimi fixiert. Die inaktive Elektrode (Anode) war am Fingerendgelenk des fünften Fingers platziert. Vor Aufbringen der Elektroden wurde die Haut über der Hypothenarmuskulatur und dem kleinen Finger mit einem Elektrolytgel (Beckman Electrode Electrolyte, Illinois, USA) für 10 Sekunden gereinigt. Zur Erfassung der elektromyografischen Signale wurden ein handelsübliches EMG-Gerät (Schwarzer MVE 48, Firma Schwarzer, München) und ein EMG-Vorverstärker (Firma Picker, Frankfurt) verwendet. Die gefilterten (20 Hz – 3 kHz) und vorverstärkten (x 900) EMG-Rohsignale wurden digitalisiert (Analog-/Digital-Wandlerrate 40 kHz) und zur späteren „off–line"-Auswertung in dem im Labor entwickelten Datenkollektions- und Analyse-Programm Magnetix® auf einem Computer gespeichert.

2.5) Auswertung

2.5.1) MEP

Die MEP-Daten aus den Einzelpuls- (Recruitment curves, MEP) und Doppelpulsprotokollen (SICI, ICF) wurden zunächst mit dem Programm Magnetix® automatisiert ausgewertet. Dabei wurde die Differenz des maximalen negativen und positiven Ausschlages eines MEP als Spitze-zu-Spitze Amplitude (engl. „Peak-to-peak amplitude") bestimmt. Eine manuelle Korrektur war möglich. Abbildung 11 zeigt das Magnetix®-Analysefenster.

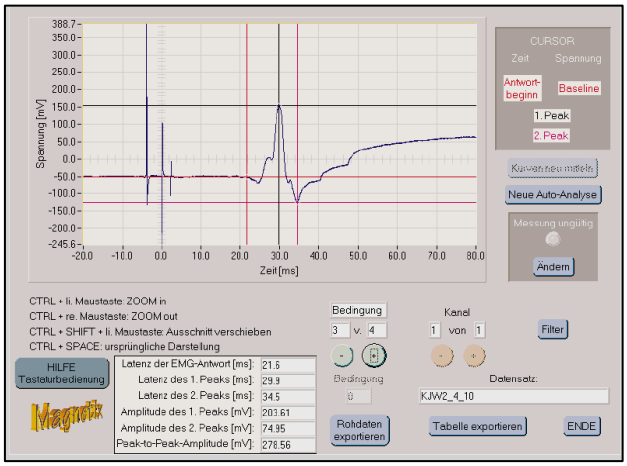

Abb.11: Analysefenster des Programms „Magnetix®“. Auto-Analyse eines MEP mit manueller Korrekturmöglichkeit.

2.5.2) CSP

Die Auswertung der CSP erfolgte im Magnetix®-Programm manuell im „Offline“-Modus separat in jeder Ableitung. In der Regel wird die Dauer der CSP vom Stimulationsartefakt oder vom Beginn des MEP bis zum Wiederbeginn kontinuierlicher EMG-Aktivität gemessen (Siebner, Ziemann 2007). Diese Meßmethode lässt jedoch den Einfluss interindividueller Unterschiede der MEP-Latenz auf die Messung der CSP-Dauer zu. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit der Beginn der CSP nach dem MEP veranlagt.

2.6) Platzierung der TMS-Spule und Ermittlung der kortikalen Erregungsschwelle

Zunächst wurde die optimale Skalpposition der Spule zur Aktivierung des primären Motorkortex und damit zur Auslösung einer elektromyographischen MEP-Antwort der kontralateralen Hypothenarmuskulatur ermittelt.

Dazu wurde die Spule flach auf die linke Schädelhälfte aufgelegt und in 0,5 cm-Schritten über der Hemisphäre bewegt. Der Spulengriff zeigte dabei nach dorsolateral, in einem Winkel von ca. 45 Grad zur Parasagittalebene (Weber et al. 2002). Der durch TMS erzeugte Stromfluss innerhalb des Gehirns im Bereich unter der Spule war von *posterior* nach *anterior* und nahezu rechtwinklig zum *Sulcus centralis* ausgerichtet (Meyer 1992). Da über dem motorischen Kortex die Muskelgruppen somatotopisch repräsentiert sind (Foerster 1936), liegt das

erwartete Areal für die kleinen Handmuskeln 4 - 5 cm lateral und 1 - 2 cm anterior vom Vertex (Siebner, Ziemann 2007). Von dieser Grundstellung aus wurde die Lage der Spule in kleinen Schritten verändert, bis zu der Stelle, an der die größten motorisch-evozierten Potentiale (MEP) am Hypothenar-EMG ableitbar waren (sog. „hot spots“). An dieser Position wurde die Schwellenintensität (engl.: resting motor threshold, RMT) bestimmt. Das ist die Intensität, die nötig ist, um aus 10 Stimuli bei 5 Stimuli eine MEP-Antwort mit einer Amplitude von mindestens 0,05 mV zu erhalten (Weber et al. 2002). Diese Position wurde mit einem Stift markiert, um eine bessere Reposition der Spule bei Lageänderungen und ein schnelles Wiederauffinden des „hot spots“ bei den Messungen nach rPMS-Intervention zu gewährleisten. Dadurch sollte die Reproduzierbarkeit der TMS-Antworten gewährleistet werden. Abbildung 12 zeigt die ideale Spulenposition zur Stimulation des rechten primären motorischen Kortex.

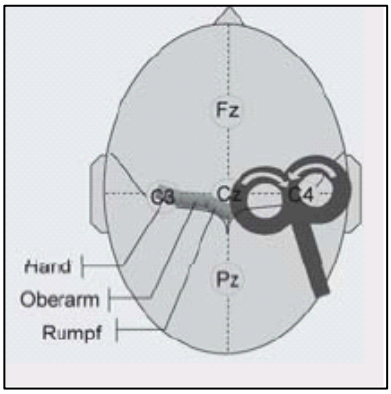

Abb.12: Spulenposition zur transkraniellen Stimulation des rechten primären motorischen Handareals: Diese entspricht in etwa der Elektrodenposition C4 (aus Siebner, Ziemann 2007)

2.7) Messung von Parametern der motorkortikalen Erregbarkeit

2.7.1) Recruitment curves

Nach Auffinden der „hot spots“ wurde mit der Aufzeichnung von Rekrutierungskurven (engl. „recruitment curves“, RC) begonnen. Hierbei wurden bei unveränderter Position der Spule an der Stelle der größten motorkortikalen Erregbarkeit, ausgehend von der Schwellenintensität (entsprechend 100%), alle zehn Stimuli die Intensität des Magnetfeldes um zehn Prozent erhöht (Krause et al. 2005, Krause et al. 2008). Stimuliert wurde bis zu einer

Maximalintensität von 150%, was eine Gesamtzahl von 60 Stimuli in diesem Paradigma ergab.

2.7.2) Kortikale Innervationsstille

Nach Bestimmung der RC wurde unmittelbar im Anschluss mit unveränderter Spulenposition die kontralaterale postexzitatorische kortikale Innervationsstille (engl.: „cortical silent period“, CSP) ermittelt. Dazu wurden 15 TMS-Stimuli mit einer Stimulationsintensität von 120 % der Schwellenintensität für das RMT appliziert (Krause et al. 2005, Krause et al. 2008). Die Probanden wurden dabei aufgefordert, die Finger beider Hände mit etwa 20-30 % der subjektiv als maximal empfundenen Kontraktionsstärke über den Zeitraum der Stimulation zu spreizen (King et al. 2006). Die Stärke der Anspannung wurde visuell on-line am Magnetix®-Bildschirm kontrolliert.

Jede Ableitung wurde manuell im „offline“ – Modus ausgewertet. Aus den gewonnenen Einzelwerten wurde der Mittelwert berechnet. Die Parameter zur Bestimmung der CSP sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Stimulationsintensität	**Anzahl der TMS-Stimuli**	**Zielmuskel**
120% des RMT	15	Kontinuierliche maximale Willkürinnervation

Tab. 5: Parameter zur Bestimmung der kontralateralen CSP

2.7.3) Kortikale Doppelpulsprotokolle

Es wurden Parameter der intrakortikalen Inhibition (ICI) und Faszilitation (ICF) bestimmt. Dazu wurde ein zweiter Magstim 200-Magnetstimulator zugeschaltet. Um die Doppelreize mit definiertem zeitlichem Intervall über nur eine Spule zu setzen, waren beide Stimulatoren über ein BiStim-Modul miteinander verbunden. So konnten aufeinanderfolgend ein konditionierender Stimulus (CS) und ein Teststimulus (TS) appliziert werden. Die kortikalen Doppelpulsparadigmen wurden zuvor im Paradigmenmenü des Magnetstimulationsprogramms Magnetix® erstellt. Abbildung 13 zeigt das Paradigmenmenü.

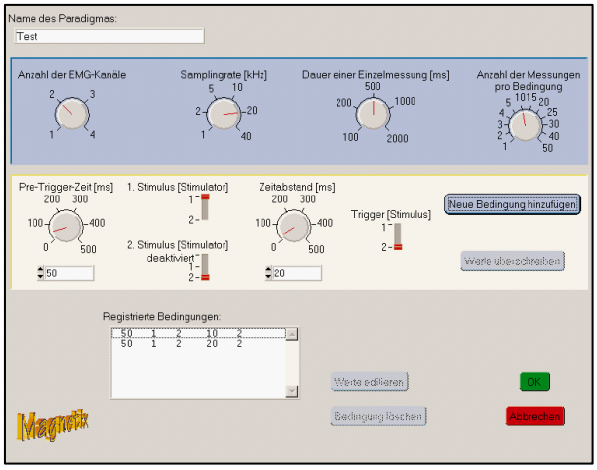

Abb.13: Paradigmenmenü des Programmes „Magnetix®“. Beispiel für ein erstelltes Paradigma (nicht verwendet)

Mit dem Doppelpulsprotkoll wurden die SICI und die ICF bestimmt. Der CS wurde dabei mit 80% und der TS mit der zur Auslösung eines MEP von 1mV nötigen Stimulationsintensität der vorher ermittelten Schwellenintensität dargebracht (Kujirai et al. 1993). Der Stimulator präsentierte 80 Doppelstimuli mit unterschiedlich langen Interstimulusintervallen (ISI) und 20 Einzelstimuli computergesteuert in randomisierter Folge (20 Stimuli pro Paradigma) alle 5 – 8 Sekunden. Je nach zu ermittelndem Parameter wurden Doppelpulsparadigmen mit unterschiedlichen ISI gewählt. Tabelle 6 beschreibt die anhand von unterschiedlichen ISI ermittelten Parameter.

Interstimulusintervall (ISI; ms)	**Ermittelter Parameter**
0 (TMS-Einzelreiz)	MEP
3	SICI
10	ICF

Tab. 6: Unterschiedliche Interstimulusintervalle und daraus ermittelte Parameter bei Doppelpulsprotokoll 1 mit 80 Stimuli insgesamt

2.8) rPMS

Es wurde der Effekt zweier peripherer repetitiver Magnetstimulationsverfahren auf die motorkortikale Erregbarkeit untersucht. Nach Ermittlung relevanter kortikaler Parameter mittels TMS am kontralateralen (linken) primären Motorkortex (s.o.) wurde die periphere Intervention begonnen. Abbildung 14 zeigt schematisch den Versuchsablauf.

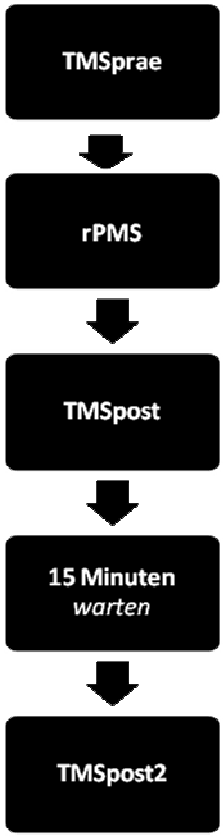

Abb.14: Diagramm Versuchsablauf

Die Probanden saßen ruhig auf einem Stuhl. Der rechte Unterarm lag auf einer gepolsterten metallenen Schiene auf. Die Rundspule war an einem Stativ befestigt. So konnte sie am Sulcus ulnaris an der Medialseite des rechten Ellenbogens angelegt und stabil gegenüber Positionsveränderungen während der Untersuchung belassen werden. Es wurde darauf geachtet, dass die Spulenebene parallel zum Nervenverlauf ausgerichtet war. Die Spule lag nicht in ihrer Mitte, sondern mit den äußeren Spulenwindungen über dem Nerv, da sich

dadurch die größten Muskelsummenaktionspotentiale (engl.: compound muscle action potentials, CMAP) in den EMG-Antworten erzielen lassen (Meyer 1992). Da die Stromflussrichtung in der Spule für die EMG-Antwort entscheidend ist (Bischoff et al. 1995), wurde die Spule so platziert, dass ihr Strom nach proximal, d.h. der induzierte Strom am Nerv nach distal floss (Tuday et al. 2006, Siebner, Ziemann 2007). Als optimale Spulenposition diente die Stelle, an der man unter Monitorkontrolle die Auslösung einer überschwelligen EMG-Antwort nach peripherer Einzelreizstimulation erzielen konnte. War diese Spulenposition gefunden, wurde sie nicht mehr verändert, und die Serienstimulation wurde begonnen. Diese fand ohne Monitorkontrolle statt.

2.9) rPMS-Interventionen

Für die periphere Intervention wurden zwei hinsichtlich der Stimulationsparameter unterschiedliche rPMS-Paradigmen gegenübergestellt. Die Interventionen wiesen Unterschiede in Stimulusanzahl, Stimulusfrequenz, Seriendauer und Anzahl der Stimulationsserien auf. Gemeinsamkeiten waren die jeweilige Gesamtdauer der Intervention von etwa 10 Minuten und der Stimulationsort am Sulcus ulnaris des rechten Armes. Die Interventionen werden im Folgenden anhand der jeweiligen Stimulationsfrequenz in ein Niederfrequenzparadigma (NFP) und ein Hochfrequenzparadigma (HFP) eingeteilt. Tabelle 7 stellt die Stimulationsparameter der beiden Interventionen gegenüber.

	Serien	**Seriendauer**	**Frequenz**	**Gesamt-zahl Stimuli**	**Gesamt-dauer**	**Stimulations-ort**	**TMS (Motor-kortex)**
HFP	35	1,5 s	20 Hz	2100	10 min	Sulcus ulnaris rechts	Kontra-lateral
NFP	15	10 s	3 Hz	450	10 min	Sulcus ulnaris rechts	Kontra-lateral

Tab. 7: Stimulationsparameter der 2 unterschiedlichen rPMS-Interventionen

2.10) Kontrollinterventionen

Zusätzlich zu den zwei rPMS-Interventionen wurden an allen 10 Probanden zwei Kontrollexperimente (Kontr) durchgeführt. Auch hier erfolgte die Stimulation *am rechten* Sulcus ulnaris. Bestimmt wurden aber die motorkortikalen Parameter am ipsilateralen (rechten) Kortex durch ein Oberflächen-EMG am Musculus abductor digiti minimi der *linken* Hand. Tabelle 8 zeigt die Stimulationsparameter der Kontrollinterventionen.

	Serien	**Serien-dauer**	**Frequenz**	**Gesamt-zahl Stimuli**	**Gesamt-dauer**	**Stimulations ort**	**TMS (Motor-korte)**
Kontrolle NFP	15	10 s	3 Hz	450	10 min	Sulcus ulnaris rechts	Ipsi-lateral
Kontrolle HFP	35	1,5 s	20 Hz	2100	10 min	Sulcus ulnaris rechts	Ipsi-lateral

Tab. 8: Stimulationsparameter der Kontrollinterventionen

2.11) Messung der motorkortikalen Erregbarkeit direkt nach Intervention

Unmittelbar nach der jeweiligen rPMS-Intervention wurden die Parameter kortikaler Erregbarkeit am kontralateralen (linken) Motorkortex, die vor der Intervention bestimmt worden waren, mit Hilfe der TMS erneut bestimmt. So sollten eventuelle Veränderungen, im Sinne von Erhöhung oder Erniedrigung der MEP-Amplitude bzw. Verlängerung oder Verkürzung der CSP-Dauer, festgestellt werden.

2.12) Messung der motorkortikalen Erregbarkeit 30 Minuten nach Intervention

Um eine mögliche Persistenz der nach den Interventionen gezeigten Veränderungen motorkortikaler Erregbarkeit zu dokumentieren, wurden die oben beschriebenen kortikalen Parameter am kontralateralen (linken) Motorkortex 30 Minuten nach den Interventionen noch einmal ermittelt.

2.13) Statistik

Für die Analyse der gewonnenen Daten wurde eine kommerziell erhältliche Software (SPSS for Windows Version 12.0 (SPSS,Chicago, Illinois, USA und Microsoft Excel 2000, Microsoft Corp., USA) verwendet. Da die TMS-Daten nicht immer eine Normalverteilung aufwiesen, wurden sie mit dem von einer Normalverteilung unabhängigen „Wilcoxon sign rank test“ analysiert.

2.13.1) Prüfung der intraindividuellen Variabilität der TMS-Parameter anhand der Baselines

Zu Beginn der Datenauswertung wurden die Baselines der 4 Messtermine (HFP, NFP, KontrolleNFP, KontrolleHFP) auf intraindividuelle Variabilität und Reproduzierbarkeit geprüft, da einzelne Messparameter intraindividuell stark schwanken können. Getestet wurden RMT, RC, CSP, sowie die Baseline-Parameter des Doppelpulsprotokolls (MEP, SICI und ICF) für die Vergleiche Baseline-HFP versus Baseline-NFP, Baseline-HFP versus

Baseline-KontrolleHFP sowie Baseline-NFP versus Baseline-KontrolleNFP, Baseline-NFP versus Baseline-KontrolleHFP, Baseline-HFP versus Baseline-KontrolleNFP und Baseline-KontrolleNFP versus Baseline-KontrolleHFP.

2.13.2) Konfirmatorische und explanatorische Analyse

Vor Beginn der Studie wurden aufgrund der Ergebnisse von Vorarbeiten (Krause et al. 2008) folgende primäre Ergebniswerte für die Messung von Parametern motorkortikaler Erregbarkeit des primären motorischen Kortex der linken Hemisphäre, festgesetzt. Die Erhöhung der MEP-Amplitude nach rPMS im HFP, die Verlängerung der CSP-Dauer nach rPMS im HFP, sowie die Erhöhung von SICI nach rPMS im HFP.

Nachfolgend wurden für alle Meßparameter die Baseline-Werte mit den Werten unmittelbar nach rPMS und 30 Minuten nach rPMS mittels post hoc Wilcoxon sign-rank-Test für verbundene Stichproben verglichen. Das Signifikanzniveau für die statistische Analyse war $p < 0,05$. Es ergaben sich insgesamt 36 Tests (12 Tests pro rPMS-Intervention). Es sollte untersucht werden, ob eine Kontrollstimulation über dem ipsilateralen primären motorischen Kortex die Ergebnisse der Messungen beeinflussen könnte.

3) Resultate

3.1) Prüfung der Ausgangswerte (Baseline) und Analyse

Mit Hilfe des Wilcoxon sign rank-Tests für unverbundene Stichproben ergab sich (bei einem Signifikanzniveau von p= 0,0024) für keinen der verglichenen Parameter (RMT, CSP, MEP, SICI, ICF) in den Absolutwerten ein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Baselines. Während die Werte für RMT, CSP und SICI intraindividuell sehr stabil waren, schwankten die Werte für MEP und ICF in geringem Maß. Für MEPprae ergab sich p = 0,012 (NFP/HFP) und für ICFprae p = 0,005 (NFP/HFP). Alle anderen Tests ergaben p > 0,05. Diese Kontrolle diente zur Verifizierung der intraindividuellen Stabilität der TMS-Parameter und zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von Zufallseffekten während den Messungen.

Die nachfolgenden Parameter wurden mit dem von einer Normalverteilung unabhängigen Wilcoxon sign-rank-Test für verbundene Stichproben analysiert.

3.2) Motorische Ruheschwelle (Resting motor threshold, RMT)

3.2.1) RMT unmittelbar nach rPMS (RMT post)

Die auf RMTprae = 100 % normierten Werte des RMT waren nach den rPMS-Interventionen im Vergleich zur Baseline nicht verändert. (Nach NFP: p= 0,208, nach HFP: p= 0,093). Auch nach den Kontrollinterventionen blieb RMT unverändert (p = 0,285 bzw. p = 0,917).

Für die RMT-Absolutwerte ergaben sich nur im HFP signifikante Veränderungen (RMTpost: p = 0,028).

3.2.2) RMT 30 Minuten nach rPMS (RMT post2)

Die RMTpost2 (normiert mit RMTprae = 100 %) wurde durch rPMS-Interventionen im Vergleich zur Baseline nicht verändert. Nach NFP ergab sich ein p = 0,116. Nach HFP betrug p = 0,176. Nach den Kontrollinterventionen blieb RMT ebenfalls unverändert (p = 0,500 bzw. p = 0,600).

	MW		
	Prae	Post	Post2
NFP	0,16 (0,05)	0,11 (0,08)	0,11 (0,07)
HFP	0,12 (0,09)	0,19 (0,11)	0,27 (0,27)
KontrolleNFP	0,19 (0,17)	0,16 (0,04)	0,10 (0,04)
KontrolleHFP	0,09 (0,03)	0,09 (0,03)	0,11 (0,06)

Tab. 9: Peak-to-peak-Amplituden der RMT-Amplituden (in mV) nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen. Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen in Klammern

	RMT-ABSOLUT		**RMT-PROZENT (RMTprae = 100%)**	
	Prae / Post	Prae / Post2	Prae / Post	Prae / Post2
NFP	0,249	0,144	0,208	0,116
HFP	0,028*	0,063	0,093	0,176
KontrolleNFP	0,270	0,116	0,285	0,500
KontrolleHFP	0,345	0,463	0,917	0,600

Tab. 10**:** Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für die motorischen Schwellen: Getestet wurde jeweils Baseline-RMT versus RMT nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen (signifikante p-Werte sind mit * markiert)

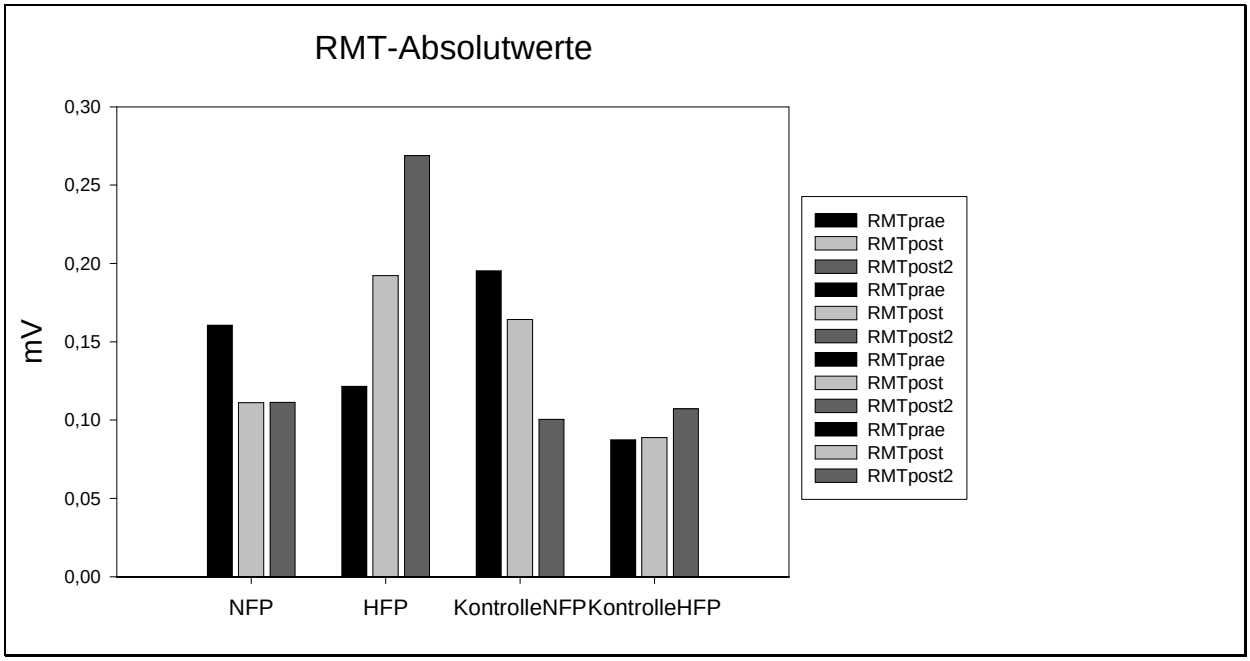

Abb.15: Gemittelte motorische Ruheschwellen vor, unmittelbar (post) nach und 30 Minuten (post2) nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen (Absolutwerte)

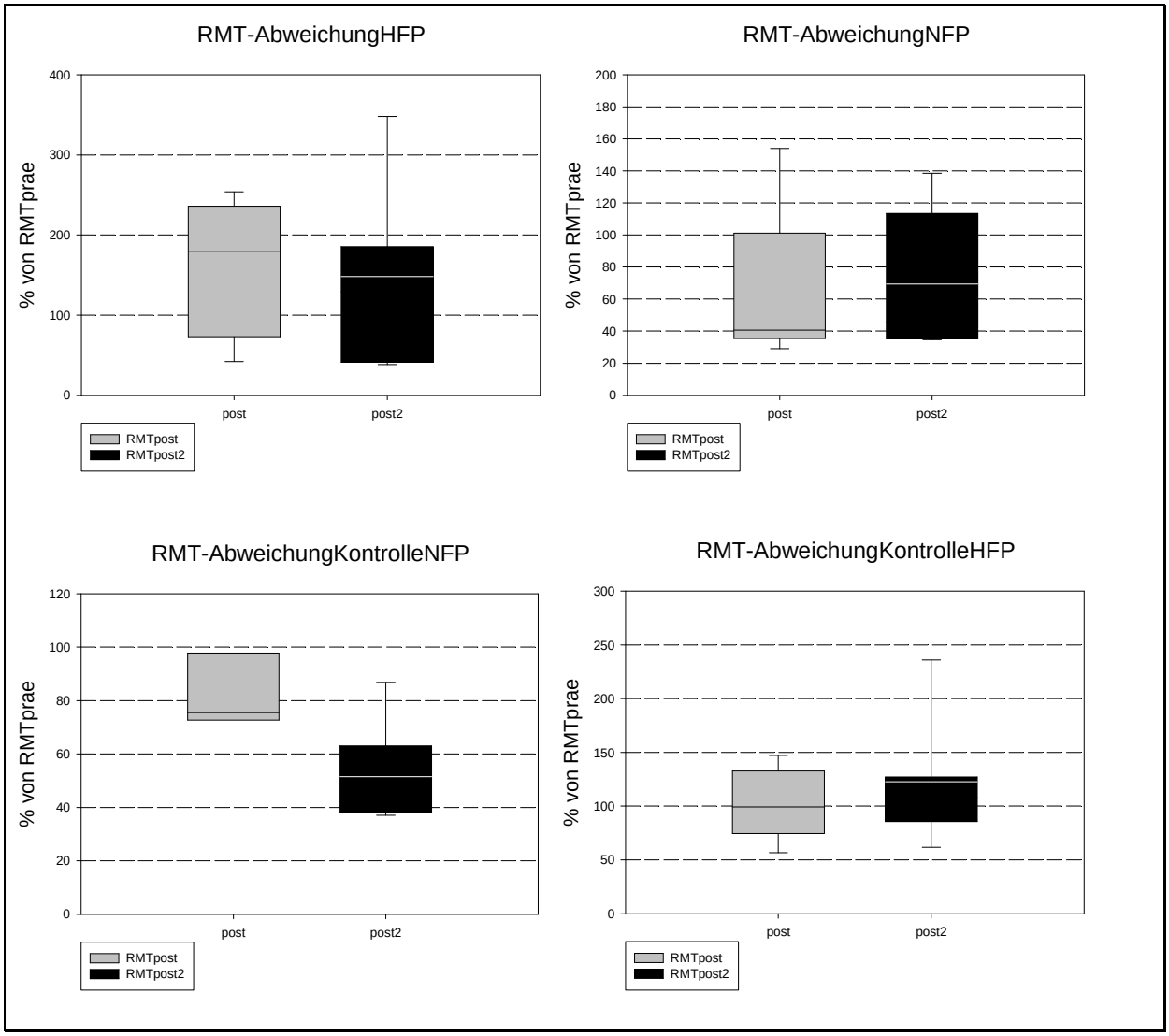

Abb.16 (Boxplot): RMT-Abweichung von der Baseline unmittelbar (post) nach und 30 Minuten (post2) nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen. Daten für das Gesamtkollektiv in % der Baseline-RMT (RMTprae = 100%).

3.2.3) RMT (notwendige Stimulatorintensität)

Die RMT bei den Baseline-Messungen lag bei durchschnittlich 49,96 % der maximalen Stimulator-Intensität. Um eine Vergleichsmöglichkeit zum Baseline-Wert zu schaffen, wurde nach rPMS-Intervention zur Ermittlung von RMT post bzw. RMT post2 mit der Stimulatorintensität der Baseline-Messung stimuliert.

3.3) MEP-Amplituden

3.3.1) MEP-Amplituden unmittelbar nach rPMS (MEP post)

Die Absolutwerte der motorisch evozierten Potentiale (MEP) zeigten unmittelbar nach rPMS-Intervention im NFP eine signifikante Zunahme der Amplitude (p = 0,021). Die auf MEPprae = 100 % normierten Werte zeigten im NFP ebenfalls eine signifikante Amplitudenzunahme (p = 0,05). Nach rPMS im HFP ergaben sich weder für die Absolutwerte noch für die normierten Werte signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude (p = 0,260 bzw. p = 0,214). Nach den Kontrollexperimenten zeigten sich mit p= 0,6 (Absolutwerte) und p = 0,237 (normierte Werte) bzw. p = 0,61 (Absolutwerte) und p = 0,398 (normierte Werte) ebenfalls keine signifikanten Änderungen.

3.3.2) MEP-Amplituden 30 Minuten nach rPMS (MEP post2)

Die Absolutwerte der motorisch evozierten Potentiale (MEP) zeigten 30 Minuten nach rPMS-Intervention im NFP eine signifikante Zunahme der Amplitude (p = 0,05). Die auf MEPprae=100 %-normierten Werte zeigten im NFP ebenfalls eine signifikante Amplitudenzunahme (p = 0,05). Nach rPMS im HFP ergab sich in den Absolutwerten keine signifikante Veränderung (p = 0,093), jedoch bei den normierten Werten eine signifikante Zunahme der MEP-Amplitutde (p = 0,05). Nach den Kontrollexperimenten zeigten sich mit p= 0,22 (Absolutwerte) und p = 0,116 (normierte Werte) bzw. p = 0,87 (Absolutwerte) und p = 0,866 (normierte Werte) keine signifikanten Änderungen.

	Mittelwert (Standardabweichung)		
	Pre	Post	Post2
NFP	0,20 (0,1)	0,29 (0,13)	0,28 (0,10)
HFP	0,36 (0,14)	0,54 (0,43)	0,84 (0,60)
KontrolleNFP	0,53 (0,84)	0,34 (0,39)	0,35 (0,28)
KontrolleHFP	0,36 (0,26)	0,41 (0,18)	0,52 (0,55)

Tab. 11: Peak-to-peak-Amplituden der konditionierten MEP-Amplituden (in mV) nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen. Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen in Klammern

MEP-Absolut			**Normierte Werte (% von MEPprae)**	
	Prae / Post	Prae / Post2	Prae / Post	Prae / Post2
NFP	0,021*	0,05*	0,051*	0,05*
HFP	0,26	0,093	0,214	0,05*
KontrolleNFP	0,6	0,22	0,237	0,116
KontrolleHFP	0,61	0,87	0,398	0,866

Tab. 12: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für die MEP: Getestet wurde jeweils Baseline-MEP versus MEP nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen (signifikante p-Werte sind mit * markiert)

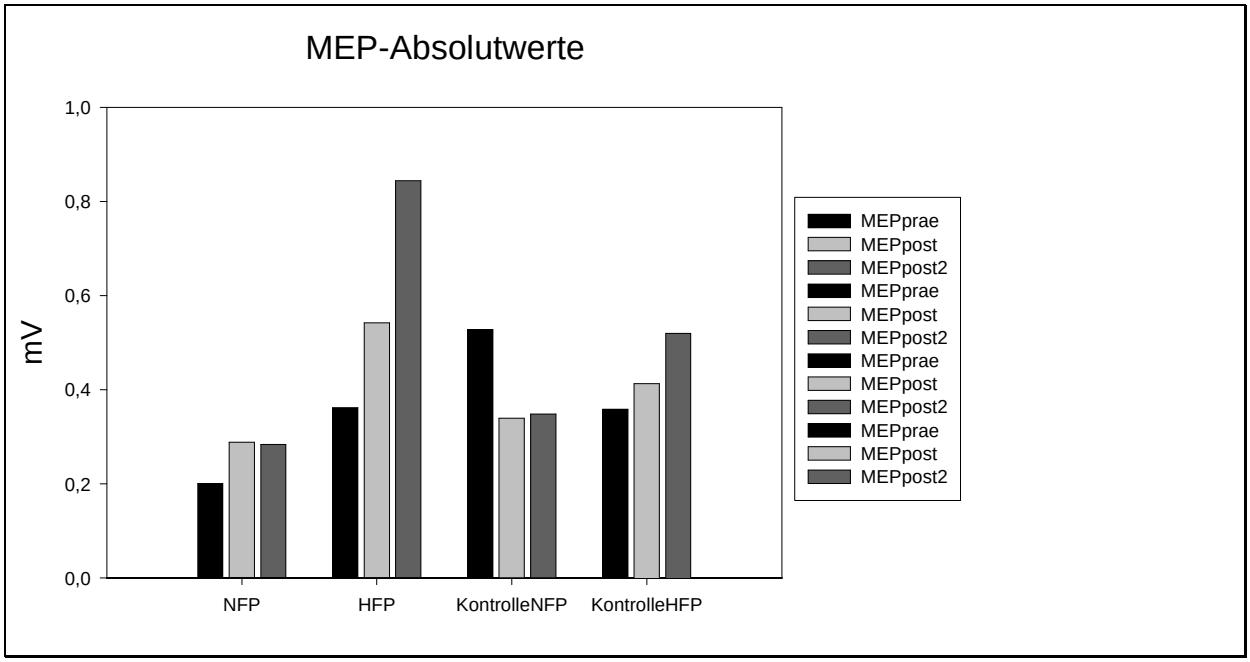

Abb.17: Gemittelte MEP-Amplituden vor, unmittelbar (post) nach und 30 Minuten (post2) nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen (Absolutwerte)

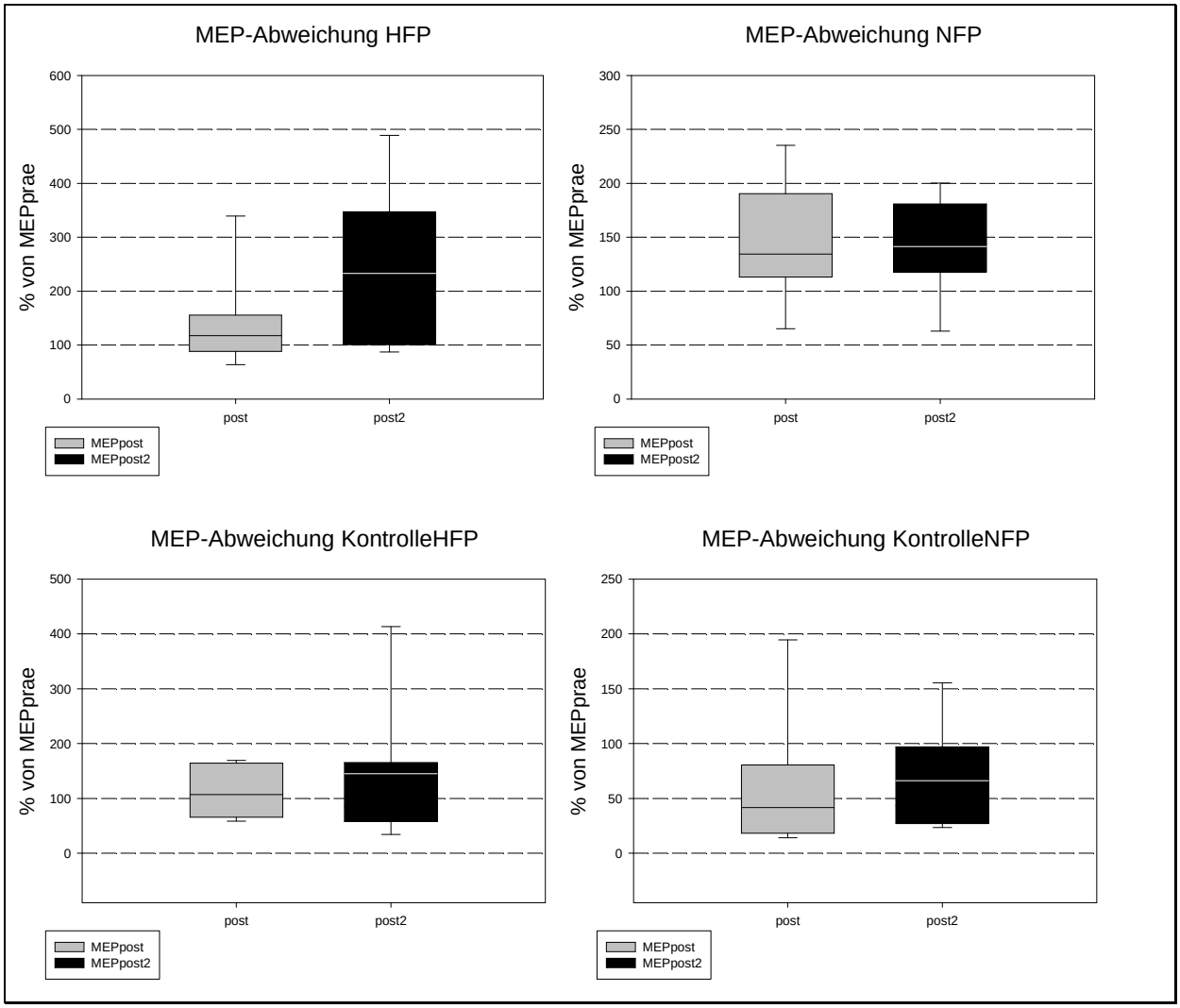

Abb.18 (Boxplot): Abweichung der MEP-Amplitudenhöhe (in mV) von der Baseline unmittelbar (post) nach und 30 Minuten (post2) nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen. Daten für das Gesamtkollektiv in % des Baseline-MEP (= 100 %).

3.4) Doppelpulsprotokolle

3.4.1) Doppelpuls-TMS bei ISI von 3 ms (SICI - Paradigma)

3.4.1.1) SICI-Amplituden unmittelbar nach rPMS

Bei einem Interstimulusintervall (ISI) von 3 ms zeigte sich unmittelbar nach rPMS bei allen Interventionen für die normierten SICI-Werte (unkonditioniertes MEP = 100%) eine signifikante Veränderung der MEP-Amplitude. rPMS im NFP ergab in der post-Messung eine signifikante Zunahme der SICI, also einer Abnahme der normierten MEP-Amplitude gegenüber dem jeweiligen MEP-Ausgangswert.

3.4.1.2) SICI-Amplituden 30 Minuten nach rPMS

Für die normierten SICI-Werte ergab sich 30 Minuten nach rPMS im NFP eine signifikante Abnahme der MEP-Amplituden. Es kam also zu einer Zunahme der Inhibition.

Die Veränderungen nach rPMS in HFP, KontrolleNFP und KontrolleHFP zeigten keine einheitliche Tendenz. So kam es beispielhaft nach rPMS in HFP und KontrolleNFP in der post-Messung zu einer Zunahme der MEP-Amplitude, in der post2-Messung jedoch zu einer Abnahme.

	Mittelwert (Standardabweichung)			**Normierte Werte (% des MEP)**		
	Prae	Post	Post2	Prae	Post	Post2
NFP	0,12 (0,04)	0,14 (0,06)	0,14 (0,03)	61,7	50,3	48,2
HFP	0,18 (0,10)	0,29 (0,12)	0,37 (0,26)	50,1	53,6	44,1
KontrolleNFP	0,19 (0,14)	0,17 (0,10)	0,14 (0,05)	36,5	49,6	40,5
KontrolleHFP	0,26 (0,39)	0,21 (0,17)	0,31 (0,37)	71,9	51,7	58,8

Tab. 13: Peak-to-peak-Amplituden der konditionierten MEP-Amplituden (in mV) im SICI-Paradigma nach rPMS im HFP, NFP und in den Kontrollintervention. Angabe von Mittelwerten, Standardabweichungen in Klammern und normierten Werten in % des jeweiligen MEP (prae, post, post2)

	post	post2
NFP	0,008*	0,012*
HFP	0,008*	0,012*
KontrolleNFP	0,028*	0,028*
KontrolleHFP	0,043*	0,091

Tab. 14: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für SICI: Getestet wurde die SICI im Verhältnis zum jeweiligen unkonditionierten MEP (prae, post, post2) nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen (SICI in % des unkonditionierten MEP, signifikante p-Werte sind mit * markiert)

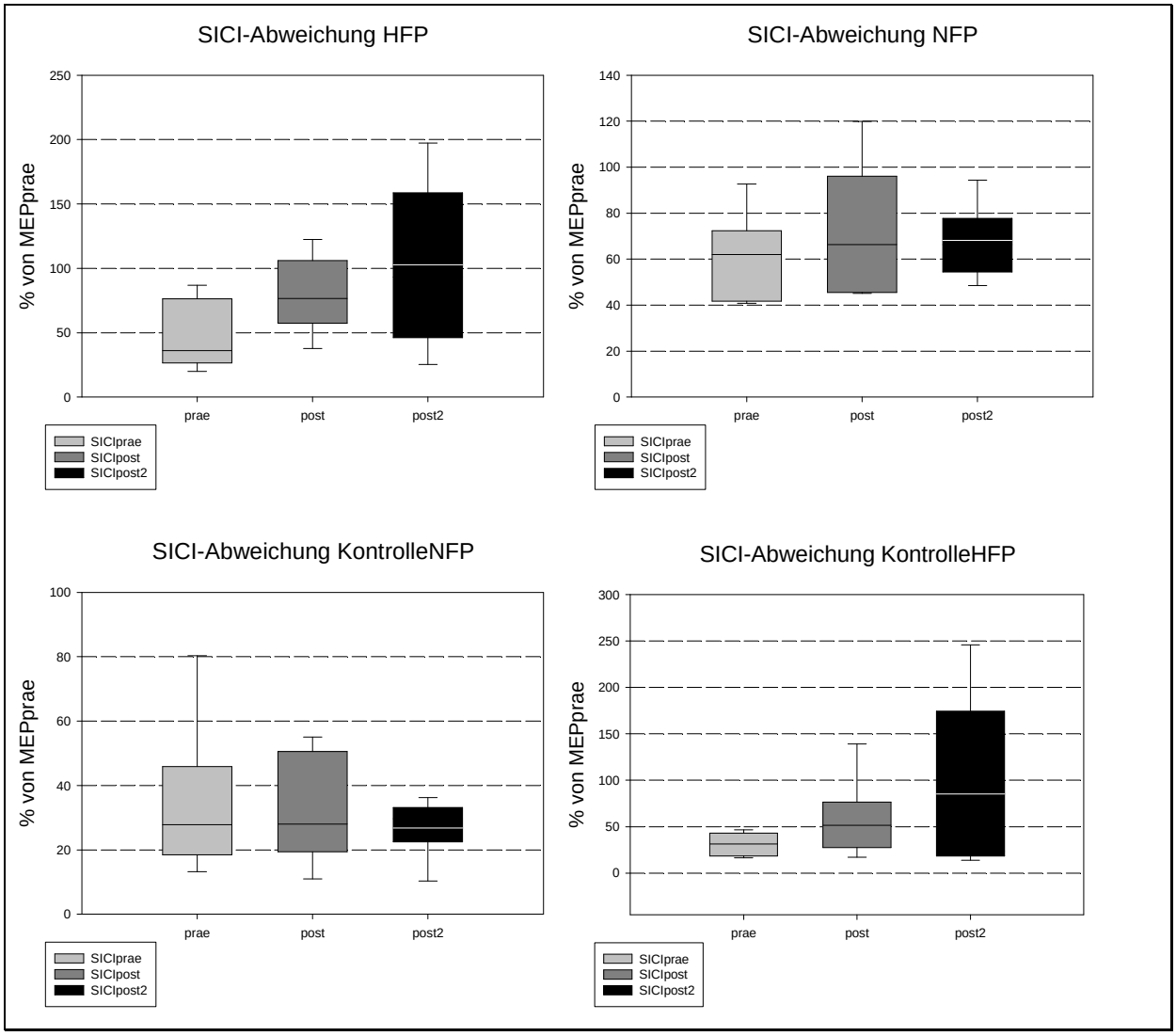

Abb.19 (Boxplot): Short interval intracortical inhibition (SICI) bei einem Interstimulusintervall von 3 ms vor (prae), unmittelbar nach (post) und 30 Minuten nach (post2) rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen. Daten für das Gesamtkollektiv in % des Testreiz-MEP vor rPMS-Intervention (MEPprae = 100%).

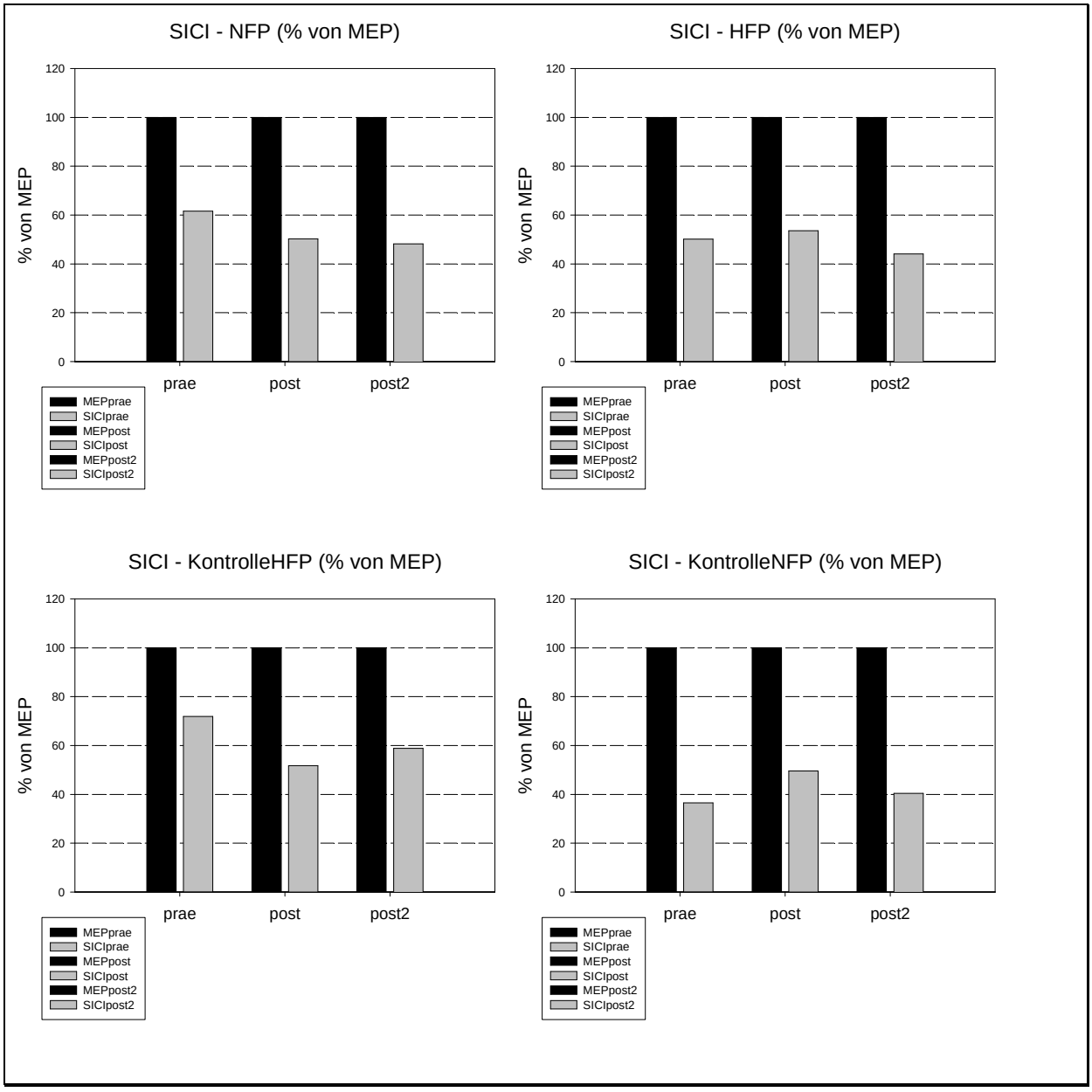

Abb.20: Normalisierte Daten für SICI (Unkonditionierte MEP-Antworten als 100%).

3.4.2) Doppelpuls-TMS bei ISI von 10 ms (ICF - Paradigma)

3.4.2.1) MEP-Amplituden unmittelbar nach rPMS

Bei einem Interstimulusintervall von 10 ms zeigte sich unmittelbar nach rPMS im HFP für die normierten ICF-Werte (unkonditioniertes MEP = 100%) eine signifikante Zunahme ($p = 0,028$) gegenüber dem Ausgangswert. rPMS im NFP und die Kontrollintervention ergaben keine signifikanten Veränderungen.

3.4.2.2) MEP-Amplituden 30 Minuten nach rPMS

Bei einem Interstimulusintervall von 10 ms zeigte sich 30 Minuten nach rPMS in keinem Paradigma eine signifikante Veränderung der normierten ICF-Werte.

	Mittelwert (Standardabweichung)			**Normierte Werte (% des MEP)**		
	Pre	Post	Post2	Prae	Post	Post2
NFP	0,26 (0,09)	0,39 (0,20)	0,40 (0,25)	127,9	136,0	140,5
HFP	0,56 (0,29)	0,83 (0,33)	1,04 (0,49)	154,4	153,6	123,5
KontrolleNFP	0,83 (1,26)	0,63 (0,64)	0,40 (0,23)	157,9	187,0	116,2
KontrolleHFP	0,49 (0,33)	0,53 (0,19)	0,73 (0,71)	134,9	127,7	140,1

Tab. 15: Peak-to-peak-Amplituden der konditionierten MEP-Amplituden (in mV) im ICF-Paradigma nach rPMS im HFP, NFP und in den Kontrollintervention. Angabe von Mittelwerten, Standardabweichungen in Klammern und normierten Werten in % des jeweiligen MEP (prae, post, post2)

ICF (p-Werte)			
	prae	post	post2
NFP	0,109	0,110	0,208
HFP	0,260	0,028*	0,263
KontrolleNFP	0,499	0,499	0,753
KontrolleHFP	0,499	0,128	0,866

Tab. 16: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für ICF: Getestet wurde die ICF im Verhältnis zum jeweiligen unkonditionierten MEP (prae, post, post2) nach rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen (ICF in % des unkonditionierten MEP, signifikante p-Werte sind mit * markiert)

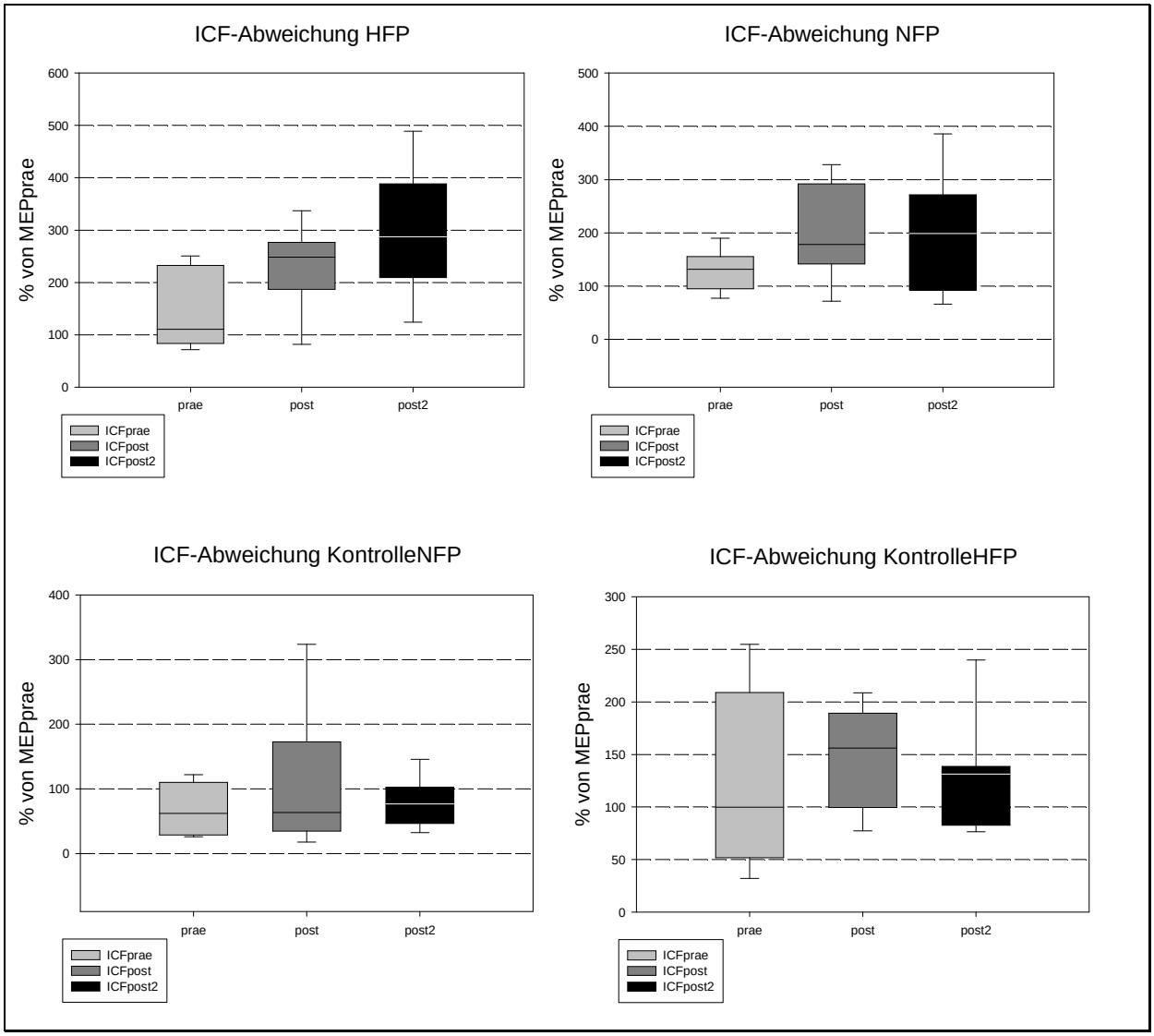

Abb.21 (Boxplot): Intracortical facilitation (ICF) bei einem Interstimulusintervall von 10 ms vor (prae), unmittelbar nach (post) und 30 Minuten nach (post2) rPMS im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen. Daten für das Gesamtkollektiv in % des Testreiz-MEP vor rPMS-Intervention (MEPprae = 100%).

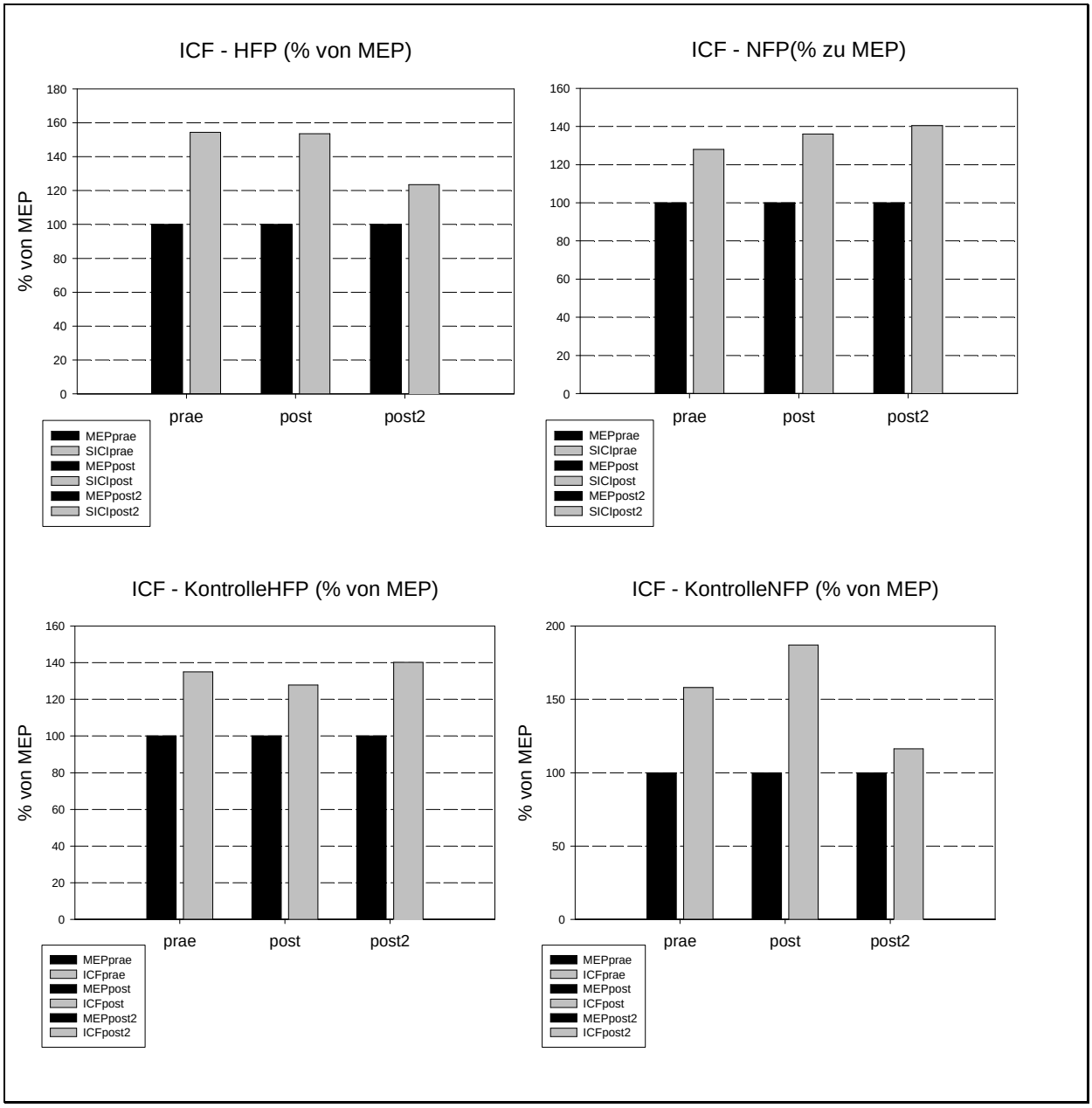

Abb.22: Normalisierte Daten für ICF (Unkonditionierte MEP-Antworten als 100%).

3.5) Recruitment curves (RC)

Die Ermittlung der Rekrutierungskurven (engl.: recruitment curves, RC) ergab keine signifikante Zunahme/Abnahme des Kurvenverlaufs der MEP für die Werte unmittelbar nach (post) und 30 Minuten nach (post2) rPMS-Intervention im NFP, HFP und in den Kontrollinterventionen im Vergleich zum Kurvenverlauf vor rPMS (prae).

Stim.-Intensität (%)	**NFP**			**HFP**		
	Prae	Post	Post2	Prae	Post	Post2
100	0,16 (0,05)	0,11 (0,08)	0,11 (0,07)	0,12 (0,09)	0,19 (0,11)	0,27 (0,27)
110	0,20 (0,10)	0,17 (0,11)	0,21 (0,12)	0,37 (0,35)	0,26 (0,25)	0,32 (0,27)
120	0,34 (0,13)	0,30 (0,18)	0,41 (0,24)	0,74 (0,90)	0,48 (0,37)	0,53 (0,42)
130	0,49 (0,23)	0,38 (018)	0,58 (0,31)	1,10 (1,44)	0,90 (0,57)	0,91 (0,79)
140	0,99 (0,62)	0,54 (0,31)	0,87 (0,59)	1,53 (1,58)	1,30 (0,89)	1,07 (0,54)
150	1,21 (0,84)	0,61 (0,47)	1,17 (0,93)	1,81 (1,54)	1,65 (1,11)	1,77 (0,86)

Tab. 17: RC-Absolutwerte prae, post und post2 für rPMS im NFP und HFP. Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern. Die Stimulationsintensität ist am RMT orientiert.

Stim.-Intensität (%)	KontrolleNFP			KontrolleHFP		
	Prae	Post	Post2	Prae	Post	Post2
100	0,19 (0,17)	0,16 (0,03)	0,10 (0,04)	0,09 (0,09)	0,09 (0,03)	0,11 (0,06)
110	0,34 (0,22)	0,27 (0,26)	0,27 (0,27)	0,17 (0,15)	0,26 (0,18)	0,14 (0,07)
120	0,47 (0,37)	0,65 (1,03)	0,53 (0,46)	0,45 (0,32)	0,36 (0,17)	0,37 (0,20)
130	0,79 (0,78)	0,89 (1,14)	1,10 (1,27)	0,80 (0,54)	0,88 (0,64)	0,69 (0,40)
140	1,97 (2,59)	1,48 (1,26)	2,18 (3,06)	1,44 (1,13)	1,13 (0,72)	1,46 (1,25)
150	2,78 (3,41)	1,93 (2,28)	2,44 (2,57)	1,65 (1,25)	1,40 (0,70)	1,42 (0,68)

Tab. 18: RC-Absolutwerte prae, post und post2 für die Kontrollinterventionen. Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern. Die Stimulationsintensität ist am RMT orientiert

3.6) CSP

3.6.1) CSP unmittelbar nach rPMS (CSP post)

Die CSP zeigte sich unmittelbar nach rPMS in keinem Paradigma signifikant verändert (NFP: p = 0,208, HFP: p = 0,086, Kontrollinterventionen: p = 0,917 bzw. p = 0,063).

3.6.2) CSP 30 Minuten nach rPMS (CSP post2)

30 Minuten nach rPMS zeigte die normierte CSP (mit CSPprae = 100%) im HFP eine signifikante Verlängerung (p = 0,028). rPMS im HFP und in den Kontrollinterventionen

ergaben keine signifikanten Veränderungen für die normierten Werte (NFP: p = 0,139; Kontrolle: p = 0,116 bzw. p = 0,310)

	Mittelwert (Standardabweichung)			**Normierte Werte (% von CSPprae)**	
	Prae	**Post**	**Post2**	**Post**	**Post2**
NFP	94,5 (26,98)	101,3 (29,8)	115,4 (35,9)	107,2	122,1
HFP	103,4 (29,1)	111,5 (31,9)	128,5 (37,6)	107,8	124,2
KontrolleNFP	110,3 (32,8)	115,8 (26,8)	129,9 (30,0)	104,9	112,3
KontrolleHFP	130,0 (37,9)	142,6 (45,6)	136,3 (50,5)	109,7	104,8

Tab. 19: CSP-Dauer nach rPMS im HFP, NFP und in den Kontrollinterventionen. Angabe von Mittelwerten, Standardabweichungen in Klammern und normierten Werten in % von CSPprae

CSP-ABSOLUT			**CSP-PROZENT (CSPprae = 100%)**	
	Post	**Post2**	**Post**	**Post2**
NFP	0,208	0,015*	0,779	0,139
HFP	0,012*	0,018*	0,123	0,028*
KontrolleNFP	0,917	0,345	0,917	0,116
KontrolleHFP	0,063	0,310	0,063	0,310

Tab. 20: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für CSP: Getestet wurde jeweils Baseline-CSP versus CSP nach NFP, HFP und Kontrollinterventionen (signifikante p-Werte sind mit * markiert)

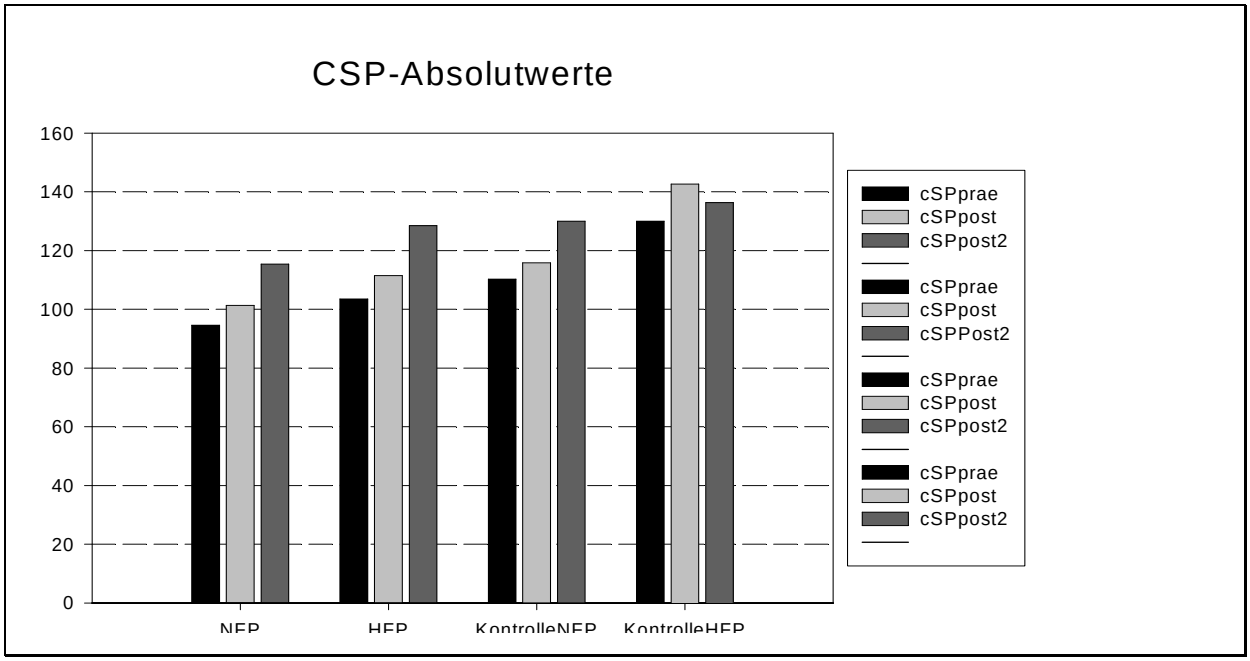

Abb.23: Gemittelte CSP-Dauer vor (prae), unmittelbar nach (post) und 30 Minuten nach (post2) rPMS in NFP, Kontrolle und HFP (Absolutwerte)

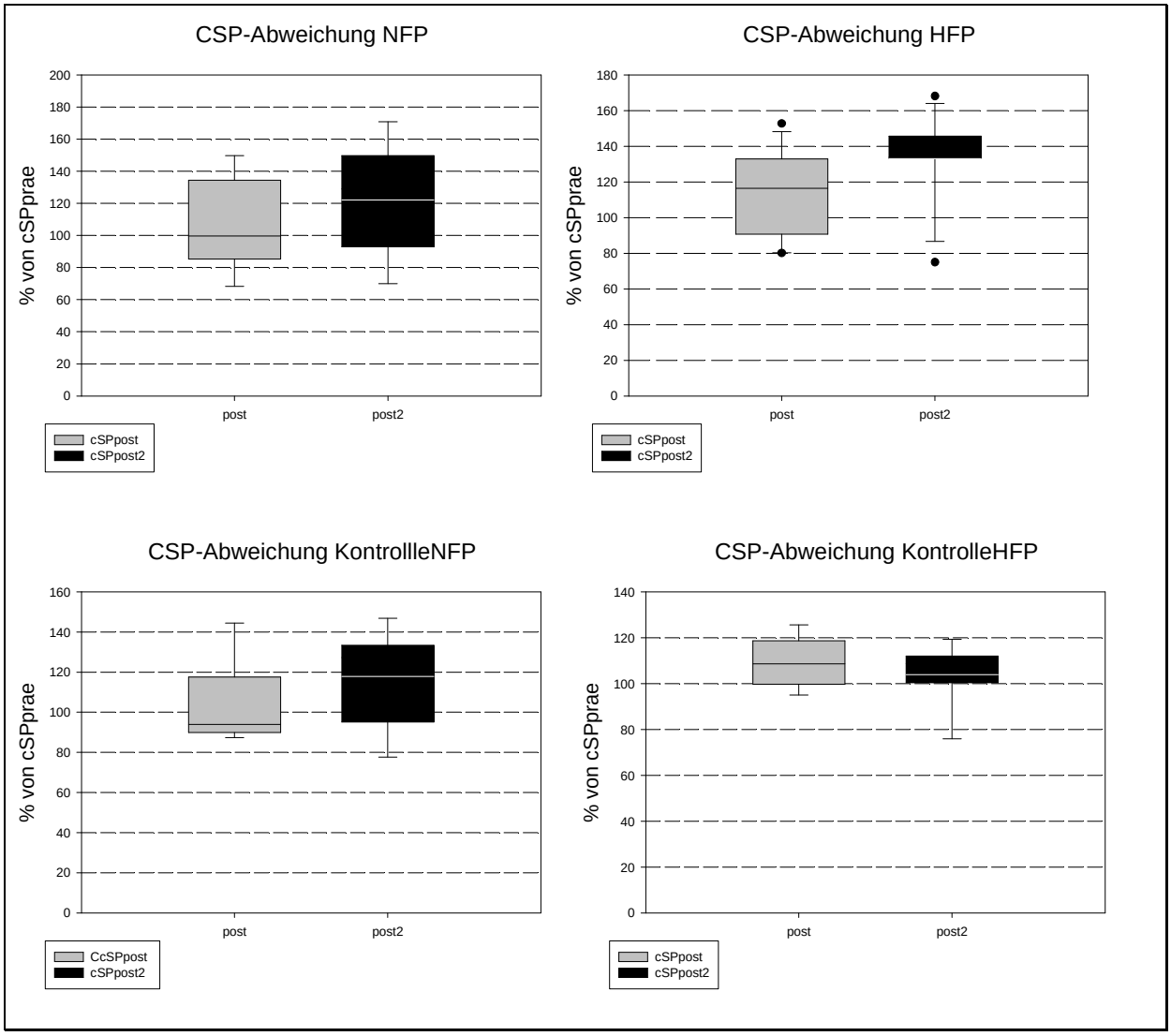

Abb.24 (Boxplot): Abweichung der CSP-Dauer (in ms) von der Baseline unmittelbar (post) nach und 30 Minuten (post2) nach NFP, HFP und Kontrollinterventionen. Darstellung für das Gesamtkollektiv in % des Baseline-CSP (= 100%-Linie).

3.7) Benötigte rPMS-Intensität zur Auslösung einer elektromyographischen Antwort

Die zur Auslösung einer elektromyografischen Antwort mit einer Amplitude von mindestens 0,05 mV erforderliche rPMS-Intensität lag bei durchschnittlich 32 % der maximalen Stimulator-Intensität (Magstim Rapid). Die benötigte Intensität wurde nach Anlage der Rundspule am Sulcus ulnaris mittels Monitorkontrolle erfasst und für die gesamte Dauer der rPMS so belassen.

4) Diskussion

4.1) Diskussion der Methode

4.1.1) Diskussion der Messtechnik

Die Studie wurde nach Analyse und Ausschluss möglicher Stör- und Einflussfaktoren unter bestmöglichen Bedingungen und mit großer Sorgfalt durchgeführt. Zu Beginn jeder Messung wurde von jedem Probanden zunächst eine aktuelle Messung aller TMS-Parameter (Baseline) durchgeführt. Diese diente auch als Kontrollmessung, da eine intraindividuelle Variabilität verschiedener TMS-Parameter von einigen Arbeitsgruppen beschrieben wurde (Maeda et al. 2002). Auch wenn in einigen Publikationen diese Variabilität nicht signifikant war (Maeda et al. 2002), sollte eine mögliche intraindividuelle Variabilität anhand auftretender Unterschiede der Ausgangswerte im Studienkollektiv berücksichtigt werden, um den rPMS-Effekt jeweils auf die aktuelle kortikale Erregbarkeit beziehen zu können. Die TMS-Messungen nach rPMS-Intervention (post, post2) wurden folglich immer im Verhältnis zur aktuellen Baseline analysiert.

Die intraindividuelle Variabilität der Baselines war auch in unserer Studie nicht signifikant. Geringe Variationen wurden daher als nicht relevant für den Messablauf eingestuft und die Veränderung der TMS-Parameter nach rPMS-Intervention wurde auf die Wirkung der jeweiligen rPMS-Intervention zurückgeführt. Die Variabilität der Auswertung zwischen verschiedenen Untersuchern („inter-investigator variability 17,3% für ICI“ bei Boroojerdi *et al.* 2000b) wurde mittels computerunterstützter Datenauswertung durch eine einzige Person ausgeschlossen.

4.1.2) Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Studie wurde an gesunden jüngeren Erwachsenen durchgeführt. Deren zerebrale Anatomie und Funktion unterscheiden sich von strukturellen und/oder funktionellen Schäden beispielsweise solcher Personen, die einen Schlaganfall erlitten haben. Konsekutiv kommt es bei Patienten nach Schlaganfall zu Veränderungen der Parameter der motorkortikalen Erregbarkeit (Chen et al. 2008). Ob es im geschädigten Gehirn durch rPMS zu gleichartigen Auswirkungen auf die Erregbarkeit wie bei den hier untersuchten Gesunden kommt, müssen Folgestudien untersuchen. Zwar konnten Struppler und Kollegen 1997 einen positiven Effekt von rPMS auf die Finger- und Handstreckung von paretischen Fingern bei Patienten mit

distal betonter spastischer Hemiparese nach Schlaganfall nachweisen, Parameter der motorkortikalen Erregbarkeit wurden dabei aber nicht gemessen (Struppler et al. 1997).

Es handelt sich bei der einmalig angewendeten rPMS-Interventionsstudie nur um eine Momentaufnahme der kortikalen Erregbarkeit. Weitere Messungen längere Zeit nach rPMS-Intervention könnten eventuell auch mittelfristige Effekte einschließlich der Reversibilität der Erregbarkeitsänderung erfassen. Dieses wurde in unserer Studie nicht untersucht, da der Fokus auf der Charakterisierung der Veränderung lag.

Auf die Messung weiterer Parameter der motorkortikalen Erregbarkeit, wie long interval cortical inhibiton (LICI) und long interval cortical facilitation (LICF) wurde aus logistischen Gründen verzichtet. Der Effekt von rPMS auf diese Phänomene kann nicht unmittelbar aus den vorliegenden Ergebnissen abgeleitet werden, da sie zumindest in Teilen über andere Mechanismen als SICI und ICF vermittelt werden (Kujirai et al. 1993, Di Lazarro et al. 2002a, Sanger et al 2001).

4.1.3) Diskussion der Methodik

4.1.3.1) Auswahl der rPMS-Paradigmen

Es wurden zwei hinsichtlich ihrer Stimulationsparameter unterschiedliche rPMS-Paradigmen verglichen. Die Unterschiede bestanden in der Gesamtzahl der Stimuli, der Dauer der einzelnen Stimulationsserien und der Stimulationsfrequenz.

Gemeinsame Voraussetzungen waren die Gesamtstimulationsdauer, der Stimulationsort am rechten Sulcus ulnaris, sowie die Stimulationsstärke (als Prozent der maximalen rPMS-Stimulatorleistung).

Das Hochfrequenzparadigma wies sehr kurze Stimulationsserien (jeweils 1,5 Sekunden) auf. Es wurde so gewählt, weil mit 20 Hz eine hohe, aber nicht als unangenehm oder gar schmerzhaft empfundene Stimulationsfrequenz verwendet werden konnte.

Das Niederfrequenzparadigma wurde so gewählt, weil es längere Stimulationsserien (jeweils 10 Sekunden) aufwies und sein Frequenzbereich zwar deutlich unter dem des Hochfrequenzparadigmas lag, aber mit einer Stimulationsfrequenz von 3 Hz noch die Definition einer repetitiven Stimulation (> 1 Hz) erfüllte.

4.1.3.2) Ort der rPMS-Intervention

Hierbei wurde vor Stimulation per Monitorkontrolle die optimale Stelle am Sulcus ulnaris zur Auslösung einer Muskelantwort durch einen peripheren Magnetstimulus aufgesucht. Als

Nachweis der richtigen Lokalisation am rechten Sulcus ulnaris diente eine fünfmal reproduzierbare Muskelantwort von mindestens 0,05 mV. Dabei ist naturgemäß nicht auszuschließen, dass es während der Stimulation zu kleinen Abweichungen der Spulenposition kommen kann. Bischoff und Kollegen konnten aber zeigen, dass Muskelsummenaktionspotentiale wenig sensitiv auf kleinere Positionsänderungen der Stimulationsspule reagieren (Bischoff et al. 1995).

Mit keiner der heute verfügbaren Spulen kann, weder für oberflächennahe noch für tiefer liegende Nerven, eine sicher supramaximale Nervenstimulation gewährleistet werden (Bischoff et al. 1995). Bei tieferliegenden Nerven können jedoch aufgrund des quadratischen Abstandsgesetzes meist nur submaximale Antworten ausgelöst werden (Siebner, Ziemann 2007). Da der Nervus ulnaris im Sulcus ulnaris oberflächennah verläuft, wurde dort die rPMS durchgeführt.

Bei der für eine supramaximale Stimulation notwendigen höheren Stimulationsintensität kommt es in der Regel zu einer Miterregung anderer, in der Nachbarschaft liegender Nerven, so dass das Antwortpotenzial kontaminiert ist (Siebner, Ziemann 2007). Am Sulcus ulnaris verläuft der Nervus ulnaris in größerem räumlichem Abstand zu anderen Armnerven, so dass die Gefahr von deren Miterregung verringert ist.

Bei allen 3 rPMS-Experimenten wurde eine identische Stimulationsstärke (als Prozentwert der maximalen rPMS-Stimulatorleistung) verwendet.

4.1.3.3) Kontrollinterventionen

Die zur Zeit der Planung der unserer Studie bis dato publizierten rPMS-Studien wurden ohne Kontrollintervention durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurden Kontrollinterventionen angewendet. Dazu dienten die TMS des rechten primären motorischen Kortex mit Ableitung der elektrormyografischen Antwort am Musculus abductor digiti minimi der linken Hand. Die Kontrollinterventionen sollte zeigen, dass der Effekt der rPMS ausschließlich auf einer Erregbarkeitsänderung des motorischen Systems, ausgehend vom kontralateralen (in diesem Fall linken) motorischen Kortex, beruht und nicht durch einen eher unspezifischen generalisierten Effekt hervorgerufen werden. Kontrollinterventionen sollten im Sinne einer Standardisierung von Studienabläufen bei PMS-Experimenten prinzipiell in Zukunft beibehalten werden.

4.1.3.4) Dauer der rPMS-Intervention

Bei Verlängerung der Interventionszeit könnten sich im Nieder-/Hochfrequenzparadigma möglicherweise tendenziell signifikante Veränderungen als **tatsächlich** signifikant erweisen. Die Korrelation der Dauer des propriozeptiven Zustroms und der resultierenden Veränderungen auf motorkortikaler Ebene konnten Liepert und Kollegen nachweisen. Es zeigte sich beispielsweise, dass eine verlängerte Durchführung motorischer Übungen zu einer deutlicheren Abnahme der SICI führt (Liepert et al. 2004).

4.1.3.5) Spulenwahl für die rPMS

Es könnte sich die Frage stellen, warum in der vorliegenden Arbeit zur rPMS eine Rundpsule verwendet wurde, obwohl doch Doppelspulen zur fokalen Stimulation besser geeignet sind (Di Lazzaro et al. 2002a).

Die Aktivität im deszendierenden motorischen System ist nach kortikaler Stimulation mit einer Rundspule insgesamt größer ist als nach Stimulation mit einer Doppelspule (Di Lazzaro et al. 2002a). Möglicherweise erhält man auch nach peripherer Stimulation mit einer Rundspule größer Muskelantworten als nach Doppelspulenstimulation.

Nach wie vor kommt zur Untersuchung peripherer Nerven beziehungsweise der peripheren Abschnitte der Hirnnerven vorzugsweise die Rundspule zum Einsatz (Siebner, Ziemann 2007). Daher liegen ausführliche Untersuchungen der elektrophysiologischen Eigenschaften zu PMS mit der Rundspule vor (Amassian et al. 1989, Cros et al. 1990b). So sind der Ort der maximalen magnetischen Flussdichte und der optimale Winkel zwischen Spule und Nervenverlauf bekannt. Demnach kann die Spulenposition in Beziehung zum Arm ausgerichtet werden. Für die Doppelspule sind umfassende elektrophysiologische Untersuchungen nicht in solcher Ausführlichkeit vorhanden.

Doppelspulen besitzen in der Regel einen größeren Durchmesser als Rundspulen. Dadurch sind sie unhandlicher und zur PMS-Anwendung weniger geeignet (Bischoff et al. 1995).

Der Durchmesser der Rundspule in der PMS spielt eine untergeordnete Rolle. So lässt sich mit Rundspulen mit einem geringeren Durchmesser als der verwendeten Spule (Außendurchmesser 9 cm) keine höhere Fokalität erzielen (Siebner, Ziemann 2007). Bei exakter Positionierung kann auch mit einer herkömmlichen Rundspule eine fokale und maximale Erregung des peripheren Nervs erreicht werden (Amassian et al. 1989, Olney et al. 1990).

4.1.3.6) Stromflussrichtung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung der Stromflussrichtung in der Rundspule beachtet. Durch Umdrehen der Spule um 180° ändern sich die Stromflussrichtung und damit der Ort der neuronalen Erregung und die Amplitude der Muskelsummenaktionspotenziale. Der Strom im Gewebe ist dem Strom in der Stimulationsspule entgegengerichtet. Die Stromflussrichtung in der Spule war nach proximal gerichtet, woraus eine Stromflussrichtung des induzierten Stroms (am Nerv) nach distal resultierte (Siebner, Ziemann 2007). Bei umgekehrter Stromflussrichtung sind die Amplituden häufiger submaximal.

4.1.3.7) Fallzahl

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Fallzahl bestand aus 10 Probanden. Damit stellt sich die Frage, inwieweit fehlende Signifikanz der Messergebnisse in einzelnen der getesteten Parameter durch die (geringe) Fallzahl bedingt war. Letztlich ergab sich aber auch bei der Fallzahl von 10 Probanden ein eindeutiges Bild, welches eine Zuordnung zu möglichen Mechanismen erlaubt.

4.2) Diskussion der Ergebnisse

Es wurden für alle Messparameter die Baselinewerte (prae) mit den Werten unmittelbar nach rPMS (post) und 30 Minuten nach rPMS (post2) verglichen. Die Baselinewerte dienten zur Normierung der post- und post2-Werte.

So wurden beispielsweise die Parameter des Doppelpulsparadigmas, also SICI und ICF, an den jeweiligen MEP-Wert adaptiert und die statistische Auswertung erfolgte mit den Prozentwerten in Bezug zur MEP-Amplitude, die mit 100% angegeben wurde (Krause et al. 2008).

Zusätzlich wurden die Absolutwerte (prae, post und post2) der jeweiligen Messparameter in einem rPMS-Paradigma untereinander verglichen.

Als statistische Methode wurde der Wilcoxon-sign-rank-Test für verbundene Stichproben angewendet. Es handelt sich hierbei um einen nonparametrischen Test. Ausschlaggebend war, dass dieser Test unabhängig vom Vorliegen einer Normalverteilung ist, die bezüglich der hohen interindividuellen Variabilität der TMS-Parameter, v.a. der motorischen Schwellen, nicht immer gegeben ist (Boroojerdi et al. 2000b). Desweiteren muss bei Anwendung des Wilcoxon-sign-rank-Test nicht von einer Homogenität der Varianzen ausgegangen werden (Ardolino et al. 2005).

Da Wert darauf gelegt wurde, dass keine 2 Parameter verglichen wurden, die erfahrungsgemäß den gleichen physiologischen Hintergrund reflektieren (wie z.B. CSP bei zwei verschiedenen Intensitäten oder SICI bei ISI 2 ms und 3 ms) und damit nur unterschiedliche Mechanismen getestet wurden, wurde mit $p < 0,05$ ein weniger konservatives Signifikanzniveau gewählt.

4.2.1) RMT

In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten zum Effekt von rPMS (Krause et al. 2008) zeigten sich für die normierten RMT-Werte (mit RMTprae = 100 %) in keinem der 4 rPMS-Experimente signifikante Veränderungen.

Wie bereits erwähnt, spiegelt das RMT die Membranerregbarkeit kortikospinaler Neurone wider und wird durch die Durchlässigkeit spannungsabhängiger Natriumkanäle reguliert (Paulus et al. 2008, Chen et al. 1997). Das RMT wird durch Pharmaka, die diese spannungsabhängigen Natrium-Kanäle blockieren, erhöht (Chen et al. 2008, Paulus et al. 2008). RMT wird durch nicht-NMDA-glutamaterge Agenzien reduziert (Di Lazzaro et al. 2003), ist aber durch die Gabe von Medikamenten, die die GABAerge oder NMDA-glutamaterge Transmission erhöhen, nicht beeinflussbar (Ziemann et al. 1996b, Liepert et al. 1997; Ziemann et al. 1998a).

Die motorische Ruheschwelle ist häufig erhöht bei Krankheiten, die das kortikospinale System betreffen, wie multiple Sklerose, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Traumata oder Querschnittslähmungen (Kobayashi et al. 2003).

Im Falle eines fazilitierenden Effektes von rPMS auf die motorischen Schwellen hätte man eine Erniedrigung (= Erhöhung der MEP-Amplitude) erwartet. Diese trat nicht auf. Ein solches Ergebnis lässt darauf schließen, dass keine der durchgeführten rPMS-Interventionen die neuronale Membranexzitabilität und die zugrundeliegende Ionenkanalfunktion (und auch nicht die neuromuskuläre Transmission oder die Anzahl der durch TMS aktivierten kortikospinalen Neurone) entscheidend beeinflusst.

Ein Verfahren zur Beeinflussung der neuronalen Membranexzitabilität ist die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) (Nitsche et al. 2008).

4.2.2) RC

Ebenfalls in Übereinstimmung mit der Arbeit von Krause und Kollegen ergab die Analyse der RC keine signifikanten Veränderungen nach rPMS (Krause et al. 2008). Die Stimulus-Antwort-Kurve stellt die Beziehung zwischen Reizintensität und Größe der evozierten

motorischen Antwort und somit die „Verstärkerfunktion“ (engl. *Gain function*) im kortikospinalen System dar. Sie gibt Informationen über die physiologische Stärke kortikospinaler Verbindungen (Boorojerdi et al. 2001). Das Steigungsmaß der RC wird sowohl durch GABAerge Mechanismen, als auch durch Veränderungen der Eigenschaften spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle reduziert. Monoaminerge Substanzen, die die adrenerge Transmission anheben, das glutamaterge System stimulieren und die GABA-Konzentration erniedrigen, erhöhen das Steigungsmaß (Boroojerdi et al. 2001). rPMS mit den dargebotenen Stimulationsparametern scheint die Eigenschaften spannungsabhängiger Ionenkanäle kaum zu modulieren.

4.2.3) CSP

Die normierten CSP-Werte (mit CSPprae = 100 %) zeigten im rPMS-Hochfrequenzparadigma 30 Minuten nach Intervention eine signifikante Verlängerung ($p = 0,028$). Der Vergleich der Absolutwerte ergab im Hochfrequenzparadigma eine signifikante Verlängerung der CSP-Dauer unmittelbar nach ($p = 0,012$) und 30 Minuten nach ($p = 0,018$) Stimulation. Im Niederfrequenzparadigma zeigte sich eine signifikante Verlängerung der CSP-Dauer in der post2-Messung ($p = 0,015$). In den Kontrollinterventionen ergaben sich weder im Vergleich der Absolutwerte noch der normierten Werte signifikante Veränderungen der CSP.

Die signifikante Verlängerung der CSP bei hochfrequenter rPMS steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Arbeiten, die den Einfluss von rPMS untersucht haben (z.B. Krause et al. 2008). Krause und Kollegen zeigten nach hochfrequenter rPMS (20 Hz) über lumbalen Nervenwurzeln ebenfalls eine signifikante Verlängerung der CSP-Dauer und vermuten eine Induktion inhibitorischer Effekte im kortikospinalen Trakt (Krause et al. 2008). Die CSP reflektiert sowohl spinale inhibitorische Mechanismen (in den ersten 50 ms) als auch, in den CSP-Anteilen von mehr als 100ms, die Aktivierung kortikaler inhibitorischer Netzwerke (Fuhr et al. 1991, Inghilleri et al. 1993, Chen et al. 1999). Es besteht Konsens darüber, dass zumindest die CSP-Anteile von mehr als 100 ms von der Aktivierung GABAerger inhibitorischer Interneurone im Kortex abhängt (Brasil-Neto et al. 1995; Chen et al. 1999b). Werhahn und Kollegen diskutieren, dass die CSP die Aktivierung postsynaptischer GABA-B-Rezeptoren reflektiert (Werhahn et al. 1999).

Offenbar scheint eine Veränderung der CSP nach rPMS im Verlauf eines peripheren Nervs eher von der Stimulationsfrequenz (und den damit applizierten Einzelreizen) als von der Dauer einer Stimulationsserie abhängig zu sein, da beide Stimulationsbedingungen gleich lang andauerten, aber deutlich unterschiedliche Auswirkungen auf die CSP hatten.

Auf welcher Ebene des motorischen Systems eine Veränderung stattfindet, kann mit dieser Arbeit nicht ermittelt werden. Eine Verlängerung der CSP-Dauer bis 30 Minuten nach rPMS-Intervention spricht jedoch für eine zumindest mittelfristige Aktivierung von inhibitorischen spinalen und/oder kortikalen Netzwerken. Bertasi und Kollegen vermuten eine Veränderung der Erregbarkeit rekurrenter inhibitorischer Netzwerke der Pyramidenzellen (Bertasi et al. 2000).

Die kortikalen inhibitorischen Interneurone, die die CSP vermitteln, scheinen sehr sensitiv auf funktionelle Veränderungen in motorkortikalen Arealen zu reagieren (Bertasi et al. 2000). So zeigt sich die CSP bei einigen neurologischen Krankheitsbildern verändert. Bei Motorneuronerkrankungen wie amyotropher Lateralsklerose (ALS) ist die CSP-Dauer verkürzt und hat keine Relation zur Stimulationsintensität (Desiato et al. 1997). Auch nach Schlaganfall im primären motorischen Kortex zeigt sich eine reduzierte CSP-Dauer (Schnitzler et al. 1994).

Somit könnte die Verlängerung der CSP nach rPMS den rehabilitativen Nutzen dieser Stimulationsform nach Schädigungen des kortikospinalen Systems unterstreichen.

Veränderungen der CSP könnten auch durch jeweils unterschiedliche Anspannung erklärbar sein. Es erfolgte jedoch eine Kontrolle am Magnetix-Bildschirm und die Probanden wurden instruiert, bei allen 3 Messungen der CSP während einer Sitzung mit möglichst derselben Intensität anzuspannen.

Nach transkranieller repetitiver Magnetstimulation (rTMS) des Motorkortex zeigen sich ähnliche Ergebnisse. So kommt es nach höherfrequenter rTMS zu einer Verlängerung der CSP-Dauer, hingegen bei niederfrequenter rTMS (1 – 5 Hz) zu keiner Veränderung der CSP-Dauer (Fitzgerald et al. 2006).

4.2.4) MEP

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich sowohl unmittelbar nach, als auch 30 Minuten nach rPMS im Niederfrequenzparadigma signifikante Erhöhungen der normierten MEP-Amplituden. Die MEP-Amplituden nach rPMS im Hochfrequenzparadigma und in den Kontrollinterventionen wiesen keine signifikanten Änderungen auf. Eine Zunahme der MEP-Amplitude nach rPMS-Intervention steht im Einklang mit anderen Arbeiten (Krause et al. 2008).

Da das MEP auf einer vorwiegend transsynaptischen Aktivierung der kortikospinalen Motoneurone beruht, können Erregbarkeitsänderungen sowohl auf kortikaler als auch auf

spinaler Ebene zu den Effekten der Intervention auf die kortikale Reizschwelle und die MEP-Amplitude beitragen (Siebner, Ziemann 2007). Die MEP-Amplitude reflektiert nicht nur die Integrität des kortikospinalen Traktes, sondern auch die Erregbarkeit des Motorkortex und der Spinalwurzeln und die Weiterleitung entlang des peripheren motorischen Systems zu den Muskeln (Kobayashi et al. 2003). Pharmakologische Studien zeigen, dass viele verschiedene Substanzgruppen die MEP-Amplitude beeinflussen, so dass spezifische Informationen über die physiologischen Mechanismen nur eingeschränkt möglich sind (Paulus et al. 2008). Beispielhaft erniedrigen GABA-A-erge-Pharmaka die MEP-Amplitude, wohingegen Norepinephrin die Amplitude erhöhen (Paulus et al. 2008).

Aufgrund der gewonnenen Daten zum Einfluss von Pharmaka auf die TMS-Parameter ist von unterschiedlichen zugrundeliegenden Mechanismen für RMT und MEP auszugehen (Paulus et al. 2008).

MEP-Amplituden zeigen eine große interindividuelle als auch intraindividuelle Variabilität, was zu einer großen Spannweite von Normwerten führt. Daher sollten Ergebnisse eher qualitativ als quantitativ bewertet werden (Kobayashi et al. 2003). Inkonstante Stimulations-bedingungen, z. B. eine ungewollte leichte Verschiebung der Position oder eine Kippung der Spule im Verlauf der Untersuchung können zur Variabilität der MEP-Amplituden beitragen und sollten durch eine genaue Arbeitsweise minimiert werden.

Patienten mit Dysfunktion auf beliebigem Level entlang des kortikospinalen Traktes zeigen (sehr häufig) abnormale MEP, während die Präsenz von intakten MEP als Zeichen der Integrität der Pyramidenbahn gilt (Kobayashi et al. 2003). Beispielsweise gilt eine Woche nach einem Schlaganfall die Präsenz von MEP in paretischen Extremitäten als Antwort auf die TMS der betroffenen Hemisphäre als prognostisch günstiger Hinweis, wohingegen die Abwesenheit von MEPs eher ein schlechtes „Outcome“ nach sich zieht (Hendricks et al. 2003, Trompetto et al. 2000). Die MEP-Präsenz gilt als Zeichen einer Erholung der schnellen kortikospinalen Funktionen (Hendricks et al. 2003).

Möglicherweise würde eine durch rPMS mit idealen Stimulationsparametern induzierte Erhöhung/Auslösung von verminderten/absenten MEP-Amplituden in der geschädigten Extremität nach Schlaganfall oder anderen Hirnschädigungen über eine Erhöhung der Erregbarkeit synaptischer Verbindungen eine Erholung der kortikospinalen Funktionen beschleunigen.

4.2.5) Doppelpulsprotokolle

Nach beiden rPMS-Protokollen fanden sich signifikante Veränderungen der mit Doppelpulsparadigmen gemessenen normierten Parameter motorkortikaler Erregbarkeit im Bezug auf das jeweilige MEP (prae, post, post2).

Die SICI war nach allen rPMS-Interventionen sowohl in der post- als auch in der post2-Messung verändert. Jedoch nur nach rPMS im Niederfrequenzparadigma zeigte die SICI einheitlich sowohl in der post- als auch der post2-Messung eine signifikante Erhöhung, also eine Abnahme der MEP-Amplitude. Die ICFpost war nach rPMS im HFP signifikant erhöht, in der post2-Messung jedoch erniedrigt. Die Kontrollinterventionen zeigten ebenfalls uneinheitliche Veränderungen.

Derzeit besteht Konsens darüber, dass sowohl SICI als auch ICF die Aktivierung kortikaler interneuronaler Verschaltungen auf synaptischer Ebene durch den konditionierenden Stimulus reflektieren. Beide TMS-Parameter gelten also als Phänomene kortikalen Ursprungs (Rosenkranz et al. 2006, Kobayashi et al. 2003, Chen et al. 2008).

SICI und ICF sind voneinander unabhängig und werden zum Teil über verschiedene Neurotransmitter reguliert. Die SICI wird hauptsächlich über GABA-A-Rezeptoren vermittelt (Hanajima et al. 1998; Paulus et al. 2008, Di Lazarro et al. 2006). ICF ist eine Kombination aus Fazilitation und schwächerer Inhibition und wird vor allem über die Neurotransmitter GABA und Glutamat reguliert (Paulus et al. 2008).

Offensichtlich scheint die niederfrequente rPMS mit längeren Stimulationsserien die kortiko-kortikalen inhibitorischen Interneurone deutlicher zu beeinflussen als die hochfrequente rPMS. Die hochfrequente rPMS hat anscheinend dagegen einen stärkeren Effekt auf kortiko-kortikale fazilitierende Interneurone.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen für die Amplitude der unkonditionierten MEP zeigt sich auch für die Doppelpulsparameter kein einheitlicher signifikanter Einfluss von rPMS im HFP auf GABA-A-vermittelte TMS-Parameter (SICI, MEP).

4.2.5.1) SICI

Die SICI der betroffenen Hemisphäre ist in der Akutphase nach motorkortikalem Schlaganfall vermindert und bleibt unabhängig von der funktionalen Erholung reduziert (Manganotti et al. 2002, Liepert et al. 2000). Ursächlich werden für diese Disinhibition der betroffenen Hemissphäre eher Kompensationsmechanismen als die Schädigung GABAerger inhibitorischer Interneurone im primären Motorkortex verantwortlich gemacht (Liepert et al.

2000). Die Reduktion der GABAergen Aktivität und die dadurch erhöhte Fazilitation scheinen hilfreich in der Reorganisation und Rehabilitation (Liepert et al. 2000).

Ein möglicher therapeutischer Ansatz der rPMS beispielhaft nach Schlaganfall im Bereich des primären Motorkortex wäre die Verstärkung der intrakortikalen inhibitorischen Aktivität der nichtbetroffenen Hemisphäre. Diese reduzierte Aktivität der nichtbetroffenen Hemisphäre führt zu einer erhöhten Aktivität der geschädigten Hemisphäre und damit zu einer vermeintlich besseren Rehabilitation (Chen et al. 2008). Zusätzliche pharmakologische Therapieansätze zur Verstärkung der Inhibition könnten einen kumulativen Effekt haben.

4.2.5.2) ICF

NMDA-Glutamat-Rezeptoren sind für die schnelle synaptische Neurotransmission im Kortex verantwortlich und spielen eine Rolle in der Vermittlung von ICF (Chen et al. 2008; Paulus et al. 2008).

ICF ist, im Gegensatz zur SICI, in kaum einem neurologischen Krankheitsbild verändert (Chen et al. 2008). Es konnte gezeigt werden, dass ICF nach motorkortikalem Schlaganfall weder in der betroffenen noch der nicht betroffenen Hemisphäre signifikant verändert ist (Manganotti et al. 2002, Liepert et al. 2000). Einige Studien zeigen eine reduzierte ICF bei Patienten mit Parkinson (Dauper et al. 2002; Lefaucheur et al. 2004). Die klinische Relevanz des aus dieser Arbeit ersichtlichen fazilitierenden Effekts und daraus folgende Einsatzmöglichkeiten der rPMS sollten durch Folgestudien herausgearbeitet werden.

4.3) Ausblick

MEP, SICI, ICF und auch CSP scheinen für intrakortikale interneuronale Netzwerke spezifisch zu sein, denen transsynaptische Wirkmechanismen zugrunde liegen. Sie können von membranabhängigen Wirkmechanismen (RMT, AMT) unterschieden werden (Reis et al. 2002).

Nach Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich die Hypothese formulieren, dass rPMS eher einen Einfluss auf TMS-Parameter hat, die spezifischer für transsynaptische Wirkmechanismen (CSP, SICI, ICF) zu sein scheinen, als auf solche, die membranpotentialabhängig sind (RMT).

Anscheinend nimmt die hochfrequente rPMS eher auf glutamaterge und GABA-B-erge Neurone Einfluss (ICF-Erhöhung, CSP-Dauer verlängert). rPMS im NFP hingegen scheint

eher GABA-A-erge neuronale Netzwerke zu beeinflussen (unkonditionierte MEP-Amplitude erhöht, SICI erhöht).

Der Einfluss von rPMS auf motorkortikale Parameter, die über GABA-erge und glutamaterge Mechanismen vermittelt werden, könnte einen Einsatz von rPMS beispielsweise in der Rehabilitation nach Schlaganfall nach sich ziehen.

Kortikale Reorganisation ist wahrscheinlich eine Basis zum Wiedererlernen verlorener motorischer Funktionen nach Hirnschädigung (Struppler et al. 2006). GABA, der bedeutendste inhibitorische Transmitter im Gehirn, ist aktiv in die erfahrungsabhängige zerebrale Reorganisation involviert (Heldmann 2000). Er scheint die Veränderung der kortikomotoneuronalen Erregbarkeit durch propriozeptiven Zustrom entscheidend zu beeinflussen (Kaelin-Lang et al. 2002, Ziemann et al. 2001).). Propriozeptiver Zustrom zum Kortex ist aufgrund seiner „Feedback-Kontrollfunktion“ von Bewegungen ein wichtiger Parameter sensomotorischer Plastizität. Es gibt Anzeichen, dass propriozeptiver „Input“ Reorganisation und Plastizität im menschlichen primären und sekundären somatosensorischen Kortex induzieren kann (Struppler et al. 2007). So hat fehlender propriozeptiver Zustrom einen negativen Effekt auf die motorische Rehabilitation nach Schlaganfall (Fries et al. 1993). Daher scheint die Kompensation des fehlenden (reduzierten) propriozeptiven Zustroms einer der entscheidenden Mechanismen zur Induktion einer günstigen Reorganisation nach Hirnschädigung zu sein (Binkofski et al. 1996).

Krause und Kollegen konnten nachweisen, dass Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (engl. Complex regional pain syndrome, CRPS) eine reduzierte bilaterale MEP-Amplitude zeigen (Krause et al. 2008). Eventuell ergeben sich hier durch die Induktion einer sensorischen Rekonditionierung mittels rPMS Therapieansätze.

Der propriozeptive Zustrom zum ZNS stellt die Grundlage der therapeutischen Wirkung der rPMS zur Rehabilitation von zentralen Paresen dar. Bisherige Therapieverfahren, vor allem Physiotherapie, beruhen ebenfalls wahrscheinlich auf der Induktion eines propriozeptiven Zustroms zum ZNS. Daher ist rPMS im Sinne einer Maximierung des Therapieerfolges als Ergänzung und nicht als Ersatz bisheriger Therapieverfahren anzusehen (Angerer 2006). Das langfristige Ziel sollte es sein, neue Therapiestrategien für verschiedene neurologische und eventuell psychiatrische Krankheiten zu entwickeln. Der positive Effekt von rPMS auf motorische Funktionen bei Schlaganfall (Struppler et al. 2003, Heldmann et al. 2000), muskuloskeletalen Schmerzen (Pujol et al. 1998, Smania et al. 2005) und Spastik (Struppler et al. 1997, Nielsen et al. 1997, Krause et al. 2004) konnte gezeigt werden. Unsere Arbeit konnte nun zeigen, dass die rPMS in der Lage ist, frequenzabhängig spezifische Vorgänge, die meist

mit intrakortikalen Mechanismen und weniger mit Membraneigenschaften zusammenhängen, zu modulieren.

5) Zusammenfassung

In dieser Studie mit Kontrollinterventionen wurde an 10 gesunden Versuchspersonen der akute und subakute Effekt von 2 hinsichtlich der Stimulationsparameter unterschiedlichen repetitiven peripheren Magnetstimulationsverfahren (Niederfrequenzparadigma = NFP, Hochfrequenzparadigma = HFP) auf die Erregbarkeit des motorischen Systems generell und speziell des primären Motorkortex untersucht. Die rPMS wurde am rechten Sulcus ulnaris am sitzenden Probanden durchgeführt.

Die Untersuchung der Versuchspersonen erfolgte mit transkranieller Magnetstimulation in Einzel- und Doppelstimulationstechnik. Parameter der motorkortikalen Erregbarkeit wurden vor, unmittelbar nach und eine halbe Stunde nach rPMS mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) über dem kontralateralen primären motorischen Kortex untersucht. Bei den rPMS-Kontrollinterventionen wurde die TMS am ipsilateralen primären motorischen Kortex durchgeführt.

Nach rPMS im Niederfrequenzparadigma zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Amplitude der motorisch evozierten Potentiale (MEP) unmittelbar nach (MEPpost) und eine halbe Stunde nach der Stimulation (MEPpost2).

Die kortikale Innervationsstille („cortical silent period“, CSP) war 30 Minuten nach rPMS im Hochfrequenzparadigma signifikant verlängert (CSPpost2).

Die mittels TMS-Doppelpulsparadigmen gemessenen short interval cortical inhibition (SICI) und die intracortical facilitation (ICF) waren nach rPMS sowohl im Niederfrequenz- als auch im Hochfrequenzparadigma verändert. Die SICI zeigte sich nach rPMS im Niederfrequenzparadigma signifikant erhöht. Die ICF war unmittelbar nach rPMS im Hochfrequenzparadigma signifikant erhöht.

Die motorische Ruheschwelle („resting motor threshold“, RMT) und die Rekrutierungskurven („recruitment curves“, RC) zeigten nach rPMS keine signifikanten Veränderungen.

Die TMS-Messungen nach den Kontrollinterventionen zeigten allesamt keine signifikanten Veränderungen.

Das Ergebnis der Arbeit zeigt, dass rPMS abhängig von den gewählten Stimulationsparametern signifikant zu einer Zunahme der unkonditionierten MEP, einer

Zunahme der intrakortikalen Inhibition bei kurzen Interstimulusintervallen, einer Zunahme der intrakortikalen Faszilitierung, sowie nach einigem zeitlichem Abstand zu einer Verlängerung der CSP führen kann. RMT und die RC blieben unbeeinflusst.

rPMS kann folglich einen propriozeptiven Zustrom zum Kortex induzieren. Abhängig von Frequenz und applizierter Stimulusanzahl der rPMS scheint es zur Veränderung von kortikalen Parametern, die auf unterschiedlichen physiologischen Mechanismen beruhen, zu kommen. So zeigte sich nach rPMS im NFP eher eine Veränderung GABA-A-erger-Systeme, während rPMS im HFP eher einen Einfluss auf GABA-B- und glutamaterge transsynaptische Wirkmechanismen zu haben scheint. Grundsätzlich lässt sich die Hypothese formulieren, dass rPMS eher einen Effekt auf transsynaptische intrakortikale Wirkmechanismen (CSP, SICI, ICF) als auf membranpotentialabhängige Parameter (RMT) hat.

6) Referenzen

Amassian, V. E., P. J. Maccabee, et al. (1989). "Focal stimulation of human peripheral nerve with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation." Exp Neurol **103**(3): 282-9.

Amassian, V. E., M. Stewart, et al. (1987). "Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex." Neurosurgery **20**(1): 74-93.

Angerer, B. (2006). "Fortschritte in der Erforschung der repetitiven peripheren Magnetstimulation." Dissertation, Fakultät für Elektro- und Informationstechnik, Technische Universität München.

Ardolino, G., B. Bossi, et al. (2005). "Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain." J Physiol **568**(Pt 2): 653-63.

Asanuma, H. and C. Pavlides (1997). "Neurobiological basis of motor learning in mammals." Neuroreport **8**(4): i-vi.

Awiszus, F., H. Feistner, et al. (1999). "Characterisation of paired-pulse transcranial magnetic stimulation conditions yielding intracortical inhibition or I-wave facilitation using a threshold-hunting paradigm." Exp Brain Res **129**(2): 317-24.

Bajbouj, L., Niehaus, Hellen, Heuser, Neu (2006). "Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients." J Psychiatr Res. **40 (4)**.

Barker, A. T., I. L. Freeston, et al. (1987). "Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation." Neurosurgery **20**(1): 100-9.

Basser, P. J. (1994). "Focal magnetic stimulation of an axon." IEEE Trans Biomed Eng **41**(6): 601-6.

Benardo, L. S. (1994). "Separate activation of fast and slow inhibitory postsynaptic potentials in rat neocortex in vitro." J Physiol **476**(2): 203-15.

Bertasi, V., L. Bertolasi, et al. (2000). "The excitability of human cortical inhibitory circuits responsible for the muscle silent period after transcranial brain stimulation." Exp Brain Res **132**(3): 384-9.

Binkofski, F., R. J. Seitz, et al. (1996). "Thalamic metbolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke." Ann Neurol **39**(4): 460-70.

Bischoff, C., J. Machetanz, et al. (1994). "Repetitive magnetic nerve stimulation: technical considerations and clinical use in the assessment of neuromuscular transmission." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **93**(1): 15-20.

Bischoff, C., H. Riescher, et al. (1995). "Comparison of various coils used for magnetic stimulation of peripheral motor nerves: physiological considerations and consequences for diagnostic use." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **97**(6): 332-40.

Boroojerdi, B., F. Battaglia, et al. (2001). "Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system." Clin Neurophysiol **112**(5): 931-7.

Boroojerdi, B., L. Kopylev, et al. (2000). "Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm." Muscle Nerve **23**(10): 1594-7.

Boyd, S. G., J. C. Rothwell, et al. (1986). "A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities." J Neurol Neurosurg Psychiatry **49**(3): 251-7.

Brasil-Neto, J. P., A. Cammarota, et al. (1995). "Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex." Acta Neurol Scand **92**(5): 383-6.

Brocke, I., Hauptmann, Voss, Brandt (2005). "Transcranial magnetic and electrical stimulation compared: does TES activate intracortical neuronal circuits?" Clin Neurophysiol **116 (12)**.

Burke, H., Gandevia, Stephen, Woodforth, Crawford (1993). "Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation." J Physiol **470**.

Burke, H. (1998). "Surgical monitoring of motor pathways." J Clin Neorphysiol. **15 (3)**.

Cantello, R., M. Gianelli, et al. (1992). "Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential." Neurology **42**(10): 1951-9.

Chan, J. H., C. S. Lin, et al. (2002). "Excitability changes in human peripheral nerve axons in a paradigm mimicking paired-pulse transcranial magnetic stimulation." J Physiol **542**(Pt 3): 951-61.

Chen, R., D. Cros, et al. (2008). "The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee." Clin Neurophysiol **119**(3): 504-32.

Chen, R., A. M. Lozano, et al. (1999). "Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings." Exp Brain Res **128**(4): 539-42.

Chen, R., A. Samii, et al. (1997). "Effects of phenytoin on cortical excitability in humans." Neurology **49**(3): 881-3.

Chen, R., A. Tam, et al. (1998). "Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex." J Neurophysiol **80**(6): 2870-81.

Classen, J., B. Steinfelder, et al. (2000). "Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task dependent." Exp Brain Res **130**(1): 48-59.

Classen, J., A. Wolters, et al. (2004). "Paired associative stimulation." Suppl Clin Neurophysiol **57**: 563-9.

Conde, F., J. S. Lund, et al. (1994). "Local circuit neurons immunoreactive for calretinin, calbindin D-28k or parvalbumin in monkey prefrontal cortex: distribution and morphology." J Comp Neurol **341**(1): 95-116.

Cowey, A. (2005). "The Ferrier Lecture 2004 what can transcranial magnetic stimulation tell us about how the brain works?" Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **360**(1458): 1185-205.

Cros, D., T. J. Day, et al. (1990). "Spatial dispersion of magnetic stimulation in peripheral nerves." Muscle Nerve **13**(11): 1076-82.

Daskalakis, Z. J., B. K. Christensen, et al. (2002). "Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation." Arch Gen Psychiatry **59**(4): 347-54.

Dauper, J., T. Peschel, et al. (2002). "Effects of subthalamic nucleus (STN) stimulation on motor cortex excitability." Neurology **59**(5): 700-6.

Davey, N. J., P. Romaiguere, et al. (1994). "Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man." J Physiol **477 (Pt 2)**: 223-35.

Desiato, M. T. and M. D. Caramia (1997). "Towards a neurophysiological marker of amyotrophic lateral sclerosis as revealed by changes in cortical excitability." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **105**(1): 1-7.

Devanne, H., B. A. Lavoie, et al. (1997). "Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway." Exp Brain Res **114**(2): 329-38.

Di Lazzaro, O., Pilato, Saturno, Insola, Mazzone, Tonali, Rothwell (2002). "Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape." Clin Neurophysiol **113 (1)**.

Di Lazzaro, O., Berardelli, Mazzone, Insola, Pilato, Saturno, Dileone, Tonali, Rothwell (2002). "Direct demonstration of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the excitability of the human motor cortex." Exp Brain Res **144 (4)**.

Di Lazzaro, O., Pilato, Saturno, Dileone, Mazzone, Insola, Tonali, Rothwell (2004). "The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans." Clin Neurophysiol **115 (2)**.

Di Lazzaro, V. (2008). "State of the art: Physiology of transcranial..." Brain Stimulation **1**(4): 345 - 362.

Di Lazzaro, V., A. Oliviero, et al. (2002). "Direct demonstration of long latency cortico-cortical inhibition in normal subjects and in a patient with vascular parkinsonism." Clin Neurophysiol **113**(11): 1673-9.

Di Lazzaro, V., A. Oliviero, et al. (2003). "Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation." J Physiol **547**(Pt 2): 485-96.

Di Lazzaro, V., A. Oliviero, et al. (1998). "Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **109**(5): 397-401.

Di Lazzaro, V., F. Pilato, et al. (2006). "GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex." J Physiol **575**(Pt 3): 721-6.

Di Lazzaro, V., D. Restuccia, et al. (1998). "Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits." Exp Brain Res **119**(2): 265-8.

Edmonds, G., Colquhoun (1995). "Mechanisms of activation of glutamate receptors and the time course of excitatory synaptic currents." Annu Rev Physiol. **57**.

Fitzgerald, P. B., S. Fountain, et al. (2006). "A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition." Clin Neurophysiol **117**(12): 2584-96.

Foerster, O. (1936). "Motorische Felder und Bahnen." Allgemeine Neurologie VI, Springer, Berlin, 1936

Fries, W., A. Danek, et al. (1993). "Motor recovery following capsular stroke. Role of descending pathways from multiple motor areas." Brain **116 (Pt 2)**: 369-82.

Fuhr, P., R. Agostino, et al. (1991). "Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **81**(4): 257-62.

Fumal, A., G. Coppola, et al. (2006). "Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients." Cephalalgia **26**(2): 143-9.

Giesen, v. (1994). "Inhibitory actions of motor cortex..." Exp Brain Res.

Gray, H. (1918). "Anatomy of the Human Body" Lea & Febiger, Philadelphia, 1918, Bartelbey.com, New York, 2000

Hanajima, R., T. Furubayashi, et al. (2003). "Further evidence to support different mechanisms underlying intracortical inhibition of the motor cortex." Exp Brain Res **151**(4): 427-34.

Hanajima, U., Terao, Sakai, Furubayashi, Machii, Kanazawa (1998). "Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves." J Physiol **509 (Pt 2)**.

Heldmann, B., G. Kerkhoff, et al. (2000). "Repetitive peripheral magnetic stimulation alleviates tactile extinction." Neuroreport **11**(14): 3193-8.

Hendricks, H. T., J. W. Pasman, et al. (2003). "Analysis of recovery processes after stroke by means of transcranial magnetic stimulation." J Clin Neurophysiol **20**(3): 188-95.

Hovey, C. (2006). "The Guide to Magnetic Stimulation." The Magstim Company Limited.

Huang, Y. Z., M. J. Edwards, et al. (2005). "Theta burst stimulation of the human motor cortex." Neuron **45**(2): 201-6.

Ilic, M., Cleff, Ruge, Kessler, Ziemann (2002). "Short-interval paired-pulse inhibtion and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity." J Physiol **545 (Pt 1)**.

Inghilleri, M., A. Berardelli, et al. (1993). "Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction." J Physiol **466**: 521-34.

Jalinous (1995). "Guide to the Magstim QuadroPulse." micromed Medizin-Elektronik GmbH.

Jalinous, R. (1991). "Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation." J Clin Neurophysiol **8**(1): 10-25.

Kaelin-Lang, A., A. R. Luft, et al. (2002). "Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input." J Physiol **540**(Pt 2): 623-33.

Kammer, T., S. Beck, et al. (2001). "Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types." Clin Neurophysiol **112**(2): 250-8.

Kerkhoff, G. (2003). "Modulation and rehabilitation of spatial neglect by sensory stimulation." Prog Brain Res **142**: 257-71.

Kiers, L., D. Cros, et al. (1993). "Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **89**(6): 415-23.

King, N. K., A. Kuppuswamy, et al. (2006). "Estimation of cortical silent period following transcranial magnetic stimulation using a computerised cumulative sum method." J Neurosci Methods **150**(1): 96-104.

Kobayashi, M. and A. Pascual-Leone (2003). "Transcranial magnetic stimulation in neurology." Lancet Neurol **2**(3): 145-56.

Krause, P., T. Edrich, et al. (2004). "Lumbar repetitive magnetic stimulation reduces spastic tone increase of the lower limbs." Spinal Cord **42**(2): 67-72.

Krause, P., S. Foerderreuther, et al. (2005). "Effects of conditioning peripheral repetitive magnetic stimulation in patients with complex regional pain syndrome." Neurol Res **27**(4): 412-7.

Krause, P. and A. Straube (2008). "Peripheral repetitive magnetic stimulation induces intracortical inhibition in healthy subjects." Neurol Res **30**(7): 690-4.

Kujirai, T., M. D. Caramia, et al. (1993). "Corticocortical inhibition in human motor cortex." J Physiol **471**: 501-19.

Lefaucheur, J. P., X. Drouot, et al. (2004). "Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease." Clin Neurophysiol **115**(11): 2530-41.

Liepert, J., J. Classen, et al. (1998). "Task-dependent changes of intracortical inhibition." Exp Brain Res **118**(3): 421-6.

Liepert, J., P. Schwenkreis, et al. (1997). "The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation." J Neural Transm **104**(11-12): 1207-14.

Liepert, J., P. Storch, et al. (2000). "Motor cortex disinhibition in acute stroke." Clin Neurophysiol **111**(4): 671-6.

Liepert, J., T. Weiss, et al. (2004). "Exercise-induced changes of motor excitability with and without sensory block." Brain Res **1003**(1-2): 68-76.

Lotz, B. P., J. W. Dunne, et al. (1989). "Preferential activation of muscle fibers with peripheral magnetic stimulation of the limb." Muscle Nerve **12**(8): 636-9.

Maccabee, P. J., V. E. Amassian, et al. (1988). "An analysis of peripheral motor nerve stimulation in humans using the magnetic coil." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **70**(6): 524-33.

Maeda, F., M. Gangitano, et al. (2002). "Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS)." Clin Neurophysiol **113**(3): 376-82.

Manganotti, P., S. Patuzzo, et al. (2002). "Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke." Clin Neurophysiol **113**(6): 936-43.

Mathis, J., V. S. Gurfinkel, et al. (1996). "Facilitation of motor evoked potentials by postcontraction response (Kohnstamm phenomenon)." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **101**(4): 289-97.

McKay, D., R. Brooker, et al. (2002). "Time course of induction of increased human motor cortex excitability by nerve stimulation." Neuroreport **13**(10): 1271-3.

Meyer, B. U. (1992). "Die Magnetstimulation des Nervensystems." Springer, Heidelberg 1992

Mills, N. (1997). "Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability." Muscle & Nerve.

Muellbacher, W., U. Ziemann, et al. (2002). "Early consolidation in human primary motor cortex." Nature **415**(6872): 640-4.

Nakamura, H., H. Kitagawa, et al. (1997). "Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans." J Physiol **498 (Pt 3)**: 817-23.

Niehaus, M., Weyh (2000). "Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation." Clin Neurophysiol. **111 (1)**.

Nielsen, J. F. and T. Sinkjaer (1997). "Long-lasting depression of soleus motoneurons excitability following repetitive magnetic stimuli of the spinal cord in multiple sclerosis patients." Mult Scler **3**(1): 18-30.

Nitsche (2008). "Transcranial Direct Current Stimulation: State of the Art 2008." Brain Stimulation.

Olree, K. S. and K. W. Horch (2006). "Differential activation and block of peripheral nerve fibers by magnetic fields." Muscle Nerve **34**(2): 189-96.

Orth, R. (2004). "The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse." Clin Neurophysiol **115 (5)**.

Paulus, W. (2008). "State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation." Brain Stimulation **1**(3): 151 - 163.

Pitcher, J. B., K. M. Ogston, et al. (2003). "Age and sex differences in human motor cortex input-output characteristics." J Physiol **546**(Pt 2): 605-13.

Polson, B., Freeston (1982). "Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields." Med Biol Eng Comput **20 (2)**.

Pujol, J., A. Pascual-Leone, et al. (1998). "The effect of repetitive magnetic stimulation on localized musculoskeletal pain." Neuroreport **9**(8): 1745-8.

Reis, J., F. Tergau, et al. (2002). "Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex." Epilepsia **43**(10): 1149-56.

Reynolds, C. and P. Ashby (1999). "Inhibition in the human motor cortex is reduced just before a voluntary contraction." Neurology **53**(4): 730-5.

Ridding, M. C., J. L. Taylor, et al. (1995). "The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex." J Physiol **487 (Pt 2)**: 541-8.

Rosenkranz, K. and J. C. Rothwell (2003). "Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans." J Physiol **551**(Pt 2): 649-60.

Rosenkranz, K. and J. C. Rothwell (2006). "Differences between the effects of three plasticity inducing protocols on the organization of the human motor cortex." Eur J Neurosci **23**(3): 822-9.

Roshan, L., G. O. Paradiso, et al. (2003). "Two phases of short-interval intracortical inhibition." Exp Brain Res **151**(3): 330-7.

Rossini, B., Berardelli, Caramia, Caruso, Cracco, Dimitrijevic, Hallett, Katayama, Lücking (1994). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots..." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **91 (2)**.

Roth, B. J. and P. J. Basser (1990). "A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction." IEEE Trans Biomed Eng **37**(6): 588-97.

Rothwell, J. C., M. Hallett, et al. (1999). "Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **52**: 97-103.

Rothwell, J. C., P. D. Thompson, et al. (1991). "Stimulation of the human motor cortex through the scalp." Exp Physiol **76**(2): 159-200.

Sanger, G., Chen (2001). "Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex." J Physiol **530 (Pt 2)**.

Schnitzler, A. and R. Benecke (1994). "The silent period after transcranial magnetic stimulation is of exclusive cortical origin: evidence from isolated cortical ischemic lesions in man." Neurosci Lett **180**(1): 41-5.

Siebner, H. R., J. Dressnandt, et al. (1998). "Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia." Muscle Nerve **21**(9): 1209-12.

Siebner, Ziemann (2007). "Das TMS-Buch" Springer, Heidelberg 2007

Smania, N., E. Corato, et al. (2005). "Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome." J Neurol **252**(3): 307-14.

Sommer, M., F. Tergau, et al. (1999). "Riluzole does not have an acute effect on motor thresholds and the intracortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol **246 Suppl 3**: III22-6.

Stefan, K., E. Kunesch, et al. (2002). "Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation." J Physiol **543**(Pt 2): 699-708.

Stefan, K., E. Kunesch, et al. (2000). "Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation." Brain **123 Pt 3**: 572-84.

Stöcker (1994). "Taschenbuch der Physik." Formeln, Tabellen, Übersichten. Frankfurt am Main, Verlag Harri Deutsch. 1994.

Struppler, A. (1997). "Eine neue Methode zur Rehabilitation zentraler Lähmungen von Arm und Hand mittels peripherer Magnetstimulation." Neurol Rehabil **3**: 145 - 158.

Struppler, A., B. Angerer, et al. (2004). "Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on skeletal muscle tone in healthy subjects: stabilization of the elbow joint." Exp Brain Res **157**(1): 59-66.

Struppler, A., F. Binkofski, et al. (2007). "A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET-H2O15 study." Neuroimage **36 Suppl 2**: T174-86.

Struppler, A., P. Havel, et al. (2003). "Facilitation of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) - a new approach in central paresis." NeuroRehabilitation **18**(1): 69-82.

Tamburin, S., P. Manganotti, et al. (2001). "Cutaneomotor integration in human hand motor areas: somatotopic effect and interaction of afferents." Exp Brain Res **141**(2): 232-41.

Thompson, P. D., B. L. Day, et al. (1991). "Intra-operative recording of motor tract potentials at the cervico-medullary junction following scalp electrical and magnetic stimulation of the motor cortex." J Neurol Neurosurg Psychiatry **54**(7): 618-23.

Tokimura, H., V. Di Lazzaro, et al. (2000). "Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand." J Physiol **523 Pt 2**: 503-13.

Trepel (1992). "Neuroanatomie." Urban & Fischer, München, Jena 1999

Triggs, W. J., R. A. Macdonell, et al. (1992). "Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation." Ann Neurol **32**(3): 345-51.

Trompetto, C., A. Assini, et al. (2000). "Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study." Clin Neurophysiol **111**(10): 1860-7.

Tuday, E. C., K. S. Olree, et al. (2006). "Differential activation of nerve fibers with magnetic stimulation in humans." BMC Neurosci **7**: 58.

Valls-Sole, J., A. Pascual-Leone, et al. (1992). "Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **85**(6): 355-64.

Wassermann, E. M. (1998). "Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **108**(1): 1-16.

Wassermann, S., Mercuri, Ikoma, Oddo, Grill, Hallett (1996). "Responses to paired transcranial magnetic stimulati in resting, active and recently activated muscles." Exp Brain Res **109 (1)**.

Weber, M. and A. A. Eisen (2002). "Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems." Muscle Nerve **25**(2): 160-75.

Werhahn, K. J., E. Kunesch, et al. (1999). "Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans." J Physiol **517 (Pt 2)**: 591-7.

Wolters, A., F. Sandbrink, et al. (2003). "A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex." J Neurophysiol **89**(5): 2339-45.

Zarola, F. and P. M. Rossini (1991). "Nerve, spinal cord and brain somatosensory evoked responses: a comparative study during electrical and magnetic peripheral nerve stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **80**(5): 372-7.

Zhu, S. (1991). "Magnetic stimulation of muscle evokes cerebral potentials " Muscle & Nerve **14 (8)**.

Ziemann, U. (2004). "TMS and drugs." Clin Neurophysiol **115**(8): 1717-29.

Ziemann, U., R. Chen, et al. (1998). "Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex." Neurology **51**(5): 1320-4.

Ziemann, U. and M. Hallett (2001). "Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance." Clin Neurophysiol **112**(1): 107-13.

Ziemann, U., T. V. Ilic, et al. (2004). "Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex." J Neurosci **24**(7): 1666-72.

Ziemann, U., W. Muellbacher, et al. (2001). "Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex." Brain **124**(Pt 6): 1171-81.

Ziemann, U., J. C. Rothwell, et al. (1996). "Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex." J Physiol **496(Pt 3)**: 873-81.

7) Anhang

7.1) Abkürzungen

AMT	Aktive motorische Schwelle, engl. Active motor threshold
AP	Aktionspotential
CMAP	Muskelsummenaktionspotentiale, engl. Compound muscle action potentials
CS	konditionierender Reiz, engl. Conditioning stimulus
CSP	kortikale Innervationsstille, engl. Cortical silent period
D-Wave	direkte Welle, engl. Direct wave
EMG	Elektromyogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ICF	intrakortikale Faszilitation, engl. Intracortical facilitation
ISI	Interstimulusintervall
I-Wave	indirekte Welle, engl. Indirect wave
KM	Kortikomotoneuronales System
LICF	intrakortikale Faszilitation bei langen Interstimulusintervallen, engl. Long interval intracortical facilitation
LICI	intrakortikale Hemmung bei langen Interstimulusintervallen, engl. Long interval intracortical inhibition
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
(r)PMS	(repetitive) periphere Magnetstimulation
RC	Rekrutierungskurven, engl. Recruitment curves

RMT	Motorische Ruheschwelle, engl. Resting motor threshold
SEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
SICF	intrakortikale Faszilitation bei kurzen Interstimulusintervallen, engl. Short interval intracortical facilitation
SICI	intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen, engl. Short interval intracortical inhibition
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Testreiz, engl. Test stimulus

7.2) Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Depolarisation eines Neurons durch ein elektrisches Gradientenfeld

Abb.2: Leistungskreise von Magnetstimulatoren.

Abb.3: Verschiedene Spulen der Firma Magstim

Abb. 4: Vergleich der induzierten elektrischen Felder der beiden Spulentypen

Abb.5: Ansicht der lateralen Oberfläche der linken Hemisphäre

Abb. 6: Wirkmechanismus der TMS des primären motorischen Kortex

Abb.7: Beziehung zwischen der mittleren MEP-Amplitude und der verwendeten Reizintensität des transkraniellen Stimulus bei einem gesunden Probanden:

Abb.8: Schematische Darstellung eines motorisch evozierten Potenzials (MEP) bei willkürlich vorgespanntem Muskel

Abb. 9: Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen und intrakortikale Bahnung

Abb.10: Ort der maximalen magnetischen Flussdichte bei 2 Rundspulen

Abb.11: Analysefenster des Programms „Magnetix®“.

Abb.12: Spulenposition zur transkraniellen Stimulation des rechten primären motorischen Handareals

Abb.13: Paradigmenmenü des Programmes „Magnetix®“.

Abb.14: Diagramm Versuchsablauf

Abb. 15: Gemittelte motorische Ruheschwellen

Abb. 16 (Boxplot): RMT-Abweichung von der Baseline

Abb. 17: Gemittelte MEP-Amplituden

Abb. 18 (Boxplot): Abweichung der MEP-Amplitudenhöhe

Abb. 19 (Boxplot): Short interval intracortical inhibition (SICI)

Abb. 20: Normalisierte Daten für SICI

Abb.21 (Boxplot): Intracortical facilitation (ICF)

Abb. 22: Normalisierte Daten für ICF

Abb.23: Gemittelte CSP-Dauer

Abb. 24 (Boxplot): Abweichung der CSP-Dauer

7.3) Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physiologische Grundlagen von LICI und SICI

Tabelle 2: Physiologische Grundlagen von SICF, ICF und LICF

Tabelle 3: *LICF* intrakortikale Bahnung bei langen Interstimulusintervallen

Tabelle 4 : Studienkollektiv

Tabelle 5: Parameter zur Bestimmung der kontralateralen CSP

Tabelle 6: Unterschiedliche Interstimulusintervalle und daraus ermittelte Parameter bei

Doppelpulsprotokoll 1 mit 80 Stimuli insgesamt

Tabelle 7: Stimulationsparameter der 2 unterschiedlichen rPMS-Interventionen

Tabelle 8: Stimulationsparameter der Kontrollintervention

Tabelle 9: Peak-to-peak-Amplituden der RMT-Amplituden

Tabelle 10: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für die motorischen Schwellen

Tabelle 11: Peak-to-peak-Amplituden der konditionierten MEP-Amplituden

Tabelle 12: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für die MEP

Tabelle 13: SICI-Werte nach rPMS

Tabelle 14: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für SICI

Tabelle 15: ICF-Werte nach rPMS

Tabelle 16: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für ICF

Tabelle 17: RC-Absolutwerte prae, post und post2 für rPMS im NFP und HFP

Tabelle 18: RC-Absolutwerte prae, post und post2 für die Kontrollinterventionen

Tabelle 19: CSP-Dauer nach rPMS in HFP, NFP und Kontrollintervention

Tabelle 20: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für CSP

8) Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Andreas Straube für die Möglichkeit, diese wissenschaftliche Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Ludwig-Maximilians-Universität durchführen zu können, und für die Durchsicht des Textes. Vielen Dank auch für die Inspiration eines Posterbeitrags zur Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN) 2009 in München.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med T. Winkler und Herrn Dr. med. P. Krause für die exzellente und vertrauensvolle Betreuung, die Hilfe und Unterstützung bei den Korrekturen.

Diese Arbeit wäre nicht entstanden ohne die Bereitschaft der teilnehmenden Probanden, an wissenschaftlicher Forschung mitzuwirken. Ich bedanke mich dafür, dass sie sich alle mehrmals der aufwendigen Untersuchung unterzogen haben.

9) Curriculum vitae

Persönliche Angaben

Nachname:	Hering
Vorname:	Philipp
Geburtsdatum:	03.12.1980
Geburtsort:	Dachau
Nationalität:	deutsch

Berufserfahrung

Seit 01/09	*Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum Großhadern, LMU, München* Wissenschaftlicher Assistent

Studium

01/09	Ärztliche Approbation
10/08	Ärztliche Prüfung
02/07 – 01/08	Praktisches Jahr (PJ): Tertial Neurologie, *Klinikum Großhadern, LMU, München* Tertial Chirurgie, *HU Lauro Wanderley, UFPB, Paraiba, Brasilien* Tertial Innere Medizin, *Klinikum Großhadern, LMU, München*
03/04	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
seit 04/02	*Ludwig-Maximilians-Universität (LMU)* Studium der Humanmedizin
10/01 – 04/02	*Ludwig-Maximilians-Universität (LMU)* Studium der Philosophie, Logik und Wissenschaftstheorie

Zivildienst

11/00 – 10/01	Zivildienst im Alten- und Servicezentrum Westend (Träger: Caritas)

Schulweg

05/00	Allgemeine Hochschulreife am städtischen Luisen-Gymnasium, München
08/96 – 01/97	Colegio Andino (Deutsche Schule), Bogotá, Kolumbien