

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Reinhardt

Die transkallosale Inhibition als Reifungsparameter der Motorik –
Darstellung der funktionellen Reifung mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation
(TMS) und Annäherung an das morphologische Korrelat mit Hilfe der
Diffusionstensorbildgebung (MRT-DTI)

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

vorgelegt von

Gertraud Neumaier
geb. Gallistl

aus

Prüm

Jahr

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Florian Heinen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Priv. Doz. Dr. Christoph Mulert

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. Inga Körte
Dr. Sybille Armbruster

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2008

Meinen Eltern
Herlinde und Wolfgang Gallistl

Abkürzungen

ADC	apparent diffusion coefficient (Diffusionskoeffizient)
AMT	active motor threshold (motorische Schwelle unter Muskelanspannung)
CS	conditioning stimulus (konditionierender Stimulus)
CSP	contralateral silent period (kontralaterale Erregungsstille)
DTI	diffusion tensor imaging (Diffusionstensorbildgebung)
D-Welle	direkte Welle
EMG	Elektromyogramm
FA	fraktionelle Anisotropie
FDI	first dorsal interosseus (Musculus interosseus dorsalis I)
GABA	gamma-amino-butter-acid (Gamma-Amino-Buttersäure)
GML	gesamt-motorische Latenzzeit
IHI	interhemisphärische Inhibition
ISI	Interstimulusintervall
iSP	ipsilateral silent period (ipsilaterale Erregungsstille)
I-Welle	indirekte Welle
MCD	mean consecutive difference (mittlere Differenz von Datenpunkten)
MEP	motorisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomographie
PML	peripher-motorische Latenzzeit
RMT	resting motor threshold (motorische Schwelle unter Muskelentspannung)
ROI	region(s) of interest (Region(nen) von Interesse)
RA	relative Anisotropie
TI	transkallosale Inhibition
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TS	Teststimulus
ZML	zentral-motorische Latenzzeit

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Das Prinzip der elektromagnetischen Induktion
Abbildung 2: Profil der magnetischen Flussstärke (Rundspule)
Abbildung 3: Profil der magnetischen Flussstärke (Doppelspule)
Abbildung 4: Das induzierte elektrische Feld (Doppelspule)
Abbildung 5: Homunculus
Abbildung 6: Somatotope Gliederung der lateralen Hemisphäre
Abbildung 7: Querschnitt des Gyrus praecentralis und des Gyrus postcentralis
Abbildung 8: Elektrophysiologische Wirkung eines zerebralen Stimulus
Abbildung 9: Transmissionswege der Entstehung elektromyographischer Phänomene
Abbildung 10: Konventionelle regionale Unterteilung des Corpus callosum
Abbildung 11: Aufteilung des Balkens nach Projektionsort der tanskallosalen Fasern
Abbildung 12: DTI-basierte Topographie des Balkens
Abbildung 13: Aufbau eines myelinisierten Axons
Abbildung 14: Praktische Durchführung der Fazilitation
Abbildung 15: Spulenposition zur Stimulation des Handareals
Abbildung 16: Beispiel überlagelter elektromyographischer Kurven eines Jugendlichen
Abbildung 17: Elektromyographische Kurven des Jugendkollektivs
Abbildung 18: Elektromyographische Kurven des Kinderkollektivs
Abbildung 19: Mittlere Dauer der iSP (ipsilateral silent period)
Abbildung 20: Mittlere Latenzzeit der iSP
Abbildung 21: Mittlere Reizschwelle der iSP
Abbildung 22: Reproduzierbarkeit der iSP
Abbildung 23: Mittlere Standardabweichungen
Abbildung 24: Aktive motorische Schwelle der verschiedenen Altersgruppen
Abbildung 25: Visuelle Auswertung der iSP

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Übersicht über die Parameter der iSP im Verlauf
Tabelle 2: Übersicht über die Werte der fraktionellen Anisotropie

Inhalt

1	Einleitung.....	- 9 -
1.1	<i>Motorisches Lernen bei Kindern.....</i>	<i>- 9 -</i>
1.2	<i>Die Methode der transkraniellen Magnetstimulation</i>	<i>- 10 -</i>
1.2.1	Physikalische Grundlagen.....	- 10 -
1.2.2	Anatomische Grundlagen	- 18 -
1.2.3	Physiologische Grundlagen	- 23 -
1.3	<i>Exzitatorische Parameter des kortikospinalen Systems</i>	<i>- 27 -</i>
1.3.1	Motorische Latenzzeiten.....	- 28 -
1.3.2	Amplitude des motorisch evozierten Potentials.....	- 29 -
1.3.3	Motorische Schwelle.....	- 29 -
1.4	<i>Inhibitorische Parameter des kortikospinalen Systems.....</i>	<i>- 30 -</i>
1.4.1	Kontralaterale silent period.....	- 31 -
1.4.2	Ipsilaterale silent period: bisherige Ergebnisse.....	- 32 -
1.5	<i>Die Untersuchung von 1997.....</i>	<i>- 39 -</i>
1.6	<i>Die Methode der Diffusionstensorbildgebung</i>	<i>- 40 -</i>
1.7	<i>Ziele und Fragestellung</i>	<i>- 43 -</i>
2	Probanden und Material.....	- 44 -
2.1	<i>Vorraussetzungen.....</i>	<i>- 44 -</i>
2.1.1	Ethikvotum	- 44 -
2.1.2	Rekrutierung	- 44 -
2.1.3	Aufklärung.....	- 44 -
2.2	<i>Studiendesign</i>	<i>- 45 -</i>
2.2.1	Prospektive Kohortenstudie.....	- 45 -
2.2.2	Querschnittsuntersuchung.....	- 45 -
2.3	<i>Probanden.....</i>	<i>- 45 -</i>
2.3.1	Kinderkollektiv	- 46 -
2.3.2	Jugendlichenkollektiv	- 46 -
2.3.3	Erwachsenenkollektiv	- 46 -
2.4	<i>Material TMS- Untersuchung</i>	<i>- 46 -</i>
2.5	<i>Auswertung der EMG -Kurven.....</i>	<i>- 47 -</i>
2.6	<i>Statistische Auswertung der TMS-Parameter</i>	<i>- 49 -</i>

2.6.1	Aufbereitung der Rohdaten.....	- 49 -
2.6.2	Vergleich der Mittelwerte.....	- 49 -
2.6.3	Vergleich der Variabilität	- 50 -
2.6.4	Vergleich motorischer Schwellenintensitäten.....	- 50 -
2.7	<i>Untersuchungsablauf der TMS.....</i>	<i>- 50 -</i>
2.7.1	Bilaterale Ableitung der Muskelaktivität.....	- 50 -
2.7.2	Fokale transkranielle Magnetstimulation.....	- 51 -
2.7.3	Bestimmung der motorischen Schwelle.....	- 53 -
2.7.4	Ausschluss ipsilateraler MEP	- 54 -
2.7.5	Stimulation zur Bestimmung der iSP.....	- 54 -
2.8	<i>Material der MR-DTI- Messung</i>	<i>- 54 -</i>
2.8.1	MRT-Akquisition.....	- 54 -
2.8.2	Postprocessing und Bildanalyse.....	- 55 -
2.9	<i>Auswertung der DTI-Daten.....</i>	<i>- 56 -</i>
2.9.1	Berechnung der DTI-Daten	- 56 -
2.9.2	Aufbereitung der DTI-Daten	- 56 -
2.9.3	Vergleich der DTI-Mittelwerte.....	- 57 -
3	Ergebnisse.....	- 58 -
3.1	<i>Vergleich der iSP von Kindern und Jugendlichen im longitudinalen Verlauf.....</i>	<i>- 58 -</i>
3.2	<i>Vergleich von TMS-Parametern Jugendlicher und Erwachsener.....</i>	<i>- 61 -</i>
3.2.1	Dauer der iSP	- 62 -
3.2.2	Latenz der iSP	- 63 -
3.2.3	Reizschwelle zur Erzeugung der iSP	- 64 -
3.2.4	Reproduzierbarkeit der iSP	- 65 -
3.2.5	Intraindividuelle Variabilität.....	- 66 -
3.2.6	Motorische Schwelle.....	- 67 -
3.3	<i>Vergleich der DTI-Daten von Jugendlichen und Erwachsenen.....</i>	<i>- 68 -</i>
3.3.1	Genu corporis callosi	- 68 -
3.3.2	Corpus corporis callosi	- 68 -
3.3.3	Isthmus corporis callosi	- 68 -
3.3.4	Splenium corporis callosi.....	- 69 -
3.4	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	<i>- 69 -</i>
4	Diskussion.....	- 71 -

4.1	<i>Versuchsansatz</i>	- 71 -
4.1.1	Kollektiverhebung	- 71 -
4.1.2	Vergleich motorischer Schwellenintensitäten.....	- 72 -
4.1.3	Ort der elektromyographischen Ableitung und Ausschluss ipsilateraler MEP.....	- 72 -
4.1.4	Fazilitation	- 73 -
4.1.5	Fokale transkranielle Magnetstimulation.....	- 73 -
4.2	<i>Longitudinale Darstellung der funktionellen Reifung der iSP</i>	- 74 -
4.3	<i>Vergleich der iSP-Parameter zwischen Jugendlichen und Erwachsenen</i>	- 75 -
4.4	<i>Grenzen und Möglichkeiten der TMS</i>	- 77 -
4.5	<i>Prozess und strukturelles Korrelat der Reifung der iSP</i>	- 78 -
4.6	<i>Klinisches Korrelat der Reifung der iSP</i>	- 80 -
4.7	<i>Molekularbiologischer Reifungsprozess</i>	- 81 -
4.8	<i>Das morphologische Korrelat der Funktion der iSP</i>	- 83 -
4.9	<i>Folgerungen und Ausblick</i>	- 84 -
5	Zusammenfassung	- 86 -
6	Literaturverzeichnis	- 87 -
7	Anhang	- 103 -
7.1	<i>Tabellen und Graphiken</i>	- 103 -
7.1.1	Schwelle der iSP	- 103 -
7.1.2	Reproduzierbarkeit der iSP	- 104 -
7.1.3	Dauer der iSP	- 106 -
7.1.4	Latenz der iSP	- 108 -
7.1.5	Abhängigkeit der Latenz der iSP von der Höhe der Reizstärke	- 110 -
7.1.6	Abhängigkeit der Dauer der iSP von der Höhe der Reizstärke.....	- 111 -
7.2	<i>Lebenslauf</i>	- 112 -

1 Einleitung

1.1 Motorisches Lernen bei Kindern

Während der Entwicklung eines Kindes sind kontinuierlich neu erlernte Bewegungsabläufe zu beobachten. Da für die Steuerung der Motorik das zentrale Nervensystem verantwortlich ist, befindet sich bei Kindern, ebenso wie die Motorik, auch dieses in einem ständigen Reifungsprozess.

Bei sorgfältiger Betrachtung erkennt man, dass motorische Fortschritte nicht nur aus der Aktion, sondern vor allem aus der Interaktion der einzelnen Muskelgruppen resultieren. Erst infolge der durch Übung erworbenen neuromotorischen Synergie von Aktivierung und Hemmung der Muskeln können differenzierte und kontrollierte Bewegungsabläufe stattfinden (78, 178). Der Entwicklungsvorgang der Erlernung feinmotorischer Fähigkeiten ist bis zum 16. Lebensjahr vollständig abgeschlossen (55).

Klinische Möglichkeiten der observierenden und deskriptiven Erfassung des motorischen Systems und ihre Aussagekraft über dessen komplexe Reifungsdynamik sind beschränkt. Daher galt es, eine klinisch praktikable Methode zur objektiven Quantifizierung und Qualifizierung der Organisation des motorischen Systems im Sinne von Reifungsparametern zu finden (11, 36, 65, 67, 79). Zu diesem Zwecke etablierte sich die von Anthony Barker 1985 erstmals kontrolliert durchgeführte Technik der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) (11, 120). Begründet wurde das Feld der TMS bereits Ende des 19. Jahrhunderts von Jacques-Arsène d'Arsonval in der französischen Wissenschaftsakademie in Paris. Dem Arzt und Physiker gelang es, durch starke Starkstromspule, die um den Kopf des Probanden verliefen, Phosphene zu erzeugen (43).

1.2 Die Methode der transkraniellen Magnetstimulation

1.2.1 Physikalische Grundlagen

Physikalische Grundlage der TMS ist der Prozess der elektromagnetischen Induktion (36, 177).

Ein Energie speichernder Kondensator wird durch eine Drahtspule, die über den Kortex des Probanden gehalten wird, entladen. Wie jeder von Strom umflossene Leiter erzeugt die Drahtspule in ihrer Umgebung ein magnetisches Feld. Es ist stets senkrecht zur Windungsrichtung der Spule orientiert und kann kraniozerebrale Strukturen bis zu einer gewissen Tiefe durchdringen (36). Infolge der zeitlichen Änderung des Spulenstroms kommt es auch zu einer zeitlichen Änderung des Magnetfeldes. Im Ausdehnungsbereich des Magnetfeldes wird dadurch eine Spannung induziert. Der entstehende Potentialunterschied wirkt im Sinne einer Spannungsüberlagerung auf den elektrochemischen Gradienten an den Nervenzellen, wodurch ein elektrischer Stromfluss induziert, wörtlich übersetzt in das Gewebe eingeführt, wird. Der intrazerebrale Strom verläuft dann parallel und in entgegengesetzter Richtung zur Stromrichtung in der Drahtspule (36, 177). Abbildung 1 soll diesen Prozess verdeutlichen.

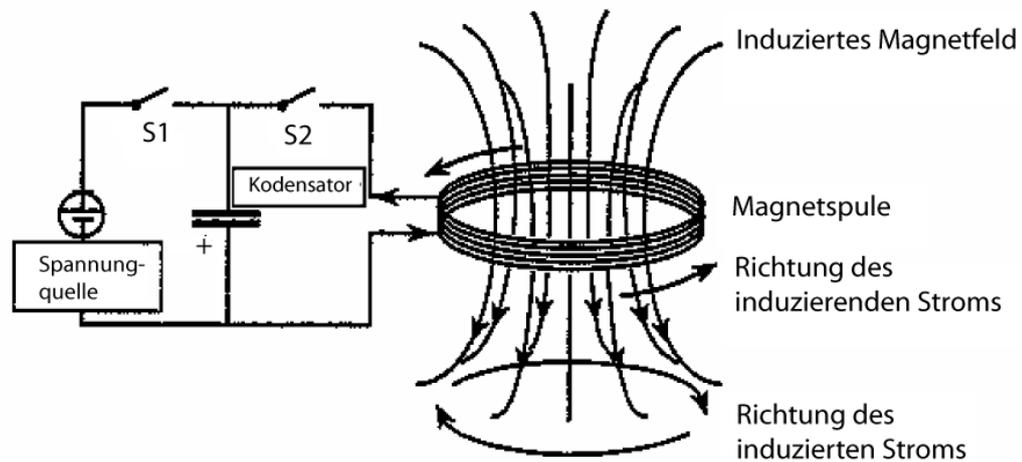


Abbildung 1: Das Prinzip der elektromagnetischen Induktion (36): Der Kondensator wird durch das Schließen von Schalter S1 geladen. Durch das Schließen von Schalter S2 baut sich eine Spannung in der Magnetspule auf, die daraufhin ein Magnetfeld induziert. Dieses variierende Magnetfeld bewirkt die Induktion einer Spannung auf den elektrochemischen Gradienten an den Nervenzellen. Der intrazerebrale Strom verläuft dann parallel und in entgegengesetzter Richtung zur Stromrichtung in der Magnetspule (36, 177).

Die zeitliche Änderung der magnetischen Flussstärke ϕ ist das Maß der Induktion (24). Sie ist abhängig von der Art der Spule sowie des verwendeten Gerätes.

Bei der Erstellung der folgenden Formeln in diesem Kapitel wurde, soweit nicht anders angegeben, auf die beiden Physiklehrbücher von Demtröder (50), Young, Freedman (182) sowie Halliday, Resnick, Walker (76) Bezug genommen.

Die magnetische Feldstärke B hat die physikalische Einheit Tesla (T). Sie beschreibt die Anzahl der magnetischen Feldlinien pro Flächeneinheit.

$$[B] = 1 \text{ Vs} / \text{m}^2 = 1 \text{ Tesla} = 1 \text{ T}$$

Bei der Induktion kommt es auf die Geschwindigkeit an, mit der sich die Zahl der Feldlinien ändert. Dies wird durch den magnetischen Fluss Φ eines Magnetfeldes B ausgedrückt. Er ergibt sich aus der Multiplikation der magnetischen Feldstärke B mit der senkrecht dazu verlaufenden Fläche A_B , die von der Leiterschleife umschlossen wird (131, 177). Die Einheit Vs des magnetischen Flusses ist identisch mit 1 Weber.

$$\Phi_B = \int \vec{B} \times d\vec{A}_B \quad [1]$$

$$[B] = 1 \text{ Vs} / \text{m}^2 = 1 \text{ Tesla} = 1 \text{ T}$$

$$[\Phi_B] = 1 \text{ Vs} = 1 \text{ Weber}$$

Nun wird zusätzlich Faradays Gesetz angewendet, welches besagt, dass die induzierte Spannung gleich der zeitlichen Änderung des magnetischen Flusses durch die Schleife ist:

$$U_{ind} = -N \frac{d\Phi_B}{dt} \quad [2]$$

$$[U] = \text{Volt}$$

U_{ind} bezeichnet die von der Spule induzierte Spannung und N die Anzahl der Windungen der Spule. Zusammen mit der oben ausgeführten Formel [1] lässt sich folgende Gleichung aufstellen:

$$U_{ind} = -N \frac{d}{dt} \int \vec{B} \times d\vec{A}_B \quad [3]$$

Das Minuszeichen zeigt gemäß dem Gesetz von Lenz an, dass die induzierte Spannung der Flussänderung entgegengesetzt gerichtet ist.

In diesem Versuch steht die Fläche A_B senkrecht zum Magnetfeld B , was zu einer Vereinfachung des Terms [1] führt

$$\Phi_B = B \cdot A_B \quad [4]$$

Dies wiederum führt zusammen mit [3] zu folgender Formel:

$$U_{ind} = -N \frac{d}{dt} (B \times A_B) \quad [5]$$

Die induzierte Spannung hängt also von der Anzahl N der Windungen der Spule, der magnetischen Feldstärke B sowie der Fläche A_B , die von der Schleife umschlossen wird, ab.

Anhand des Ohm'schen Gesetzes, das die Spannung U durch den Strom I und den Widerstand R ersetzt,

$$U = IR \quad [6]$$

und der Beziehung

$$R = \frac{\rho L}{A_{quer}} \quad [7]$$

lässt sich der induzierte Strom berechnen. ρ bezeichnet hier den spezifischen Widerstand, A_{quer} die Querschnittsfläche des Leiters und L die Länge des Leiters. Im Falle der TMS stellen die Neuronen und Interneuronen die Leiter dar.

Es folgt:

$$U = \frac{I \rho L}{A_{quer}} \quad [8]$$

Zusammen mit den Formeln [2] und [4] lässt sich nun der induzierte Strom I_{Ind} berechnen. Hierbei wird A_B als zeitlich konstant angenommen:

$$\begin{aligned} I_{Ind} &= \frac{U_{Ind} A_{quer}}{\rho L} \\ &= - \frac{N A_{quer} d\Phi_B}{\rho L dt} \\ &= - \frac{N A_{quer} A_B dB}{\rho L dt} \end{aligned} \quad [9]$$

Für das näherungsweise kreisförmig stimulierte Areal des Kortex mit Radius r kann die Gleichung folgendermaßen modifiziert werden:

$$I_{ind} = -\frac{N(\pi r^2)A_{quer}dB}{\rho(2\pi r)dt} = -\frac{N A_{quer} r dB}{2\rho dt} \quad [10]$$

In Worten ausgedrückt besagt Formel [10]: Die Stärke des induzierten Stroms ist proportional zur Anzahl der Spulenwindungen, zum Querschnitt des Leiters, hier die Nervenzellen, zum Radius des Kortex sowie umgekehrt proportional zum spezifischen Widerstand und zur Änderung des Magnetfeldes über die Zeitspanne Δt .

Aufgrund der Beziehung

$$\sigma = \frac{1}{\rho} \quad [11]$$

$$[\sigma] = 1 \text{ A/V} = 1 \text{ Siemens} = 1 \text{ S}$$

besteht zudem eine direkte Abhängigkeit der Wirkung der induzierten Stromstärke zur spezifischen Leitfähigkeit σ des Gewebes. Dies ist ein großer Vorteil der Methode der magnetischen Stimulation gegenüber der elektrischen Stimulation, da dadurch die Reizung von Nerven schmerzfrei stattfinden kann (11, 37, 177). Das Gehirn misst eine Leitfähigkeit von 0,45 S/m, wogegen der Schädelknochen 0,0056 S/m misst (177). Das Magnetfeld durchdringt Skalp, Schädelknochen und Liquor nahezu verlustfrei und wirkt nicht auf die den Schmerz leitenden Fasern in den Schichten der Schädelkalotte. Erst beim Auftreffen des Stromes auf tiefere Hirnstrukturen wird ein Stromfluss induziert (146, 151), der im Hirngewebe lediglich das 10^{-5} fache des Spulenstroms beträgt (159). Auf das Gewebe wirkt bei maximaler Reizstärke eine übertragene Energie von ungefähr 53 $\mu\text{J/s}$ ein, was dem 10^{-5} fachen zerebralen Grundmetabolismus eines Erwachsenen entspricht (122).

Die TMS stellt somit eine schmerzfreie und risikoarme Untersuchungsmethode dar. Aufgrund dessen ist sie erfahrungsgemäß auch bei Kindern ohne große Gefahr einsetzbar und wird von ihnen mit hoher Toleranzrate geduldet (66, 73)

Für die TMS wird, durch den hohen Stromfluss, innerhalb von etwa 100 μ s ein Impuls in Höhe von 0,5 bis 2 Tesla Feldstärke aufgebaut. Die Dauer des Stimulus liegt im Bereich von Millisekunden (92, 177). Da sich der magnetische Fluss innerhalb kürzester Zeit, der sogenannten Anstiegszeit dB/dt , ändert, entsteht im Gewebe ein starker Induktionsstrom. Diese kurze Anstiegszeit erhöht bei gleicher Speicherenergie die Effektivität der Stimulation (10, 27, 45, 92). Um den Kortex magnetisch zu stimulieren, werden kurze Stromimpulse von mehreren tausend Ampere generiert (36, 92, 177), wobei nur etwa 20 mA/cm² effektiv im Hirngewebe wirken (92).

Die Funktion und Effektivität der Spulen wird jedoch nicht nur durch deren Windungszahl, sondern auch durch deren Geometrie beeinflusst, da der Aufbau der Spule die Dichte des magnetischen Flusses bestimmt (27, 133). Die Anwendung von Spulen zur Erzeugung eines effektiven Magnetfeldes ist weiterhin auf folgende Prinzipien zurückzuführen(50, 76, 182):

Dem Superpositionsprinzip zufolge wird eine Überlagerung von magnetischen Feldern rechnerisch als vektorielle Addition gewertet. Stellt der vom Strom durchflossene Leiter einen Kreisring dar, ist in dessen Inneren der Verlauf der Richtungen der einzelnen Feldlinien relativ gleichmäßig. Unter dieser Voraussetzung können sich deshalb viele Feldanteile im Inneren der Schleife aufsummieren.

Durch mehrere dicht übereinander gelagerte von Strom durchflossene Kreisringe kann bei gleicher Stromstärke ein weitaus stärkeres magnetisches Feld produziert werden.

Eine Doppelspule besteht aus zwei identischen Drahtspulen, die nebeneinander in einer Ebene liegen. Ihre Ströme laufen gemäß dem Gesetz nach Lenz in entgegengesetzter Richtung (27). Aufgrund dieser Konstruktion kann unter Anwendung einer Doppelspule im Vergleich zu einer einzelnen Rundspule ein Gebiet konzentrierter sowie fokussierter stimuliert werden (92, 159, 177).

Dies ergibt sich aus dem unterschiedlichen räumlichen Profil des in der Umgebung der Spulen erzeugten magnetischen Feldes und der induzierten elektrischen Feldstärke.

Wie in Abbildung 2 zu sehen, liegen bei der einfachen Rundspule die Maxima der magnetischen Flussdichte unter den Windungsabschnitten, nicht unter dem Zentrum der Spule (39, 159).

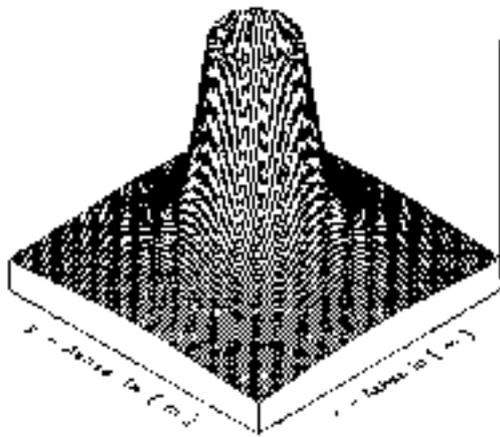


Abbildung 2: Profil der magnetischen Flussstärke, erzeugt durch eine Rundspule (logarithmisch skaliert) (177)

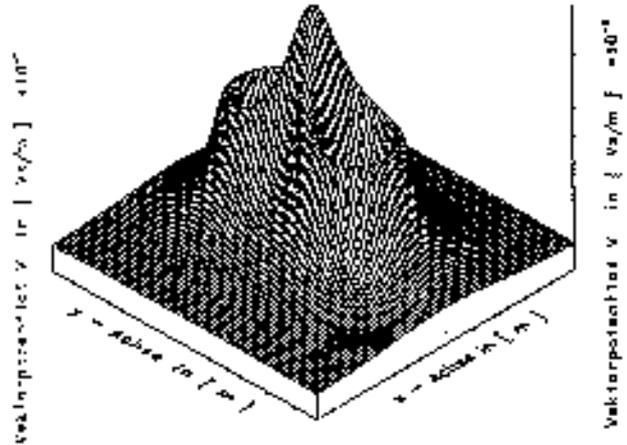


Abbildung 3: Profil der magnetischen Flussstärke, erzeugt durch eine Doppelspule (logarithmisch skaliert) (177)

Eine Doppelspule induziert ihre maximale Spannung unter dem Punkt, an dem sich die beiden Spulenwindungen treffen (39, 92). Das Gewebe, das sich unter diesem Areal befindet, wird am stärksten stimuliert. Unter den jeweiligen Mittelpunkten der beiden Kreisringe nimmt die Dichte der magnetischen Feldlinien stark ab und steigt unter den peripheren Windungsabschnitten rechts und links der Spule auf etwa die Hälfte der Höhe der Spitzendichte wieder an (39, 112, 159). Die Stärke des elektrischen Feldes im Gewebe nimmt mit dem Abstand zur Spulenoberfläche ab (39, 92, 159). Abbildung 3 soll dies verdeutlichen.

Die schwächeren Ströme in der Peripherie lösen nun mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine überschwellige Depolarisation der Nervenzellmembran aus. Bei Applikation höherer Reizstärken können auch die relativ zum Spitzenfluss geringeren elektrischen Felder Nervengewebe überschwellig aktivieren (27). So muss stets ein Kompromiss zwischen Höhe der Reizstärke und Fokalität gefunden werden (3).

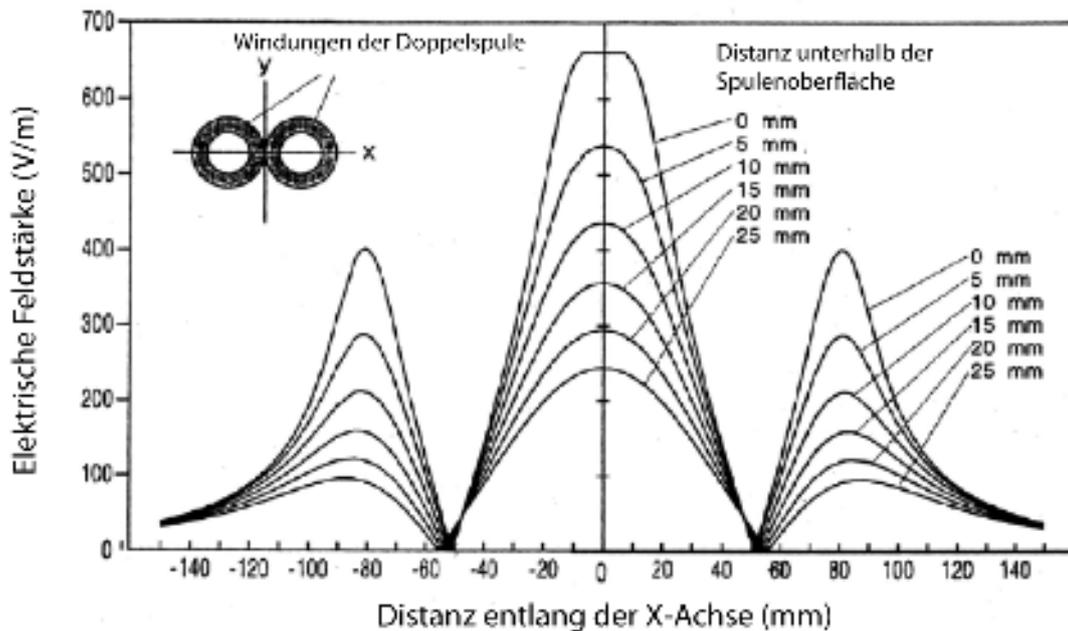


Abbildung 4 nach (92). Das induzierte elektrische Feld unter der Oberfläche einer Doppelspule, („Coil D“): Mit Abstand zur Spule, hier in Millimeter (mm) angegeben, sinkt die Stärke des elektrischen Feldes.

Die Selektivität der Stimulation ist eng an den Verlauf des elektrischen Feldgradienten im Raum geknüpft. Die Erregung von Nervengewebe erfolgt am effektivsten, wenn der elektrischer Gradient und die Nervenfasern in gleicher Richtung verlaufen. Da die Rundspule ein kreisförmiges elektrisches Feld induziert, ist ihre Selektivität bezüglich in einer bestimmten Richtung liegenden Neuronengruppen kleiner als diejenige einer Doppelspule (177).

Für die Selektivität und Effizienz der Stimulation spielt zudem die angewandte Pulsform eine Rolle (27, 177). Wird der Strom des Kondensators in lediglich eine Richtung entladen, entsteht ein sogenannter monophasischer Entladungsstrom. Das elektrische Feld besitzt während der gesamten Pulsdauer dieselbe Richtung (34, 92, 177).

Bei Anwendung biphasischer und polyphasischer Reizformen wechseln sich positive und negative elektrische Feldrichtung ab. Das induzierte elektrische Feld besitzt dadurch keine einheitliche Vorzugsrichtung. Die Selektivität der Stimulation von in einer bestimmten Richtung verlaufenden Nervenfasern ist dabei im Vergleich zur Selektivität bei Anwendung monophasischer Pulsformen geringer (27, 177).

Da die effektive Stimulationsstärke letztendlich von vielen technischen Variablen abhängig ist, wird sie als relativer Wert in Prozent der maximal produzierbaren Stimulusintensität des betreffenden Gerätes angegeben (153).

Ist der Stromfluss von entsprechender Dauer und Stärke, kommt es zu einer Ionenverschiebung an der Nervenzellmembran (21).

Appliziert man einen unterschwelligen Reiz, entsteht eine schwache lokale Ladungsverschiebung an der Zellmembran im Sinne einer geringen Depolarisation.

Wirkt ein stärkerer Stromfluss auf die Nervenzelle ein, erfolgt nach Erreichen des Schwellenpotentials eine lokale Antwort. Entlang der Membran wird ein Aktionspotential ausgelöst, das vom Reizort aus fortgeleitet wird (74, 159).

1.2.2 Anatomische Grundlagen

An aktiver Willkürmotorik sind zahlreiche neuronale Einzelstrukturen beteiligt, die erst in ihrer sensorischen und motorischen Gesamtheit eine Bewegung initiierbar und ausführbar machen. Unsere Untersuchung konzentriert sich auf den Mechanismus der Motorik. Hier setzt die magnetische Stimulation an, denn ihre Zielzellen stellen auch im natürlichen Ablauf das erste Glied der kortikalen Steuerung einer aktiven Bewegung dar.

Effektorzellen der kortikalen Magnetstimulation sind vorwiegend die Betz-Riesenpyramidenzellen. Ihre Somata liegen in der Schicht V des primären motorischen Kortex. Dieser wird nach Brodmann auch als Area 4 bezeichnet und bildet gemeinsam mit der hinteren Area 6 nach Brodmann den Gyrus praecentralis (36, 164).

Die stark myelinisierten und großkalibrigen Axone der Pyramidenzellen werden gebündelt und projizieren als schnell leitender Anteil des Tractus corticospinalis (früher Fasciculus pyramidalis genannt), überwiegend gekreuzt, monosynaptisch zu den Alpha-Motoneuronen im lateralen Vorderhorn des Rückenmarks (36, 111, 115). Die maximale Leitungsgeschwindigkeit der direkten kortikospinalen Fasern beträgt 50-74 m/s (20, 98). Am entsprechenden Muskel lässt sich elektromyographisch ein Summenaktionspotential ableiten. Die Dauer vom Zeitpunkt der Applikation des Stimulus bis zum Auftreten eines motorisch evozierten Potentials (MEP) stellt die Latenzzeit dar.

Kennzeichnend für die kortikale Steuerung sind hierbei Konvergenz und Divergenz dieser Bahnen: Mehrere Pyramidenzellen innervieren ein einzelnes spinales Motoneuron, und eine einzelne Pyramidenzelle steht synaptisch mit mehreren Alpha-Motoneuronen in Verbindung (36).

Wie in unserer Untersuchung wurde in vielen anderen Studien als Ort der Muskelaktivitätsableitung der Musculus interosseus dorsalis I (FDI) der Hand festgelegt. Dessen Wahl liegt sowohl in der Somatotopik und in der Raumorientierung, als auch in der Art der Verschaltung des niederschweligen primären motorischen Kortex begründet (164, 187). Der FDI ist ein relativ isolierter Muskel, dessen Aktivität sich im Elektromyogramm (EMG) gut separat von den angrenzenden Muskeln ableiten lässt (46).

Abbildung 5 zeigt den sogenannten Homunculus („das Menschlein“). Er verdeutlicht die Lokalisation sowie die relative Proportion und damit die Wertigkeit der Motorikorgane des Menschen. Hand- und Mundmuskulatur sind mit mehr als der Hälfte der Fläche des primären motorischen Kortex überproportional repräsentiert, da es für ihre Funktion einer bedeutend feineren sensorischen und motorischen Abstimmung bedarf als beispielsweise für die Steuerung der Muskeln der unteren Extremität, des proximalen Arms oder des Rumpfes (111).

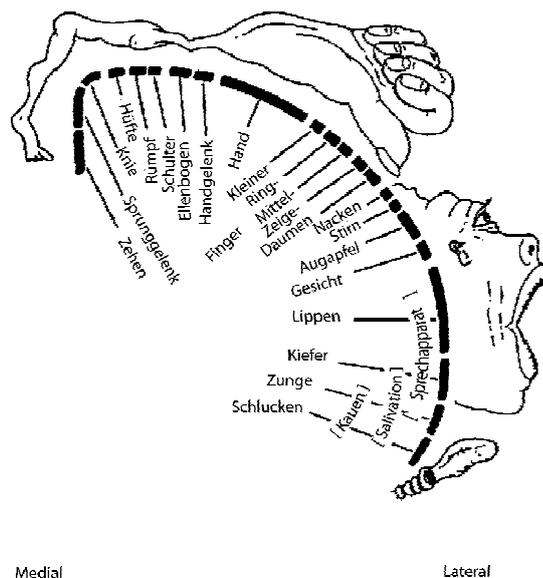


Abbildung 5 geändert nach (111): Repräsentation des Körpers im primären motorischen Kortex (nach Penfield und Boldrey 1937)

Aufgrund der großen Anzahl kortikomotoneuraler Verbindungen zu den distalen Muskeln, auf der die Möglichkeit zur feinmotorischen Steuerung basiert, kann mit gleicher Stimulationsstärke eine größere Fraktion von Alpha-Motoneuronen rekrutiert werden (38, 153).

In Abbildung 6 erkennt man die genauere somatotope Gliederung der lateralen Hemisphäre. Es wird die Lagebeziehung der in Area 4 abgebildeten Muskeln deutlich.

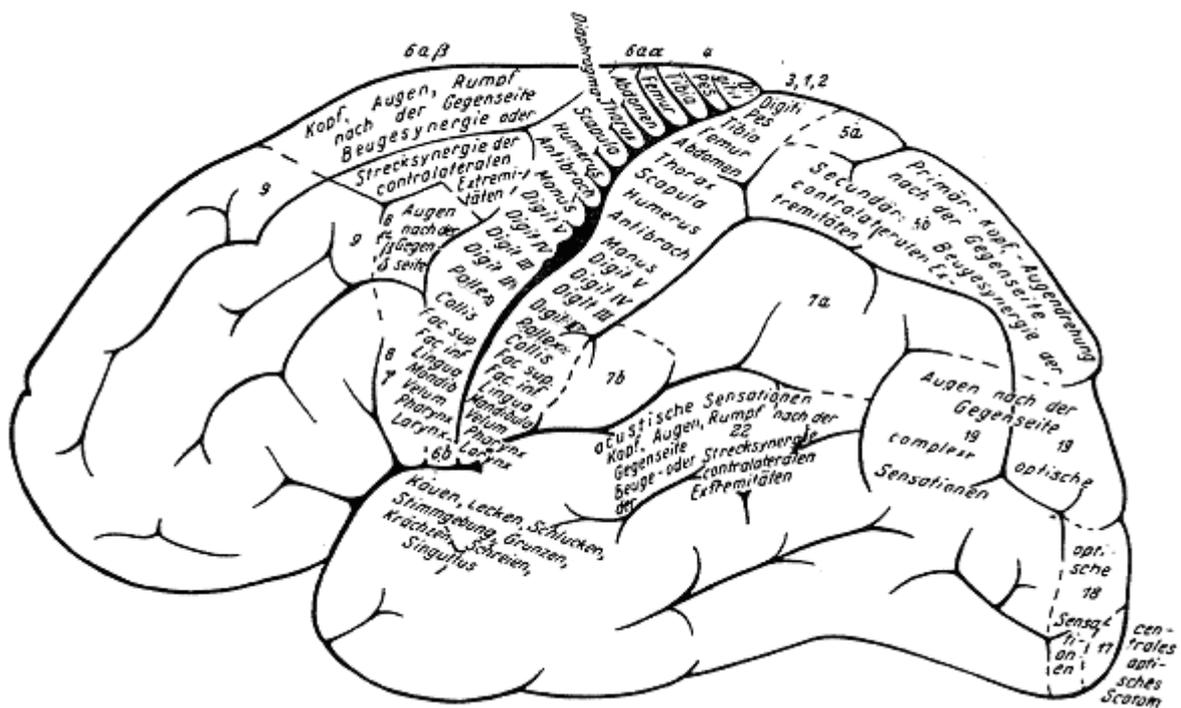


Abbildung 6: Somatotope Gliederung der lateralen Hemisphäre (164)

Einen weiteren Grund für die Wahl der elektromyographischen Betrachtung transkraniell evozierter Phänomene an einem distalen Extremitätenmuskel macht Abbildung 7 verständlich.

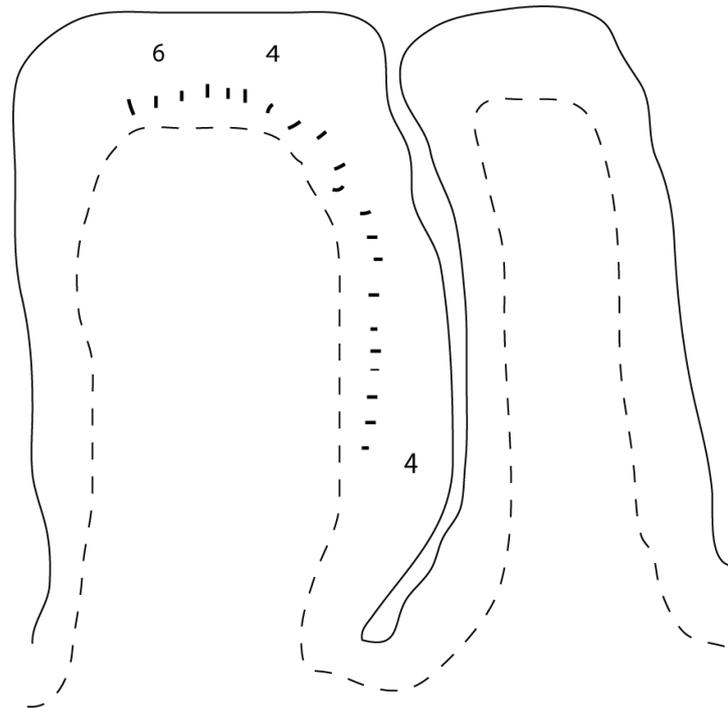


Abbildung 7: Querschnitt des Gyrus praecentralis (links) und des Gyrus postcentralis (rechts) im oberen Drittel des Sulcus centralis. Die Area 4 enthält Zellkörper der Betz- Riesenzellen in der Vorderwand des Sulcus centralis (164).

Wäre der Kortex nicht gewunden, stünden alle Zellkörper und Axone der Betz-Pyramidenzellen vertikal zur Schädeloberfläche (157). Aufgrund der Gyrus- und Sulkusbildung kommen unter anderem Teile der Area 4, die die distale Extremitätenmuskulatur repräsentieren, in der Vorderwand des Gyrus praecentralis intrasulkär horizontal zu liegen. Mit der TMS erzeugt man vor allem horizontal zur Schädeloberfläche verlaufende induzierte Stromflüsse (156), die größtenteils gleichsinnig orientierte Interneurone oder Neurone erregen (4, 112, 121, 157, 164). Folglich werden bevorzugt die bezüglich ihrer Längsachse parallel zur Schädeloberfläche ausgerichteten kortikalen Nervenzellen erregt. Der von uns ausgewählte Kennmuskel der Hand wird vorwiegend von solch orientierten Pyramidenzellen repräsentiert (157).

Hinzu kommt die relativ oberflächliche Lage der für die Handmuskeln verantwortlichen Neuronengruppen im Interhemisphärenspalt, die eine niedrige Reizschwelle begünstigt. Im Gegensatz dazu sind die das Bein versorgenden Neuronenpopulationen tiefer im

Interhemisphärenspalt lokalisiert und werden damit erst bei höherer kranialer Reizstärke depolarisiert (121).

Diese Anordnungen im Gyrus praecentralis machen die die Hand versorgenden kortikalen Neuronengruppen nicht-invasiv und schonend mit relativ geringer Feldstärke für das Magnetfeld erreichbar und sind für TMS-Untersuchungen gut anwendbar (36, 38).

Die den Menschen auszeichnende Fähigkeit zu fein abgestimmten und koordinierten motorischen Fertigkeiten der Hand basiert nicht nur auf der Quantität, sondern auch auf der Beschaffenheit und dem Reifungsprozess kortikomotoneuraler Projektionen (56). Vorzugsweise die die distale Gliedmaßenmuskulatur steuernden Pyramidenzellen der Area 4 stehen direkt monosynaptisch mit den spinalen Motoneuronen in Kontakt. Rumpfmuskeln und Muskeln der proximalen Extremitäten sind dagegen oft nur indirekt mit den Vorderhornzellen, also oligo- oder polysynaptisch, verknüpft. (36, 105).

Einheitliche Untersuchungsbedingungen bei den Muskeln der distalen Gliedmaßen sind nicht nur wegen der Monosynaptik, sondern auch deshalb gegeben, weil deren übergeordnete Pyramidenzellen des Tractus corticospinalis in der Decussatio pyramidalis stets kreuzen. Die Axone der Neuronen, die die proximale Muskulatur versorgen, sind lediglich überwiegend gekreuzt (22, 60). Einflüsse von ipsilateralen nicht kreuzenden Bahnen des Kortikospinaltraktes können bei Ableitung der Aktivität distaler Extremitätenmuskulatur demnach vernachlässigt beziehungsweise gut von monosynaptisch vermittelten Phänomenen unterschieden werden (22).

Während die topographischen Verhältnisse kortikaler Einheiten zueinander gleichartig gestaltet sind, muss bezüglich der absoluten Lokalisation kraniozerebraler Strukturen von interindividuell inkonstanten Verhältnissen ausgegangen werden (109, 124, 165). Zwischen den optimalen Spulenpositionen existiert eine interindividuelle Variationsbreite von bis zu 2 cm (124). Dies hat Auswirkungen auf die Untersuchungsmethode der TMS: Für jede zu untersuchende Person muss, besonders bei Anwendung der fokalen Magnetspule, der optimale Reizort ausfindig gemacht werden (124), um den Erregungsmechanismus vergleichbar zu machen. Optimal ist in unserem Fall bei Stimulation des linken Motorkortex die räumliche Koinzidenz der stärksten Änderung der Stromdichte, die durch das Magnetfeld erzeugt wird, und der den rechten FDI versorgenden kortikalen Neuronengruppen (177).

Außer von der anatomisch begründeten Variabilität muss stets von einer funktionellen Fluktuation der Exzitabilität kortikaler und spinaler Komponenten ausgegangen werden (2, 81), die schwer erfassbar ist. Aufgrund dieser spontanen physiologischen Oszillationen können die provozierten Muskelantworten trotz gleicher Versuchsbedingungen variieren (49, 153, 155).

1.2.3 Physiologische Grundlagen

Typisch für die Area 4 ist die leichte galvanische Erregbarkeit ihrer Nervenzellen. Die mittlere Schwelle zur Auslösung einer peripheren Muskelantwort beträgt 1,5 mA (164).

Die Tatsache, dass magnetische kortikale Stimulation höhere Reizstärken als die elektrische kortikale Stimulation benötigt, um eine genauso kurze Latenzzeit des Muskelpotentials zu erreichen (6), kann folgendermaßen erklärt werden.

Wie von Patton und Amassian (139) erstmals beschrieben, können physiologisch zwei Formen des Erregungsmechanismus der Nervenzellen unterschieden werden:

Zum einen die so genannte direkte (D-) Welle, die bei elektrischer Stimulation bereits durch Anwendung niedriger Reizstärken entsteht (52). Sie stellt die Fortleitung einer vom applizierten Stromfluss ausgehenden direkt erzeugten Erregung am Axonhügel oder am ersten oder zweiten Ranvier'schen Schnürring des kortikalen Axons dar (4, 8, 98, 113, 157).

Zum anderen die so genannte indirekte (I-) Welle, die folgendermaßen entsteht: Mit der TMS induzierte elektrische Felder aktivieren bei schwelennahen Reizstärken nur oberflächliche, also extrasulkär gelegene horizontal ausgerichtete neuronale Strukturen. Dies sind vorwiegend Interneurone, da die extrasulkären Pyramidenzellen senkrecht zur Schädelkalotte stehen. Weil die Interneurone über Synapsen mit den waagrecht ausgerichteten Pyramidenzellen verknüpft sind, können diese durch das induzierte elektrische Feld transsynaptisch, also mit Verzögerung, aktiviert werden. Auf diese Weise resultieren aus kortiko-kortikalen Interaktionen I-Wellen (18, 52, 139).

Unter Anwendung höherer Stimulationsintensitäten erreichen die induzierten Ströme die tieferen parallel zur Oberfläche gelegenen Zellen des kortikospinalen Traktes nicht nur

transsynaptisch, sondern auch auf direktem Wege und lösen zusätzlich eine D-Welle aus (3, 18, 36, 53, 98, 121, 157).

Anhand dieser zwei möglichen Erregungsmechanismen bei transkranieller Stimulation lässt sich die um circa 1-2 ms längere Latenzzeit bei der Magnetstimulation im Vergleich zur Elektrostimulation erklären (17, 18). Sie ist auf die zusätzliche synaptische Verzögerung bei der TMS zurückzuführen. (7, 18, 48).

Der Strompuls löst eine Salve deszendierender Aktionspotentiale aus, wobei unter oben erläuterten Umständen die erste der Impulswellen die D-Welle darstellt und die im Abstand von 1,5-2 ms nachfolgenden Potentiale I-Wellen sind, die sich wiederum durch indirekte Depolarisation der Axone über Interneurone gebildet haben (7, 36, 139). I-Wellen ohne vorausgehende D-Welle, also rein transsynaptisch produzierte Erregungswellen, entstehen vorzugsweise, wenn der intrazerebral induzierte Strom von posterior nach anterior verläuft (174). Es ist durch sagittal-laterale Veränderung des Winkels der Spulenfläche bezüglich der Schädeloberfläche über dem kortikal repräsentiertem Handareal möglich, die nun parallel zur Ebene des elektrischen Feldes laufenden kortikospinalen Neuronen auch direkt zu erregen (3, 5, 7, 112, 174).

Bei postero-anteriorer Stimulation werden Muskelantworten wegen der höheren synaptischen Beteiligung stärker von Veränderungen der Exzitabilität des motorischen Kortex, wie beispielsweise kortiko-kortikale oder transkallosale Inhibition, beeinflusst als bei latero-medialer Stimulation (174). Dies ist besonders bei vergleichender Untersuchung von Erregbarkeit des exzitatorischen und inhibitorischen Systems zu beachten.

Prinzipiell werden durch die TMS kortikospinale Neurone vorwiegend über Interneurone aktiviert (48). Daher können mit ihr Veränderungen kortikaler synaptischer Exzitabilität erfasst werden (42, 101, 174).

Die Potentialänderungen werden entlang der Axonmembran saltatorisch bis zu den spinalen Motoneuronen fortgeleitet. Erst durch Summation mehrerer konsekutiver Wellen können Vorderhornzellen überschwellig erregt werden und so muskuläre Antwortpotentiale hervorgerufen werden (36, 85).

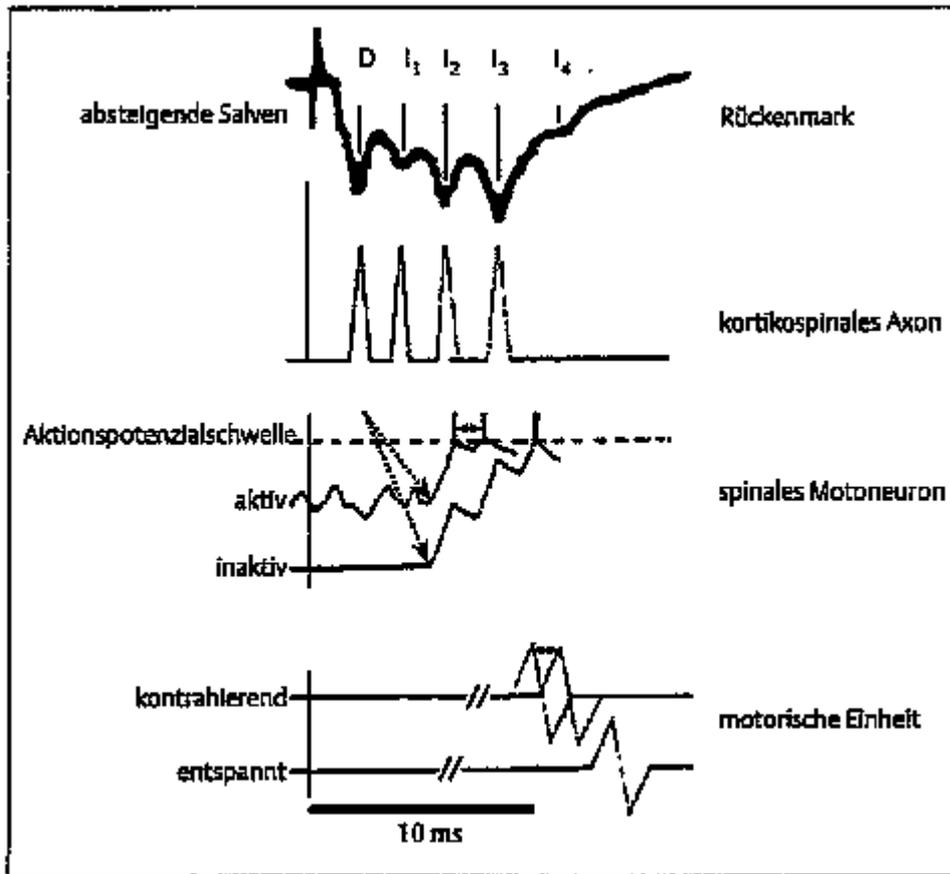


Abbildung 8: Schematische Darstellung der elektrophysiologischen Auswirkung eines Stimulus auf das kortikospinale Axon, das spinale Motoneuron und schließlich den Muskel (36)

Wird die Reizstärke am Kortex erhöht, nimmt das Magnetfeld und damit der induzierte Stromfluss eine größere Fläche ein (124). Auf diese Weise wird erstens ein höherer Anteil kortikaler Neuronen und Interneuronen aktiviert, so dass der Stimulus weniger fokal wirkt (125), und zweitens entstehen mehrere und stärkere Erregungswellen entlang eines Axons. Dadurch kommt es auf spinaler Ebene zu einer stärkeren räumlichen und zeitlichen synaptischen Summation einlaufender Salven (47, 85).

Eine überschwellige Erregung an einem spinalen Motoneuron wird nun mit größerer Wahrscheinlichkeit ausgelöst, weil - räumlich betrachtet - mehrere kortikale Pyramidenzellen über Kollateralen auf mehrere einzelne Alpha-Motoneurone konvergieren und sich exzitatorische postsynaptische Potentiale mehrerer kortikaler Neurone zu einer überschweligen Erregung aufsummieren können. Damit wird eine größere Anzahl an Motoneuronen stärker und früher aktiviert (85, 93, 157).

Außerdem bilden sich aufgrund der Reizstärkenerhöhung dichter aufeinander folgende D- bzw. I-Wellen, wodurch - zeitlich gesehen - eine Addition der Potentiale am Alpha-Motoneuron erfolgt (85).

Als Konsequenz der spatialen und temporalen Summation wird eine größere Anzahl motorischer Einheiten rekrutiert. Folglich vergrößern sich Amplitude und Fläche des resultierenden Muskelsummenaktionspotentials (18, 121). Die Fokalität der Stimulation wird reduziert (125).

Die Verkürzung der Latenzzeit durch Anwendung höherer Stimulationsintensitäten hat zwei Gründe: Zum einen vermögen stärkere Magnetfelder zusätzlich größere, stärker myelinisierte und damit noch schneller leitende Neuronen des Tractus corticospinalis, die ein höheres Erregungsniveau besitzen, zu depolarisieren. (82, 83). So können steuernde Signale der präsynaptischen Kortezellen mit höherer Geschwindigkeit an den Zielmuskel weitergegeben werden (85). Zum anderen verlagert sich möglicherweise der Wirkungsort des Magnetfeldes auf die Axone des Pyramidaltraktes in der Tiefe der weißen Substanz (20, 54), wodurch die Aktionspotentiale bei gleicher Geschwindigkeit eine kürzere Strecke bis zu den Vorderhornzellen zurücklegen müssen.

Auf den gleichen Prinzipien der synaptischen Bahnung beruht die bessere Erregbarkeit des kortikospinalen Systems unter tonischer Anspannung des Zielmuskels.

Die Vorinnervation bewirkt einerseits eine depolarisierende Veränderung des Membranpotentials der Alpha-Motoneuronen im Vergleich zum Ruhemembranpotential. Folglich werden weniger von Schicht V einlaufende I-Wellen zur überschwelligen Erregung der spinalen Nervenzellen benötigt. Es kann nun bereits ein unter Relaxationsbedingungen unterschwelliges exzitatorisch postsynaptisches Potential ausreichen, die Schwelle eines spinalen Motoneurons zu erreichen (52, 53, 85, 119, 157).

Andererseits wird durch Kontraktion des Zielmuskels auch das Erregungsniveau der kortikalen Neuronen sowie Interneuronen durch Vordepolarisation fazilitatorisch verändert (8, 119), so dass sich Größe und Anzahl der I-Wellen erhöhen und sich infolge der erhöhten Synchronisation relativ starke absteigende Erregungssalven bilden (52, 84, 85, 119, 155, 167, 186). Es können zusätzlich höherschwellige motorische Einheiten rekrutiert werden (47, 84).

Die Muskelkontraktion bewirkt außerdem eine refferente Fazilitation der spinalen Motoneuronen über Rezeptoren des Muskels selber (153).

Unter diesen Voraussetzungen entsteht bei identischer Reizintensität an einem aktiv angespannten Muskel ein Muskelpotential mit größerer Amplitude und 2-4 ms kürzerer Latenzzeit als an einem relaxierten Muskel (36, 47, 84, 167). Die Amplitudenerhöhung resultiert in stärkerem Maße aus Exzitabilitätsveränderungen auf spinaler Ebene als auf kortikaler Ebene. Es besteht eine Abhängigkeit zwischen dem Grad der Muskelkontraktion und dem Grad des Amplitudenanstiegs des MEP (52).

Die Latenzzeitverlängerung unter Muskelrelaxation ist darauf zurückzuführen, dass infolge des geringeren Erregungsniveaus der beteiligten Nervenzellen in Ruhe mehr Zeit zur temporalen Summation der multiplen absteigenden Potentiale benötigt wird (85, 167).

Außerdem äußert sich die Vorinnervation in einer Abnahme der zu einem ableitbaren Muskelsummenpotential nötigen Schwellenreizstärke gegenüber derjenigen bei Muskelrelaxation (52). Die Schwelle sinkt dabei jedoch lediglich für die transsynaptische, nicht für die direkte Aktivierung der Pyramidenzellaxone (119). Dies lässt den Schluss zu, dass veränderte synaptische Voraussetzungen für die Schwellenreduktion verantwortlich sind.

Zusammenfassend lässt sich die Aktivierung eines Neurons bei festgelegter Reizintensität als Funktion (a) seiner Position und Ausrichtung bezüglich des Magnetfeldes, (b) seiner Größe, (c) der Membranerregbarkeit, die aus der typologischen Zusammensetzung der Ionenkanäle resultiert, und (d) der Komplexität und Effizienz seiner synaptischen Konnektivität beschreiben (8).

1.3 Exzitatorische Parameter des kortikospinalen Systems

Erregbarkeit, Leitungseigenschaften sowie Interaktion motorischer zentraler und peripherer Efferenzen können mit Hilfe von elektromyographischer Ableitung transkraniell evozierter Muskelantworten erfasst werden (77, 79).

1.3.1 Motorische Latenzzeiten

Eine Möglichkeit der fraktionierten Beurteilung des motorischen Systems bietet die Messung verschiedener Latenzzeiten (100).

Die gesamt-motorische Latenz (GML) stellt die kortikomuskuläre Verzögerung dar, beschreibt also das Zeitintervall von der Applikation des Stimulus am Kortex bis zum Auftreten des evozierten Potentials am Muskel. Sie bildet die elektrophysiologische Ansprechbarkeit kortikaler Neuronen und Interneuronen, die transsynaptische und axonale Weiterleitung der Aktionspotentiale zu den spinalen Motoneuronen, die periphere Erregungsfortleitung bis zum Muskel und dessen Aktivierung ab (34, 78, 100, 123).

Setzt man den Stimulus über Nervenwurzeln in Höhe des Foramen intervertebrale, ergibt sich mit Ableitung des MEP die peripher-motorische Latenz (PML) (36, 77, 78).

Durch Subtraktion der PML von der GML erhält man die zentral-motorische Latenz (ZML). Aus den Ergebnissen, besonders im direkten Seitenvergleich, kann auf die Leitungsfunktion, Erregbarkeit und funktionelle Einbindung motorischer Komponenten in das kortikospinale System geschlossen werden (123).

Die ZML unter Bedingungen der Vorinnervation zeigt eine andere Reifungsdynamik als die ZML bei Relaxation des Kennmuskels.

Während die Reifungskurven der ZML eines Kindes unter Fazilitation schon im fünften Lebensjahr den Erwachsenenwerten angegliche Werte zeigen, entspricht die ZML unter Muskelentspannung erst im 13. Lebensjahr derjenigen der Erwachsenen (28, 77, 135).

Der Unterschied zwischen der ZML in Ruhe und der ZML unter Fazilitationsbedingungen, der sogenannte Latenzsprung, ist bei Vorschulkindern etwa 5-mal größer als bei Erwachsenen. Bis zum mittleren Adoleszentenalter, etwa im 13. bis 15. Lebensjahr, erreicht die Größe des Latenzsprunges Erwachseneniveau (28, 77, 78).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Kinder bereits im Vorschulalter reife kortikospinale Projektionen zu den spinalen Motoneuronen und periphere Nerven besitzen, die die Möglichkeit bieten, erhaltene Signale schnell weiterzuleiten, zumal die Myelinisierung des

Kortikospinaltraktes eines Kindes mit 3 Jahren abgeschlossen ist (179) und die PML mit 5 Jahren ihr Maximum erreicht (57).

Nach Hess (84) und Thompson (167) ist hauptsächlich die zeitliche Summation absteigender Erregungen für den Latenzsprung verantwortlich. Fuhr et al. (62) sowie Wassermann et al. (173) beschrieben, dass Unterschiede in den Werten der Latenzzeiten durch veränderte Summationsvorgänge zustande kommen können.

Beide Thesen lassen vermuten, dass es die Funktion der Synapsen ist, die bei Kindern einem längeren Reifungsprozess unterliegt (78, 102), so dass die Transmission der Erregung im Vergleich zum vollständig ausgereiften motorischen System noch nicht so effektiv erfolgen kann (28). Der zeitliche Verlauf der Verdichtung interneuronaler Verbindungen weist regionale Unterschiede innerhalb des Kortex auf (71, 90). Zudem sind verschiedene Mechanismen der Synaptogenese zu unterscheiden. Während sich die einen Synapsen genetisch determiniert, intrinsisch ohne äußeren Einfluss bilden, entstehen andere neuronale Interaktionsstellen aktivitätsabhängig (30, 31).

1.3.2 Amplitude des motorisch evozierten Potentials

Ein weiterer Parameter zur Einschätzung der motorischen Entwicklung stellt die Amplitude des transkranial evozierten Potentials dar. Sie reflektiert die Effektivität temporospatialer Summationsvorgänge, Synchronizität und Quantität der einlaufenden Impulse sowie die Erregbarkeit kortikaler und spinaler Neuronen (1, 100, 101, 117).

Mit Erhöhung der Stimulusintensität und mit der kindlichen Entwicklung bis zum frühen Erwachsenenalter steigt die MEP –Amplitude an (135).

1.3.3 Motorische Schwelle

Zur Beurteilung der Exzitabilität des kortikospinalen Systems kann die motorische Schwelle herangezogen werden. Sie stellt die Höhe der Stimulationsintensität dar, die mindestens nötig ist, um im kontralateralen Muskel ein MEP auszulösen. Die motorische Schwelle spiegelt neben kortikalen Einflüssen und synaptischen Bahnungsvorgängen auf spinaler Ebene (119)

vor allem die Membranerregbarkeit von Neuronen und Interneuronen wider (59, 183, 184). Die Tatsache, dass im Kindesalter bis in die mittlere Adoleszenz eine höhere Reizstärke nötig ist, um ein MEP zu erhalten, als bei Erwachsenen (59, 67, 77, 78, 102, 116, 135), lässt den Schluss zu, dass sich eben genannte Mechanismen bei Kindern noch in der Entwicklung befinden (59, 102). Kortikale Interneuronen, Pyramidenzellen und Alpha-Motoneuronen besitzen ein noch geringes Erregbarkeitsniveau. Zwischen dem 8. und 11. Lebensjahr erhöht sich das Auftreten von MEP rapide (102). Es existieren verschiedene Angaben über das Alter, mit dem die motorische Schwelle Werte erwachsener Personen erreicht. Während Eyre et al. (57) das 16. Lebensjahr angeben, zeigen die Ergebnisse von Fietzek et al. (59), dass die motorische Schwelle im 12. Lebensjahr den Erwachsenenwerten entspricht. Letztere Angabe wird durch vorangegangene Studien von Koh et al. bestätigt (102).

1.4 Inhibitorische Parameter des kortikospinalen Systems

Wie im ersten Abschnitt dieser Arbeit veranschaulicht, sind nicht nur erregende, sondern auch hemmende Effekte für die Motorik ausschlaggebend. Mit kortikospinalen Nervenzellen artikulieren viele Interneuronen, an deren synaptischer Endung hemmende Transmitterstoffe gespeichert sind. Darunter spielt intrakortikal die Gamma-Amino-Buttersäure (GABA = gamma-amino-butter-acid) eine große Rolle (51, 175, 183-185). Die Interneuronen greifen modulierend in den Prozess der interneuronalen Erregungsfortleitung ein (95, 183), wobei die zur Erregung der Membranen nötige Schwelle unverändert bleibt (183).

Da die TMS exzitatorische und inhibitorische Phänomene im physiologischen Ablauf imitiert, kann uns mit ihrer Hilfe sowohl in kortikospinale Phänomene als auch in den funktionellen Status des Kortex sowie in Veränderungen kortikaler Organisation Einblick verschafft werden (77, 79, 144, 184). Mall et al. (117) konnten nachweisen, dass die intrakortikale Inhibition bei Kindern deutlich geringer ist als bei Erwachsenen. Sie schlossen daraus, dass sich intrakortikaler GABA-erge Interneurone noch in einem Reifungsprozess befinden.

Diese Aussage ist insofern in sich schlüssig, als die übungsabhängige kortikale Plastizität und die Kapazität für das motorische Lernen mit Anstieg der durch GABA vermittelten Inhibition sinken (35, 185). Weil Kinder im Gegensatz zu Erwachsenen noch wenige reife hemmende Interneuronen besitzen, kann sich der Kortex als dynamisches Substrat von Genetik und motorischer Übung plastisch leichter weiterentwickeln. Der funktionelle Reifungsprozess

besteht in einer strukturellen Umwandlung bestimmter Untereinheiten der GABA-Rezeptoren (26, 35). Diese Veränderung korreliert mit dem Unterschied im Grad der synaptischen Konnektivität im Kortex (26).

Gerade da die TMS die Pyramidenzellen, besonders bei postero-anteriorer Stimulation, überwiegend transsynaptisch erregt, spiegelt die Antwort auf den Stimulus, abhängig von der Erregbarkeit des Motorkortex, den Grad exzitatorischer und inhibitorischer transsynaptischer kortikaler Einflüsse wider (157). In Kenntnis dieses Hintergrundes ist mit der TMS eine Möglichkeit gegeben, Entwicklungsprozesse intrinsischer synaptischer Erregungsmechanismen des Kortex zu erfassen (135, 150).

1.4.1 Kontralaterale silent period

Unter willkürlicher Kontraktion des Zielmuskels erscheint kontralateral zum kortikalen Stimulus direkt im Anschluss an das evozierte Muskelpotential elektromyographisch ein Abschnitt der elektrischen Stille, das heißt eine Suppression der Willküraktivität im von der Erregung betroffenen Muskel (36). Dieses Phänomen bezeichnet man als kontralaterale silent period (CSP = contralateral silent period) oder als postexzitatorische Inhibition (PI). Ihre Dauer ist von der aufgewendeten Stimulationsstärke abhängig (128, 153, 169). Mit höherer Intensität steigt die Dauer der PI (128, 169). Die Schwellenintensität entspricht der des MEP (153).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass der frühe Anteil der CSP durch spinale Mechanismen, wie beispielsweise segmentale inhibitorische Interneuronen, der späte Anteil der CSP hingegen durch supraspinale Einflüsse auf die kortikospinalen Bahnen kontrolliert wird (61, 103, 150, 169).

Aufgrund der langen Dauer der CSP kann ausgeschlossen werden, dass der späte Teil der CSP lediglich die Refraktärzeit kortikofugaler Neuronen darstellt. Vielmehr ist er ein Resultat der Aktivierung intrakortikaler inhibitorischer Schaltkreise (61, 150, 169).

Allgemein lässt sich sagen, dass die CSP die Exzitabilität sowie die Integrität kortikaler und spinaler Elemente im motorischen System abbildet (68). Exzitabilität bezeichnet die Möglichkeit des neuronalen Systems, elektrophysiologische Phänomene effektiv zu

verarbeiten. Sie beinhaltet somit nicht nur die Weitergabe von erregenden Signalen, sondern auch die Fähigkeit, erregende Mechanismen gezielt zu unterdrücken.

1.4.2 Ipsilaterale silent period: bisherige Ergebnisse

Die ipsilaterale silent period (iSP) stellt eine zum kortikalen Impuls ipsilaterale Suppression der EMG –Aktivität im kontrahierten Muskel dar.

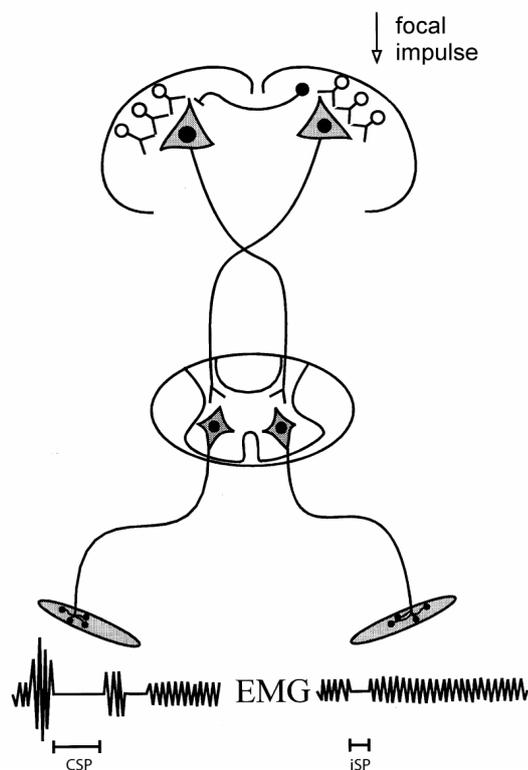


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Nervenbahnen und Transmissionswege, die die Inhibition und die Exzitation vermitteln, von der Stimulation des Motorkortex bis zur Muskelantwort und der elektromyographischen Ableitung: kontralateral zum Stimulus das MEP, gefolgt von der CSP; ipsilateral zum Stimulus die iSP (77)

Die iSP stellt also die Abfolge aus kortikaler Aktivierung des kontralateralen Zielmuskels und die dazu parallele Hemmung des ipsilateralen homologen Muskels dar. Es wird vermutet, dass das klinische Korrelat der iSP die Fähigkeit des motorischen Systems ist, unwillkürliche assoziierte Bewegungen im Sinne von Spiegelbewegungen infolge bilateraler Aktivierung des

Motorkortex zu unterdrücken (79, 118, 136). Spiegelbewegungen sind kontralateral zu einer willentlichen Bewegung im homologen Muskel auftretende unbeabsichtigte motorische Aktionen (40, 107, 118). Sind relevante Spiegelbewegungen zu beobachten, zeugt dies bei Kindern von einem unreifen, beziehungsweise bei Erwachsenen von einem lädierten, zentralen Nervensystem (118). Dabei sind physiologisch auftretende Spiegelbewegungen, die infolge der noch unreifen iSP-vermittelnden Interaktionen entstehen, von kongenitalen Spiegelbewegungen, die auf einem pathologischen Mechanismus beruhen, zu unterscheiden (147).

Einige Studien, die im Folgenden unter den Punkten a bis e beschrieben werden, befassen sich mit der Frage nach dem strukturell-anatomischen Korrelat der iSP. Viele Autoren (siehe folgender Abschnitt) kommen zu dem Schluss, dass die iSP auf Aktivierung von Fasern des Corpus callosum, die beide Motorkortizes miteinander verbinden, zurückzuführen ist. Deshalb wird die iSP auch als transkallosale Inhibition (TI) bezeichnet (79).

Eine Methode zur Untersuchung von interhemisphärischer Interaktion beschreibt das Paradigma der Doppelstimulation nach Ferbert (58): Ein konditionierender Impuls (CS = conditioning stimulus) wird über dem zum Zielmuskel ipsilateralen motorischen Kortex in einem bestimmten Zeitabstand (ISI = Interstimulusintervall) vor einem Teststimulus (TS) appliziert. Der TS wird über dem zum Kennmuskel kontralateralen motorischen Kortex abgegeben. Der frühzeitige CS bewirkt eine Hemmung der Wirkung des TS im kontralateralen Motorkortex. Die Hemmung zeigt sich in einer Suppression der durch den TS evozierten Muskelantwort im EMG.

Bei dieser Form der interhemisphärischen Inhibition (IHI) handelt es sich um ein mit der iSP vergleichbares Phänomen (49, 128, 183). Bereits Ferbert et al. (58) vermuteten, dass die Hemmung des TS auf kortikaler Ebene, wahrscheinlich transkallosal, stattfindet, was für die iSP postuliert wird. Meyer et al. (128) fanden bei Patienten mit fehlendem oder abnormen Corpus callosum keine oder lediglich eine verspätete ipsilaterale Hemmung der Muskelaktivität durch den CS. Daraus schlossen sie, dass die Entstehung der IHI kallosale Fasern involviert.

Auf weitere eingehende Untersuchungen bezüglich Trägerstrukturen und Mechanismen der iSP soll in den folgenden Punkten a bis e eingegangen werden.

a. Kortikaler vs. spinaler / subkortikaler Ursprung der iSP

Wassermann et al. (172) sowie Ferbert et al. (58) konnten während der iSP keine Exzitabilitätsveränderungen der Alpha-Motoneuronen feststellen. Damit haben sie gezeigt, dass sich die iSP nicht auf spinaler Ebene abspielt. Sie vermuten, dass die iSP einen kortikal gesteuerten Mechanismus darstellt.

Mit Hilfe der Einzelpulsstimulation demonstrierten Shimizu et al. (162), dass bei Schlaganfall-Patienten, bei denen der Motorkortex unilateral betroffen war, im Gegensatz zu Patienten mit subkortikalen Läsionen, bei Stimulation der gesunden Hemisphäre keine iSP abzuleiten war..

Kühn et al. (103) wandten in ihrer Untersuchung die Technik der Doppelstimulation an. Die Besonderheit bestand darin, dass der CS magnetisch war und damit die Nervenzellen innerhalb des Kortex erregte, der TS dagegen über auf Höhe der Capsula interna implantierte Elektroden auf subkortikaler Ebene Neuronen aktivierte. Der kortikale CS konnte keine Hemmung des Muskelpotentials bewirken, welches durch den subkortikal applizierten TS hervorgerufen worden war. Damit war ein signifikanter subkortikaler Einfluss auf die iSP ausgeschlossen.

Auch die Beobachtungen, dass bei Kindern im Vorschulalter die CSP von kürzerer Dauer ist als bei den Erwachsenen, also der späte, suprasegmental entstehende Teil der CSP fehlt und der frühe spinal entstehende Teil vorhanden ist, erhärtet die Hinweise, dass das Fehlen der iSP in diesem Alter auf die synaptische Unreife kortikaler Netzwerke zurückzuführen ist (79).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Träger der iSP kortikale Strukturen sind.

b. Ipsilaterale kortikospinale Bahnen vs. kallosale Bahnen

Unter Anwendung der doppelten magnetischen Kortexstimulation verglichen Borojerdj et al. (19) die Ausprägung der ipsilateralen Inhibition in zwei verschiedenen Patientengruppen. Eine Gruppe hatte ausschließlich subkortikale Läsionen unterhalb des Centrum semiovale. Die kallosalen Strukturen waren also intakt, während der ipsilaterale Tractus corticospinalis von der Läsion betroffen war. Die zweite Gruppe wies sowohl subkortikale wie auch kortikale

Läsionen auf. Wurde nun jeweils der CS auf der betroffenen Seite und der TS auf der gesunden Seite des Kortex appliziert, zeigten die Patienten mit ausschließlich subkortikalen Läsionen eine regelmäßige und der Norm entsprechende ipsilaterale Hemmung. In Patienten, bei denen auch kortikale Strukturen defekt waren, konnte höchstens eine geringe Hemmung hervorgerufen werden.

Diese Untersuchung zeigt, dass es nicht ipsilaterale ungekreuzte deszendierende kortikospinale Bahnen sein können, die iSP vermitteln, sondern dass es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um interhemisphärische Verbindungen beider Motorkortizes in Form von kallosalen Projektionen handelt.

c. Lokalisation der die iSP vermittelnden Fasern

In TMS-Untersuchungen mit mehreren Patienten, die unter verschiedenen lokalisierten umschriebenen Läsionen des Corpus callosum litten, erkannten Meyer et al. (129), dass der Hauptanteil der die TI vermittelnden Bahnen die posteriore Hälfte des Truncus des Corpus callosum zieht.

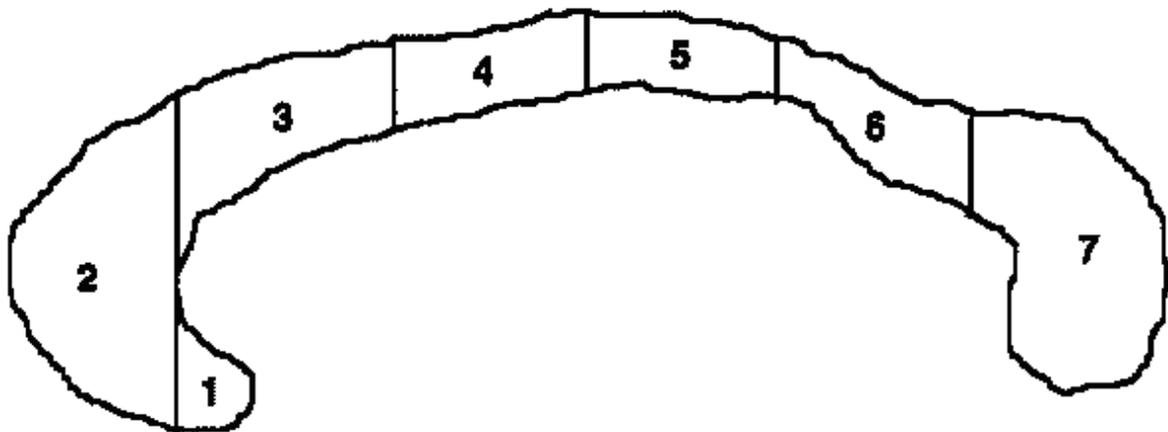


Abbildung 10 geändert nach (72): Das Corpus callosum und seine regionale Unterteilung von anterior nach posterior: 1 = Rostrum, 2 = Genu, 3 = rostrales Corpus, 4 = Truncus anterior, 5 = Truncus posterior, 6 = Isthmus, 7 = Splenium

Während sich Abbildung 10 auf die konventionelle anatomische Einteilung des Balkens bezieht, ist in der folgenden Abbildung eine Einteilung des Balkens dargestellt, die den Balken nach dem kortikalen Ursprung der Fasern aufteilt (86).

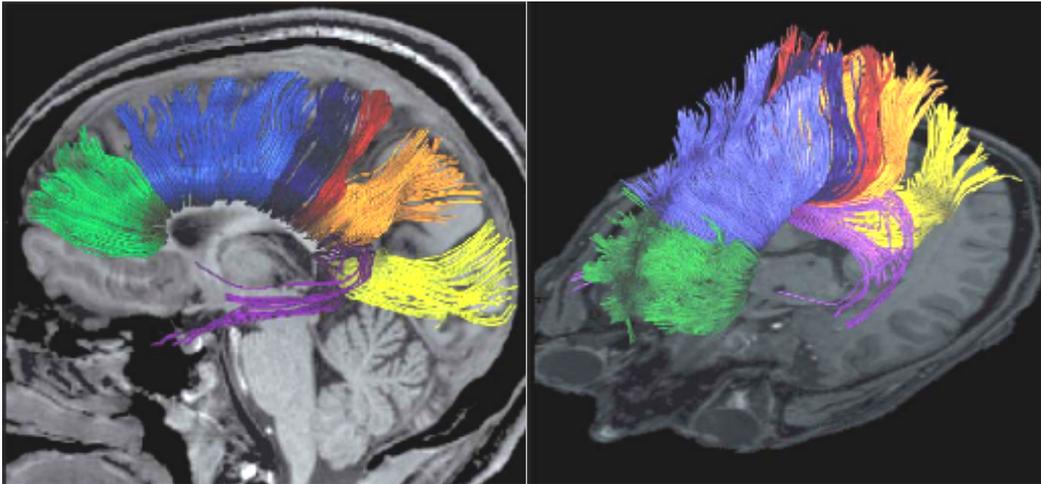


Abbildung 11: Sagittal- und Schrägschnitt. Topographie der transkallosalen Faserbündel mit farblicher Markierung je nach Projektionsort. präfrontaler Lappen: grün; prämotorischer und supplementär-motorischer Kortex: hellblau; primärer motorischer Kortex: dunkelblau; primärer sensorischer Kortex: rot; Parietallappen: orange; Okzipitallappen: gelb; Temporallappen: violett (86)

In Kombination von Traktographie mit der DTI postulierten Hofer et al. (86), dass die Fasern des primären motorischen Kortex über das Areal III des Balkens verlaufen. (siehe folgende Abbildung)

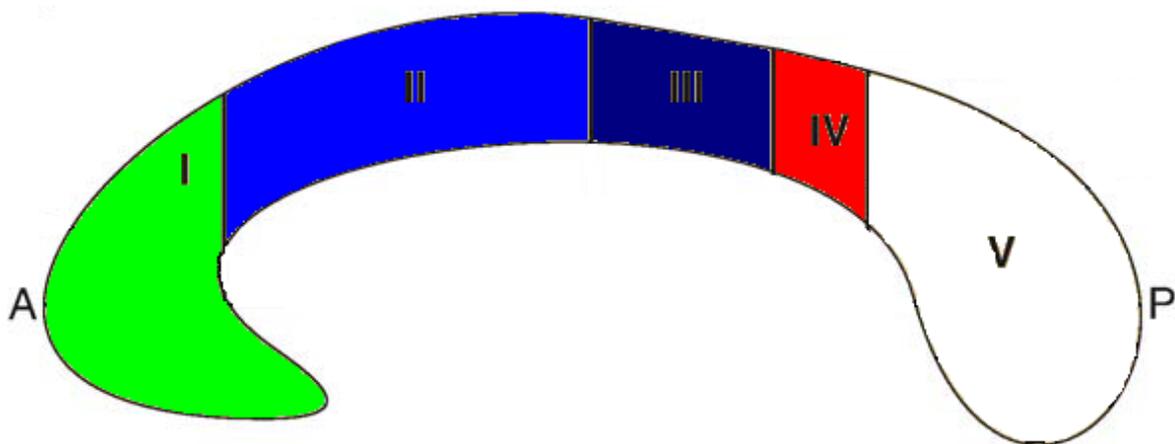


Abbildung 12 geändert nach (86): DTI-basierte Topographie des Balkens nach Projektionsort der kallosalen Nervenfasern: präfrontaler Lappen: grün (I); prämotorischer und supplementär-motorischer Kortex: hellblau (II); primärer motorischer Kortex: dunkelblau (III); primärer sensorischer Kortex: rot (IV); Parietallappen, Okzipitallappen, und Temporallappen: weiß (V)

Der Balken stellt die wichtigste Kommissurbahn des Großhirns dar. Er verbindet homologe Areale des rechten und linken Kortex. Seine Aufgabe, die Aktivität der beiden Kortexhälften aufeinander abzustimmen, wird von Millionen von myelinisierten Axonen bewältigt (23, 70, 88, 152). Im Laufe der Kindheit steigt die Fähigkeit zur interhemisphärischen Kommunikation (75).

d. Mechanismus der iSP

Der Impuls der Riesenpyramidenzellen im Motorkortex wird nicht nur über den gleichseitigen Kortikospinaltrakt weitergeleitet. Vom selben kortikalen Area ausgehend wird er auch transsynaptisch intrahemisphärisch auf kallosal projizierende kortikale Fasern übertragen. Diese ziehen zu homologen Arealen der gegenseitigen Hemisphäre und hemmen über inhibierende Interneuronen die Erregbarkeit der darin liegenden Pyramidenzellen. Die Folge ist eine über den Kortikospinaltrakt wiederum gekreuzt vermittelte Senkung des exzitatorischen Inputs an die spinalen Motoneuronen und damit eine Suppression der aktiven Kontraktion im entsprechenden Muskel (29, 42, 44, 79, 106, 118, 127-129, 172).

Dabei muss betont werden, dass es sich bei den kallosalen Bahnen um eigenständige Nervenzellpopulationen handelt, die keine Kollateralen des kortikospinalen Traktes darstellen (29). Allein das im Vergleich zu den kontralateralen motorischen Antworten, die durch den Kortikospinaltrakt vermittelt werden, unterschiedliche Maturationsprofil und das Verhalten der iSP sind ein klares Indiz dafür (126, 168). Zumal der Großteil der Fasern des Corpus callosum exzitatorische Funktion hat (41), muss die Funktion der IHI über hemmende Interneuronen vermittelt sein (148).

Die iSP zeigt also die Fähigkeit des Nervensystems, über doppelt gekreuzte Wege von einer Hemisphäre ausgehend Einfluss auf die spinalen Nervenzellen beider Körperhälften zu nehmen (118, 169). Wie im kortikospinalen System sind auch im intra- und transkortikalen System räumliche sowie zeitliche synaptische Summationsvorgänge entscheidend (79, 80, 128). Das Auftreten der iSP ist abhängig vom Erregbarkeitsniveau kortikaler Zellen (58). Da der Mechanismus der iSP auf multisynaptischen Verbindungen beruht, ist die Latenzzeit der iSP wesentlich größer als die eines MEP (169).

e. Reifung der iSP

Während die CSP bei Kindern schon früh vorhanden ist, tritt die iSP erst nach dem fünften Lebensjahr auf. Dies ist auf eine Reifung der kallosalen interhemisphärischen Strukturen zurückzuführen, die vermutlich rein funktioneller Natur ist (79).

Die morphologische Reifung im Sinne der Myelinisierung der Balkenfasern ist nämlich laut Brody et al. (25) nach dem vollendeten 2. Lebensjahr bereits so weit fortgeschritten, dass die meisten Kinder dieses Alters nahezu denselben Grad an Myelinisierung aufweisen wie Erwachsene. Sowohl Yakovlev und Lecours (179) als auch Holland et al. (87) sowie Giedd et al. (72) beschreiben, dass die Myelinbildung nach dieser Altergrenze bis zum Ende der ersten Lebensdekade voranschreitet, allerdings in nur sehr geringem Ausmaß. Pujol et al. (145) konnten ein Wachstum des Balkens bis zur Mitte des 20. Lebensjahres nachweisen, wobei Myelinisierung der kallosalen Fasern nur spekulativ als dessen Ursache diskutiert wird. Keshavan et al. (99) postulieren eine Reifung des axonalen Zytoskeletts der Balkenfasern noch in der Adoleszenz.

Nach dem 5. Lebensjahr bis in die Adoleszenz scheint die Myelinisierung des Balkens kein die Entwicklung prägender Faktor zu sein. Daher ist wahrscheinlich, dass ein anderer Mechanismus für die Reifung der Funktion der iSP verantwortlich ist. Eine zu diskutierende Möglichkeit ist, dass die Abwesenheit der iSP bei Vorschulkindern eine noch fehlende Komponente der synaptischen Organisation innerhalb des Kortex abbildet (79).

1.5 Die Untersuchung von 1997

Ob und wie der Muskel auf den applizierten magnetischen Stimulus reagiert, hängt von der Verarbeitung des Reizes im Nervensystem ab. Sind die äußeren Versuchsbedingungen zweier Versuchsreihen vergleichbar und werden sogar zusätzlich die selben Personen nach einem bestimmten Zeitintervall nochmals untersucht, kann aus deutlichen Abweichungen der Ergebnisse auf Veränderungen intrinsischer Aktivität im Nervensystem geschlossen werden. Ein solches Vorgehen ist daher ideal zur Quantifizierung und Qualifizierung funktioneller Reifungsdynamik im Entwicklungsalter. In dieser Absicht untersuchten wir sechs Probanden, die als Vorschulkinder im Rahmen einer Studie zur CSP und iSP keine iSP aufgewiesen hatten, sieben Jahre später als Jugendliche nochmals auf dieselben iSP-Parameter hin.

Da die vorliegende Arbeit eine komparative Beschreibung der Ergebnisse zweier TMS-Versuchsreihen beinhaltet, soll auch auf die Methode der ersten Untersuchung der Vorschulkinder, die 1997 stattfand, eingegangen werden. Die Ausführung bezieht sich hierbei auf die publizierte Zusammenfassung der Studie von Heinen et al. (79).

An technischen Stimulationsgeräten wurde eine Doppelspule, auch Achterspule genannt, mit einem äußerem Durchmesser einer Einzelspule von 90 mm sowie einer maximalen magnetischen Feldstärke von 2,2 Tesla in Kombination mit dem Magnetstimulator MagStim 200 (MagStim, Whitney, Dyfed, UK) verwendet.

Der Untersucher platzierte die Spule so über dem linken Motorkortex, dass ihr Griff parallel zur Sagittalachse des Probandenkopfes nach okzipital gerichtet war. Die ebene Fläche der Spule kam tangential zur Oberfläche des Schädels zu liegen. Das optimale Maß der Parallelverschiebung zur Sagittalachse wurde dort festgelegt, wo bei Stimulation mit einer bestimmten Reizstärke die Amplitude des MEP am größten war.

Zur standardisierten Vorinnervation spannten die Kinder durch einen Pinzettengriff mit Daumen und Zeigefinger beide Musculi dorsales interossei I mit 50 % der Maximalkraft an, wobei entsprechend angepasste Federn den Kindern sowie den Versuchsleitern zur besseren Einschätzung der aufgewendeten Muskelkraftstärke dienten und die Gleichmäßigkeit der

Vorinnervation für jeden Stimulus sicherstellten. Die Relaxation der FDI konnte visuell und auditorisch kontrolliert werden.

Die Ableitung der Muskelaktivität beider FDI erfolgte über Oberflächenelektroden, wobei die aktive Elektrode über dem Muskelbauch des FDI, die passive Elektrode über dem Metakarpophalangealgelenk des Digitus secundus befestigt wurde.

Für die Aufzeichnung der muskulären Aktivität diente der Nikolet Viking IV Elektromyograph (Nikolet Biomedical, Madison, WI). Die eingehenden Signale wurden mit einem Bandpassfilter von 10 bis 3000 Hz gefiltert und auf einer Festplatte gespeichert.

Der eigentliche Untersuchungsablauf begann mit der Bestimmung der motorischen Schwelle. Sie wurde als Prozentanteil der maximal möglichen Reizstärke festgelegt, bei der mit einer Verstärkung von 100 $\mu\text{V}/\text{div}$ vier MEP reproduzierbar auslösbar waren.

Zum Ausschluss ipsilateraler MEP wurde der linke Motorkortex unter Relaxation beider FDI acht mal mit 1,2-facher Intensität der Schwellenreizstärke stimuliert.

Unter tonischer Willküraktivität mit 50 % der Maximalkraft applizierte der Untersuchende nun bei schrittweiser Erhöhung der Stimulationsstärke jeweils acht Stimuli einer Reizstärke.

Als iSP wurde ein Abfall der Muskelaktivität des linken FDI mit entsprechender Dauer auf weniger als 20 % der mittleren EMG- Amplitude gewertet.

Auch damals gab es eine Kontrollgruppe von jungen Erwachsenen. Die 7 Probanden mit durchschnittlich 29,4 Jahren wiesen alle eine regelmäßige iSP auf.

1.6 Die Methode der Diffusionstensorbildgebung

Ergänzend zur TMS wurde bei den Jugendlichen und den Erwachsenen die Diffusionstensorbildgebung (DTI = diffusion tensor imaging) zur vergleichenden morphologischen Darstellung einzelner Bereiche des Balkens angewandt. Mit dieser Methode lässt sich die dreidimensionale Bewegung von Wassermolekülen im Körpergewebe,

besonders in der weißen Substanz des Gehirns, berechnen. Sie geht über die einfache diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (MRT), die lediglich den Diffusionskoeffizienten (ADC = apparent diffusion coefficient) angibt, hinaus. Das Prinzip der DTI soll im folgenden erläutert werden (16, 69, 108, 114, 142, 163).

In den Nervenzellen geht die räumliche Bewegung der Moleküle im Axonplasma aufgrund intra- und extrazellulärer Strukturen wie beispielsweise des neurofilamentären Zytoskeletts, besonders aber der axonalen Membranen oder des hydrophoben Myelins, nicht stochastisch im Sinne der Brown'schen Molekularbewegung vonstatten. Die Moleküle besitzen je nach Aufbau, Ausrichtung und atomarer Zusammensetzung der zellulären Elemente sowie deren räumlichen Beziehung zueinander eine Diffusionsvorzugsrichtung.

Die räumliche Ausbreitung der Moleküle im Gewebe ist demnach nicht durch Richtungsunabhängigkeit (Isotropie), sondern durch Richtungsabhängigkeit (Anisotropie) gekennzeichnet. Besonders senkrecht zu den longitudinal verlaufenden zellulären Mikrostrukturen, in unserem Falle senkrecht zum Axon, ist die Möglichkeit zur Diffusion eingeschränkt. Je kleiner die Diffusionsbewegung ist, desto größer ist der Wert der Anisotropie, der durch die DTI erfasst wird.

Die fraktionelle Anisotropie (FA) gibt dabei den Grad der Richtungsabhängigkeit an. Der Wert der FA kann maximal 1 und minimal 0 annehmen, wobei eine FA von 0 eine isotrope Diffusion, das heißt eine in alle drei Raumrichtungen gleich verteilte thermisch determinierte Bewegung, und eine FA von 1 eine Bewegung der Wassermoleküle in lediglich eine Raumrichtung anzeigt.

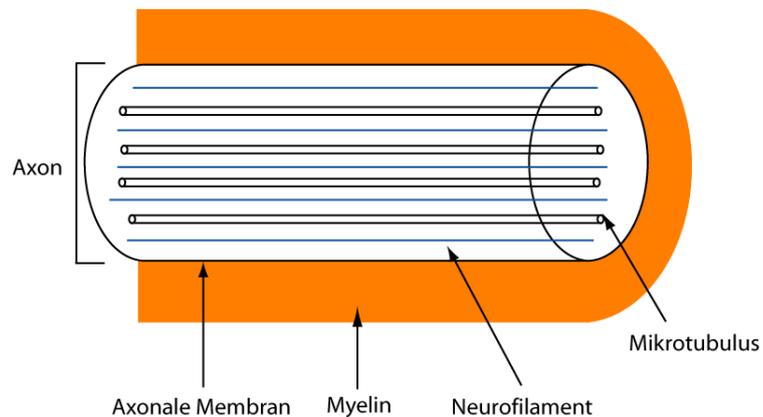


Abbildung 13 geändert nach (16): Schematisch dargestellter Aufbau eines myelinisierten Axons: Die angeführten Elemente sind longitudinal ausgerichtete Strukturen, die die Diffusion der Wassermoleküle besonders senkrecht zur Longitudinalachse des Axon einschränken.

Die Anisotropie der weißen Substanz, zu der auch das Corpus callosum zählt, steigt bis ins Erwachsenenalter an (13, 132, 134, 142) und fällt dann mit steigendem Alter wieder ab (114, 166). Die Erhöhung der Anisotropie ist auf die Organisation von Nervenfasern in eine bestimmte Richtung zurückzuführen (13).

Einflussgrößen, die vermutlich die Anisotropie erhöhen, sind: höherer Grad der Dichtepackung der Axone, geringer durchlässige (oder dickere) Myelinscheiden und Axonmembranen, geringere Anzahl gleichorientierter Axone, veränderter Radius der einzelnen Axonen, Auftreten weiterer Gewebebausteine neben dem Myelin, Änderung der Ionenverhältnisse - zum Beispiel durch Erhöhung der Anzahl von Natrium-Kanälen - , höhere Kompaktheit der Strukturen des extrazellulären Raums zwischen den Axonen, Einpacken der Axone durch oligodendrogliale Prozesse, und der axonale Transport (16, 33, 89, 132, 143, 180).

Es soll darauf hingewiesen werden, dass nicht die Menge an Myelin der die Anisotropie bestimmende Hauptfaktor ist, sondern vermutlich die Eigenschaften der axonalen Membran (16). Der Wert der Anisotropie der einzelnen Regionen des Balkens spiegelt die Kohärenz des kallosalen Fasertraktes wider (16).

Durch die Methode der DTI ist es demnach möglich, Gewebestrukturen auf ihre architektonische Organisation hin zu untersuchen (14). Dabei steht zunächst die mikrostrukturelle Morphologie im Blickpunkt. Diese lässt aber dann auf mikrostrukturelle Integrität (16, 114) und, speziell bezüglich des Balkens, auf interhemisphärische Konnektivität schließen (176).

Es wurden bereits mehrere Studien publiziert, die die Reifung des Balkens mit Hilfe der DTI-Methode beschreiben (140, 142). Die Neuheit an unserer Untersuchung ist die Kombination aus TMS, also dem Aufzeigen der Funktion, und der DTI, also der Darstellung der Morphologie des Balkens. So können Rückschlüsse auf die Art der Zusammenhänge von Reifung, Morphologie und Funktion gezogen werden.

1.7 Ziele und Fragestellung

Ziel der Untersuchung ist die longitudinale Darstellung der Reifung des motorischen Systems bezüglich der Lateralisation der Funktion der Hemisphären anhand der iSP. Es soll ein Bezug der iSP zur Entwicklung neuronaler Strukturen und motorischer Fähigkeiten im Sinne von Verlust assoziierter Bewegungen im Kindesalter hergestellt werden.

Im Einzelnen werden in dieser Arbeit folgende Punkte erörtert:

1. Aufzeigen des longitudinalen Verlaufs der kindlichen funktionellen Reifung der iSP innerhalb einer Kohorte
2. Vergleich von iSP-Parametern Jugendlicher und Erwachsener
3. Was ist das strukturell-anatomische, morphologische oder biochemische Korrelat der Reifung der iSP? Welche zentralen Mechanismen bildet die iSP ab?
4. Aufzeigen der Beziehung zwischen morphologischer und funktioneller Entwicklung der iSP
5. Was ist das motorisch sichtbare klinische Korrelat der iSP?

2 Probanden und Material

2.1 Vorraussetzungen

2.1.1 Ethikvotum

Ein positives Votum des Ethikkomitees lag für die TMS- und die MRT-Untersuchung vor (Entwicklung und Plastizität des kortikospinalen Systems, der kortikalen Exzitabilität und der intrakortikalen Inhibition im Kindesalter – eine Untersuchung mit Transkranieller Magnetstimulation und Diffusion Tensor Magnetresonanztomographie, Nr. 350/4).

2.1.2 Rekrutierung

Die Probanden wurden auf unterschiedliche Weise rekrutiert. Für die Untersuchungen im Jahre 1997 wurden die Kinder über den Bekanntenkreis der Mitarbeiter der Universität Freiburg rekrutiert.

Sechs von sieben dieser Kinder waren bereit, sich 2004 nochmals untersuchen zu lassen.

Das Erwachsenenkollektiv konnte aus dem Kollegen- und Studentenumfeld der medizinischen Einrichtungen der Ludwig-Maximilians-Universität in München rekrutiert werden.

2.1.3 Aufklärung

Den Sorgeberechtigten der Kinder und den Kindern selber wurde in einem Aufklärungsgespräch sowohl der Verlauf als auch die Risiken und denkbare Folgen der TMS- und MRT- Untersuchung erläutert. Auf die Möglichkeit einer jederzeitigen Unterbrechung der Untersuchung wurde hingewiesen.

Zusätzlich unterschrieben die Eltern bzw. die Probanden zur schriftlichen Einverständniserklärung je einen Aufklärungsbogen, getrennt jeweils für die TMS- und die MRT- Messungen.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Prospektive Kohortenstudie

Die Untersuchung inhibitorischer Phänomene bei Kindern mit Hilfe der TMS stellte eine prospektive Kohortenstudie im Sinne einer longitudinalen Beobachtungsstudie dar.

2.2.2 Querschnittsuntersuchung

Zur Erhebung von Referenzdaten sowohl der TMS- als auch der DTI-Parameter wurden junge Erwachsene als Kontrollgruppe untersucht.

2.3 Probanden

Keiner der 17 Probanden wies während der TMS- bzw. MRT-Untersuchungen Kontraindikationen gegen diese auf. Anamnestisch waren weder erhöhte zerebrale Krampfbereitschaft noch Herzschrittmacher oder andere leitfähige Metallimplantate bekannt. Eine jugendliche Probandin trug zum Zeitpunkt der Untersuchungen eine festsitzende Zahnsperre. Theoretisch dadurch entstehende mechanische Effekte sind jedoch als unbedenklich und als nur gering oder gar nicht messbar einzustufen (122).

An jedem Probanden wurde ein neurologischer Status erhoben, der bei allen unauffällig und altersgerecht ausfiel. Besonderer Beachtung galt sowohl assoziierten Bewegungen wie möglichen Spiegelbewegungen als auch der Koordination feinmotorischer Aufgaben. Sie wurden mittels folgender klinischer Tests geprüft: Fingerreihe (Finger-Daumen-Abfolgebewegung), Diadochokinese und Hand-Tapping.

2.3.1 Kinderkollektiv

1997 wurden 7 gesunde, motorisch normal entwickelte Kinder im Alter zwischen 4,2 und 5,7 Jahren (Mittelwert 4,6 Jahre) mit Hilfe der TMS auf inhibitorische Parameter hin untersucht. Jedes Kind zeigte sich entsprechend dem Annett Händigkeitfragebogen als Rechtshänder (79).

2.3.2 Jugendlichenkollektiv

Zur Erfassung des longitudinalen Verlaufs der Entwicklung der iSP unterzogen sich 6 dieser sieben Kinder, nun im Alter von 12,1 bis 14,0 Jahren (im Mittel 12,8 Jahre) ein weiteres Mal der TMS-Untersuchung. Hinzu kam jetzt auch die MRT- Untersuchung. Das Verhältnis Mädchen zu Jungen betrug eins zu eins.

2.3.3 Erwachsenenkollektiv

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 10 rechtshändigen jungen Erwachsenen im Alter von 23,0 bis 32,7 Jahren (Mittelwert 25,6 Jahre) zusammen. Davon waren 6 weiblich und 4 männlich. Alle wurden mit Hilfe der TMS auf dieselben inhibitorischen TMS- Parameter wie die sieben Kinder bzw. Jugendlichen hin untersucht. 7 von ihnen erhielten zusätzlich eine MRT-Aufnahme des Balkens.

Das Alter der Erwachsenen wurde bewusst im erfahrungsgemäß neurophysiologisch am Optimum eines Menschen liegenden Intervalls gewählt, um die einzelnen Reifungsstufen vom Kindes- über das Jugend- bis zum Normwert im Erwachsenenalter aufzeigen zu können (100, 141, 154, 158, 166, 181).

2.4 Material TMS- Untersuchung

Bei der Auswahl der technischen Geräte und deren Einstellungsoptionen richteten wir uns größtenteils nach Garvey et al. (67).

Zur Anwendung kam der Magnetstimulator MagProX100 plus MagOption der Firma Medtronic A/S Skovlunde, Dänemark. Der von ihm erzeugte monophasische Stromimpuls hatte eine Dauer von 70 μ s.

Um eine möglichst fokale kortikale Reizung zu erreichen, benutzten wir eine achtförmige Doppeldrahtspule von 2 x 100 mm Durchmesser (sogenannte Schmetterlingsspule, Typ MC-B70 von Medtronic), deren maximale Feldstärke 1,9 Tesla und deren magnetischer Gradient 45 kT/s betrug (97). Ein Winkel von 140 Grad zwischen den Spulenflügeln kompensierte die Konvexität der Schädeloberfläche (96).

Die Muskelaktivität wurde, nach Reinigung und Entfettung der entsprechenden Hautareale mit einer Paste ("skinPure", Nihon Kohden), über selbstklebende 9mm bipolare Ag/AgCl+Oberflächenelektroden (Neuroline[®] Disposable Neurology Electrodes Type 700 10-J) abgeleitet. Die Probanden verwendeten zur Selbstkontrolle der Kräfteinteilung zwei Tischtennisball-große Schaumstoffbälle.

Ein Verstärkungsgerät (Digitimer Ltd. Model D 360 R Isolated Patient Amplifier System) verarbeitete die EMG-Signale mit Hilfe eines Bandpassfilters von 10 Hz bis 1 kHz.

Die analog aufgenommenen Daten wurden im CED (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) Micro 1401 ADC (Analog Digital Converter) mit einer Rate von 5000 Hz digitalisiert.

Darstellung, Speicherung und graphische Auswertung der erhobenen Daten erfolgten über das Softwareprogramm Signal 2[®] (CED).

2.5 Auswertung der EMG -Kurven

Mit Hilfe des Computerprogramms Signal[®] konnten Latenz und Dauer der iSP abgemessen werden. Hierbei wurde vom Prinzip her nach der graphischen Methode von Garvey et al. (67, 68) vorzugehen.

Das Programm berechnet bezüglich der EMG-Aktivität jeder einzelnen rektifizierten Kurve die mittlere Amplitude 100 ms vor dem Stimulus und die durchschnittliche Differenz der in

einem definierten Abstand voneinander liegenden Datenpunkte (MCD = mean consecutive difference). Es wird der Wert bestimmt, der um mehr als 99,76 % vom MCD -Wert abweicht. Dies entspricht der dritten Standardabweichung. Obere und untere Grenze werden jeweils durch eine horizontale Linie in der EMG -Kurve angezeigt.

An der Stelle, wo der Kurvenverlauf nach dem MEP mit den ersten fünf konsekutiven Datenpunkten unter diese Abweichung fällt, wird ein senkrechter Cursor gesetzt. Ein weiterer Cursor wird dort platziert, wo die EMG-Aktivität innerhalb von 5 ms mit mindestens 50 % der Datenpunkte oberhalb der Abweichungsgrenze liegt.

Die Software ist dafür programmiert, auf diese Weise automatisiert und standardisiert Beginn und Ende, also die Dauer, einer CSP zu errechnen. Das Programm kann nicht vollständig zur Ausmessung von Latenz und Dauer der iSP verwendet werden, weil ein Orientierungspunkt für das Setzen der Kursoren das erste MEP nach dem Stimulus darstellt, das bei Stimulation des linken Kortex in der Ableitung vom linken FDI nicht vorhanden ist. Nach Garvey et al. (67) ist der Rückgang der EMG-Aktivität zudem von Grund auf geringer als bei der CSP. Die Adaptation des Computerprogramms an die Anforderungen der iSP-Parameter befand sich zur Zeit der Auswertungsarbeit noch in Entwicklung.

Allerdings konnten wir die Markierungen dieser Abweichungsgrenzen und der mittleren EMG-Aktivität als wertvolle Orientierungshilfe für die händische Auswertung von Latenz und Dauer sowie für die Entscheidung, ob eine iSP vorlag, nutzen und uns auf Weise einer standardisierten Methode annähern.

Die Abmessung erfolgte für jede aufgenommene Kurve einzeln und wurde von einer Person dreimal durchgeführt, wodurch sich eventuelle Fehleinschätzungen relativierten. Bei Unsicherheiten wurde eine weitere Person konsultiert.

Größtenteils jedoch waren die Kurven sowohl bei den Jugendlichen als auch bei den Erwachsenen gut beurteilbar und eine iSP eindeutig abzugrenzen.

Nachträglich konnte die Genauigkeit der von Hand ausgemessenen TMS-Ergebnisse mit Hilfe des neuen, oben bereits erwähnten Computerprogramms überprüft werden. Es wurde von einem Informatiker¹ unserer Abteilung in Anlehnung an Garvey et al. (67) speziell für die Auswertung der iSP entwickelt. Beginn und Ende der iSP konnten nun standardmäßig ermittelt werden. Das Programm berechnete bei jeder einzelnen rektifizierten Kurve die

¹ Moritz Tacke – Kinder- und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital München

durchschnittliche Amplitude der Muskelaktivität der rechten Hand 100ms vor dem Stimulus. Sobald der erste von fünf aufeinander folgenden Punkten dieser EMG- Kurve unter das 95 %-Konfidenzintervall, das der zweiten Standardabweichung entspricht, fällt, wird dieser als Anfang der iSP gewertet. Sobald sowohl der erste Datenpunkt der EMG- Kurve als auch vier von den zehn der später folgenden Datenpunkten wieder über das 95 %- Konfidenzintervall steigt, ist das Ende der iSP definiert. Es gilt die Einschränkung, dass der Beginn der iSP frühestens 25 ms und spätestens 60 ms nach dem Stimulus gezählt wird, sowie die Dauer der iSP mindestens 2,5 ms beträgt. Diese Methode war zur Zeit der Erstellung der Arbeit noch in der Probephase und daher nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.6 Statistische Auswertung der TMS-Parameter

2.6.1 Aufbereitung der Rohdaten

Die in Microsoft Exel[®] tabellarisch aufgelisteten Rohdaten der TMS wurden zur statistischen Analyse in SPSS 11[®] für Windows bearbeitet (siehe Anlagen).

Aus den Einzelwerten der Parameter errechneten sich der Mittelwert, die Standardabweichung, das Maximum und das Minimum.

2.6.2 Vergleich der Mittelwerte

Der statistische Vergleich der Mittelwerte aller iSP-Parameter des Jugendlichen- und des Erwachsenenkollektivs erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests, ein nicht-parametrischer Test zum Vergleich von Mittelwerten zweier unabhängiger Stichproben.

Das Signifikanzniveau wurde stets bei $p < 0.05$ festgelegt. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass der gemessene Unterschied zwischen zwei Vergleichsgruppen nur auf Zufall beruht, weniger als 5 % beträgt.

2.6.3 Vergleich der Variabilität

Um die intraindividuelle Variabilität innerhalb des Jugendlichenkollektivs mit der innerhalb der Kontrollgruppe, also interindividuell, zu vergleichen, wurde zunächst die mittlere intraindividuelle Variabilität eines jeden Probanden separat bezüglich Latenz und Dauer berechnet. Diese stellt den Mittelwert der Standardabweichungen der Latenzen bzw. der Dauer einer jeden Reizstufe dar. Diese Mittelwerte wurden innerhalb der Jugendgruppe und innerhalb der Erwachsenengruppe gemittelt, so dass sich für Latenz und Dauer jeweils ein Wert für jede Altersgruppe ergab.

Der Mittelwertvergleich erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

2.6.4 Vergleich motorischer Schwellenintensitäten

Neben den inhibitorischen Parametern und deren Bezug zueinander wurde als exzitatorischer Wert die aktive motorische Schwelle (AMT), das heißt die minimale Reizintensität zur Auslösung eines MEP bei Muskelkontraktion, erhoben. Der Vergleich des Durchschnittswertes des Kontrollkollektivs der Erwachsenen mit dem der Jugendlichen wurde wiederum mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

2.7 Untersuchungsablauf der TMS

2.7.1 Bilaterale Ableitung der Muskelaktivität

Der Proband saß aufrecht auf einem Stuhl mit Blick auf den Monitor, der die Kurvenverläufe der Muskelaktivität zeigte.

Die entsprechenden Hautareale wurden gereinigt, entfettet und aufgeraut. Sodann wurde an der Fixierungsstelle für die Erdungselektrode der Hautwiderstand mit einer Elektrodencreme (GE Medical Systems Information Technologies GmbH) gesenkt. Nach der Befestigung der Erdungselektrode am Unterarm zwischen der Ableitelektrode und dem Stimulationsort

forderte der Untersuchende den Probanden auf, mit Daumen und Zeigefinger einen Pinzettengriff auszuführen. Dadurch waren die FDI rechts und links gut tastbar. Auf den Muskelbauch wurde je eine aktive Ableitungselektrode (Kathode) geklebt. Die indifferente Referenzelektrode (Anode) wurde jeweils über dem medialen metakarpophalangealen Grundgelenk der Zeigefinger, das ein elektrisch weitgehend inaktives Gewebe darstellt, platziert.



Abbildung 14: Position der Elektroden und praktische Durchführung der Fazilitation des FDI.

Der Proband legte seine Unterarme entspannt auf den Vorsprung des Bildschirmregals. Zur Gewährleistung einer gleichmäßigen Vorinnervation dienten zwei tischtennisballgroße Schaumstoffbälle. Diese sollte der Proband an der Stelle ihres größten Umfangs mit Daumen und Zeigefinger mit ungefähr 50 % der Maximalkraft komprimieren. Auf diese Weise waren beide FDI tonisch kontrahiert (Fazilitation). Sowohl der Proband, als auch der Untersucher konnten Anspannung und Entspannung der Zielmuskeln außerdem visuell über das EMG kontrollieren.

2.7.2 Fokale transkranielle Magnetstimulation

Über eine mit dem Signal 2®-Programm verbundene externe Triggereinrichtung war es möglich, per Mausklick den Stimulus für eine kortikal auszulösende Muskelantwort zu setzen. Der Magnetstimulator erhielt das durch den Analog-Digital-Wandler bearbeitete Signal zur Stimulusfreisetzung. Der Output der Wandlereinheit, das die Muskelaktivität aufnahm, wurde ebenfalls im Analog-Digital-Umwandler bearbeitet. Die EMG-Aktivität

konnte nun in einer Spanne von 100 ms vor bis 500 ms nach dem Stimulus aufgezeichnet und simultan im Signal 2®-Programm an einem Bildschirm visuell grob kontrolliert werden. Das Stimulusartefakt lag definitionsgemäß bei 100 ms nach Beginn der Aufzeichnung der Muskelaktivität und der Stimulusauslösung (siehe Abbildung.15).

Die Doppelspule wurde so über das Handareal des linken Motorkortex gehalten, dass sie die Kopfhaut mit ihrem Mittelpunkt berührte (tangential). Denn im Mittelpunkt der Doppelspule treffen sich die beiden Windungen, wodurch die Amplitude des Magnetfeldes dort ihr Maximum erreicht und die induzierten Ströme unter dieser Fläche am stärksten sind (92).

Zunächst galt es, die interindividuell variierende optimale Spulenposition auf der Kopfoberfläche experimentell ausfindig zu machen. Es sollte die Stelle des motorischen Repräsentationsgebietes des rechten FDI lokalisiert werden, an der die Feldverteilung am effektivsten war.

Hierzu wurde mit überschwelliger Stimulationsintensität der Punkt auf der Schädeloberfläche über dem linken Gyrus praecentralis aufgesucht, bei der sich im rechten FDI die höchste MEP-Amplitude zeigte („hot spot“) (153).

Als Orientierungshilfen dienten die Präaurikular- und die Parasagittallinie. Wie in Abbildung 14 dargestellt, wurde der Griff der fokalen Achterspule parasagittal nach okzipital, etwa senkrecht zum Sulcus centralis, gerichtet.



Abbildung 15: Grundlegende Spulenausrichtung und Spulenposition zur Stimulation des Handareals, wie sie in unserer Untersuchung angewendet wurden (129)

Nunmehr galt es, den exakten Stimulationsort während der gesamten Messung beizubehalten, um vergleichbare Ausgangssituationen für jede einzelne Messung zu schaffen. Zu diesem Zweck wurde mit einem bunten, gut sichtbaren Stift direkt auf die Kopfhaut der Punkt markiert, an dem das vordere Ende der Spulenmitte zu liegen kam. Eine Schwierigkeit bestand in der Einhaltung des Kippwinkels der Spule zur Präaurikularlinie. Um ihn konstant zu halten, wurde versucht, über die ganze Zeit der Untersuchung eines Probanden die Spule im optimalen Winkel zu Schädeloberfläche ohne Ablegen zu halten.

Die Untersuchungen basierten auf Einzelpulsstimulation. Das Interstimulusintervall betrug mindestens 5 Sekunden. Zwischen den einzelnen Stimulationsimpulsen bestimmte der Proband eigenständig, wann und wie lange er die anstrengende Muskelanspannung unterbrach.

2.7.3 Bestimmung der motorischen Schwelle

Das Prozedere der Bestimmung der motorischen Schwelle richtete sich nach Garvey et al. (67).

Dabei lässt sich die Ruheschwelle (RMT = resting motor threshold), die am beidseits relaxierten Muskel abgeleitet wird, von der aktiven Schwelle (AMT = active motor threshold), die am beidseits fazilitierten Muskel erhoben wird, unterscheiden.

Die geringste Reizstärke – angegeben als Prozentwert der maximal möglichen Reizintensität von 100% -, die am Kennmuskel in fünf von zehn konsekutiven Stimulationsversuchen ein MEP mit einer Amplitude von $> 100 \mu\text{V}$ für die AMT, beziehungsweise $> 50 \mu\text{V}$ für die RMT, bei einer Verstärkung von $100 \mu\text{V}/\text{Einheit}$ hervorrief, wurde als motorische Schwelle des jeweiligen Probanden festgelegt.

Beide wurden durch Erhöhung der Reizstärke in 5%-Schritten erst grob, dann in Feinabstufung von 1% erhoben.

2.7.4 Ausschluss ipsilateraler MEP

Um ipsilaterale MEP auszuschließen, wurde unter EMG-Kontrolle der linke Motorkortex achtmal mit 1,2-facher Intensität der RMT stimuliert. Die Musculi interossei dorsales I waren dabei entspannt.

2.7.5 Stimulation zur Bestimmung der iSP

Nun folgten die Stimulationsversuche zur Bestimmung der iSP, wobei zunächst ihre Nachweisbarkeit von Interesse war.

Beginnend bei einer Intensität, die dem 1,5-fachen der AMT entsprach, erhielt der Proband unter Vorinnervation 8 Stimuli über dem linken Motorkortex. Die Reizstärke wurde nun schrittweise um jeweils 5%-Punkte erhöht, wobei jeweils 8 Stimuli abgegeben wurden. Damit konnte trotz großer physiologischer Variabilität die Reproduzierbarkeit der iSP geprüft werden. Dieser Vorgang erfolgte bis zu derjenigen Reizstärke, bei der der Anteil der iSP an den acht Stimuli stagnierte.

2.8 Material der MR-DTI- Messung

Die Beschreibung von Methode und Material der MR-DTI-Messung wurde uns größtenteils von einem Radiologenteam² zur Verfügung gestellt.

2.8.1 MRT-Akquisition

Die MR-DTI- Messung des Gehirns wurde an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Sonata Maestro Class, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) unter Verwendung einer neuartigen 8-Kanal-Phased-Array-Kopfspule mit paralleler Bildgebung (iPAT, integrated parallel acquisition techniques) durchgeführt.

²R. Stahl, B. Ertl-Wagner, Institut für Klinische Radiologie – Großhadern, Klinikum der Universität München

Jede Person wurde in einem einzigen Untersuchungsgang gemessen, ohne dass ihre Position im Scanner verändert wurde. Die Probanden erhielten einen Gehörschutz. Ihr Kopf wurde mit einer schaumstoffgepolsterten Plastikvorrichtung fixiert. Sie waren angehalten, sich besonders im Kopfbereich möglichst ruhig zu verhalten. Bei außergewöhnlichen Vorkommnissen konnte der Proband jederzeit Kontakt zu außerhalb des MRT-Raums befindlichen Personen aufnehmen und die Untersuchung unterbrechen lassen.

Es wurden folgende Sequenzen angewendet:

Für die hochaufgelöste Erfassung der Anatomie wurde eine T1-MPRAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid acquired gradient echo), eine 3D-Inversion-Recovery-Gradientenechosequenz mit einer Ortsauflösung von $1,1 \times 1,1 \times 1,1 \text{ mm}^3$, eingesetzt (TE/TI/TR 3,9 ms/800 ms/1570 ms). Es wurden 160 sagittale Schichten mit einer Matrix von 256×256 und einem Field of View (FOV) von $270 \times 270 \text{ mm}^2$ gemessen; die Messzeit betrug 6:42 min.

Die diffusionsgewichteten Messungen wurden mit einer Spinecho-EPI (echoplanare Bildgebungs)-Sequenz (TE/TR 71 ms/6000 ms) und Diffusionsgradienten in sechs Raumrichtungen durchgeführt, wie in Basser et al. (15) beschrieben. Die b-Werte betragen 0 und 1000 s/mm^2 . Die Bilder hatten eine Matrix von 128×128 bei einem FOV (Field of View) von $230 \times 230 \text{ mm}^2$, so daß die resultierende Voxelgröße $1,8 \times 1,8 \times 3,6 \text{ mm}^3$ betrug. Insgesamt wurden 36 Schichten akquiriert.

Es wurden 10 Messungen vorgenommen und gemittelt, so dass sich eine Messzeit von 7:44 min ergab.

Um Läsionen der weißen Substanz zu erkennen, wurde eine FLAIR-Sequenz (fluid-attenuated inversion recovery, TE/TR 93 ms/7450 ms) mit einer Matrixgröße von 256×208 und einem FOV von $230 \times 187 \text{ mm}^2$ eingesetzt, was in einer Voxelgröße von $0,9 \times 0,9 \times 3,6 \text{ mm}^3$ resultierte.

2.8.2 Postprocessing und Bildanalyse

Aus den Diffusionssequenzen wurden in jeder aufgenommenen Schicht mittels selbst geschriebener Software unter IDL (Interactive Data Language, Version 5.4, Research Systems Inc., Colorado, USA) die Werte für den ADC, die FA und die RA in jedem Voxel berechnet. Daraufhin wurden diese sowie die T2-gewichteten Schichten (diejenigen der EPI-Sequenz mit b-Wert 0) und die MPRAGE-Bilder (magnetization prepared rapid gradient echo) jeweils in einen 3D-Volumendatensatz des Analyse-Formats umgewandelt.

Anschließend wurden die T2-gewichteten Datensätze mittels der Koregistrierungs-Algorithmen, die im SPM99-Software-Paket (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, London, UK; als Erweiterung der Programmiersprache MATLAB, Version 5.3, The MathWorks Inc., Michigan, USA) angeboten werden, auf die Auflösung der jeweiligen MPRAGE (magnetization prepared rapid acquired gradient echo)-Bilder interpoliert. Die dabei erhaltenen Transformationsparameter wurden auf die ADC-, RA (relative Anisotropie)- und FA-Datensätze angewendet, diese bekamen damit die gleiche Auflösung und räumliche Orientierung wie die MPRAGE (magnetization prepared rapid acquired gradient echo)-Bilder.

Die ADC-, FA- und RA-Werte wurden in unterschiedlichen Abschnitten des Balkens bestimmt. Dieser wurde sorgfältig an den MPRAGE (magnetization prepared rapid acquired gradient echo)-Bildern abgegrenzt und es wurde in sagittaler Ebene ROI (region(s) of interests) unterschiedlicher Größe (ca. 400 –1700 Voxel, abhängig von der anatomischen Region) in das Genu, das Korpus, den Isthmus sowie das Splenium eingezeichnet .

Diese ROIs wurden auf die koregistrierten ADC-, FA- und RA-Datensätze jeder Person übertragen und die entsprechenden Mittelwerte berechnet.

2.9 Auswertung der DTI-Daten

2.9.1 Berechnung der DTI-Daten

Die Auswertung der MRT-Untersuchung zum Erhalt der FA der einzelnen Regionen des Balkens wurde von den oben genannten Radiologen übernommen. Diese Ergebnisse wurden uns, in einer Excel[®]-Tabelle aufgeführt, überlassen.

2.9.2 Aufbereitung der DTI-Daten

Die zur Verfügung gestellten Ergebnisse der Anisotropiemessung wurden mit Hilfe von SPSS 11[®] for Windows statistisch bearbeitet.

Zunächst wurden Mittelwert, Standardabweichung, Maximum und Minimum getrennt für Jugendliche und Erwachsene bestimmt.

2.9.3 Vergleich der DTI-Mittelwerte

Die Mittelwerte der FA der Jugendlichen wurden mit denen der Erwachsenen mit dem Mann-Whitney U-Test verglichen. Dabei wurden einzelne Bereiche des Corpus callosum separat behandelt. Eine Signifikanz lag vor, wenn sich für $p < 0,05$ ergab.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der iSP von Kindern und Jugendlichen im longitudinalen Verlauf

Die gleichen sechs Kinder, die bei den Messungen vor 7 Jahren im Alter von durchschnittlich 4,6 Jahren keine iSP aufgewiesen hatten (79), zeigten nun im jugendlichen Alter von 12,8 Jahren eine regelmäßig vorhandene iSP (siehe Abbildungen 16-18).

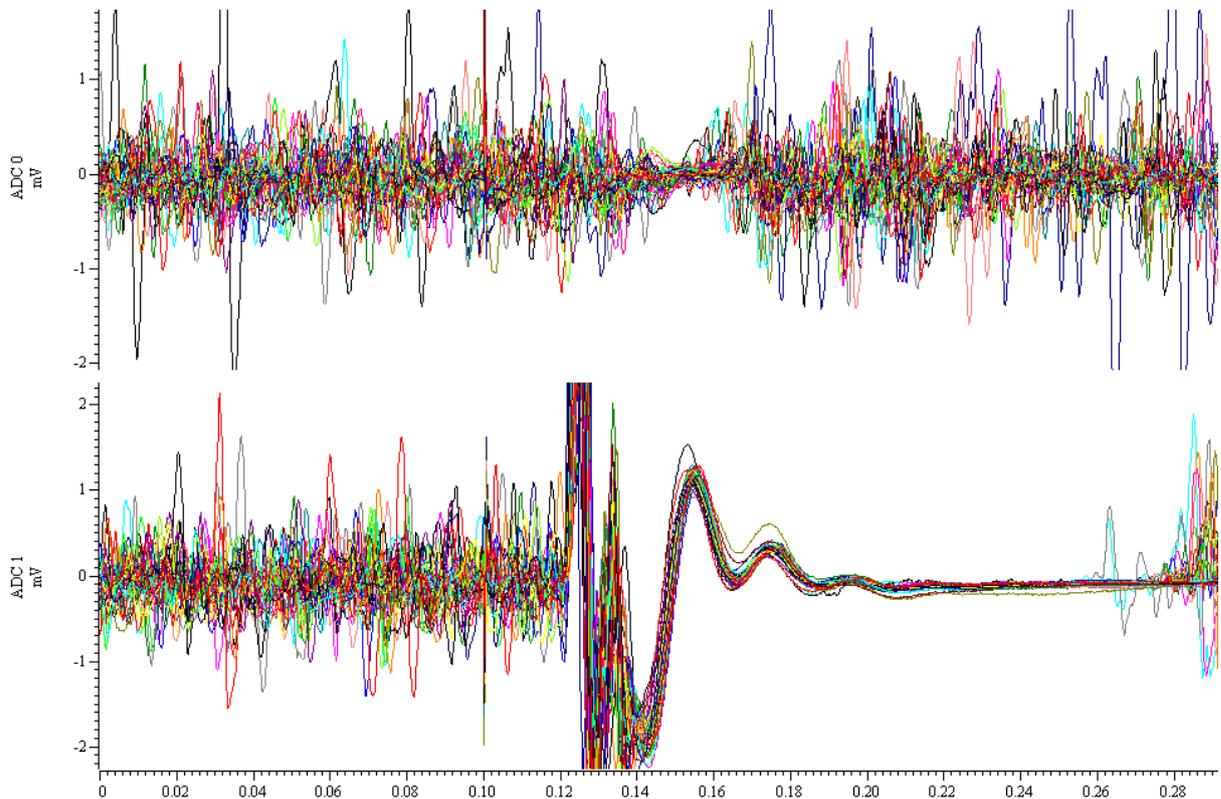


Abbildung 16: Beispiel überlagerter EMG-Kurven eines jugendlichen Probanden: Gezeigt sind alle aufgenommenen Kurven ab Auftreten der ersten iSP. Der Stimulus wurde bei 100ms über dem linken Motorkortex unter beidseitiger Fazilitation des FDI gesetzt. Das Stimulusartefakt ist dort als langer Strich zu erkennen. ADC 0 stellt den Kanal zur Ableitung der EMG-Aktivität an der linken Hand dar. Es ist eine deutliche regelmäßige Abschwächung der Muskelaktivität zu sehen, was der iSP entspricht. ADC 1 ist der Kanal zur Ableitung der EMG-Aktivität der rechten Hand. Zu erkennen ist das MEP und die nachfolgende CSP mit Wiederaufnahme der Muskelaktivität. Die Einheit der Abszisse ist Sekunden.

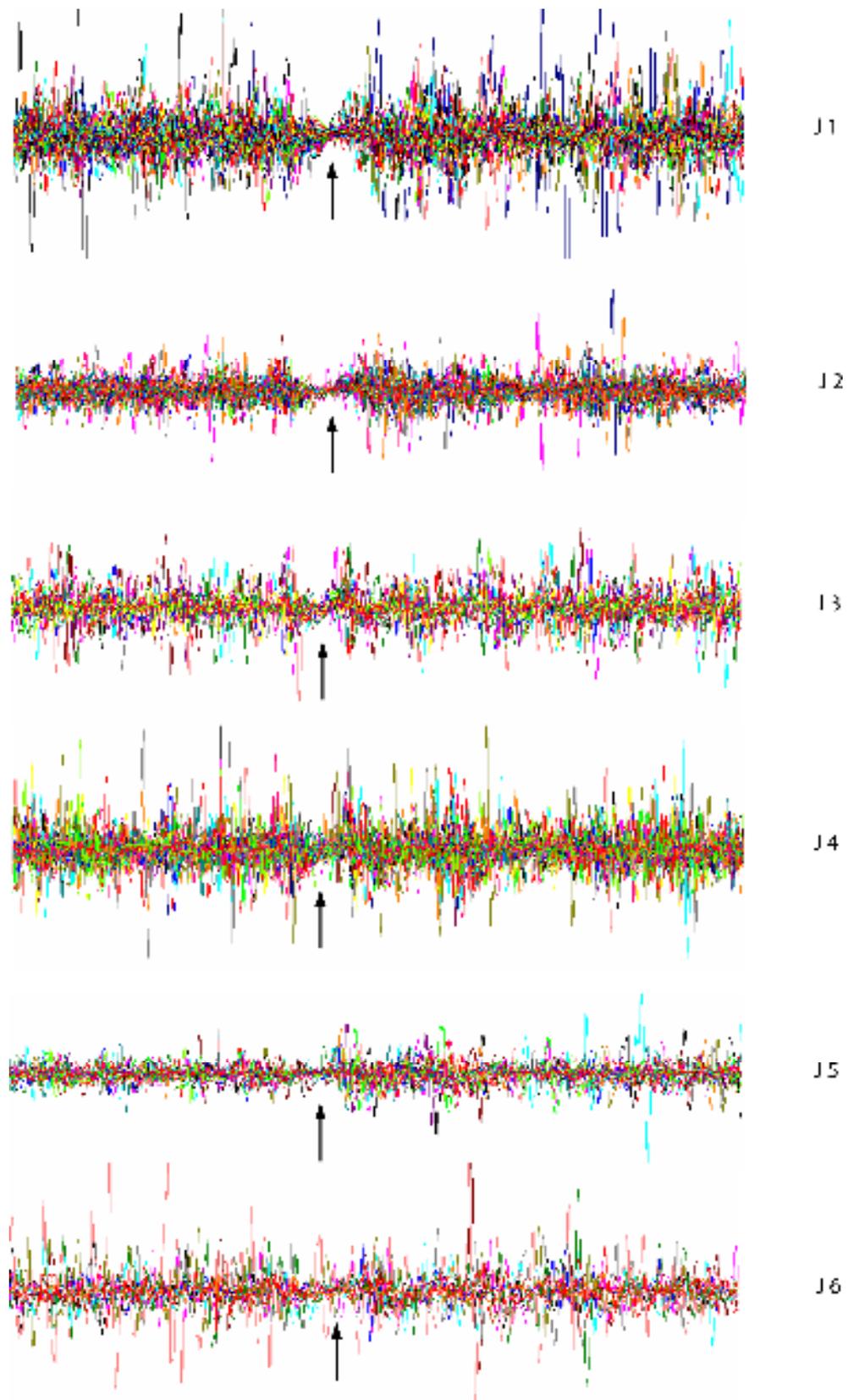


Abbildung 17: Überlagerte EMG-Kurven des linken FDI nach Stimulation des linken Motorkortex bei den sechs Jugendlichen (J1-J6). Jede der sechs Abschnitte zeigt jeweils alle Kurven eines einzelnen Jugendlichen ab Auftreten der ersten iSP. Die unterdrückte Muskelaktivität im Sinne einer iSP (siehe Pfeil) ist trotz relativ geringer Reproduzierbarkeit zu erkennen.

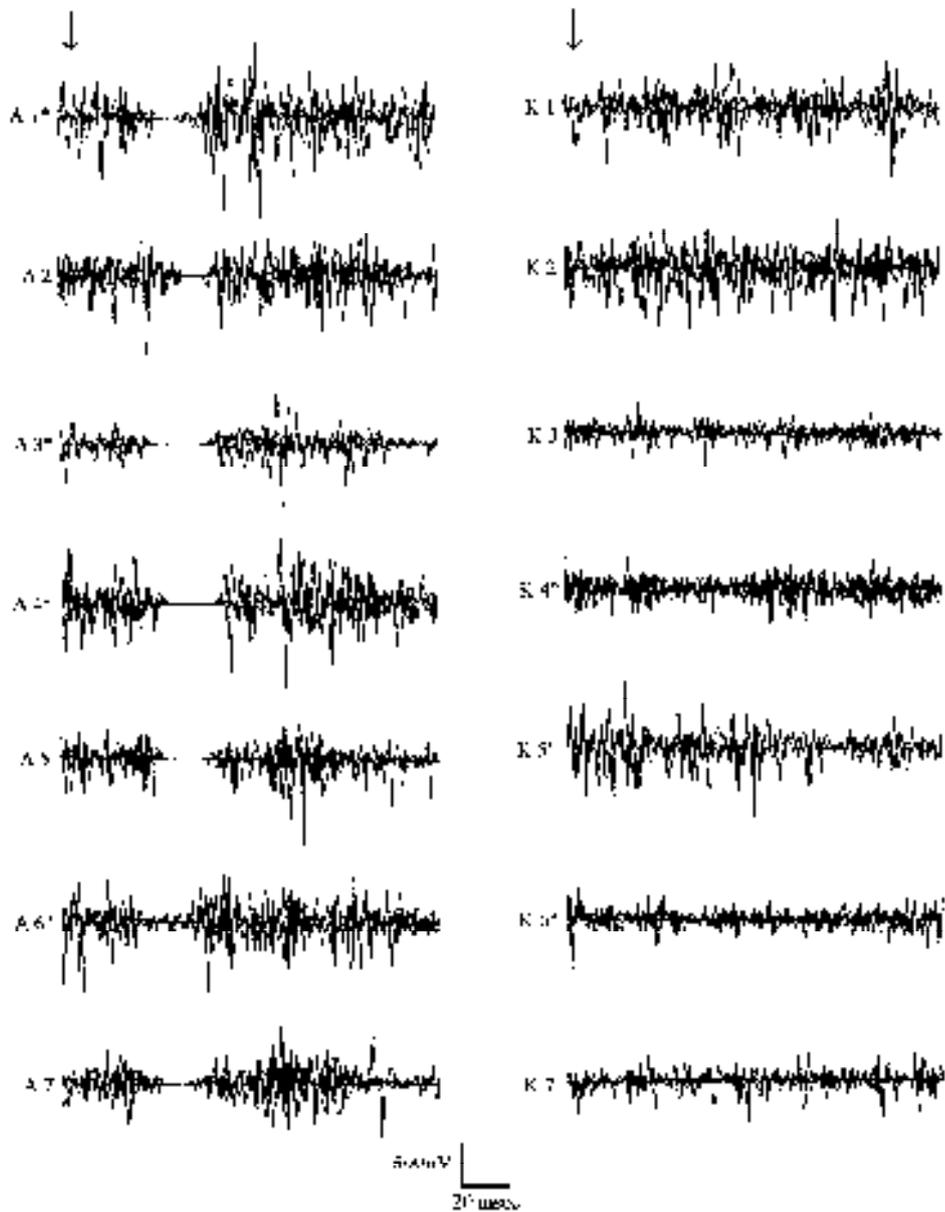


Abbildung 18: EMG des linken FDI. Bei den Kindern im Alter von 4,6 Jahren (K1-K7) ist keine iSP zu sehen, die Erwachsenen der damaligen Kontrollgruppe (A1-A7) zeigen eine deutliche iSP. Die Latenzzeit der iSP der Erwachsenen betrug durchschnittlich $38,3 \pm 3,8$ ms, die Dauer $21,4 \pm 3,1$ ms (79).

3.2 Vergleich von TMS-Parametern Jugendlicher und Erwachsener

Um die durch die iSP repräsentierten Reifungsfunktionen in ihrer Dynamik aufzuzeigen, wurden dieselben fünf verschiedenen Parameter sowohl bei den Jugendlichen als auch bei den Erwachsenen gemessen. Die jeweiligen Mittelwerte (angegeben mit \pm Standardabweichung) der Jugendlichen wurden unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Test mit denen der Erwachsenen verglichen.

Die nachfolgenden Graphiken sollen die bestehenden Differenzen separat für jeden einzelnen Parameter verdeutlichen. Darin stellt ein rautenförmiger Punkt je einen Probanden dar.

3.2.1 Dauer der iSP

Die Dauer der iSP betrug bei den Jugendlichen im Mittel $20,27 \pm 3,79$ ms. Das Maximum lag bei 25,25 ms, das Minimum bei 14,67 ms.

Bei den Erwachsenen zeigte sich eine mittlere Dauer von $25,33 \pm 5,28$ ms, ein Maximum von 36,43 ms und ein Minimum von 18,45 ms.

Der Unterschied zwischen den Messwerten der Jugendlichen und des Normkollektivs ist mit $p = 0,056$ nicht signifikant.

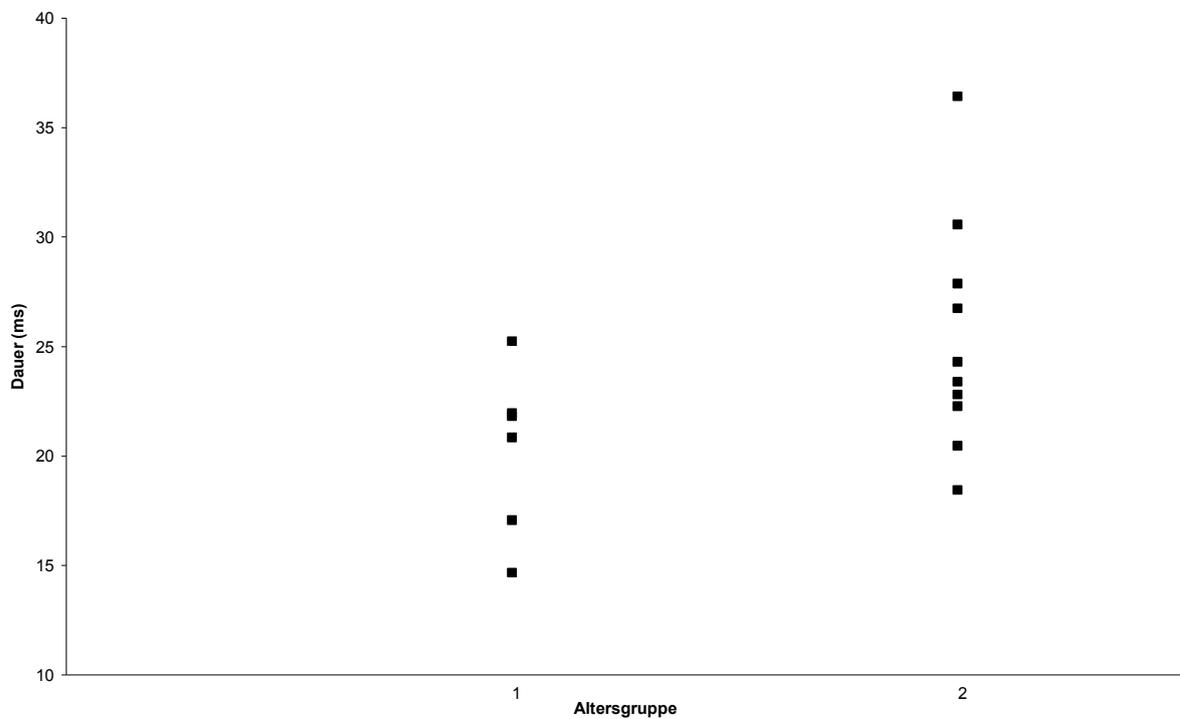


Abbildung 19: Die einzelnen Punkte stellen jeweils die mittlere Dauer der iSP eines Probanden dar. Altersgruppe 1 entspricht den Jugendlichen, Altersgruppe 2 entspricht den Erwachsenen.

3.2.2 Latenz der iSP

Vom Stimulus bis zum Beginn der iSP dauerte es bei den Jugendlichen durchschnittlich $37,91 \pm 2,87$ ms, maximal 40,31 ms und minimal 32,63 ms.

Die Erwachsenen zeigten eine mittlere Latenzzeit von $37,10 \pm 2,72$ ms, ein Maximum von 40,50 ms und ein Minimum von 32,91 ms.

Die vergleichende Analyse der Mittelwerte ergibt mit $p = 0,562$ keinen signifikanten Effekt für die Latenzzeiten der Jugendlichen und der Erwachsenen.

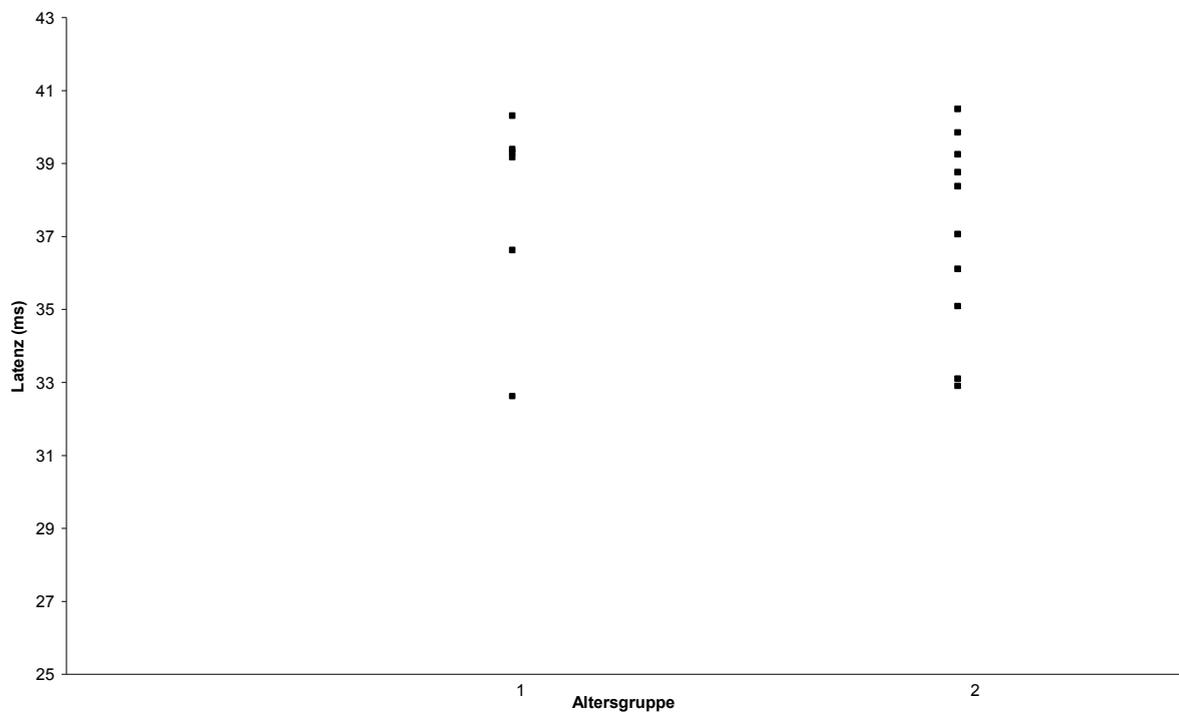


Abbildung 20: Mittelwerte der Latenz der iSP bei den einzelnen Probanden. Altersgruppe 1 entspricht den Jugendlichen, Altersgruppe 2 den Erwachsenen.

3.2.3 Reizschwelle zur Erzeugung der iSP

Im Mittel war bei den Jugendlichen eine Stimulationsstärke von $70,0 \pm 8,94$ % nötig, um eine iSP zu erhalten. Das Maximum betrug 85%, das Minimum 60%.

Die Erwachsenen erreichten die Schwelle bei maximal 70,0 % und bei minimal 40,0 % der maximalen Stimulationsstärke. Der Mittelwert betrug $53,5 \pm 10,01$ %.

Mit $p = 0,007$ zeigt der Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterschied bezüglich der Reizschwelle zum Sichtbarwerden der iSP bei Jugendlichen und Erwachsenen.

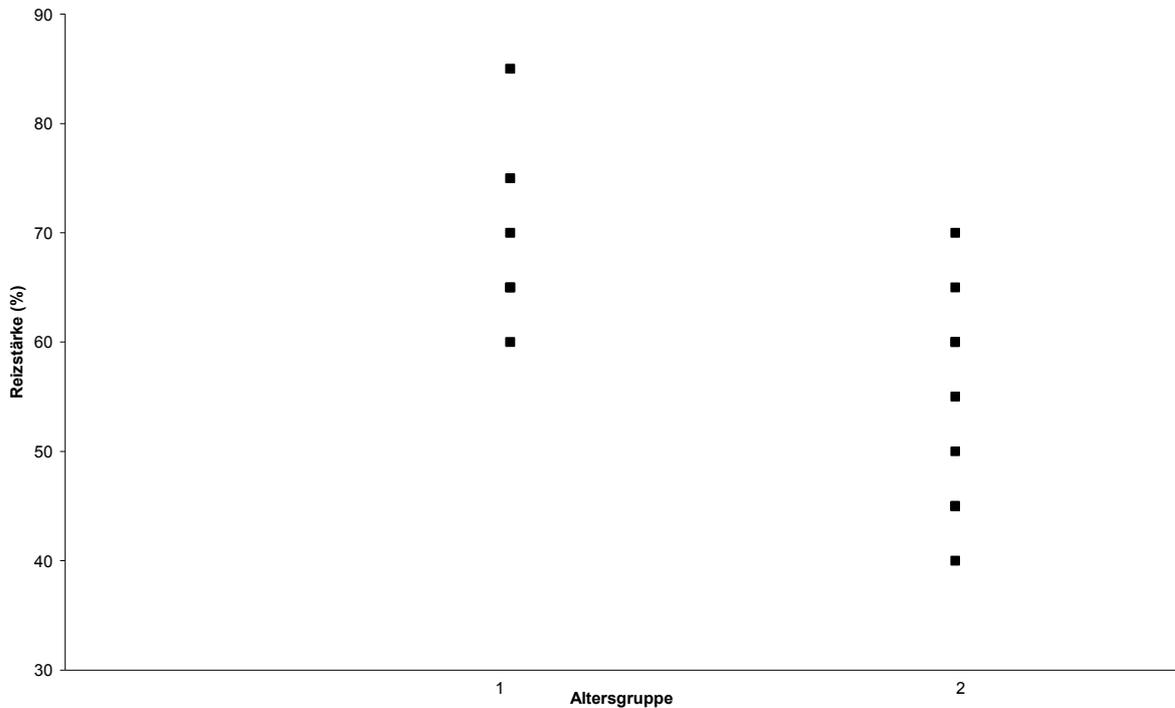


Abbildung 21: Mittlere Reizstärke, ab der bei den einzelnen Probanden eine iSP regelmäßig auftrat. Die Jugendlichen sind Altersgruppe 1, die Kontrollgruppe der Erwachsenen ist Altersgruppe 2.

3.2.4 Reproduzierbarkeit der iSP

Die Häufigkeit des Auftretens der iSP während aller Stimuli ab der Schwellenintensität ergab bei den Jugendlichen im Mittel $57,17 \pm 19,19$ % mit einem Maximum bei 76% und einem Minimum von 36%.

Die Kontrollgruppe zeigte eine mittlere Häufigkeit von $77,8 \pm 7,8$ % bei einem Maximum von 93% und einem Minimum von 66%.

Der Mittelwertvergleich weist mit $p = 0,031$ eine Signifikanz bezüglich des Unterschiedes der Reproduzierbarkeit der iSP von Jugendlichen und Erwachsenen auf.

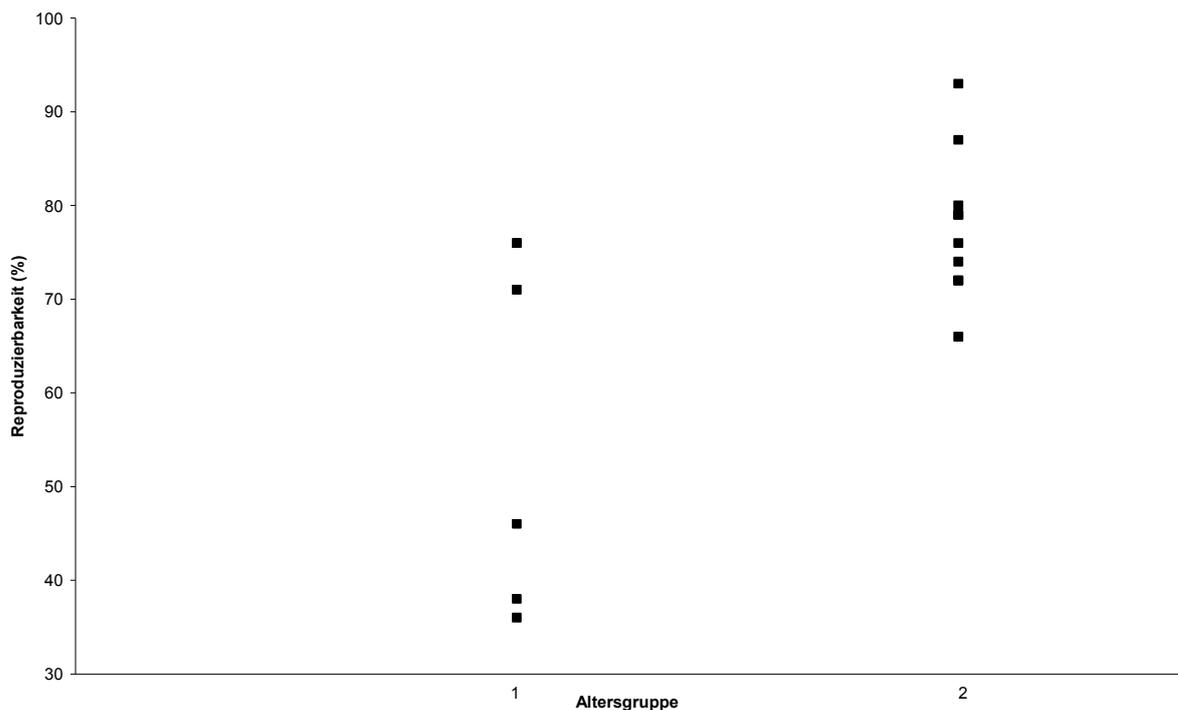


Abbildung 22: Anteil des Auftretens der iSP an allen Stimationsversuchen ab der Schwellenintensität für die iSP. Die einzelnen Punkte stellen jeweils einen Probanden dar. Altersgruppe 1 entspricht den Jugendlichen, Altersgruppe 2 den Erwachsenen.

3.2.5 Intraindividuelle Variabilität

Bei den Jugendlichen ergab die mittlere Standardabweichung der Latenz $4,48 \pm 1,48$ und der Dauer $5,07 \pm 2,42$. Das Maximum der Standardabweichung der Latenz erreichte 6,17, das Minimum 2,69. Das Maximum der Standardabweichung der Dauer betrug 8,41, das Minimum 2,19.

Die Erwachsenen zeigten bei der Latenz eine mittlere Standardabweichung von $3,47 \pm 0,95$ mit maximal 5,08 und minimal 2,37, bei der Dauer eine von $6,41 \pm 2,94$ mit maximal 12,63 und minimal 3,23.

Der Vergleich der Mittelwerte zwischen dem Jugendlichen- und dem Erwachsenenkollektiv war mit 0,181 bezüglich der Latenz und mit 0,562 bezüglich der Dauer nicht signifikant.

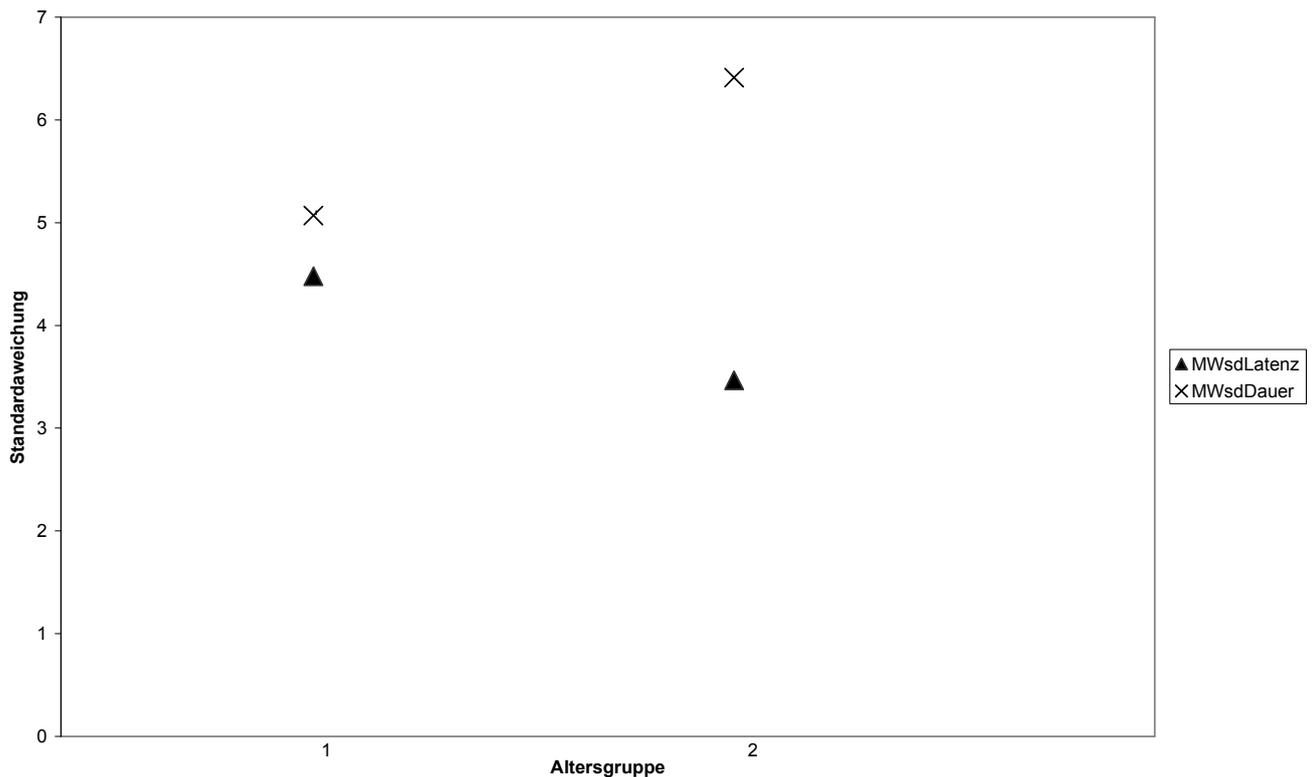


Abbildung 23: Mittlere Standardabweichungen (MWsd) von Latenz und Dauer der iSP: Die Darstellung zeigt den interindividuellen (zwischen Jugendlichen und Erwachsenen) Vergleich intraindividuelle Variabilität, d.h. den Durchschnitt der Mittelwerte der Standardabweichungen von Dauer und Latenz eines jeden Individuums.

3.2.6 Motorische Schwelle

Als Anhaltspunkt für Exzitabilitätsveränderungen diene die Messung der AMT im longitudinalen Verlauf. Diese fiel von $89 \pm 5\%$ im Alter von 4,6 Jahren auf $40 \pm 9\%$ mit nun 12,8 Jahren. Eine weitere Reduktion der AMT auf $36 \pm 9\%$ zeigte die Kontrollgruppe der jungen Erwachsenen. Diese war mit $p = 0,220$ nicht signifikant.

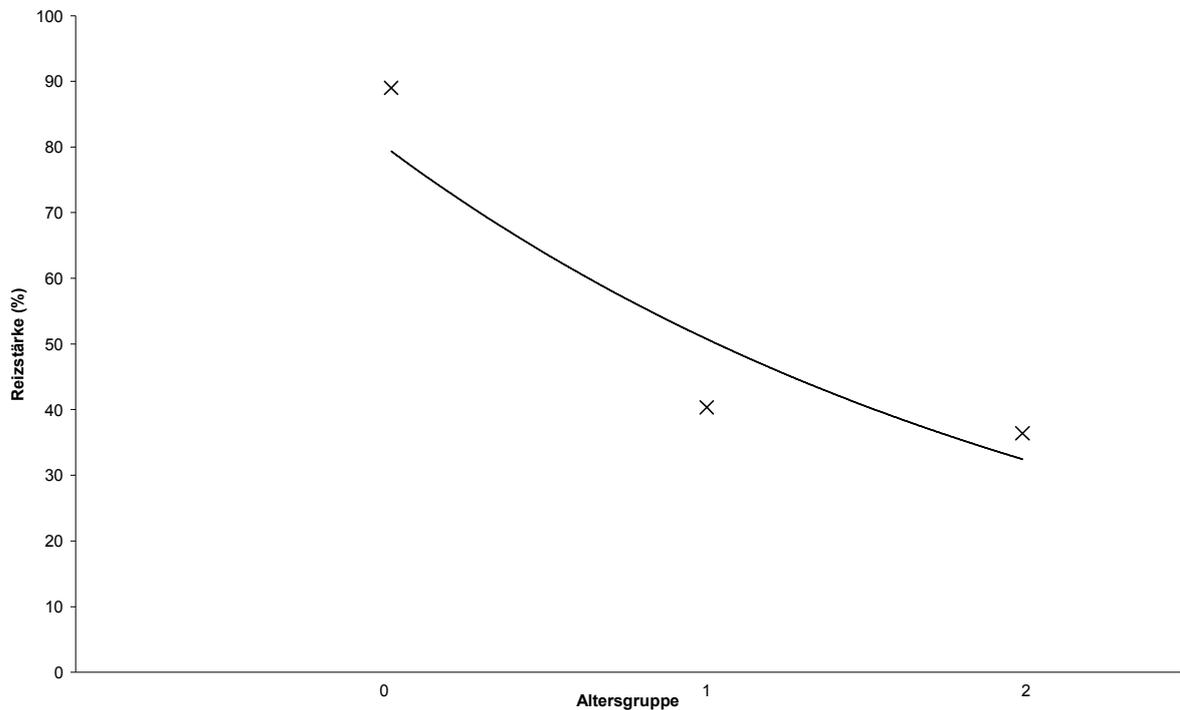


Abbildung 24: Minimale Reizintensität zur Auslösung eines MEP bei beidseits fazilitierten FDI (AMT). Altersgruppe 0 besteht aus Kindern im Alter von 4,6 Jahren, dieselben Probanden im Alter von 12,8 Jahren stellen die Altersgruppe 1, Altersgruppe 2 entspricht dem Kontrollkollektiv der Erwachsenen mit 25,6 Jahren.

3.3 Vergleich der DTI-Daten von Jugendlichen und Erwachsenen

Die Unterschiede der Mittelwerte der FA der beiden Probandenkollektive wurden nach einzelnen ROI des Balkens statistisch untersucht. Die Auflistung erfolgt geordnet von der frontalen zur dorso-kaudalen Seite des Balkens. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 2 unter Punkt 3.4 zu sehen.

3.3.1 Genu corporis callosi

Die FA des Genu corporis callosi betrug im Mittel bei den Jugendlichen $0,61 (\pm 0,05)$, bei Erwachsenen $0,66 (\pm 0,04)$. Die maximale FA in der Altersgruppe der Jugendlichen lag bei $0,6$, das Minimum bei $0,55$. Erwachsene zeigten eine FA von maximal $0,73$ und minimal $0,61$. Mit $p = 0,432$ ist der Unterschied zwischen dem Jugendlichenkollektiv und dem Erwachsenenkollektiv nicht signifikant.

3.3.2 Corpus corporis callosi

Der Mittelwertsvergleich ergibt bei einer FA im Corpus corporis callosi von durchschnittlich $0,51346 \pm 0,02687$, einem Maximum von $0,54640$ und einem Minimum von $0,47918$ bei den Jugendlichen sowie von durchschnittlich $0,52684 \pm 0,05026$, einem Maximum von $0,59124$ und einem Minimum von $0,44792$ bei den Erwachsenen mit $p = 0,639$ keinen signifikanten Unterschied.

3.3.3 Isthmus corporis callosi

Die FA des Isthmus des Balkens der Jugendlichen lag im Mittel bei $0,53591 \pm 0,04053$, maximal bei $0,57281$ und minimal bei $0,47346$. Die Erwachsenen zeigten eine FA von durchschnittlich $0,51082 \pm 0,04906$, von maximal $0,59048$ und minimal $0,44747$.

Der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen ist mit $p = 0,445$ nicht signifikant.

3.3.4 Splenium corporis callosi

Bei einer mittleren FA von $0,60097 \pm 0,04239$, einer maximalen FA von $0,63638$ und einer minimalen FA von $0,51755$ der Jugendlichen sowie einer mittleren FA von $0,70519 \pm 0,03994$, einer maximalen FA von $0,74248$ und einer minimalen FA von $0,64429$ der Erwachsenen errechnete sich für das Splenium im Mittelwertsvergleich ein p von $0,001$.

Damit ist im Splenium der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Anisotropie der Jugendlichen und der Erwachsenen signifikant.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurde beobachtet, dass bei Vorschulkindern im Alter von 4,6 Jahren keine iSP vorhanden war (79).

Unter gleichen Untersuchungsbedingungen wiesen dieselben Kinder im Alter von 12,8 Jahren eine regelmäßige iSP auf. Der Vergleichswert AMT zeigt in diesem Zeitraum einen Abfall der AMT um 45%.

Im statistischen Vergleich zu Normwerten erwachsener Personen gab es keine signifikanten Unterschiede in Dauer, Latenz, Variabilität der Dauer, Variabilität der Latenz und in der AMT der Jugendlichen. Deutliche Unterschiede ließen sich bei folgenden Parametern erheben: Die Reizschwelle der iSP war bei den Jugendlichen signifikant höher als bei den Erwachsenen. Die Jugendlichen wiesen bezüglich der Reproduzierbarkeit der iSP signifikant geringere Werte auf.

Die Mittelwerte der fraktionierten Anisotropie der Jugendlichen unterschieden sich nicht signifikant im Genu, Corpus oder in der isthmischen Region des Balkens. Im Splenium dagegen kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Anisotropiewerten der 12-jährigen Jugendlichen und der jungen Erwachsenen errechnet werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Parameter der iSP im Verlauf der Entwicklung zum Erwachsenen. Zusätzlich sind die AMT und RMT als exzitatorischer Parameter angegeben. Die mit [*] gekennzeichneten Werte zeigen eine statistische Signifikanz innerhalb eines Parameters.

	Kinder 4,6 J.	Jugendliche 12,8 J.	Erwachsene 25,6 J.
Dauer iSP	keine iSP	20,27 ± 3,79 ms	25,33 ± 5,28 ms
Latenz iSP	keine iSP	37,91 ± 2,87 ms	37,10 ± 2,72
Reizschwelle für iSP	keine iSP	70 ± 9 % [*]	54 ± 10 % [*]
Reproduzierbarkeit iSP	keine iSP	57 ± 19 % [*]	78 ± 8 % [*]
Variabilität Dauer iSP	keine iSP	5,07 ± 2,42	6,41 ± 2,94
Variabilität Latenz iSP	keine iSP	4,48 ± 1,48	3,47 ± 0,95
aktive motorische Schwelle	89 ± 5 %	40 ± 9%	36 ± 9%
Ruhschwelle	nicht dokumentiert	59 ± 11%	43 ± 11%

Tabelle 2 : Übersicht über die Werte der fraktionellen Anisotropie: Die einzelnen Regionen des Balkens im Vergleich zwischen Jugendlichen und Erwachsenen. Die Markierung mit [*] bedeutet eine statistische Signifikanz zwischen den gekennzeichneten Werten einer Lokalisation.

	Genu	Corpus	Isthmus	Splenium
Jugendliche	0,61 (± 0,05)	0,51 (± 0,03)	0,54 (± 0,04)	0,60 (± 0,04) [*]
Erwachsene	0,66 (± 0,04)	0,53 (± 0,05)	0,51 (± 0,05)	0,71 (± 0,04) [*]

4 Diskussion

4.1 Versuchsansatz

4.1.1 Kollektiverhebung

Die Auswahl der Altersgruppen unserer Untersuchung basiert auf folgenden Überlegungen: Für einen einheitlichen Versuchsaufbau war Voraussetzung, dass alle Kinder längere Zeit ruhig saßen und konzentriert die entsprechenden Muskelgruppen anspannten. Aufgrund mangelnder Kooperations- oder Verständnisfähigkeit wären optimale Versuchsbedingungen vor dem 4. Lebensjahr nicht zuverlässig zustande gekommen.

Das Durchschnittsalter unserer jugendlichen Probanden von 12,6 Jahren stellt eine Übergangszeit vom Kindes- zum Erwachsenenalter dar. Im Alltag sind voll koordinierte feinmotorische Bewegungsabläufe ohne Spiegelbewegungen bereits die Regel. Rechtshändige Kinder mit 6-7 Jahren zeigen eine signifikant höhere Rate an linksseitigen Spiegelbewegungen als 8-13-Jährige. Bezüglich der Anzahl der rechtsseitigen Spiegelbewegungen gibt es innerhalb der Altersgruppe 6-13 Jahre keine signifikanten Unterschiede. Nur zum Erwachsenenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 23,2 Jahren ist ein Signifikanzsprung erkennbar (67). In Motoriktests schnitten 6-9-jährige Kinder signifikant schlechter ab als Erwachsene (78). Daher gingen wir davon aus, dass Jugendliche im Alter von 12-13 Jahren im Vergleich zu 4-5-jährigen Kindern bereits stärker erkennbare motorische Unterschiede zeigen als Kinder mit 10 Jahren. Die noch unvollständige Reifung im Vergleich zu jungen Erwachsenen allerdings kann, jedenfalls unter Versuchsbedingungen, noch erkannt werden.

Das Alter der Erwachsenen wurde bewusst im erfahrungsgemäß neurophysiologisch am Optimum eines Menschen liegenden Intervalls gewählt, um die einzelnen Reifungsstufen vom Kindes- über das Jugendalter bis zum Normwert im Erwachsenenalter aufzeigen zu können (100, 141, 154, 158, 166, 181).

4.1.2 Vergleich motorischer Schwellenintensitäten

Die Erhebung motorischer Schwellen diente als Anhalts- und Vergleichspunkt für die Exzitabilität der einzelnen Probanden. Außerdem wurde von der Höhe der AMT die anfängliche Stimulationsstärke zur Erhebung der iSP abhängig gemacht, um auf die individuellen Verhältnisse der Exzitabilität einzugehen. Hierbei wurden die Erregbarkeitsunterschiede des Gyrus praecentralis zwischen den einzelnen Probanden berücksichtigt. Dabei ist zu beachten, dass es auch für die einzelne Person keine absolut sicher zu bestimmende Schwelle zur Auslösung physiologischer Parameter gibt, da die Schwelle nur einen Wahrscheinlichkeitsindex für die momentane individuelle Antwortbereitschaft widerspiegelt (171).

Da von der RMT der Probanden von 1997 keine Daten zur Verfügung standen, konnte bezüglich der RMT kein longitudinaler Vergleich erfolgen.

4.1.3 Ort der elektromyographischen Ableitung und Ausschluss ipsilateraler MEP

Das Vorgehen, die elektromyographischen Phänomene an einem Muskel der Hand abzuleiten, ist, wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, neuroanatomisch begründet. Die Wahl fiel deshalb nicht auf einen anderen Handmuskel, wie zum Beispiel den M. abductor pollicis brevis, um dem Versuchsaufbau von 1997 sowie der Methode von Garvey et al. (67) möglichst exakt zu entsprechen.

Eine aktuelle Studie zeigt, dass die Wahl des Handmuskels für die Ergebnisse bezüglich der iSP entscheidend sein kann. Jung und Ziemann (94) empfehlen, iSP-Daten am M. abductor pollicis brevis zu erheben. Sie fanden am FDI eine signifikant längere iSP-Dauer und eine größere interindividuelle sowie intraindividuelle Variabilität als am M. abductor pollicis brevis. Die Autoren führen die Verlängerung der Hemmperiode auf eine so genannte zweite Phase der Inhibition zurück, die über ipsilaterale kortikospinale Bahnen vermittelt sein soll. Sie ist aus unbekannter Ursache am FDI, nicht aber am M. abductor pollicis brevis zu erheben. Es wird postuliert, dass die zweite Hemmphase eine silent period eines ipsilateralen MEP darstellt. Da bei keinem unserer Probanden ein ipsilaterales MEP nachzuweisen war, gehen wir davon aus, dass ein mögliches Auftreten dieses Phänomens für unsere Untersuchungen nicht von Relevanz war.

Mit achtmaliger Stimulation des linken Kortex mit 1,2-facher Intensität der RMT unter elektromyographischer Kontrolle wurden ipsilaterale MEP bei jedem Probanden ausgeschlossen. Dieses Vorgehen lag im Ausschluss vom Vorhandensein relevanter ipsilateraler inhibitorischer kortikospinaler Nervenfasern begründet.

4.1.4 Fazilitation

Auch die Fazilitation mit 50% der Maximalkraft wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit mit dem Versuch von 1997 verwendet. Der Versuchsansatz von Garvey et al. (67), die iSP-Parameter bei 75% der Maximalkraft zu erheben, war nicht möglich, da dazu erstens ein sehr hoher Kraftaufwand nötig gewesen wäre und uns zweitens kein Gerät zur genauen Einschätzung der Muskelkraft zur Verfügung stand. In diesem Punkt hätte der Versuchsaufbau Potential zu Optimierung, da theoretisch eine nicht unerhebliche Abhängigkeit von Vorinnervationsstärke und iSP-Ergebnissen bestehen könnte. Denn die physiologischen Auswirkungen der Fazilitation betreffen Strukturen des ZNS, die sowohl exzitatorische Parameter wie die motorische Schwelle, als auch inhibitorische Parameter vermitteln.

4.1.5 Fokale transkranielle Magnetstimulation

Die Anwendung der Spulenposition, wie sie in Kapitel 2.7.2 beschrieben ist, lässt sich folgendermaßen begründen: Der induzierende Strom in der Spule läuft in dieser Lage zum Schädel von anterior nach posterior. Der dadurch induzierte Stromfluss durchdringt den Motorkortex in postero-anteriorer Richtung (124). Bei Anwendung monophasischer Pulsformen kann bei dieser Konstellation mit relativ geringer Reizstärke am effektivsten magnetisch stimuliert werden (96, 130). Meyer et al. (126) konnten zeigen, dass bei postero-anteriorem zerebralen Stromfluss eine iSP am effektivsten hervorgerufen werden kann. Bei latero-medialer Stimulation sind die Antworten weniger von der Änderung der Erregbarkeit der Kortexzellen beeinflusst als bei der postero-anterioren Stimulation. Daher wird mit letzterer am wahrscheinlichsten eine iSP ausgelöst (174).

Bei jedem einzelnen Probanden wurde, kontrolliert über die Höhe der Amplitude des MEP, die jeweils effektivste Positionierung der Spule zur Auslösung eines MEP ausfindig gemacht (96, 123), um bei jedem Probanden die gleichen Voraussetzungen für die Messung der Parameter zu schaffen und um eine möglichst geringe Reizstärke applizieren zu müssen.

Die Markierung der jeweiligen Spulenposition rührte aus folgender Überlegung:

Da mit einer Lokalisationsänderung der Spule bezüglich des „hot spots“ (153) auch eine topographische Verschiebung des Amplitudenmaximums des induzierten Stroms einhergeht, würden Interneurone oder Pyramidenzellen mit geringerem Erregungsniveau depolarisiert oder ein peripheres Kortexareal mit geringerer Dichte an kortikospinalen Nervenzellen getroffen werden. Dadurch käme es zu einer Abschwächung der exzitatorischen und inhibitorischen Muskelantwort (3, 62, 92, 113, 153).

Auch in diesem Bereich ließe sich die Standardisierung des Versuchsaufbau verbessern, indem man mehrere Markierungspunkte zur der Positionierung der Spule auf dem Kopf des Probanden, zum Beispiel auf einer Badekappe, verwendet. Auch die Konstanthaltung der Kippung der Spule könnte optimiert werden.

In Anlehnung an Garvey et al. (67) begannen wir die Erhebung der iSP-Parameter bei der Stimulusintensität, die dem 1,5-fachen der AMT entsprach.

4.2 Longitudinale Darstellung der funktionellen Reifung der iSP

Mit dieser Arbeit liegt eine Dokumentation über den longitudinalen Verlauf der Entwicklung inhibitorischer neurophysiologischer Prozesse bei Kindern anhand der iSP vor. Darin liegt die Besonderheit der Arbeit, dass es gelungen ist, dieselben Individuen mit derselben Methodik im Entwicklungsverlauf zu messen. Bei Kindern im Alter von 4,6 Jahren ist noch keine iSP nachzuweisen. Dieselben Personen im Alter von 12,8 Jahren zeigen eine iSP, die sich bezüglich der Dauer und der Latenz nicht signifikant von der iSP von Erwachsenen mit 25,6 Jahren unterscheidet.

Dabei sind die Ergebnisse, die mit der Methode in der Versuchsreihe von 1997 erhoben worden sind, mit denen der nun angewandten Methode vergleichbar. Sowohl die technischen Geräte und deren Einstellungen als auch die Untersuchungsabläufe, die die physikalischen Größen beeinflussen, stimmen soweit überein, dass die äußeren Umstände als gleichwertig

angesehen werden können. Lediglich die Auswertung der iSP vollzog sich 1997 nach anderen Gesichtspunkten als in der aktuellen Untersuchung. Dies ist in unserem Fall jedoch weniger von Bedeutung, zumal die Probanden 1997 als Kinder keine iSP aufwiesen und somit auch keine Parameter diesbezüglich zu vergleichen sind. Die iSP-Parameter Dauer und Latenz weisen bei Erwachsenen, die 1997 mit derselben Methode wie die Kinder untersucht worden sind, sehr ähnliche Werte wie bei der aktuell untersuchten Erwachsenen-Kontrollgruppe auf (siehe Abb. 18). Daher gehen wir davon aus, dass auch die Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten, ob eine iSP im EMG zu sehen ist oder nicht, sowohl mit der damaligen als auch mit der jetzigen Auswertungsmethode mit gleichem Ergebnis getroffen wird.

Während bei den Probanden als 5-jährige Kinder in den damaligen Versuchen keine iSP abzuleiten war, fanden wir bei ihnen jetzt als 12-jährige Jugendliche regelmäßige iSPs mit Werten nahe dem Erwachseneniveau. Die Untersuchungen zeigen, dass die größte Reifungsdynamik im Zeitraum zwischen 5 und 10-12 Jahren stattfindet.

Die erhobenen Daten bestätigen Erkenntnisse von Garvey et al. (67), die in einer Querschnittsstudie iSP-Parameter von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in verschiedenen Altersstufen verglichen haben.

Wir bestätigen die These von Heinen et al. (77), dass die iSP ab dem 4. Lebensjahr als Entwicklungsparameter der motorischen Reifung angesehen werden kann.

Die einzelnen Vergleichspunkte werden im nachfolgenden Kapitel ausgeführt.

4.3 Vergleich der iSP-Parameter zwischen Jugendlichen und Erwachsenen

Auf den ersten Blick könnte unsere Studie suggerieren, die iSP entwickle sich nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse wird dies aber widerlegt. Während die mittleren Latenzzeiten der iSP bei den Jugendlichen und den Erwachsenen praktisch identische Werte zeigen, weist der – wenn auch nicht mehr signifikante - Anstieg der iSP-Dauer im Zeitintervall von der frühen Jugend bis zum frühen Erwachsenenalter auf eine vom Vorschulalter bis zur Adoleszenz kontinuierlich voranschreitende Reifung hin.

Somit bestätigen wir das Ergebnis von Garvey et al. (67). Sie zeigten eine schrittweise Reifung der iSP bei Kindern bis hin zum Erwachsenenalter, wobei – wie auch unsere Messungen ergeben haben - die Latenzzeit früher als die Dauer dem Erwachseneniveau entspricht. Diese Differenzen von Dauer und Latenz der iSP bezüglich der Reifungsdynamik könnten auf Unterschiede in der jeweiligen strukturellen Repräsentation von Dauer und Latenz der iSP hinweisen.

Als weiteren Ausdruck der Reife der die iSP-vermittelnden neuronalen Schaltkreise errechneten wir die intraindividuelle Variabilität. Sie gibt Hinweise auf die Funktionstüchtigkeit und den Grad der Festigung neuronaler Interaktionswege. Ist die Variabilität eines Parameters innerhalb einer Person groß, liegen den gemessenen Vorgängen eher Zufallsprinzip und biologische Unreife als konsolidierte ausgereifte Abläufe zugrunde.

Sowohl Dauer als auch Latenz variieren im Kollektiv der Jugendlichen leicht stärker als im Kontrollkollektiv. Ohne Vergleichswerte von Kindern zwischen 5 und 12 Jahren zu haben, gehen wir davon aus, dass auch die Abweichungsverhältnisse, genauso wie Dauer und Latenz der iSP, sich mit dem Alter verändern und damit den Grad der kortikalen Reifung anzeigen.

Dafür spricht unser Ergebnis des Vergleichs der Reproduzierbarkeit der iSP. Sie ist bei den Jugendlichen signifikant geringer als bei den Erwachsenen.

Ähnlich wie aus der Variabilität lassen sich auch aus der Reproduzierbarkeit Schlüsse auf die Wiederholbarkeit und damit auf die Reifungsfunktion kortikaler Prozesse ziehen. Sind bestimmte neurophysiologische Mechanismen plastisch bereits stark – sei es anatomisch oder biochemisch - ausgereift und gefestigt, unterliegt der Ablauf der Kette nicht mehr nur dem Zufall, sondern stellt einen etablierten und voll funktionstüchtigen Weg der Weitergabe neuronaler Signale dar.

Eine Besonderheit war in unserer Versuchsreihe auffällig: Je kürzer das Zeitintervall zwischen den Stimuli war, desto geringer war die Reproduzierbarkeit der iSP. Dieses Phänomen war bei den Jugendlichen stärker ausgeprägt als bei den Erwachsenen und wurde erst im Verlauf der Untersuchungen offensichtlich, weshalb wir sehr darauf achteten, dass das Interstimulusintervall nicht weniger als 5 Sekunden betrug. Dieser Wert war ursprünglich aufgrund der bestehenden Anfallsgefahr bei zu kurzen Intervallen (63) eingehalten worden. Es könnte demnach eine Art Refraktärzeit für die iSP geben. Im Gegensatz dazu waren das

MEP und die CSP stets unabhängig von der Größe dieses Zeitintervalls zwischen zwei Stimuli im EMG sichtbar. Diese scheinbare Diskrepanz könnte Ausdruck der hohen Komplexität der Schaltkreise der iSP im Vergleich zu denen der CSP und des MEP sein. Die langsamere Regeneration der Synapsen bei den Jugendlichen weist auf eine noch unreife Funktionalität hin. Diese Aussagen beruhen lediglich auf ungenauen Beobachtung ohne Dokumentation, die eigenständigen Untersuchungen bedürfen.

In Übereinstimmung mit der eben genannten These berichtet Aranyi (9) über eine Reduzierung der iSP nach lang anhaltender ermüdender Kontraktion der Fingermuskeln.

Diese über die spontane Veränderung des Erregungsniveaus hinausgehenden Beobachtungen stärken die Hypothese, dass – im Vergleich zum MEP oder zur CSP – die iSP das Resultat einer vielen Einflüssen unterliegenden Kette neuronaler Vorgänge ist, die gegenüber Veränderungen der Exzitabilität einzelner Glieder sehr sensibel reagiert. Gerade deshalb stellt die iSP einen sensitiven Parameter zur Erkennung entwicklungsneurologischer Fluktuationen im intra- und transkortikalen Erregungsniveau dar.

Im Gegensatz zu Meyer et al. (128) und Chen et al. (32), aber in Übereinstimmung mit Ferbert et al. (58), erkennen wir keine Korrelation zwischen der Reizstärke und der Dauer der iSP (siehe Anhang). In Konsens mit Chen et al., aber in Widerspruch zu Meyer et al. fanden wir auch keine Abhängigkeit der Latenz der iSP von der Stimulationsintensität.

Damit ist es gerechtfertigt, dass wir Größen vergleichen, die aus unterschiedlichen Reizstärken resultieren.

4.4 Grenzen und Möglichkeiten der TMS

Sowohl in Garveys Untersuchung als auch in unserer Studie dienten zur beschreibenden Erfassung der iSP Parameter, die mit Hilfe der TMS gewonnenen worden waren. Mit der TMS und der Ableitung eines EMG können nur physiologisch messbarer Input und Output, nicht aber die den Stimulus verarbeitenden Prozesse in ihrer Komplexität erfasst werden. Detaillierte Aussagen über biochemische, molekularbiologische, anatomische oder plastische zentralnervöse Prozesse, die die Werte der TMS-Parameter formen, sind daher rein spekulativ und müssen für ihr Verständnis in Kombination mit anderen Methoden, wie zum Beispiel funktioneller Bildgebung, erforscht werden (160). Zudem ist unklar, inwiefern die TMS den

natürlichen Ablauf einer Bewegung imitiert, zumal ein entscheidender Schritt, nämlich die Bewegungsinitiierung, nicht miteinbezogen werden kann.

Aus diesem Grund, und weil die Messung der TMS-Parameter alleine auf relativen Erfahrungswerten mit großer interindividueller biologischer Variationsbreite basiert, lassen sich mit der TMS nur bedingt absolute Aussagen machen (49, 170). Im direkten Vergleich unter gleichen Versuchsanordnungen jedoch ist die TMS ein sensitives und zuverlässiges Instrument. So können auch ohne exakte Kenntnis der zugrunde liegenden Abläufe und der vermittelnden Strukturen Veränderungen des Erregungsniveau und der funktionellen Integrität innerhalb des motorischen Systems erfasst werden. Daher ist die TMS ein wertvolles Mittel zur direkten Objektivierung und Quantifizierung von Reifungsphänomenen, die sie in ihrer Dynamik aufzeigen kann. Indirekt kann dann auf plastische Veränderungen im Nervensystem geschlossen werden (64, 91, 116), deren Art aber von der Interpretation des Untersuchers abhängig ist und daher hypothetisch bleibt.

Es ist nachzuvollziehen, dass Untersuchungen mit der TMS besonders wertvoll und aussagekräftig sind, wenn sie an gleichen Individuen in verschiedenen Entwicklungsstadien durchgeführt werden. Je nach Veränderung des abgeleiteten Parameters liefern diese Untersuchungen eindeutige Beweise für die Reifung bestimmter Strukturen im zentralen Nervensystem.

4.5 Prozess und strukturelles Korrelat der Reifung der iSP

Eine Fragestellung dieser Arbeit ist, welche Strukturen im Alter von 5 bis 12 Jahren reifen, so dass regelmäßige iSP auftreten können. Daran schließt die Frage nach dem Unterschied der strukturell-anatomischen Korrelate von iSP und CSP an.

Dass sogar beim Erwachsenen die Schwelle des MEP und der CSP höher ist als die der iSP, könnte aus der höheren Komplexität der Kette der temporospatialen Summation, die für die synaptische Hemmung der gegenseitigen Hemisphäre erforderlich ist, resultieren (128, 161). Bei Kindern ist dieser Prozess aufgrund synaptischer Unreife gebremst. Die Schwierigkeit für ein unreifes motorisches System besteht folglich darin, eine ausreichend große Anzahl an Nervenfasern zu erregen, die den Mechanismus der iSP aufrechterhalten (128).

Garvey et al. (67) untersuchten Dauer und Latenz der iSP bei Kindern in mehreren Altersklassen. Sie stellten fest, dass mit dem Alter der Kinder die Dauer der iSP anstieg und die Latenzzeit abfiel. Unsere Messungen ergaben eine höhere Schwelle zur Auslösung einer iSP bei Kindern als bei Erwachsenen. Diese vom Alter abhängigen veränderlichen Größen beruhen auf entwicklungsbedingter Umgestaltung der strukturell-anatomischen und physiologischen Voraussetzungen.

Im Laufe der kindlichen Entwicklung zum Erwachsenen reifen die Möglichkeiten des Zusammenspiels der einzelnen Neuronengruppen kontinuierlich aus. Folglich steigt die Wirkung auf die der Zielzelle des Stimulus folgenden neuronalen Schaltkreise an. Die Anfangsaktivität des ersten Gliedes in der Kette muss eine nicht mehr so starke depolarisierende Wirkung haben, um effektiv weitergegeben zu werden. Die Dauer der iSP steigt, die Latenz sinkt.

Der Erwerb motorischer Fähigkeiten impliziert eine Steigerung der synaptischen Effizienz oder auch eine Demaskierung, im Sinne einer Disinhibition, der bereits bestehenden neuronalen Netzwerke (138).

Fraglich ist, in welchen Teilen des kortikalen motorischen Systems die synaptische Reifung, die zu regelmäßigen iSP führt, stattfindet. Mall et al. (116) vermuten, dass das allmähliche Auftreten der IHI auf Reifung GABA-erger intrakortikaler Interneuronen zurückzuführen ist. Eine zusätzliche Möglichkeit ist die Reifung kallosaler Bahnen und deren Interaktionspotential untereinander sowie mit kortikospinalen Neuronen und intrakortikalen Interneuronen.

Auch die Höhe der Vorinnervation nimmt Einfluss auf die Bereitschaft der kortikalen Neuronen und Interneuronen, synaptisch zu interagieren. Liepert et al. (110) stellten eine Änderung der Exzitabilität des motorischen Kortex in Abhängigkeit von der Stärke der Kontraktion des ipsilateralen Muskels fest. Bei stärkerer Fazilitation ist es wahrscheinlicher, dass die inhibitorischen Schaltkreise komplett erregt werden und eine iSP ausgelöst wird. Zum Vergleich der Kinder-, Jugendlichen- und Erwachsenenwerte wurde daher einheitlich für alle drei Gruppen ein Aktivierungsniveau beider FDI von 50% der Maximalkraft gewählt.

Im Rahmen unserer Versuchreihe untersuchten wir als aktuelle Vergleichsperson ohne Absicht statistisch relevanter Aussagen einen 5-jährigen Jungen. Bei 44 Stimulationen mit

minimal 80% der maximalen Reizstärke unter stets maximaler faszinierender Muskelanspannung konnte bei immerhin einem von 10 Stimulationsversuchen mit 100% Reizstärke eine eindeutig abgrenzbare iSP hervorgerufen werden. Sie maß eine sichtlich längere Latenzzeit und kürzere Dauer als bei den Jugendlichen. Trotz der geringen Aussagekraft dieses Versuchs festigt das Ergebnis die These, dass bei Kindern im Vorschulalter die strukturell-anatomischen Voraussetzungen prinzipiell gegeben sind, eine iSP zu produzieren. Aufgrund der synaptischen Unreife, sei es die Dichte oder die synaptische Funktion betreffend, sind dazu jedoch quantitativ stärkere physikalisch-physiologische Umstände nötig.

4.6 Klinisches Korrelat der Reifung der iSP

Klinisch betrachtet lässt sich dies folgendermaßen beschreiben: Kindern im Vorschulalter ist es wohl möglich, feinmotorisch recht anspruchsvolle einseitige Bewegungsabfolgen der Hand ohne gleichzeitige unwillkürliche Bewegung der anderen Hand, das heißt ohne Spiegelbewegungen, auszuführen. Allerdings sind bei jüngeren Kindern nicht-assozierte Bewegungen sowohl seltener zu beobachten (40, 104, 107, 118, 136) als auch öfter an größere Anstrengung oder Einschaltung der bewussten Motorikkontrolle geknüpft als bei älteren Kindern.

Im Alter von ungefähr 10 Jahren sind die inhibitorischen neuronalen Interaktionsmechanismen so weit entwickelt und gefestigt, dass sie im Alltag gute Funktionstüchtigkeit zeigen (67). Unsere klinischen Untersuchungen an den jugendlichen und erwachsenen Probanden bestätigen die Aussage. Untersuchungen von Nass et al. (136) und Mayston et al. (118) ergaben das Verschwinden von signifikanten Spiegelbewegungen bei gesunden Kindern im Alter von 10 Jahren, welches beide Autorengruppen auf die Reifung eines kallosal vermittelten hemmenden Systems zurückführten. Das von ihnen angegebene Alter entspricht dem Alter, in dem unseren Beobachtungen zufolge die iSP nahezu ausgereift ist. Die Lateralisation der Funktion der Hemisphären - durch Erweiterung der Interaktionsmöglichkeiten der Motorkortizes - befindet sich nun im fortgeschrittenen Stadium. Somit kann von einem kausalen Zusammenhang des Verschwindens von relevanten Spiegelbewegungen mit der Reifung der die iSP vermittelnden Strukturen ausgegangen werden.

Exakt physiologisch quantitativ betrachtet ist die kritische Phase der synaptischen Weitergabe inhibitorischer Signale zu den kortikalen Zielzellen der Kette bei Jugendlichen mit 12 Jahren noch nicht erwachsenengleich: Während die Werte bezüglich Latenz und Dauer der iSP sowie deren Variabilität keinen signifikanten Unterschied mehr zu den Erwachsenen zeigen, weichen Schwelle und Reproduzierbarkeit der iSP signifikant vom Erwachseneniveau ab. Dies demonstriert wiederum, dass die synaptische Kette funktionell bereits so weit entwickelt ist, dass der Effekt, also die Hemmung der kortikalen Zielzelle der Kette und damit des Zielmuskels, vom Ergebnis her dem der Erwachsenen entspricht. Ein Zeichen der noch nicht ganz vollendeten Organisation der transmittierenden Strukturen bei 12-Jährigen ist lediglich die dazu nötige höhere Reizstärke und die geringere Reproduzierbarkeit.

4.7 Molekularbiologischer Reifungsprozess

Im Folgenden soll erörtert werden, welche Änderungen synaptischer Interaktionsmöglichkeiten das Auftreten der reifen iSP bewirken könnten. Es werden zwei Möglichkeiten angeführt, die die höhere Schwelle und die geringere Wiederholbarkeit der iSP bei Jugendlichen erklären können:

Zum einen spiegeln diese beiden Parameter eine bezüglich des Funktionspotential noch nicht vollständig ausgereifte und stabilisierte Synapsentätigkeit bei Kindern und Jugendlichen wider. Erst unter längerem und dauerndem Gebrauch der inhibitorischen Kette entwickeln die Synapsen – sei es durch Erhöhung der Transmitterproduktion oder durch Vergrößerung der Kontaktfläche und der Rezeptordichte – ihre volle Funktionstüchtigkeit und Stabilität. Dies wird durch Ausübung alltäglicher feinmotorischer Tätigkeiten erreicht.

Zum anderen bilden die höhere Schwelle und die geringere Reproduzierbarkeit eine gewisse neuronale Unreife bezüglich der Anzahl der synaptischen Verbindungen ab, aufgrund derer die temporospatialen Bahnungsvorgänge nicht mit voller Effektivität ablaufen können (79).

Grundlage dieser zwar für die Ausübungsfunktion kaum relevanten, aber in physiologisch exakten Messungen der TMS erfassbaren Unterschiede zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ist das hohe plastische Potential der kortikalen, einschließlich der kallosalen, Nervenzellen.

Bei geringen Mengen an Transmittermolekülen werden bei jeder Aktivierung eines Neurons alle vorhandenen synaptischen Bläschen vollständig geleert und alle verfügbaren Transmittermoleküle in den synaptischen Spalt ausgeschüttet, um die Nachbarzelle adäquat zur Stärke des Reizes zu depolarisieren. Um einen nachfolgenden Stimulus ebenfalls überschwellig weiterzuleiten, muss erst die gesamte Menge der Botenstoffmoleküle, nachdem sie von den Rezeptoren abdiffundiert ist, wieder in die Nervenendigung aufgenommen werden. Nur so kann eine der Reizstärke entsprechende Transmittermenge an der postsynaptischen Membran wirken. Hat eine Nervenzelle eine größere Menge an Transmittermolekülen zur Verfügung, muss bei gleicher Stimulationsintensität nur ein Teil der synaptischen Bläschen entleert werden. Ist der Reuptake beim nächsten einlaufenden Impuls noch nicht vollständig abgeschlossen, können die in der synaptischen Endigung verbliebenen Transmittermoleküle ausgeschüttet und an die postsynaptischen Andockstellen gebunden werden. Je höher die Rezeptordichte ist, desto weniger Transmittermoleküle werden zur Stimulation der postsynaptischen Nervenzelle benötigt, da die Wahrscheinlichkeit der Bindung größer ist.

Die zweite These, dass die Anzahl der Synapsen bei Erwachsenen höher ist als bei den Jugendlichen und daraus eine niedrigere Schwelle sowie eine höherer Reproduzierbarkeit resultiert, basiert auf folgender Überlegung:

Je mehr synaptische Verbindungen zur Verfügung stehen, desto größer ist die Möglichkeit zur synaptischen Summation von Potentialen. Außerdem kann bei kurz aufeinander folgenden Impulsen auf vorher nicht aktivierte Synapsen zurückgegriffen werden.

Zu beachten ist jedoch, dass Dauer und Latenz der iSP bereits im Jugendalter Erwachsenenwerte erreicht haben. Eine höhere Anzahl an synaptischen Verbindungen müsste sich jedoch dem temporospatialen Summationsprinzip zufolge auch in einer kürzeren Latenzzeit zeigen. Unsere These ist daher, dass ab dem 5. Lebensjahr bis zum frühen Jugendalter sowohl Anzahl als auch Funktion kortikokallosaler, intrakallosaler und kallosokortikaler Synapsen wachsen. Im Alter von 12 Jahren sind die groben strukturellen Voraussetzungen bereits in voller Reife ausgebildet, so dass Latenz und Dauer der iSP, die die Effektivität der Summationsvorgänge als solche widerspiegeln, fast erwachsenengleich sind. Das noch bestehende Defizit in der Funktion der Synapsentätigkeit ist an der höheren Schwelle und der geringeren Reproduzierbarkeit zu erkennen, die uns die TMS aufzeigt.

4.8 Das morphologische Korrelat der Funktion der iSP

Einen fundierten Einblick in die morphologische Zusammensetzung der die iSP vermittelnden Strukturen kann uns die Methode der DTI verschaffen. Unsere These, dass bei den Jugendlichen die strukturellen Voraussetzungen bereits gegeben sind, bevor die Funktion vollständig ausgebildet ist, leitete sich tendenziell bereits aus den Resultaten der TMS ab. Sie findet in den Ergebnissen, die die DTI in Kombination mit der TMS liefert, Bestätigung.

Dass der transkallosale Teil der Steuerung der Motorik im Bereich der posterioren Hälfte des Balkens stattfindet, konnten Hofer und Frahm (86) erst kürzlich mit der DTI-basierten topographischen Einteilung des Balkens zeigen. Die genannte Aufteilung ist nicht Gegenstand dieser Arbeit, da sie in der Zeit der Erstellung noch nicht aktuell war. Es wurde jedoch bisher schon postuliert, dass die iSP ein Produkt der Funktion kommissuraler Fasern ist, die durch die posteriore Hälfte des Corpus callosum ziehen (129), was der Einteilung nach Hofer und Frahm entsprechen würde. Sie wiesen nach, dass die motorischen Fasern des primären motorischen Kortex im Areal III verlaufen (Abb. 12), welches in der konventionellen Einteilung in etwa dem Truncus posterior (Abb. 10) entspricht.

Das Genu, das Korpus und der Isthmus weisen bezüglich der FA keine signifikanten Differenzen zwischen den Jugendlichen und den jungen Erwachsenen auf. Dieses Ergebnis beweist eine schon vorhandene morphologische Reife der kallosalen Fasern in diesen Regionen.

Die Diskrepanz zwischen komplett ausgereifter Morphologie der kallosalen Bahnen und noch unvollständiger Funktionalität kann dadurch erklärt werden, dass die kallosalen Bahnen selbst strukturell bereits erwachsenengleich sind, die Reifung der synaptischen Organisation aber der architektonisch schon voll ausgereiften Neuronen und Interneuronen auf postkallosaler, kortiko-kortikaler Ebene dem morphologischen Aufbau erst nachfolgt. Erst durch den Gebrauch, der nur bei Präsenz eines vollständigen Strukturaufbaus einsetzen kann, entwickeln sich entsprechende Synapsen, die die funktionelle Integrität der kallosalen Fasern sichern. Auf Unreife der funktionellen kortikalen Organisation lassen die Unterschiede in den Schwellenwerten und der Reproduzierbarkeit schließen. Zur erwachsenengleichen Funktion fehlt jedoch noch die synaptische Konsolidierung. Der Reifung der bimanuellen Feinmotorik liegt also folgendes Prinzip zugrunde: „Struktur vor Funktion vor synaptischer Reifung vor optimaler Funktion“

Im Gegensatz zum Genu, Korpus und Isthmus entspricht der mikrostrukturelle Aufbau des Spleniums der Jugendlichen noch nicht dem Erwachseneniveau. Die FA zeigt hier signifikant niedrigere Werte. Dieses Ergebnis zeigt uns, dass die Methode der DTI die nötige Sensitivität besitzt, Unterschiede in der strukturellen Reifung bei verschiedenen Altersgruppen darzustellen.

Die Reifungsprozesse bis zur intakten Funktion der neuronalen Strukturen, die das Potential zur Vermittlung der iSP enthalten, beginnen im Vorschulalter und sind im 12. Lebensjahr noch nicht ganz vollendet. Sie beinhalten sowohl eine mikrostrukturelle Reifung als auch eine funktionelle Reifung. Die morphologische Komponente geht der Funktion voraus und besteht in der Erhöhung der Kompaktheit der neuronalen Matrix des Balkens.

Dabei ist zu beachten, dass im Vorschulalter die Myelogenese im Balken schon beinahe abgeschlossen ist (25), die starke Erhöhung der Anisotropie bis zum Adolenszentenalter demnach nicht auf eine Erhöhung des absoluten Gehaltes an Myelin zurückgeführt werden kann. Während die Entwicklung des Balkens am Genu corporis callosi beginnt, schreitet seine Myelinisierung von posterior nach anterior (12, 70). Nach dem Myelinisierungsprozess steigt, gemäß unseren Ergebnissen, die Anisotropie bis zum Erwachsenenalter wiederum im Genu, im Korpus und in der isthmischen Region zeitlich vor dem Splenium an. Daher kann eine mikrostrukturelle Reifungsdynamik des Balkens vom Vorschulalter bis ins frühe Erwachsenenalter von rostral nach kaudal postuliert werden. Diese Reifungssequenz spiegelt sich in der relativ zu anderen motorischen Fertigkeiten spät erworbenen Fähigkeit zur feinmotorischen Bewegungen wider.

4.9 Folgerungen und Ausblick

Die TMS alleine liefert keinerlei Anhaltspunkte für die in Kapitel 4.6 beschriebenen molekularbiologischen Entwicklungsabläufe. Sie sind deshalb als rein spekulativ zu betrachten und dienen lediglich als Denkmodell für die plastischen Vorgänge im Gehirn.

Plausible Hinweise über den Entwicklungsparameter iSP liefert die TMS dagegen durchaus (77). Die Kernaussage dieser Arbeit ist, dass die iSP den organisatorischen Status sowohl

intra- als interkortikaler inhibitorischer Mechanismen des motorischen Systems widerspiegelt (42, 79). Die Entwicklung der Organisation bis hin zur vollständigen funktionellen Integrität des transkallosalen Systems in das kortikospinale System und die Konsolidierung intra- und interkortikaler Inhibitionsmechanismen lassen sich anhand der Parameter der iSP abbilden.

Dass die iSP - genetisch festgesetzt - nach dem fünften Lebensjahr zu reifen beginnt, impliziert, dass es für ein Kind erst ab 6 Jahren sinnvoll ist, sich in feinmotorisch sehr anspruchsvollen Tätigkeiten, wie zum Beispiel im Schreiben, zu üben.

Eine zu untersuchende Frage wäre, inwiefern die Ausreifung der iSP ab diesem Zeitpunkt von körperlicher Übung abhängig ist und ob die strukturelle Festsetzung der iSP durch Training während der kritischen Phase ihrer Reifung beschleunigt werden kann. Studien an Kindern und Erwachsenen, die sich gezielt intensiv in feinmotorischen Fertigkeiten üben, könnten dazu beitragen, die Frage zu beantworten. Zu erwähnen ist hierbei, dass bei professionellen Musikern sowohl die intrakortikale als auch die interhemisphärische Inhibition reduziert ist (137, 149). Daher ist zu erwägen, ob physiologisch zwischen Ausführung von gleichzeitigen bimanuellen Bewegungen, wie es zum Beherrschen eines Instrumentes verlangt wird, und unimanuellen, einseitigen Bewegungen, die während des Stillhaltens der anderen Hand durchgeführt werden, unterschieden werden muss. Im ersten Fall wäre eine lang dauernde iSP hinderlich und eine kurz dauernde iSP vorteilhaft, da viele kleine Bewegungen hintereinander koordiniert durchführbar wären. In letzterem Fall sollte die iSP ausgeprägter abzuleiten sein, da sie die Spiegelbewegungen unterdrückt. Ein interessanter Versuch wäre der Vergleich von Refraktärzeiten bis zur nächsten möglichen iSP zwischen den beiden Kollektiven.

Als sinnvoll und erweiterungsfähig stellte sich auch unser Versuch heraus, das Verfahren der TMS mit dem der DTI ergänzend zu kombinieren, da wir gezeigt haben, dass sich von der Morphologie nicht immer auf die Funktion schließen lässt. Mit der TMS und der DTI ist es außerdem in weiteren Untersuchungen möglich, mehr über die strukturellen Vorgänge, denen der funktionelle Reifungsprozess des motorischen Systems unterliegt, zu erfahren.

5 Zusammenfassung

Die Erlernung bimanueller Koordination erfordert die Reifung des Zusammenspiels von exzitatorischen und inhibitorischen zentralen Mechanismen des neuronalen Systems. Die interhemisphärische Inhibition gewährleistet eine angemessene Lateralisation der Funktion der beiden Großhirnhälften. Es werden exzitatorische Signale der einen Hemisphäre mittels Fasern des Corpus callosum in inhibitorische Signale der anderen Hemisphäre transformiert. So wird sichergestellt, dass die beabsichtigte Bewegung unabhängig von der Aktivierung homologer Muskeln ausführbar ist. Physiologisch messbar ist dieses inhibitorische Phänomen als iSP.

Mit der TMS existiert eine Möglichkeit, das Ergebnis zentraler Verarbeitungsprozesse eines zerebralen Reizes quantitativ und qualitativ zu erfassen und damit Entwicklungsvorgänge im Gehirn zu erkennen.

Bei sieben Kindern im Vorschulalter konnte mittels TMS keine iSP nachgewiesen werden. Im longitudinalen Verlauf lässt sich bei denselben Individuen im frühen Jugendalter das regelmäßige Auftreten der iSP demonstrieren. Dauer und Latenz der iSP sowie deren Variabilität entsprechen den Werten des Kontrollkollektivs mit zehn Erwachsenen. Allerdings ist die zur iSP nötige Reizintensität bei den sechs Jugendlichen signifikant höher als bei den Erwachsenen, die Reproduzierbarkeit der iSP signifikant geringer.

Mit der Kombination aus TMS und DTI ist es gelungen, neurophysiologische und morphologische Reifung der iSP separat darzustellen und in Beziehung zu setzen.

Die Reifung hin zur Entstehung iSP vollzieht sich zwischen dem 5. und dem 12. Lebensjahr, wobei die Funktion - im Gegensatz zur Morphologie - vor dem Erreichen des Erwachsenenalters noch nicht vollständig ausgebildet ist.

Unsere Ergebnisse zeigen in der TMS signifikante funktionelle Unterschiede in den Schwellenwerten und Reproduzierbarkeit der iSP zwischen den Jugendlichen und den Erwachsenen. In der DTI stimmen die Anisotropiewerte der Regionen des Balkens, die für die Übermittlung der iSP verantwortlich sind, in den beiden Altersgruppen überein. Bei nicht signifikant voneinander abweichenden exzitatorischen Parametern, muss das morphologische Korrelat des Unterschiedes zwischen den Jugendlichen und den Erwachsenen demnach der Status der kortiko-kortikalen inhibitorischen Organisation sein. Die Bildung der strukturellen Voraussetzungen geht folglich der Entwicklung der Funktion voraus.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbruzzese G, Trompetto C. 2002. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol* 19: 307-21
2. Adrian ED, Moruzzi G. 1939. Impulses in the pyramidal tract. *Journal of Physiology* 97: 153-99
3. Amassian VE, Cracco RJ, Maccabee PJ, Bigland-Ritchie B, Cracco JB. Matching Focal and Non-Focal Magnetic Coil Stimulation to Properties of Human Nervous System: Mapping Motor Unit Fields in Motor Cortex Contrasted with Altering Sequential Digit Movements by Premotor-SMA Stimulation. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, AT Barker, JC Rothwell, pp. 3-28: Elsevier Science Publishers, B.V. 1991
4. Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. 1992. Factors influencing magnetic coil excitation of isolated amphibian, cat and primate nerves immersed in a human brain-shaped volume conductor. *J Physiol* 446, 23P.
5. Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. 1992. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 291-301
6. Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M. 1987. Magnetic coil versus electrical stimulation of monkey motor cortex. *J Physiol* 390, 24P.
7. Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M. 1990. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 77: 390-401
8. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. 1987. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20: 74-93
9. Arányi Z, Rösler KM. 2002. Effort-induced mirror movements: A study of transcallosal inhibition in humans. *Exp Brain Res* 145: 76-82
10. Barker AT, Carolyn WG, Ian LF. Magnetic Nerve Stimulation: the Effect of Waveform on Efficiency, Determination of Neuronal Membrane Time Constants and the Measurement of Stimulator Output. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, AT Barker, JC Rothwell, pp. 227-37: Elsevier Science Publishers, B.V. 1991
11. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106-7

12. Barkovich J, Kjos BO, Jackson DEJ, Norman D. 1988. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1,5 T. *Radiology* 166(1 Pt 1): 173-80
13. Bashat DB, Sira LB, Graif M, Pianka P, Hendler T, et al. 2005. Normal White Matter Development From Infancy to Adulthood: Comparing Diffusion Tensor and High b Value Diffusion Weighted MR Images. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 21: 503-11
14. Basser PJ, Jones DK. 2002. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed.* 15: 456-67
15. Basser PJ, Pierpaoli C. 1998. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med* 39: 928-34
16. Beaulieu C. 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 15: 435-55
17. Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Manfredi M. Corticospinal Potentials After Electrical and Magnetic Stimulation in Man. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, AT Barker, JC Rothwell, pp. 147-54: Elsevier Science Publishers, B.V. 1991
18. Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Manfredi M. 1990. Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci Lett* 112: 54-8
19. Borojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. 1996. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 144: 160-70
20. Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JM, Webb PJ, Morley T, 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: 251-7
21. Bradley JR, Cohen LG, Hallett M. The Electric Field Induced During Magnetic Stimulation. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience (EEG suppl. 43)*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, AT Barker, JC Rothwell, pp. 268-78: Elsevier Science Publishers, B.V.1991
22. Brinkmann J, Kuypers HG. 1973. Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey. *Brain* 96: 653-74
23. Brizzolara D, Ferretti G, Brovedani P, Casalini C, Sbrana B. 1994. Is Interhemispheric transfer time related to age? A developmental study. *Behavioural Brain Research* 64: 179-84
24. Brockhaus. 1955, 17. Auflage, 7. Band, L-Mij, Stichwort Magnetismus, pp. 444-454

25. Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH. 1987. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 46: 283-301
26. Brooks-Kayal AR, Pritchett DB. 1993. Developmental Changes in Human gamma-Aminobutyric Acid A Receptor Subunit Composition. *Ann Neurol* 34: 687-93
27. Cadwell J. Optimizing Magnetic Stimulator Design. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, AT Barker, JC Rothwell, pp. 238-48: Elsevier Science Publishers B.V. 1991
28. Caramia MD, Desiato MT, Cicinelli P, Iani C, Rossini PM. 1993. Latency jump of "relaxed" versus "contracted" motor evoked potentials as a marker of cortico-spinal maturation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89: 61-6
29. Catsman-Berrevoets CE, Lemon RN, Verburch CA, Bentivoglio M, Kuypers HG. 1980. Absence of callosal collaterals derived from rat corticospinal neurons. A study using fluorescent retrograde tracing and electrophysiological techniques. *Exp Brain Res* 39: 433-40
30. Changeux J-P, Danchin A. 1976. Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature* 264: 705-12
31. Changeux J-P, Heidmann T, Patte P. 1984. Learning by Selection. In *The Biology of Learning*, ed. P Marler, HS Terrace, pp. 115-33. Berlin: Springer-Verlag
32. Chen R, Yung D, Li JY. 2003. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89: 1256-64
33. Chepuri NB, Yen Y, Burdette JH, Li H, Moody DL, Maldjian JA. 2002. Diffusion Anisotropy in the Corpus Callosum. *Am J Neuroradiol* 23: 803-8
34. Chiappa KH. 1994. Transcranial motor evoked potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 34: 15-21
35. Chugani DC, Muzik O, Juhasz C, Janisse JJ, Ager J, Chugani HT. 2001. Postnatal Maturation of Human GABA_A Receptors Measured with Positron Emission Tomography. *Ann Neurol* 49: 618-26
36. Claßen J. 2005. Magnetisch evozierte motorische Potentiale (MEP). In *Evozierte Potentiale: Neurovegetative Diagnostik, Okulographie, Methodik und klinische Anwendungen*, ed. H Buchner, J Noth, pp. 66-79. Stuttgart: Georg Thiema Verlag
37. Cohen L, Cuffin BN. 1991. Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part I: Some Basic Principles. *J Clin Neurophysiol* 8 (1): 102-11

38. Cohen LG, Bandinelli S, Topka HR, Fuhr P, Bradley JR, Hallett M. Topographic Maps of Human Motor Cortex in Normal and Pathological Conditions: Mirror Movements, Amputations and Spinal Cord Injuries. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, AT Barker, JC Rothwell, pp. 36-50: Elsevier Science Publishers, B.V. 1992
39. Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, et al. 1990. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75: 350-7
40. Connolly K, Stratton P. 1968. Developmental Changes in Associated Movements. *Dev Med Child Neurol* 10: 49-56
41. Conti F, Manzoni M. 1994. The neurotransmitters and postsynaptic action of callosally projecting neurons. *Behavioural Brain Research* 64: 37-53
42. Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB. 1989. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74: 417-24
43. d'Arsonval MA. 1896. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes frequences. *Societe de Biologie* 3: 450-1
44. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. 2002. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 543.1: 317-26
45. Date M, Schmid UD, Hess CW, Schmid J. Influence of peripheral nerve stimulation on the response in small hand muscles to transcranial magnetic cortex stimulation. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, AT Barker, JC Rothwell, pp. 212-23: Elsevier Science Publishers B.V. 1991
46. Day BJ, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, et al. 1989. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412: 449-73
47. Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Dick JP, Cowan JM, et al. 1987. Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain* 110 (Pt 5): 1191-209
48. Day BL, Thompson PD, Dick JP, Nakashima K, Marsden CD. 1987. Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett* 75: 101-6
49. De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M, Pauri F, Cristiani R, et al. 2003. Reproducibility of callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS) with interhemispheric paired pulses. *Neurosci Res* 46: 219-27

50. Demtröder W. 1999. *Experimentalphysik 2 - Elektrizität und Optik, 2. Auflage*. Berlin: Springer-Verlag
51. Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, et al. 2000. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 111: 794-9
52. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, et al. 1999. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial electrical stimulation over the motor cortex hand area in conscious humans. *Exp Brain Res* 124: 525-8
53. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, et al. 1998. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 397-401
54. Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S. 1990. Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol* 425: 301-20
55. Eyre JA, Miller S, Clowry GJ. 2001. The development of the corticospinal tract in humans.
56. Eyre JA, Miller S, Clowry GJ, Conway EA, Watts C. 2000. Functional corticospinal projections are established prenatally in the human foetus permitting involvement in the development of spinal motor centres. *Brain* 123: 51-64
57. Eyre JA, Miller S, Ramesh V. 1991. Constancy of central conduction delays during development in man: investigation of motor and somatosensory pathways. *J Physiol* 434: 441-52
58. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. 1992. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453: 525-46
59. Fietzek U, Heinen F, Glocker FX, Schulte-Mönting J, Lücking CH, Korinthenberg R. 1997. Transcranial magnetic stimulation and motor development: Maturational profiles of excitatory parameters. *Clin Neurophysiol* 103: 65
60. Freund H-J, Hummelsheim H. 1985. Lesions of premotor cortex in man. *Brain* 108: 697-733
61. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. 1991. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 257-62

62. Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. 1991. Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 81-9
63. Garvey M, Gilbert DL. 2004. Transcranial magnetic stimulation in children. *European Journal of Paediatric Neurology*: 7-19
64. Garvey M, Gilbert DL. 2005. Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Mechanisms And Clinical Applications In Children. In *Paediatric Neurology, Theory and Practice*, ed. CP Panteliadis, R Korinthenberg, pp. 72-84: Georg Thieme Verlag
65. Garvey M, Kaczynski KJ, Becker DA, Bartko JJ. 2001. Subjective Reactions of children to Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation. *J Child Neurol* 16: 891-4
66. Garvey MA, Kaczynski KJ, Becker DA, Bartko JJ. 2001. Subjective reactions of children to single-pulse transcranial magnetic stimulation. *J Child Neurol* 16: 891-4
67. Garvey MA, Ziemann U, Bartko JJ, Denckla MB, Barker CA, Wassermann EM. 2003. Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clin Neurophysiol* 114: 1662-70
68. Garvey MA, Ziemann U, Becker DA, Barker CA, Bartko JJ. 2001. New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112: 1451-60
69. Ge Y, Law M, Johnson G, Herbert J, Babb J, et al. 2004. Preferential Occult Injury of Corpus Callosum in Multiple Sclerosis Measured by Diffusion Tensor Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 20: 1-7
70. Georgy BA, Hesselink JR, Jernigan TL. 1993. MR imaging of the corpus callosum. *Am J Roentgenol.* 160(5): 949-55
71. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, et al. 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 2: 861-3
72. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Rajapakse JC, Vaituzis AC, et al. 1999. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 23: 571-88
73. Gilbert DL, Garvey M, Bansal AS, Lipps T, Zhang J, Wassermann EM. 2004. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? *Clin Neurophysiol* 115: 1730-9
74. Golenhofen K. 2000. GK 1 Physiologie, 15. Auflage. ed. K Golenhofen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

75. Hagelthorn KM, Brown WS, Amano S, Asarnow R. 2000. Normal Development of Bilateral Field Advantage and Evoked Potential Interhemispheric Transmission Time. *Dev Neuropsychol* 18(1): 11-31
76. Halliday D, Resnick R, Walker J. 2003. *Physik*: WILEY-VCH
77. Heinen F. 1999. *Transcranielle Magnetstimulation im Kindesalter - Charakteristika des corticospinalen Systems bei normaler und pathologischer Handmotorik*. Habilitationsschrift thesis. Hohe Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau, Freiburg i. Br.
78. Heinen F, Fietzek UM, Berweck S, Hufschmidt A, Deuschl G, Korinthenberg R. 1998. Fast corticospinal system and motor performance in children: conduction proceeds skill. *Pediatr Neurol* 19: 217-21
79. Heinen F, Glocker FX, Fietzek U, Meyer BU, Lucking CH, Korinthenberg R. 1998. Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children. *Ann Neurol* 43: 608-12
80. Heinen F, Kirschner J, Fietzek U, Glocker FX, Mall V, Korinthenberg R. 1999. Absence of transcranial inhibition in adolescents with deplegic cerebral palsy. *Muscle Nerve* 22: 255-7
81. Henneman E, Clamann HP, Gillies JD, Skinner RD. 1974. Rank order of Motoneurons Within a Pool: Law of Combination. *J Neurophysiol* 37: 1338-49
82. Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. 1965. Excitability and inhibitibility of motoneurons of different sizes. *J Neurophysiol* 28: 599-620
83. Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. 1965. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol* 28: 560-80
84. Hess CW, Mills KR, Murray NM. 1987. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388: 397-419
85. Hess CW, Mills KR, Murray NMF. 1988. Entladungsscharakteristika der durch transkranielle Kortexreizung aktivierten motorischen Einheiten in den Handmuskeln des Menschen. *Z. EEG-EMG* 19: 216-21
86. Hofer S, Frahm J. 2006. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 32: 989-94
87. Holland BA, Haas DK, Norman D, Brant-Zawadzki M, Newton TH. 1986. MRI of Normal Brain Maturation. *Am J Neuroradiol* 7: 201-8

88. Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetscher L, et al. 2005. DTI tractography based parcellation of white matter: Application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *NeuroImage* 26
89. Hüppi PS, Maier SE, Peled S, Zientara GP, Barnes PD, et al. 1998. Microstructural Development of Human Newborn Cerebral White Matter Assessed in Vivo by Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Pediatr Res* 44(4): 584-90
90. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. 1997. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387: 167-78
91. Ilic TV, Ziemann U. 2005. Exploring Motor Cortical Plasticity Using Transcranial Magnetic Stimulation in Humans. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1048: 175-84
92. Jalinous R. 1991. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 8: 10-25
93. Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. 1975. The mode of activation of pyramidal tract cells by intracortical stimuli, abstract. *J Physiol* 249: 617-36
94. Jung P, Ziemann U. 2006. Differences of ipsilateral silent period in small hand muscles. *Muscle Nerve* 34: 431-6
95. Kaelin-Lang A, Luft AR, Sawaki L, Burstein AH, Sohn YH, Cohen LG. 2002. Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. *J Physiol* 540.2: 623-33
96. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. 2001. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 112: 250-8
97. Kammer T, Thielscher A. 2003. Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 22: 168-76
98. Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yamamoto T. 1988. Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 51: 50-9
99. Keshavan MS, Diwadkar VA, M. D, Dick E, Kotwal R, et al. 2002. Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood. *Life Science* 70: 1909-22
100. Kloten H, U. MB, Britton TC, Benecke R. 1992. Normwerte und altersabhängige Veränderungen magnetoelektrisch evozierter Muskelsummenaktionspotentiale. *Z. EEG-EMG* 23: 29-36

101. Kobayashi M, Pascual-Leone A. 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology* 2: 145-56
102. Koh TH, Eyre JA. 1988. Maturation of corticospinal tracts assessed by electromagnetic stimulation of the motor cortex. *Arch Dis Child* 63: 1347-52
103. Kühn AA, Brandt SA, Kupsch A, Trottenberg T, Brocke J, et al. 2004. Comparison of motor effects following subcortical electrical stimulation through electrodes in the globus pallidus internus and cortical transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 155: 48-55
104. Kuhtz-Buschbeck JP, Sundholm LK, Eliasson A, Forssberg H. 2000. Quantitative assessment of mirror movements in children and adolescents with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 42
105. Kuypers HGJK. 1981. Anatomy of the descending pathways. In *Handbook of physiology - the nervous system II*, ed. JM Brookhart, MV B., pp. 597-666. Bethesda: American Physiology Society
106. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. 2004. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* 156: 439-43
107. Lazarus JAC, I. TJ. 1987. Age differences in the magnitude of associated movement. *Dev Med Child Neurol* 29
108. Le Bihan D, Mangin J-F, Poupon C, Clark CA, Pappata S, et al. 2001. Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. *J of Magnetic Resonance Imaging* 13: 534-46
109. Levy WJ, Amassian VE, Schmid UD, Jungreis C. Mapping of Motor Cortex Gyrus Sites Non-invasively by Transcranial Magnetic Stimulation in Normal Subjects and Patients. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, AT Barker, JC Rothwell, pp. 51-75: Elsevier Science Publishers, B.V. 1991
110. Liepert J, Dettmers C, Terborg C, Weiller C. 2001. Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clin Neurophysiol* 112: 114-21
111. Lippert H. 1990. *Lehrbuch Neuroanatomie, 2. Auflage*. München: Urban und Schwarzenberg
112. Maccabee PJ, Amassian VE, Cracco RQ, Cracco JB, Eberle L, Rudell A. 1991. Stimulation of the human nervous system using the magnetic coil. *J Clin Neurophysiol* 8: 38-55

113. Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ, P. RA. 1992. The magnetic coil activates amphibian and primate nerve in vitro at two sites and selectively at a bend. *J Physiol* 446, 228P.
114. Madden DJ, Whiting WL, Huettel SA, White LE, R. MJ, Provenzale JM. 2004. Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to responses time. *NeuroImage* 21: 1174-81
115. Maertens de Noordhout A. 1999. Corticomotoneuronal synaptic connections in normal man. *Brain*: 1327-40
116. Mall V, Berweck S, Fietzek U, Glocker FX, Oberhuber U, et al. 2004. Low Level of Intracortical Inhibition in Children Shown by Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuropediatrics* 35: 1-6
117. Mall V, Berweck S, Heinen F. 2004. Transkranielle Magnetstimulation im Kindesalter. *Klinische Neurophysiologie*: 45-50
118. Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA. 1999. A Neurophysiological Study of Mirror Movements in Adults and Children. *Ann Neurol* 45: 583-94
119. Mazzocchio R, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD. 1994. Effect of tonic voluntary activity on the excitability of human motor cortex. *J Physiol* 474: 261-7
120. Meyer BU. 1992. Einführung mit methodengeschichtlichen Anmerkungen. In *Magnetstimulation des Nervensystems*, ed. BU Meyer, pp. 1-6. Berlin: Springer
121. Meyer BU. 1992. Physiologische Grundlagen: Transkranielle Stimulation des Motorkortex. In *Magnetstimulation des Nervensystems*, ed. BU Meyer, pp. 75-108. Berlin: Springer
122. Meyer BU. 1992. Sicherheitsaspekte und Kontraindikationen. In *Magnetstimulation des Nervensystems*, ed. BU Meyer, pp. 61-74. Berlin: Springer
123. Meyer BU, Bischoff C. 1992. Grundlagen der diagnostischen Anwendung der Magnetstimulation. In *Magnetstimulation des Nervensystems*, ed. BU Meyer, pp. 141-96. Berlin: Springer
124. Meyer BU, Britton TC, Kloten H, Steinmetz H, Benecke R. 1991. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 38-46
125. Meyer BU, Diehl R, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R. Magnetic Stimuli Applied Over Motor and Visual Cortex: Influence of Coil Position and Field Polarity on Motor Responses, Phosphenes, and Eye Movements. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, pp. 121-34: Elsevier Science Publishers, B.V. 1991

126. Meyer BU, Kühn A, Röricht S. 1996. Influence of the direction of induced currents on callosally and corticospinally mediated electromyographic responses following magnetic motor cortex stimulation in man. *J Physiol* 497, 34P.
127. Meyer BU, Roericht S. 1996. Callosally and corticospinally mediated motor responses induced by transcranial magnetic stimulation in man originate from the same motor cortex region. *Journal of Physiology* 491.P: 119P-20P
128. Meyer BU, Röricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. 1995. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 118 (Pt 2): 429-40
129. Meyer BU, Röricht S, Woiciechowsky C. 1998. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 43: 360-9
130. Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. 1992. Magnetic brain stimulation with double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 17-21
131. Mirow B. 1996. *Physik Formeln, Sekundarstufe II, 2. Auflage*. Bonn: Dümlers Verlag
132. Morriss MC, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Hunter JV, Haselgrove JC. 1999. Changes in brain water diffusion during childhood. *Neuroradiology* 41: 929-34
133. Mouchawar GA, Nyenhuis JA, Bourland JD, Geddes LA. 1991. Guidelines for energy-efficient coils: coils designed for magnetic stimulation of the heart, abstract. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43: 255-67
134. Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BCP, et al. 2001. Normal Brain Maturation during Childhood: Developmental Trends Characterized with Diffusion-Tensor MR Imaging. *Radiology* 221: 349-58
135. Müller K, Hömberg V, Lenard HG. 1991. Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children. Maturation of cortico-motoneuronal projections. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 63-70
136. Nass R. 1985. Mirror movement asymmetries in congenital hemiparesis: the inhibition hypothesis revisited. *Neurology* 35: 1059-62
137. Nordstrom MA, L. BS. 2002. Reduced intracortical inhibition and facilitation of corticospinal neurons in musicians. *Exp Brain Res* 144: 336-42
138. Pascual-Leone A, Dang N, Cohen L, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. 1995. Modulation of Muscle Responses Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation During the Acquisition of New Fine Motor Skills. *J Neurol* 74: 1037-45

139. Patton HD, Amassian VE. 1954. Single and multiple -unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17(4): 345-63
140. Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. 2001. Maturation of white matter in the human brain: A review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull* 54: 255-66
141. Peinemann A, Lehner C, Conrad B, Siebner HR. 2001. Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neurosci Lett* 313: 33-6
142. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Lim KO, Adalsteinsson E, Moseley M. 2000. Age-Related Decline in Brain White Matter Anisotropy Measured With Spatially Corrected Echo-Planar Diffusion Tensor Imaging. *Magn Reson Med* 44: 259-68
143. Prayer D, Barkovich J, Kirschner DA, Prayer LM, Roberts TPL, et al. 2001. Visualization of Nonstructural Changes in Early White Matter Development on Diffusion-Weighted MR Images: Evidence Supporting Premyelination Anisotropy. *Am J Neuroradiol* 22: 1572-6
144. Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Inghilleri M, Manfredi M. 1995. The effect of hyperventilation on motor cortical inhibition in humans: a study of the electromyographic silent period evoked by transcranial brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97: 69-72
145. Pujol J, Vendrell P, Junque C, Marti-Vilalta JL, Capdevila A. 1993. When Does Human Brain Development End? Evidence of Corpus Callosum Growth up to Adulthood. *Ann Neurol* 34: 71-5
146. Quiner S, Letmaier M, Barnas C, Heiden A, Kasper S. 2002. [Transkranielle Magnetistimulation (TMS) - vom diagnostischen Verfahren zur Therapie. *Wien Klin Wochenschr* 114: 181-6
147. Reitz M, Müller K. 1998. Differences between "congenital mirror movements" and "associated movements" in normal children: a neurophysiological case study. *Neurosci Lett* 256: 69-72
148. Richthofen vS, Tabrizian S, Grabe HJ, Meyer BU. 2003. Der interhemispherielle Transfer und seine Relevanz in der Neurologie und Psychiatrie. *Fortschrittliche Neurologische Psychiatrie* 71: 449-57
149. Ridding MC, Brouwer B, Nordstrom MA. 2000. Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Exp Brain Res* 133: 249-53

150. Roick H, von Giesen HJ, Benecke R. 1993. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 94: 489-98
151. Rörich S, Meyer BU, Woiciechowsky C, Lehmann R. 1998. Callosal and corticospinal tract function in patients with hydrocephalus: a morphometric and transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol* 245: 280-8
152. Rösler KM, Nirkko AC, Hess CW. 1995. Electrophysiological assessment of functional corpus callosum integrity in internal hydrocephalus. *Muscle Nerve* 18: 787-8
153. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, et al. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 79-92
154. Rossini PM, Desiato MT, Caramia M. 1992. Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: Non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity. *Brain Res* 593: 14-9
155. Rossini PM, Marciani MG, Caramia M, Roma V, Zarola F. 1985. Nervous propagation along 'central' motor pathways in intact man: characteristics of motor responses to 'bifocal' and 'unifocal' spine and scalp non-invasive stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61(4): 272-86
156. Roth BJ, Cohen L, Hallett M. 1991. The electric field induced during magnetic stimulation, abstract. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43: 268-78
157. Rothwell JC. Physiological Studies of Electric and Magnetic Stimulation of the Human Brain. In *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*, ed. WJ Levy, RQ Cracco, AT Barker, JC Rothwell, pp. 29-35: Elsevier Science Publishers, B.V. 1991
158. Rovaris M, Iannucci G, Cercignani M, Sormani MP, De Stefano N, et al. 2003. Age-related Changes in Conventional, Magnetization Transfer, and Diffusion-Tensor MR Imaging Findings: Study with Whole-Brain Tissue Histogramm Analysis. *Radiology* 227: 731-8
159. Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. Basic Physics and Design of Transcranial Magnetic Stimulation Devices and Coils. In *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*, ed. M Hallett, S Chokroverty, pp. 17-30: Elsevier, 2005
160. Sack AT, Linden DEJ. 2003. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Research Reviews* 43: 41-56

161. Schnitzler A, Kessler KR, Benecke R. 1996. Transcallosally mediated inhibition of interneurons within human primary motor cortex. *Exp Brain Res* 112: 381-91
162. Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, et al. 2002. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 125: 1896-907
163. Stahl R, Dietrich O, Teipel S, Hampel H, Reiser MF, Schoenberg SO. 2003. Diffusion tensor imaging zur Erfassung axonaler Degeneration bei Morbus Alzheimer. *Radiologe* 43
164. Steinmetz H. 1992. Anatomisch-funktionelle Grundlagen. In *Magnetstimulation des Nervensystems*, ed. BU Meyer, pp. 7-26. Berlin: Springer
165. Steinmetz H, Furst G, Meyer BU. 1989. Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72: 499-506
166. Sullivan EV, E. A, Pfefferbaum A. 2005 October 5. Selective Age-related Degradation of Anterior Callosal Fiber Bundles Quantified In Vivo with Fiber Tracking. *Cerebral Cortex Advanced Access*
167. Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD. 1991. Further observations on the facilitation of muscle responses to cortical stimulation by voluntary contraction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 397-402
168. Trompetto C, Bove M, Marinelli L, Avanzino L, Buccolieri A, Abbruzzese G. 2004. Suppression of the transcallosal motor output: a transcranial magnetic stimulation study in healthy subjects. *Exp Brain Res* 158: 133-40
169. Uncini A, Treviso M, Di Muzio A, Simone P, Pullman S. 1993. Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89: 211-20
170. Wassermann EM. 2002. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol* 113: 1165-71
171. Wassermann EM. 2005. Individual Differences in the Response to Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. In *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology, Second Edition*, ed. M Hallett, S Chokroverty, pp. 303-9: Elsevier
172. Wassermann EM, Fuhr P, Cohen LG, Hallett M. 1991. Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurology* 41: 1795-9
173. Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Toro C, Cohen L, Hallett M. 1993. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation an a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89: 424-33

174. Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, et al. 1994. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93: 138-46
175. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. 1999. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 517 (Pt 2): 591-7
176. Westerhausen R, Kreuder F, Dos Santos Sequeira S, Walter C, Woerner W, et al. 2004. Effects of handedness and gender on macro- and microstructure of the corpus callosum and its subregions: a combined high-resolution and diffusion-tensor MRI study. *Cognitive Brain Research* 21: 418-26
177. Weyh T, Schreivogel K. 1992. Technische und physikalische Grundlagen. In *Magnetstimulation des Nervensystems*, ed. BU Meyer, pp. 27-59. Berlin: Springer
178. Wolpert DM, Ghahramani Z, Flanagan R. 2001. Perspectives and problems in motor learning. *TRENDS in Cognitive Sciences* 5: 487-94
179. Yakovlev PI, Lecours AR. 1967. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In *Regional Development of the Brain in Early Life*, ed. A Minkowski, pp. 3-70. Oxford and Edinburgh: Blackwell Scientific Publications
180. Yoshida T, Shiga K, Yoshikawa K, Yamada K, Nakagawa A. 2004. White Matter Loss in the Splenium of the Corpus callosum in a Case Posterior Cortical Atrophy: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Eur Neur* 52: 77-81
181. Yoshiura T, Mihara F, Tanaka A, Togao O, Taniwaki T, et al. 2005. Age-related Structural Changes in the Young Adult Brain Shown by Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging. *Acad Radiol* 12: 268-75
182. Young HD, Freedman RA, Ford AL. *University Physics with Modern Physics, 11th Edition*: Pearson Education Addison Wesley, 2004
183. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. 1996. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109: 127-35
184. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. 1996. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40: 367-78
185. Ziemann U, Müllbacher W, Hallett M, Cohen L. 2001. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 124: 1171-81

186. Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. 1998. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 511 (Pt 1): 181-90
187. Zills K, Rehkämper G. 1994. *Funktionelle Neuroanatomie, Lehrbuch und Atlas, 2. Auflage*. Berlin: Springer

7 Anhang

7.1 Tabellen und Graphiken

Anmerkung: Probanden mit der Identifikation 1 bis 6 stellen das Kollektiv der Jugendlichen dar. Proband 7 ist nicht aufgeführt, da er ein 5-jähriges Kind war. Die Erwachsenen sind die Probanden 9 bis 17.

7.1.1 Schwelle der iSP

Proband	Altersgruppe	Schwelle
1	1	85
2	1	60
3	1	70
4	1	65
5	1	75
6	1	65
8	2	60
9	2	45
10	2	40
11	2	65
12	2	60
13	2	55
14	2	45
15	2	70
16	2	45
17	2	50

7.1.2 Reproduzierbarkeit der iSP

Proband	Altersgruppe	Intensität (%)	ISP vorhanden	Versuche	Anteil der iSP
1	1	85	5	8	63
1	1	90	6	16	38
1	1		11	24	46
2	1	60	4	6	67
2	1	65	12	17	71
2	1	70	9	10	90
2	1		25	33	76
3	1	70	4	8	50
3	1	75	3	8	38
3	1	80	2	9	22
3	1		9	25	36
4	1	65	6	8	75
4	1	70	8	8	100
4	1	75	5	8	63
4	1	80	6	9	67
4	1		25	33	76
5	1	75	3	8	38
5	1	85	5	8	63
5	1	80	0	8	0
5	1	90	4	8	50
5	1		12	32	38
6	1	65	4	8	50
6	1	70	7	8	88
6	1	75	6	8	75
6	1		17	24	71
8	2	60	8	9	89
8	2	65	9	10	90
8	2	70	10	10	100

8	2		27	29	93
9	2	45	4	8	50
9	2	50	3	9	33
9	2	55	9	10	90
9	2	60	8	8	100
9	2	65	9	9	100
9	2	70	9	9	100
9	2		42	53	79
10	2	40	3	6	50
10	2	45	6	7	86
10	2	50	7	8	88
10	2	55	7	8	88
10	2	60	16	16	100
10	2		39	45	87
11	2	65	5	8	63
11	2	70	10	10	100
11	2	75	6	8	75
11	2	80	4	8	50
11	2		25	34	74
12	2	60	4	8	50
12	2	65	7	9	78
12	2	70	3	8	38
12	2	75	7	8	88
12	2	80	15	17	88
12	2		36	50	72
13	2	55	5	8	63
13	2	60	7	8	88
13	2	65	6	9	67
13	2	70	9	9	100
13	2		27	34	79
14	2	45	7	9	78
14	2	50	6	10	60
14	2	55	5	11	45

14	2	60	4	8	50
14	2	65	9	13	69
14	2	70	9	10	90
14	2		40	61	66
15	2	70	2	4	50
15	2	75	9	10	90
15	2	80	9	11	82
15	2		20	25	80
16	2	45	7	9	78
16	2	50	5	8	63
16	2	55	6	8	75
16	2	60	8	9	89
16	2		26	34	76
17	2	50	2	9	22
17	2	55	7	10	70
17	2	60	7	8	88
17	2	65	7	8	88
17	2	70	8	8	100
17	2		31	43	72

7.1.3 Dauer der iSP

Pro-band	Alters-gruppe	Intensität (%)	Sti-muli	Mittel-wert Dauer	Pro-band	Alters-gruppe	Intensität (%)	Sti-muli	Mittel-wert Dauer
1	1	85	5	14,890	10	2	60	16	25,751
1	1	90	6	14,491	10	2	gesamt	39	24,305
1	1	gesamt	11	14,672	11	2	65	5	40,040

2	1	60	4	22,074	11	2	70	10	38,399
2	1	65	12	19,696	11	2	75	6	33,316
2	1	70	9	21,824	11	2	80	4	31,661
2	1	gesamt	25	20,842	11	2	gesamt	25	36,429
3	1	70	4	16,365	12	2	60	4	19,201
3	1	75	3	18,187	12	2	65	7	20,373
3	1	80	2	16,837	12	2	70	3	21,030
3	1	gesamt	9	17,077	12	2	75	7	23,979
4	1	65	6	19,824	12	2	80	15	23,422
4	1	70	8	21,860	12	2	gesamt	36	22,269
4	1	75	5	27,715	13	2	55	5	15,835
4	1	80	6	33,119	13	2	60	7	20,330
4	1	gesamt	25	25,245	13	2	65	6	18,698
5	1	75	3	30,754	13	2	70	9	18,268
5	1	80	0		13	2	gesamt	27	18,448
5	1	85	5	19,463	14	2	45	7	23,597
5	1	90	4	18,082	14	2	50	6	19,670
5	1	gesamt	12	21,825	14	2	55	5	20,826
6	1	65	4	21,499	14	2	60	5	36,417
6	1	70	7	23,463	14	2	65	9	35,579
6	1	75	6	20,507	14	2	70	9	40,437
6	1	gesamt	17	21,958	14	2	gesamt	41	30,575
8	2	60	8	26,122	15	2	70	2	19,964
8	2	65	9	26,829	15	2	75	9	23,718
8	2	70	10	30,205	15	2	80	9	22,545
8	2	gesamt	27	27,870	15	2	gesamt	20	22,815
9	2	45	4	17,040	16	2	45	7	22,942
9	2	50	3	16,879	16	2	50	5	29,299
9	2	55	9	28,179	16	2	55	6	24,989
9	2	60	8	27,286	16	2	60	8	18,898
9	2	65	9	29,475	16	2	gesamt	26	23,393
9	2	70	9	29,691	17	2	50	2	18,182
9	2	gesamt	42	26,742	17	2	55	7	19,152

10	2	40	3	17,794	17	2	60	7	19,863
10	2	45	6	16,977	17	2	65	7	20,529
10	2	50	7	27,566	17	2	70	8	22,677
10	2	55	7	26,810	17	2	gesamt	31	20,471

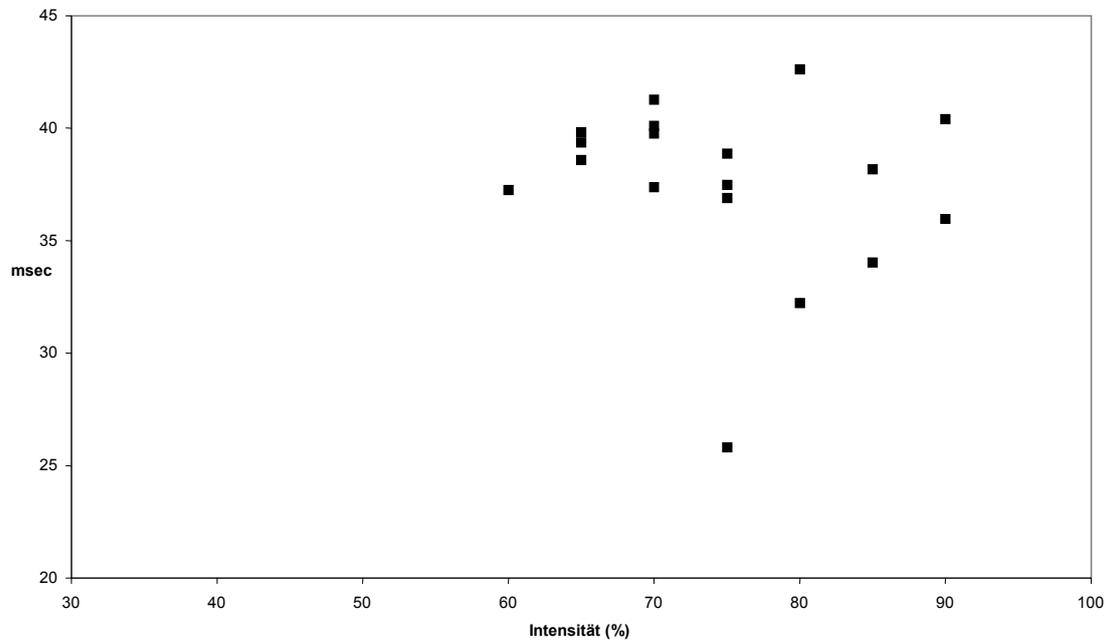
7.1.4 Latenz der iSP

Pro-band	Alters-gruppe	Intensität (%)	Sti-muli	Mittel-wert Latenz	Pro-band	Alters-gruppe	Intensität (%)	Sti-muli	Mittel-wert Latenz
1	1	85	5	38,186	10	2	60	16	32,249
1	1	90	6	40,407	10	2	gesamt	39	33,103
1	1	gesamt	11	39,397	11	2	65	5	37,968
2	1	60	4	37,247	11	2	70	10	38,289
2	1	65	12	39,367	11	2	75	6	43,466
2	1	70	9	39,774	11	2	80	4	40,696
2	1	gesamt	25	39,174	11	2	gesamt	25	39,852
3	1	70	4	41,280	12	2	60	4	35,389
3	1	75	3	37,484	12	2	65	7	40,778
3	1	80	2	42,619	12	2	70	3	37,251
3	1	gesamt	9	40,312	12	2	75	7	35,722
4	1	65	6	39,813	12	2	80	15	40,455
4	1	70	8	37,377	12	2	gesamt	36	38,768
4	1	75	5	36,898	13	2	55	5	42,370
4	1	80	6	32,232	13	2	60	7	39,678
4	1	gesamt	25	36,631	13	2	65	6	40,378
5	1	75	3	25,825	13	2	70	9	40,170
5	1	80	0		13	2	gesamt	27	40,496
5	1	85	5	34,031	14	2	45	7	34,517
5	1	90	4	35,977	14	2	50	6	40,675
5	1	gesamt	12	32,628	14	2	55	5	40,839

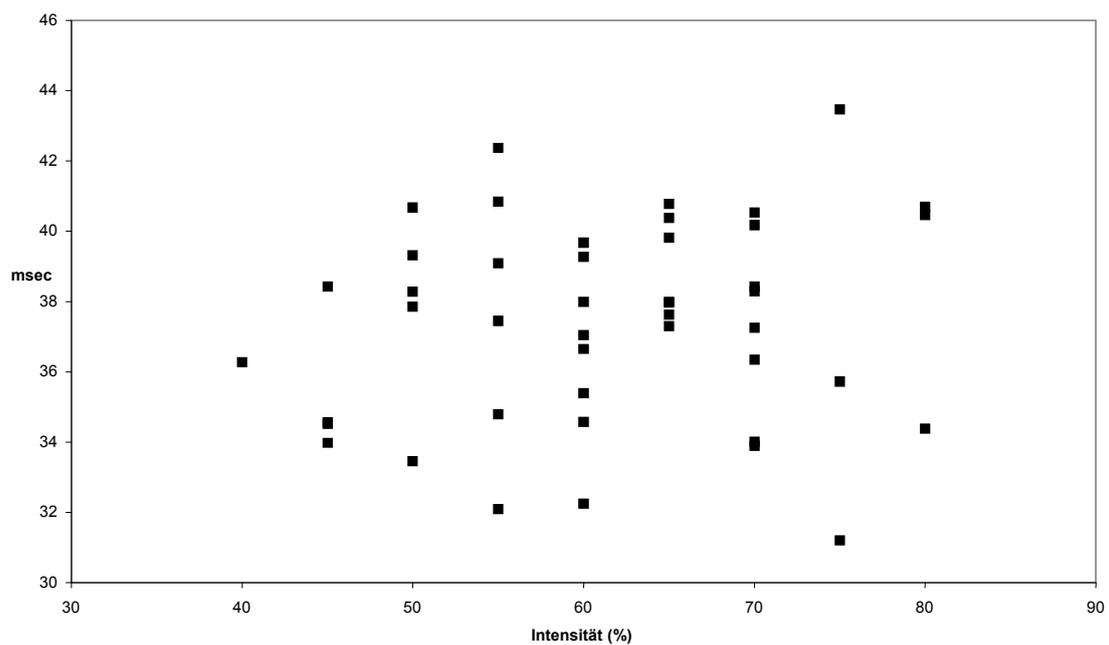
6	1	65	4	38,596	14	2	60	5	39,272
6	1	70	7	40,105	14	2	65	9	39,813
6	1	75	6	38,874	14	2	70	9	40,533
6	1	gesamt	17	39,315	14	2	gesamt	41	39,252
8	2	60	8	37,038	15	2	70	2	33,898
8	2	65	9	37,627	15	2	75	9	31,211
8	2	70	10	34,011	15	2	80	9	34,381
8	2	gesamt	27	36,113	15	2	gesamt	20	32,906
9	2	45	4	38,416	16	2	45	7	33,983
9	2	50	3	38,277	16	2	50	5	37,854
9	2	55	9	39,089	16	2	55	6	34,794
9	2	60	8	37,984	16	2	60	8	34,574
9	2	65	9	37,989	16	2	gesamt	26	35,096
9	2	70	9	38,422	17	2	50	2	39,315
9	2	gesamt	42	38,378	17	2	55	7	37,446
10	2	40	3	36,268	17	2	60	7	36,649
10	2	45	6	34,560	17	2	65	7	37,298
10	2	50	7	33,464	17	2	70	8	36,349
10	2	55	7	32,088	17	2	gesamt	31	37,070

7.1.5 Abhängigkeit der Latenz der iSP von der Höhe der Reizstärke

Jugendliche

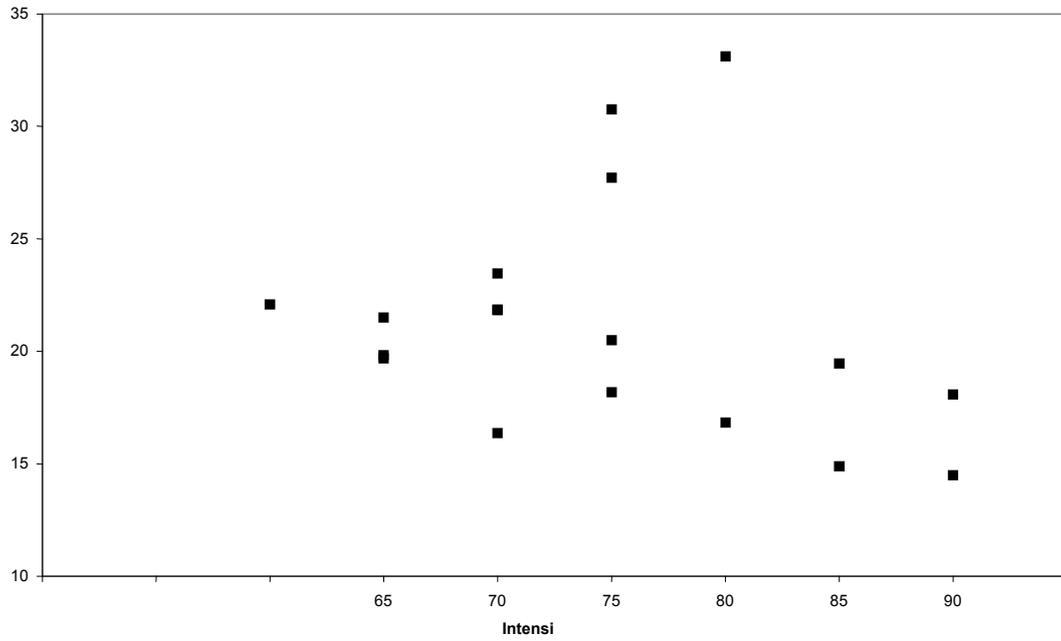


Erwachsene

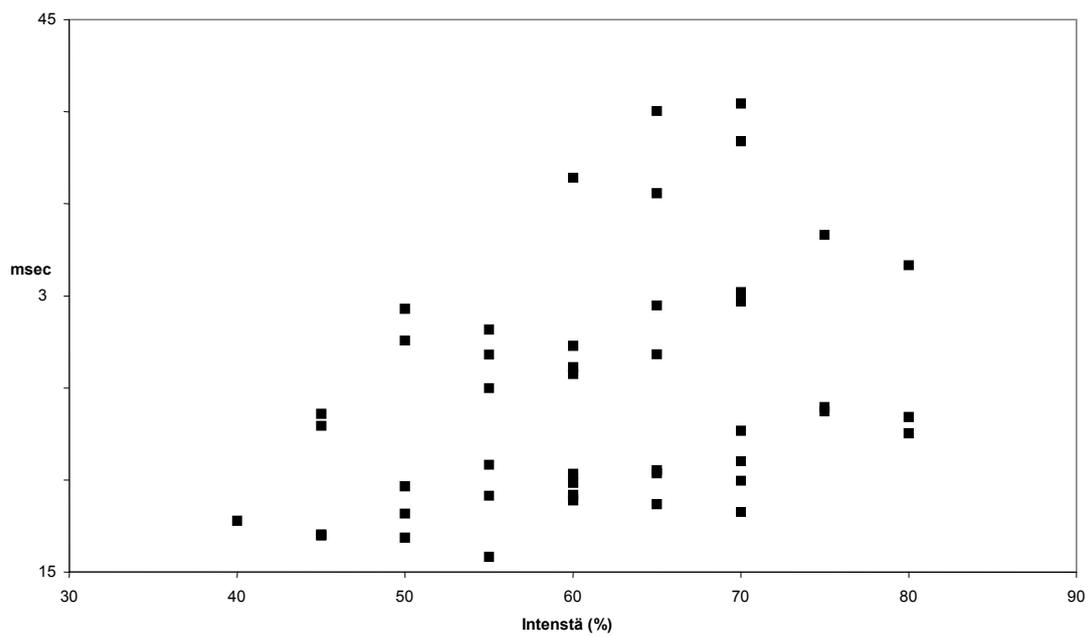


7.1.6 Abhängigkeit der Dauer der iSP von der Höhe der Reizstärke

Jugendliche



Erwachsene



7.2 Lebenslauf

Gertraud Neumaier, geboren Gallistl, am 11.März.1982 in Prüm

Schulbildung:

- 1988-1992 Besuch der Grundschule am Pfanzeltplatz in München
1992-2001 Besuch des humanistischen Wilhelmsgymnasiums München und dort
Ablegung der Abiturprüfung

Universitätsausbildung:

- Okt. 2001 Aufnahme des Studiums der Medizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München
- Aug./Sept.2003 Ablegung der ärztlichen Vorprüfung
- März 2004 Famulatur in der Allgemeinchirurgie in Hall in Tirol
- Aug./Sept. 2004 Famulatur auf der Intern Säugling in der Kinderklinik und Poliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München
- März/April 2005 Famulatur auf der onkologischen Station der Kinderklinik und
Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München
- Dez. 2005 Famulatur in einer Praxis für Pädiatrie und Neonatologie sowie auf
einer Neugeborenen- und Neugeborenenintensivstation in der
Frauenklinik Dr. Geisenhofer in München
- Aug. - Dez. 2006 Erstes Tertial des praktischen Jahres im Wahlfach Pädiatrie auf der
Intern 4 sowie in der Ambulanz der Kinderklinik und Poliklinik im Dr.
von Haunerschen Kinderspital, München
- Dez. 06 – April 2007 Zweites Tertial des praktischen Jahres im Fach innere Medizin im
Krankenhaus München – Neuperlach

April – Juli 2007	Drittes Tertial des praktischen Jahres im Fach Allgemein Chirurgie im Krankenhaus München – Harlaching
Oktober 2007	Ablegung der ärztlichen Prüfung
Januar 2008	Beginn der ärztlichen Tätigkeit in der Radiologie

Posters und Publikationen:

I Koerte, T Fuchs, C Haberl, R Stahl, G Gallistl V Brodbeck, W Flatz, P Winkler, C Rummeny, A Hufschmidt, M Bonfert, B Ertl-Wagner, F Heinen^a

Combining TMS and MRI-DTI to differentiate function-structure relationship in callosal motor development

European Society of Magnetic Resonance in Neuropediatrics

I Koerte, B Ertl-Wagner, W Flatz, R Stahl, P Winkler, G Gallistl, V Brodbeck, , C Rummeny, M Bonfert, A Hufschmidt, F Heinen^a

Combining TMS and MRI-DTI to differentiate function-structure relationship in callosal motor development

61st Annual Meeting, Vancouver, Canada, October 10-13th 2007

Dank

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. F. Heinen für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung der Arbeitsplätze, die Einführung in das wissenschaftliche Denken und die motivierenden Gespräche, für die er stets großzügig Zeit investierte.

Frau C. Haberl danke ich besonders, nicht zuletzt für die stetige und sehr geduldige Unterstützung sowohl im experimentellen und klinischen als auch im technischen Bereich.

Frau Dr. Inga Körte gilt mein Dank für ihre intensive und prompte Problemlösung in den letzten Zügen der Erstellung der Arbeit.

Frau Dr. S. Armbruster betreute mich wohlwollend in den ersten Monaten meiner Arbeit in der Abteilung und erleichterte mir damit den Einstieg in die experimentelle und klinische wissenschaftliche Arbeitsweise. Besonders danke ich ihr für die geduldige Einarbeitung in die Methode der TMS und die Organisation des Projektes.

Frau Dr. V. Brodbeck und Herrn S. Schröder gilt mein Dank für die stets bereitwillige und geduldige Beratung bezüglich der TMS und der Datenverarbeitung.

Ich möchte mich auch bei Herrn Dr. U. Fietzek bedanken, der die technischen Voraussetzungen für die TMS- Untersuchungen geschaffen hat und mich mit der physikalischen Thematik der TMS vertraut gemacht hat.

Herrn Dr. M. Walther ermöglichte die Zusammenarbeit mit dem Neurophysiologielabor in Freiburg. Frau E. Hoster danke ich für die Beratung in der statistischen Auswertung.

Frau Dr. B. Ertl-Wagner und Herrn Dr. R. Stahl gilt mein Dank für die Zusammenarbeit und für die Überlassung der radiologischen Daten.

Für die organisatorische Unterstützung im Labor und manch aufbauende Gespräche danke ich Frau M. Lingel und Frau M. Riebler und Frau C. Rumpel.

Schließlich gebührt mein Dank den Kindern und den Erwachsenen, die sich kooperativ für die Versuche zur Verfügung gestellt haben.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Mann Tobias Neumaier danken, der mir in allen Bereichen stets mit Rat und Tat zur Seite steht.