

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

**Neuromodulatorische Effekte einer unterschwelligen 5 Hz repetitiven
transkraniellen Magnetstimulation über dem primärmotorischen Handareal
bei gesunden Probanden unter besonderer Berücksichtigung der
Stimulusanzahl**

Bibiana Reimer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.- Prof. Dr. B. Conrad

2. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann

Die Dissertation wurde am 11.08.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 8.02.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) - Historikum	4
1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) - Prinzip und Grundlagen.....	5
1.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) - Anwendungen	12
1.3.1 Anwendungen der Einzelpuls und Doppelpuls TMS	12
1.3.2 Anwendungen rTMS	13
1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) - Sicherheitsaspekte.....	15
1.5 Zielsetzung der Studie	17
2. PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN.....	18
2.1 Probanden.....	18
2.2 Versuchsdurchführung	18
2.3 Kontroll- Experiment	25
2.4 Datenauswertung.....	26
3. ERGEBNISSE.....	27
3.1 Hauptexperiment	27
3.1.1 Effekte der verlängerten 5 Hz rTMS (1800 Stimuli)	27
3.1.2 Effekte der kurzen 5 Hz rTMS (150 Stimuli)	31
3.1.3 Vergleich der Effekte: kurze (150 Stimuli) und lange (1800 Stimuli) unterschwellige 5Hz rTMS	31
3.2 Kontroll Experiment.....	32
4. DISKUSSION	34

4.1 Veränderungen der kortikospinalen Exzitabilität.....	34
4.2 Kortikale Effekte versus spinale Effekte.....	35
4.3 Zeitlicher Verlauf der Exzitabilitätsveränderungen induziert durch die 5 Hz rTMS.....	37
4.4 Ausbreitung der Exzitation über den lateralen prämotorischen Kortex.....	38
4.5 Topographische Spezifität.....	38
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	40
6. LITERATURVERZEICHNIS	42
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	49
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	51
9. ANHANG.....	52
10. DANKSAGUNG.....	53

1. Einleitung

1.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) - Historikum

Die erste erfolgreiche Stimulation des motorischen Kortex ohne Anästhesie ist im National Hospital, Queen Square, London mit transkranieller elektrischer Stimulation (TES) durchgeführt worden. Den verwendeten Hochvoltstimulator hatte P.A. Merton gebaut. Da mit diesem Stimulationsverfahren auch das Rückenmark und die proximalen Spinalnerven stimuliert werden konnten, eignete sich diese Methode auch zur fraktionierten Bestimmung zentraler motorischer Latenzzeiten. Damit war der Grundstein für die diagnostische Nutzung dieses Reizverfahrens gelegt (B.U. Meyer, Springer Verlag ;1992:3).

Heute weiß man, dass mit jedem Elektrostimulator, der kurzdauernde und ausreichend starke Stimuli produziert, eine transkranielle Hirnreizung durchgeführt werden kann. Jedoch erwies sich diese Art von Stimulation, aufgrund der Erregung von Schmerzrezeptoren und Kontraktionen der Kopfmuskulatur für eine diagnostische Routineanwendung als zu schmerzhaft (Rothwell et al., 1997:113).

Den Durchbruch zur Anwendung der transkraniellen magnetischen Stimulation in der experimentellen Neurophysiologie und in der klinischen Diagnostik erbrachte etwas später die Einführung der praktisch schmerzlosen Stimulation mit einzelnen Magnetfeldpulsen. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde beim Menschen zum ersten Mal am motorischen Kortex im Jahre 1985 angewandt (Barker et al.,1985:1106-1107). In der zweiten Hälfte der achtziger Jahren wurde die Technik weiterentwickelt. Sie konnte als schmerzloses Verfahren, zur Untersuchung des kortikospinalen motorischen Systems im Klinikalltag integriert werden.

Der erste repetitive Magnetstimulator wurde im Jahr 1987 von der Firma Cadwell Laboratories Inc. (USA) angefertigt. Die Form des Magnetfeldes und das Volumen des stimulierten Hirngewebes sind abhängig von der Form der verwendeten elektromagnetischen Spule. Anfangs wurde eine Rundspule für die TMS verwendet. Durch die Einführung einer achterförmigen Stimulationsspule kam es zu einer Verbesserung der Raumeingrenzung des induzierten Magnetfeldes, und somit zu einer höheren Fokalität der TMS (Barker, 1999:14).

1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) - Prinzip und Grundlagen

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine risikoarme Methode zur schmerzfreien Reizung bestimmter Kortexareale. Die Verabreichung der TMS erfolgt als **Einzelreiz**, als **Doppelreiz** und als repetitive transkranielle Magnetstimulation – **rTMS** (Applikation von mehreren Stimuli in Serien).

Die Nervenreizung durch kurze Magnetfeldpulse stellt eine verbesserte Alternative zur elektrischen Stimulation dar. Sie kann berührungsfrei erfolgen, da sich das magnetische Feld genauso in der Luft ausbreiten kann, wie im Körpergewebe (B.U. Meyer;1992:27). Diese Methode basiert auf *dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion*, entdeckt durch Michael Faraday 1831. Die transkranielle Magnetstimulation induziert durch die Kalotte hindurch einen elektrischen Strom, der vorwiegend horizontal zur Schädeloberfläche ausgerichtet ist. Der Strom führt zu einer Erregung der Pyramidenzellen (Zellkörper und Fortsätze) z.B. im Gyrus präzentralis (primärmotorischer Kortex, Area 4 nach Brodmann). Diese Erregung gelangt über die peripheren motorischen Axone zur motorischen Endplatte. Am Ende der Stimulation kommt es zur Kontraktion des Zielmuskels. Hier kann mit Hilfe von oberflächlichen Elektroden, ein Aktionspotential abgeleitet werden, das motorisch, *magnetisch evozierte Potential (MEP)* (Abb.1) (Barker et al.,1985:1106-1107).

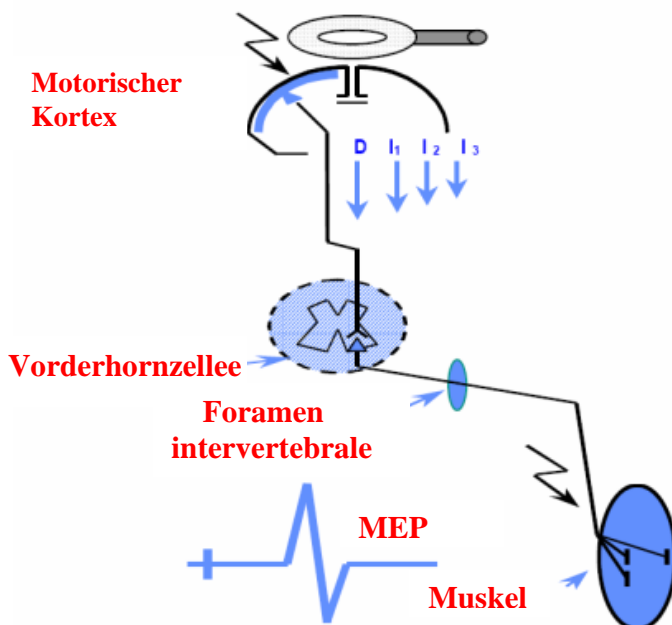


Abbildung 1: Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation

Die neuronale Reizung erfolgt nicht durch das Magnetfeld selbst, sondern durch einen elektrischen Strom, der direkt intrazerebral nach dem Prinzip der Induktion hervorgerufen wird. Der Begriff „magnetische kortikale Stimulation“ ist eigentlich irreführend, da das magnetische Feld nur als „Transportmittel“ dient, um den elektrischen Stimulus durch den Schädel zum Gehirn zu transportieren. Da der Schädel eine niedrige magnetische Impedanz hat, können im Gehirn Ströme durch magnetische Induktion erzeugt werden, ohne dass es zu einer starken Schwächung des Magnetfeldes kommt. Die Eindringtiefe der TMS ist auf wenige Zentimeter beschränkt. Tiefer gelegene Strukturen, wie Thalamus oder Basalganglien, werden nicht erregt. Die direkt durch das Magnetfeld hervorgerufene neuronale Exzitation bleibt auf das stimulierte Kortexareal begrenzt. Zudem weist die weiße Substanz einen größeren magnetischen Widerstand als die graue Substanz auf. Die induzierten Ströme sind deshalb im subkortikalen Gewebe geringer, im Gegensatz zu den äußeren Schichten des Kortex (Rothwell et al.,1997:117). Untersuchungen bei Affen zeigten gleiche Ergebnisse, auch bei hohen Intensitäten der rTMS (Edgley et al.,1990:319).

Die fokale Kortexstimulation beeinflusst indirekt über kortikokortikale und kortikosubkortikale Bahnen die Aktivität von Regionen, die mit dem stimulierten Kortexareal in Verbindung stehen (Siebner et al.,2001:321).

Die Magnetstimulation des primärmotorischen Kortex (M1) löst in der Pyramidenbahn eine Salve deszendierender Erregungen aus. Man unterscheidet anhand des zeitlichen Verlaufs D-Wellen (direkt) und im Anschluss I-Wellen (indirekt). Bei *hohen Reizstärken* wird die erste D-Welle durch eine *direkte Anregung* am proximalen Axonabschnitt gebildet. Alle späteren Wellen, die I-Wellen, werden durch eine *transsynaptische, indirekte* Anregung der kortikospinalen Neuronen hervorgerufen. Sie werden entsprechend ihrer Reihenfolge nummeriert (I1, I2 etc) und entstehen vor allem bei *niedrigen Reizstärken* (Rothwell et al.,1997:114; Ziemann,2001:255). Die direkte Welle geht den indirekten einige Millisekunden voraus. Diese deszendierenden Wellen führen auf spinaler Ebene zu einer überschwelliger Erregung der spinalen Vorderhornzellen.

Ein Vorteil der Stimulation im Bereich des primärmotorischen Kortex ist, dass der Effekt durch die Messung der elektromyographischen Antwort im kontralateralen Muskel als MEP leicht quantifiziert werden kann. Bei Reizung über dem motorischen Repräsentationsgebiet der Hemisphärenkonvexität weisen die Handmuskeln eine geringere Reizschwelle als die Beinmuskeln auf. Dies ist zum Teil durch die tiefere Lage der Kortexzellen im Bereich des Interhemisphärenspaltes zu erklären. Hinsichtlich der streng kontralateral auftretenden

motorischen Reaktionen in den Handmuskeln scheint bei den gesunden Probanden lediglich die Aktivierung der schnelleitenden pyramidalen Fasern eine Bedeutung zu haben. Hingegen können bei Patienten mit Zustand nach einseitiger Hirnläsion, durch eine transkranielle Reizung der intakten Hemisphäre, auch ipsilaterale Antworten in den Handmuskeln abgeleitet werden.

Obwohl das MEP (magnetisch/motorisch evoziertes Potential) ähnlich wie ein assoziiertes Muskelaktionspotential (cMAP = compound muscle action potential; entsteht durch supramaximale elektrische Stimulation eines peripheren Nervens) aussieht, ist es ein viel komplizierteres Ereignis. Einerseits ist der Stimulationsort mindestens zwei Synapsen vom ausführenden Muskel entfernt. Andererseits produziert ein einziger TMS Impuls eine repetitive Aktivität im Kortex, die eine Serie von absteigenden Salven in den großkalibrigen, kortikospinalen Axonen folgen lässt. Die repetitive Aktivität in den zentralen und peripheren motorischen Axone, die zeitliche Streuung und die unterschiedlichen Stufen der Exzitabilität an den beteiligten Synapsen machen ein magnetisch/motorisch evoziertes Potential viel wechselhafter als ein assoziiertes Muskelaktionspotential (Siebner 2003:5).

Im Rahmen der bisherigen Studien wurden für die Applikation der magnetischen Reize sowohl die ringförmigen, runden Spulen, als auch Spulen in Form eines Doppelrings (achterförmig) verwendet. Die Spulenpositionierung kann nach dem 10-20 System zur Platzierung von Elektroden, standardisiert werden.

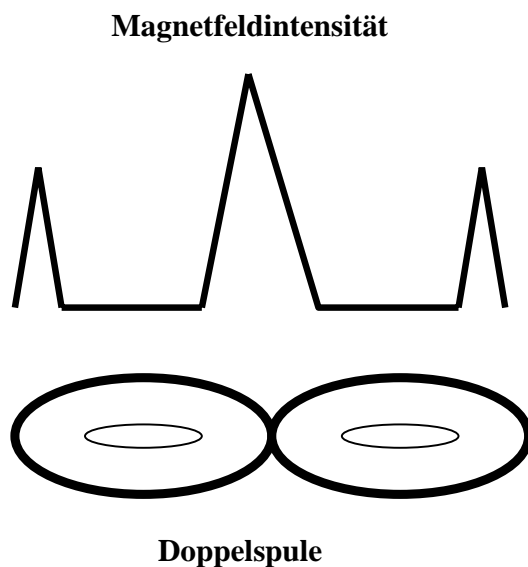


Abbildung 2: Stärke des Magnetfeldes bezogen auf die Doppelspule

Bei den achterförmigen Spulen ist die zentralinduzierte Stromintensität doppelt so stark wie die Intensität, die in der Peripherie der Spule entsteht. Das Magnetfeld ist in der Mitte der Spule, am Berührungspunkt der zwei Halbspulen, am größten. In der Peripherie nimmt es stark ab (Abb.2).

Dies erlaubt eine selektive Reizung des motorischen Kortex.

Weil das elektrische Feld bevorzugt Nervenfasern erregt, die in Richtung des Feldes verlaufen, hat eine runde Spule mit kreisförmigem elektrischem Feld innerhalb des Gewebes eine kleinere „Richtungsselektivität“ als eine Doppelspule (Abb.3) (B.U. Meyer,1992:47).

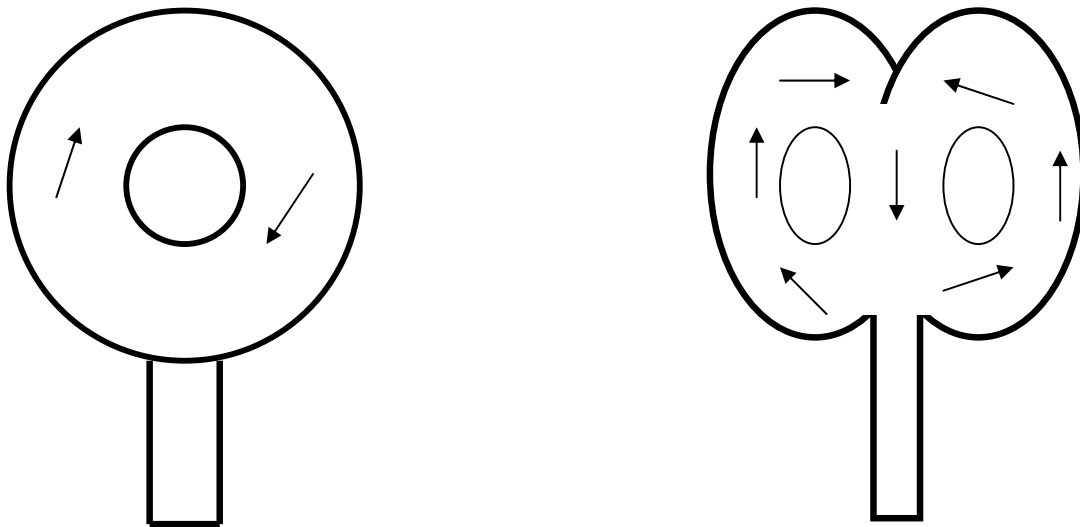


Abbildung 3: Richtung des elektrischen Feldes bei einer runden Spule im Vergleich zu einer Achterspule.

Eines der Probleme bei der praktischen Anwendung der magnetischen kortikalen Reizung ist die individuelle Variabilität. Sie ist am deutlichsten über dem primärmotorischen Kortex, trifft aber auch für andere Areale zu. Eine mögliche Erklärung ist, dass die meisten Studien an „ruhenden“ Probanden arbeiten. Die fehlende Kontrolle über die neuronale Aktivität in diesem Zustand könnte ein Faktor sein, der die Variabilität der Antworten bedingt. Die Variabilität nimmt jedoch mit der Zunahme der applizierten Stimuli ab (Borojerdi et al.,2000:1596).

1.2.1 Einzelpuls- und Doppelpuls TMS

Anfangs wurden mit TMS nur **Einzelimpulse** verabreicht. Jetzt ist es ebenso möglich Einzelimpulse zu verdoppeln.

Die Stimulation mit **Doppelpulsen** (paired pulse) ermöglicht die neurofunktionelle Untersuchung des ersten, bahnenden Reizes (1. Stimulus) auf den Testreiz (2. Stimulus). Die Intensität des konditionierenden Reizes wird so niedrig gewählt, dass dieser Reiz alleine kein MEP auslösen kann. Der Effekt des konditionierenden Reizes auf die Amplitudengröße der Muskelantwort, die dem Testreiz folgt, wird intrakortikalen Mechanismen zugeschrieben.

Die Reizintensität beider Stimuli, sowie der Zeitabstand zwischen den beiden Reizen, sind entscheidend dafür, ob sich die gepaarte Stimulation exzitatorisch oder inhibitorisch auf das motorische kortikale Erregungsniveau auswirkt. Dabei werden die Amplituden der motorisch evozierten Potentiale unter bestimmten Stimulationsbedingungen gemessen. Der Abstand zwischen den beiden Stimuli bei der Doppelreizstimulation wird als Interstimulusintervall (ISI) bezeichnet. Bei einem Reizintervall von 1-5 ms wirkt der erste, unterschwellige, konditionierende Stimulus (abhängig von der Ruheschwelle- RS und der Intensität des Testreizes; im Experiment galt: $RS/TR \cdot 0,75$) inhibitorisch auf die MEP Amplitude des überschwelligem Testreizes (zweiter Stimulus) - entsprechend einer intrakortikalen Inhibition. Bei einem Reizintervall zwischen 7-30 ms kommt es beim Teststimulus, im Sinne einer Fazilitierung, zu einer Vergrößerung der Amplitude des motorisch evozierten Potentials - entsprechend einer intrakortikalen Fazilitation.

Die intrakortikale Inhibition spiegelt die Erregbarkeit inhibitorischer Interneurone im Motorkortex wider, während die intrakortikale Fazilitation die Erregbarkeit exzitatorischer Interneurone des Motorkortex reflektiert (Eichhammer et al., 2003:355). Eine der wichtigsten Anwendungen der **Einzelreiz und Doppelreiz TMS** ist die Darstellung von Veränderungen der Exzitabilität der kortikokortikalen und kortikosubkortikalen Verbindungen. Wichtige Beispiele dieser Methode finden sich in Arbeiten, die den Motorkortex im Anschluss an verschiedene Veränderungen wie Immobilisation, Erlernen einer Aufgabe oder Schlaganfall untersuchten (z.B. die Erhöhung der motorischen Ruheschwelle nach Gehirnschädigung).

1.2.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation -rTMS

Bei der **rTMS** (repetitive transkranielle Magnetstimulation) werden Reizserien von drei oder mehr magnetischen Einzelstimuli appliziert. In Abgrenzung zur Einzelreiz-TMS und der Doppelreiz-TMS wurde im Jahr 1996 auf einer Konferenz am National Institut of Neurological Diseases and Stroke (NINDS, Maryland, USA) festgelegt, dass nur dann von einer rTMS gesprochen werden sollte, wenn über einem umschriebenem Kortexareal mehr als zwei Magnetstimuli mit einem

konstanten Stimulusintervall appliziert werden (Wassermann et al.,1998:2). Die rTMS wird durch Intensität, Frequenz und Anzahl der Stimuli definiert.

◆ **Die Intensität** der rTMS wird in Prozent entsprechend der motorischen Ruheschwelle (siehe: Kap. Probanden Material und Methoden) oder in Prozent der maximalen Leistung des Magnetstimulators angegeben. Wenn die Intensität der einzelnen Stimuli der rTMS über der motorischen Ruheschwelle liegt, spricht man von einer "überschwelligen" rTMS. Liegt die Intensität jeweils unter der motorische Ruheschwelle, wird von einer „unterschwelligen" rTMS gesprochen (Siebner et al.,1999:468). Man muss aber beachten, dass sich die motorische Reizschwelle auf die Magnetstimulation des primär motorischen Kortex bezieht und keine sichere Rückschlüsse auf die Reizschwelle anderer Kortexareale erlaubt.

◆ Der Begriff der "schnellen rTMS" beziehungsweise einer "Hochfrequenz-rTMS" wurde für eine rTMS mit **Frequenzen** von über 1 Hz eingeführt. Bei einer Frequenz von 1 Hz oder weniger wird sie als "langsame rTMS" bzw. "Niedrigfrequenz- rTMS" bezeichnet (Wassermann et al.,1998:2). Der Begriff "Hochfrequenzstimulation" wird zudem im Rahmen elektrischer Stimulationsverfahren des Gehirns verwendet, und beschreibt Stimulationsfrequenzen von mehr als 100 Hz. Deshalb kann der Begriff "Hochfrequenz-rTMS" missverständlich sein. Die direkte Angabe der verwendeten Stimulationsfrequenz ist vorzuziehen. Hohe Frequenzen, besonders wenn sie mit hohen Intensitäten gekoppelt sind, haben fazitätierende Effekte. So bewirkte z.B. eine 10-Stimuli rTMS-Serie bei 150% der Ruheschwelle und 20 Hz eine Zunahme des MEP für ca. drei Minuten nach der Reizung (Pascual-Leone et al.,1994:847-858). Bei niedrigfrequenter rTMS resultiert in der Regel eine Unterdrückung der kortikospinalen Erregbarkeit. Eine 15-minütige Serie von 0,9 Hz bei 115% der motorischen Ruheschwelle im Bereich des primärmotorischen Kortex reduzierte die kortikospinale Exzitabilität für mindestens 15 Minuten (Chen et al.,1997:1389-1403). Eine 240-Impuls-Serie bei 1 Hz und 90% der Ruheschwelle reduzierte auch die MEP-Amplitude (Maeda et al.,2000:425-430).

◆ **Die Stimulanzahl** pro Sitzung kann die Dauer der nachfolgenden Effekte beeinflussen. Eine kleine Anzahl von überschwelligen Stimuli (d.h. weniger als 100 Impulse pro Sitzung) erzeugen eine vorübergehende Veränderung der kortikomotorischen Exzitabilität, die Sekunden bis Minuten anhält (Pascual-Leone et al.,1994:847-858; Wu et al.,2000:37-40; Di Lazzaro et al.,2002b:108-113). Eine verlängerte Sitzung mit niederfrequenten rTMS (d.h. mehr als 1000 Stimuli pro Sitzung) führt zu einer längeren Abnahme in der kortikospinalen Exzitabilität, die mindestens 15 Minuten anhält (Touge et al.,2001:2138-2145).

Hierbei wird angenommen, dass die Schwelle für inhibierende Effekte niedriger liegt, als die für fazilitierende. So scheint sich die Inhibition schneller einzustellen als die Fazilitierung. Bisher hat sich nur eine Studie damit beschäftigt, wie sich die Anzahl der Stimuli der rTMS auf die induzierten Effekte auswirkt. Touge et al. applizierten 150 und 1500 Stimuli einer 1 Hz rTMS mit einer Intensität von 95% der motorischen Ruheschwelle über dem motorischen Kortex. Sie konnten zeigen, dass sowohl die Stärke, als auch die Dauer der MEP-Inhibition schrittweise mit der Anzahl der Stimuli pro Sitzung zunimmt (Touge et al.,2001:2141).

Im Gegensatz zu Techniken wie Magnetresonanztomographie oder Elektroencephalographie, die eine Möglichkeit zur Messung von Gehirnaktivität bieten, kann mit Hilfe der **rTMS** die neuronale Aktivität selbst beeinflusst werden.

- Durch das Erzeugen einer kortikalen „virtuellen Läsion“ mittels rTMS, kann man der Frage nachgehen, inwieweit eine plastische Umstrukturierung in bestimmten Arealen deren Funktion beeinflusst. So kann beispielsweise rTMS, appliziert über dem Sprachzentrum, eine transitorische Kommunikationsstörung im Sinne eines speech arrest hervorrufen. Dies normalisiert sich jedoch mit dem Ende der Stimulation (Pascual Leone et al.,1991:699).
- Die rTMS verursacht außerdem Veränderungen in der Exzitabilität des kortikalen Netzwerkes, die auch über die Stimulationsperiode hinaus bestehen. Dadurch eröffnet sich eine neue Möglichkeit, Effekte zu erzielen, die zum Teil Stunden bestehen.
- Wissenschaftlich basierte rTMS-Protokolle können therapeutisch verwendet werden. Sie können Mechanismen, die „maladaptive“ Plastizität vermitteln, aktiv unterdrücken (beispielsweise bei Dystonien nach einem zerebralen Insult oder beim Phantomschmerz) oder die „nützliche“ Plastizität fördern (z.B. die motorische Gesundheit nach einem zerebralen Insult).

Die Größe und die Richtung der von rTMS ausgelösten Phänomene ist zum einen von äußeren Faktoren, wie Intensität, Frequenz und Stimulanzahl abhängig. Zum anderen sind innere Faktoren, wie der funktionelle Zustand des untersuchten Kortex, zu beachten. Bezüglich des genauen Wirkmechanismus führt die rTMS zu einem Erregungsmuster der Neurone innerhalb des Kortex, das bis jetzt nur teilweise entschlüsselt ist. Bisherige Untersuchungen zeigen, dass rTMS eher die Erregungsschwelle des ruhenden kortikospinalen Systems beeinflusst, als die synaptische Übertragung. Die Effekte, entstanden durch die repetitive Magnetstimulation, bleiben nicht nur auf den stimulierten Kortex beschränkt, sondern führen auch zu Modifizierungen in

benachbarten Arealen. Deshalb ist rTMS eine geeignete Methode die Plastizität des neuronalen Netzwerkes zu untersuchen. Diese Distanzveränderungen zeigen, dass konditionierende Effekte der rTMS am stimulierten Kortex als „Spitze des Eisbergs“ angesehen werden können (Siebner, 2003:22).

1.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) - Anwendungen

1.3.1 Anwendungen der Einzelpuls und Doppelpuls TMS

Die *TMS* ermöglicht die Bestimmung von Parametern der kortikospinalen Erregbarkeit. Dies eröffnete neue Erkenntnisse hinsichtlich physiologischer, als auch pathologischer Abläufe bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Die Dokumentation der zentralmotorischen Leitungszeit zur Kontrolle der Integrität des kortikospinalen Traktes stellte das erste große Einsatzgebiet der transkraniellen Magnetstimulation in der klinischen Neurophysiologie dar. Zu den wichtigsten Parametern zählen die zentrale motorische Leitungszeit –**ZML** (Zeit der Impulsfortleitung vom Motorkortex bis zum spinalen alpha-Motoneuron) und die periphere motorische Leitungszeit- **PML** (Zeit der Impulsfortleitung von den alpha-Motoneuronen bis zum Muskel). Die zentralmotorische Leitungszeit- **ZML** ermittelt sich aus der Latenzdifferenz der MEP nach kortikaler und spinaler Magnetstimulation (Ziemann, 2001:249).

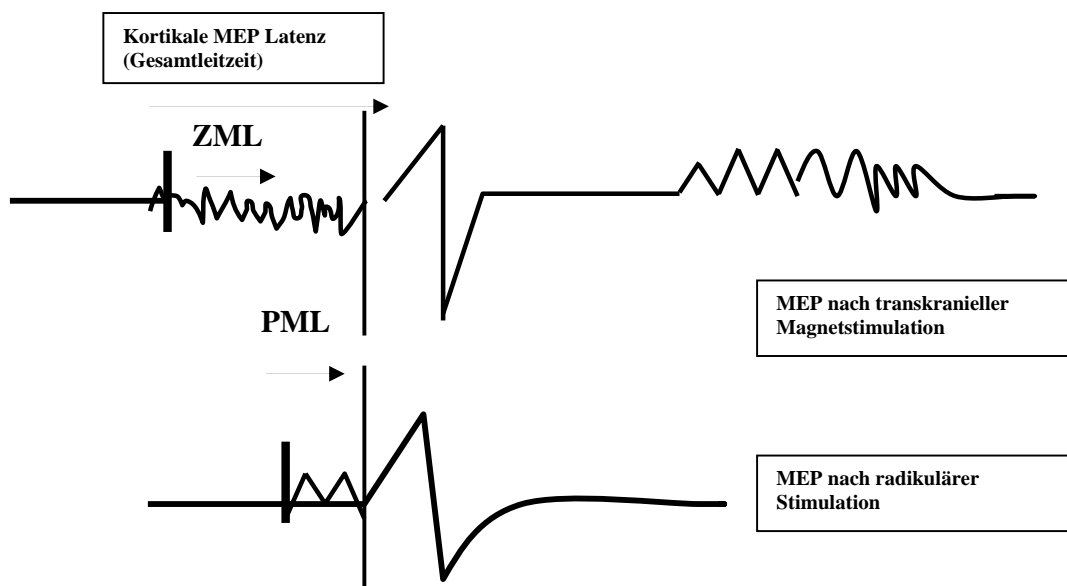


Abbildung 4: ZML = Kortikale MEP Latenz (Gesamtleitzeit) – Radikuläre MEP Latenz (PML)

Die **PML** kann man durch die Positionierung der Spule über den entsprechenden Abschnitt der Wirbelsäule bestimmen, so werden die motorischen Nervenwurzeln erregt. Bei den Latenzen nach kortikaler Stimulation sind sowohl die Absolutwerte, als auch Seitenvergleiche relevant. TMS wird so beispielsweise als Suchmethode, zur Beurteilung der absteigenden kortikospinalen Bahnen, angewendet. Dafür reicht die Ableitung einzelner Muskeln im Bereich der oberen und unteren Extremitäten aus. Extreme Latenzverlängerungen können in einigen Fällen schon auf den zugrundeliegenden Mechanismus, z.B. eine Demyelinisierung bei Multipler Sklerose, hinweisen (Cowan et al.,1984:306). Die TMS wird in klinischen Zweifelsfällen zur Diagnosebestätigung, als ergänzende Ausschlussdiagnostik bei vermuteten psychogenen motorischen Störungen, zur Detektion subklinischer Läsionen (z.B. Polytopienachweis beim ersten Schub einer Multiplen Sklerose) oder als Verlaufsuntersuchung hinsichtlich der Messung bzw. Objektivierung von Therapieeffekten (z.B. Plasmapherese bei Guillain-Barre-Syndrom, Immunsuppression bei Encephalomyelitis disseminata) angewandt (B.U. Meyer;1992:142-143).

Die TMS erwies sich auch in der neurophysiologischen Charakterisierung zentral wirkender Medikamente als bedeutsam. Hierbei gelang es, unter anderem, verschiedene Klassen von Antiepileptika zu definieren, anhand der Beeinflussung unterschiedlicher Parameter der kortikalen Exzitabilität. So zeigten Ziemann et al. (1996c:367-378), dass die motorische Reizschwelle durch die Applizierung von Medikamenten, die im ZNS die Exzitabilität der Membran beeinflussen (z.B. Carbamazepin, Lamotrigin), verändert werden kann. Medikamente (z.B. Vigabatrin, Baclofen), die die synaptische Fortleitung verändern (GABAergisch) haben einen minimalen Effekt auf die motorische Reizschwelle. Man fand heraus, dass die motorische Schwelle vorwiegend die axonale, membrangebundene Erregbarkeit der kortikokortikalen und thalamokortikalen Fasern (Pascual Leone.,1998:334) wiedergibt. Bei neurologischen Patienten, bei denen ein großer Teil des motorischen Kortex oder des kortikospinalen Traktes geschädigt wurde, war die motorische Schwelle erhöht. Unbehandelte Patienten mit generalisierter Epilepsie zeigten eine niedrigere Ruheschwelle als gesunde Probanden (Ziemann, 2001:253).

1.3.2 Anwendungen rTMS

Modulation: Ein wichtiger Effekt der durch die *rTMS* erzielt werden kann, ist der *neuromodulatorische* Effekt. Mit Hilfe der rTMS-Modulation können beispielsweise auch neuropsychologische Veränderungen besser verstanden werden. Oliveri et al (1999:1731-1739) beobachteten Patienten nach einem Schlaganfall mit Neglect. Sie zeigten, dass rTMS

vorübergehend den visuospatialen Neglect vermindern kann, wenn sie über dem frontalen oder parietalen Kortex der linken, unbeteiligten Hemisphäre appliziert wird. Diese Beobachtung entspricht der Überlegung, dass die pathologische Vernachlässigung durch die Enthemmung der unbeteiligten Hemisphäre zustande kommt. Man kann auch bei gesunden Probanden mit Hilfe von rTMS positive Effekte der virtuellen Läsionen beweisen. Walsh et al (1997:537-543) zeigten, dass die visuelle Unterscheidung von unbeweglichen, bunten Stimuli durch eine vorübergehende Störung der visuellen Area V5 (sensitiv für Bewegung) verbessert werden kann. Folglich kann die gleichzeitige, für eine bestimmte Aufgabe unnötige Bearbeitung von Informationen, beeinträchtigend wirken. Wenn rTMS mit diesen „störenden“ Prozess im Sinne einer Inhibition interferiert, kann es zu einer Verbesserung in der Durchführung einzelner Aufgaben kommen.

Bis heute gibt es jedoch überraschend wenige Studien, die rTMS benutzt haben, um eine temporäre Läsion der Neuronen zu erzeugen, und so die funktionelle Relevanz der kortikalen Reorganisation bei Gehirnerkrankungen zu zeigen. Cohen et al (1997:180-183) zeigten, dass das primäre visuelle Areal während des Braille Lesens bei Patienten mit kongenitaler Blindheit aktiv war, bei gesunden Personen jedoch keine Aktivität aufwies. Um zu testen, ob diese Aktivität im visuellen Areal an dieser Leistung beteiligt ist, stimulierten Cohen et al das occipitale Areal während des Braille Lesens. Occipitales rTMS interferierte mit dem Braille Lesen bei blinden Probanden, aber nicht bei Gesunden. Dadurch erhielt man den Beweis, dass der occipitale Kortex beim Braille Lesen bei Patienten mit kongenitaler Blindheit an der Ausführung beteiligt ist.

Therapie: Mit zunehmendem Interesse der Psychiatrie an den Möglichkeiten der transkraniellen Magnetstimulation wurden in letzter Zeit psychiatrische Erkrankungen, vor allem die Depression mit diesem Verfahren untersucht. Anfang der 90er Jahre führten verschiedene Arbeitsgruppen, u.a. eine Gruppe der Bonner Universitätsklinik, unabhängig voneinander, erste Untersuchungen zur rTMS bei depressiven Störungen durch. Die Studien konnten eine klinische Verbesserung der depressiven Symptomatik durch rTMS zeigen, auch wenn die Effektgrößen variierten. In den meisten Fällen richtete sich die Behandlung depressiver Patienten auf eine Stimulation *des linken präfrontalen Kortex* (Padberg et al.,2000:333). In einer Studie mit Untersuchungen an gesunden Probanden, stellten Pascual Leone et al (1996:499-502) unmittelbar nach der *linksseitigen* Stimulation des Gehirns eine Zunahme von Traurigkeit fest. Die Frage, ob den Stimmungsveränderungen eine Verminderung oder eine Verstärkung der linken präfrontalen Aktivität zugrunde liegt, bleibt offen. Es bleibt auch ungeklärt, warum gesunde Probanden

nahezu entgegengesetzt zu depressiven Patienten auf eine rTMS reagieren (Cohrs et al., 2003:23). Zur Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen liegen bislang nur kasuistische Berichte beziehungsweise erste Pilotstudien vor, die noch der Replikation in kontrollierten klinischen Prüfungen bedürfen. Positive Effekte einer rTMS wurden jedoch für psychiatrische Krankheitsbilder wie Manie (hochfrequente rTMS), posttraumatische Belastungsstörung (niederfrequente rTMS) und Katatonie (hochfrequente rTMS) berichtet.

(Internetveröffentlichung: <http://psywifo.klinikum.uni-muenchen.de/forschung/tms/>, 19.04.2004)

Bei Patienten mit Schizophrenie scheinen sich Aspekte der Positivsymptomatik, wie zum Beispiel akustische Halluzinationen durch niederfrequente 1-Hz-rTMS zu verbessern, während Aspekte der Negativsymptomatik durch hochfrequente rTMS beeinflusst werden können (Langguth et al., 2003:350).

Als therapeutisches Mittel in der Neurologie, wurden die Effekte einer rTMS Stimulation bei Patienten mit Bewegungsstörungen untersucht (Pascual Leone et al., 1995:1037-1045). Die gesammelten Erfahrungen an Morbus Parkinson Patienten zeigen, dass die rTMS einen kurzzeitigen positiven Effekt auf die motorische Dysfunktion der Hand aufweist (Siebner et al., 1999:589-594).

Auch bei der Behandlung eines Tinnitus setzt man neuerdings Hoffnung auf die Wirksamkeit von rTMS. Die transkranielle Magnetstimulation, die über die Hörrinde appliziert wird, soll die überreaktiven Regionen hemmen. Patienten, die an einem schweren Tinnitus erkrankt waren, berichteten nach fünf Behandlungen mit 2000 Stimuli über eine deutliche Minderung des Geräusches (Eichhammer et al., 2003:862-865).

1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) - Sicherheitsaspekte

Bei der Durchführung einer transkraniellen Magnetstimulation ist die Flussdichte der Magnetfelder in etwa genau so groß, wie bei einer Kernspintomographie. Die bei der Stimulation auf das Gehirn vorhandene Energieübertragung ist vernachlässigbar gering. Biologische Effekte, wie die Zunahme der zerebralen Blutperfusion, liegen im physiologischen Bereich. In der Nähe der Spule dürfen sich weder inner- noch außerhalb des Körpers des untersuchten Probanden, stark leitfähige Objekte befinden. Für Materialien in der Nähe der Spule gilt, dass jedes Objekt mit einer hohen Leitfähigkeit und einer großen Querschnittsfläche vom Magnetfeld beeinflusst werden kann. Auch sollten niemals zwei Spulen von separaten Stimulatoren gleichzeitig in

räumlicher Nachbarschaft entladen werden, da interferierende Magnetfelder sehr starke mechanische Effekte auf die verwendete Spule ausüben können. Bezüglich des Herz-Kreislaufsystems reicht die Stärke des Stromes nicht aus, um Extrasystolen auszulösen. Die Risiken der **rTMS** wurden von Wassermann et al (1998:1-14) detailliert besprochen. Es wurden akute unerwünschte Wirkungen von negativen Langzeiteffekten differenziert. Für Langzeiteffekte, die durch rTMS induziert werden, gibt es bis heute keine Hinweise. Das wichtigste akute Risiko ist, durch die rTMS einen epileptischen Anfall zu verursachen. Basierend auf den gesammelten Erfahrungen wurden Sicherheitsgrenzen für einzelne Reizserien mit überschwelliger Stimulusintensität festgelegt. Während rTMS Untersuchungen wurden insgesamt sieben Anfälle registriert. Seit Beachtung der Sicherheitslinien sind keine epileptischen Anfälle mehr gemeldet worden. Jedoch ist das Einhalten der Richtlinien keine absolute Garantie in Hinblick auf das Anfallsrisiko, da Faktoren wie Schlafentzug, Medikation oder die Grunderkrankung das individuelle Risiko beeinflussen. Deshalb ist jede Person vor der rTMS über das Risiko der Anfallauslösung schriftlich aufzuklären. Ein Arzt sollte immer während der rTMS im Raum anwesend sein, um gegebenenfalls eine adäquate medizinische Versorgung zu gewährleisten.

Bei der Entladung der Magnetspule entsteht durch die mechanische Deformation ein akustisches Artefakt (Counter et al.,1991:173-184). Daher wird empfohlen das Gehör durch das Tragen von Ohrstöpseln während der Untersuchung zu schützen (Brand et al.,1997:784). Eine weitere akute Nebenwirkung der Magnetstimulation können vorübergehende Kopfschmerzen sein (Padberg et al.,2003:336; Wassermann et al.,1998:1-14). Als Folge umfangreicher klinischer Erfahrungen konnte man beobachten, dass die rTMS ein sehr sicheres und gut verträgliches Behandlungsverfahren darstellt, wenn die Behandlung im Rahmen definierter Sicherheitslinien stattfindet. Begrenzungen von Stimulationsintensität, Frequenz und Stimulusanzahl sind dabei zu beachten (Padberg et al.,2003:336).

Für die **Einzelreiz-TMS** gelten prinzipiell die gleichen Kontraindikationen wie für die rTMS. Schwangere Frauen, Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen elektronischen Implantaten, sowie Patienten mit intrakraniellen Metallpartikeln und Träger von kochlären Prothesen sind von der Untersuchung auszuschließen. Gleiches gilt für Probanden mit positiver Anamnese bezüglich epileptischer Anfälle (Siebner, 1999:469).

1.5 Zielsetzung der Studie

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Zeitverlauf der Veränderungen der kortikospinalen Exzitabilität, generiert durch Applikation einer hochfrequenten, repetitiven transkraniellen Magnetstimulation. Diese wurde am primären motorischen Kortex bei gesunden Probanden appliziert.

Wie in der Einleitung ausgeführt, gibt es verschiedene Faktoren wie Frequenz, Intensität oder Anzahl der Stimuli, welche die Effekte der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation verändern können. Ziel dieser Experimente war es, zu untersuchen inwiefern die Anzahl der Stimuli die überdauernden Effekte beeinflussen kann. Außerdem sollte die Frage beantwortet werden, welchen Einfluss die Anzahl der Stimuli auf die Regionalität der Effekte hat. Zu diesem Zweck wurde der zeitliche Verlauf der kortikospinalen Erregbarkeit nach Applikation von 150 und 1800 Stimuli einer unterschwelligen 5 Hz rTMS bei acht gesunden Probanden experimentell erforscht. Die Stimulation fand am motorischen Handareal statt.

Bei fünf Probanden wurden zusätzlich auch die Effekte von 900 Impulsen einer unterschwelligen 5 Hz rTMS untersucht.

2. Probanden, Material und Methoden

2.1 Probanden

Acht gesunde Probanden im Alter zwischen 22 und 30 Jahren nahmen an der Studie teil. Es wurden vier Frauen und vier Männer untersucht. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder mit einem Händigkeitindex von > 80% nach dem Edinburgh Händigkeitstest (Oldfield et al,1972:97-113). Die Probanden wurden vor Beginn der Untersuchung über den Versuchsablauf und über die möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt (siehe Anhang). Die Ausschlusskriterien (Herzschrittmacher, Herzrhythmusstörungen, Metallimplantate, Hörgeräte, Operationen am Gehirn und bekanntes Anfallsleiden) wurden sorgfältig überprüft. Alle Probanden gaben in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki ihr schriftliches Einverständnis, an der Studie teilzunehmen. Sie hatten alle keine bekannten neurologischen Vorerkrankungen oder eine positive psychiatrische Anamnese.

2.2 Versuchsdurchführung

Jeder Proband nahm in einem Intervall von drei bis fünf Tagen an zwei Experimenten teil. Die Probanden erhielten eine Stimulation von entweder 150 oder 1800 Pulsen 5 Hz rTMS in pseudorandomisierter Reihenfolge über dem linken Motorkortex.

Vor und nach der unterschwellig 5 Hz rTMS Stimulation wurden mehrere Aspekte der kortikospinalen Exzitabilität mit Hilfe von Einzel- und Doppel-Puls TMS untersucht.

2.2.1 Elektrodenfixation

Jedem Probanden wurden an der rechten Hand über dem M. interosseus dorsalis I und dem M. abductor digiti minimi zur Aufzeichnung des Elektromyogramms Silberchlorid-Oberflächenelektroden, jeweils über den Muskelbäuchen, (die sog. differente oder „aktive“ Elektrode), sowie den zugehörigen Sehnenansätzen (die sog. indifferente oder „inaktive“ Elektrode) fixiert, und während des gesamten Versuches beibehalten. Eine Erdung wurde am rechten distalen Unterarm befestigt. Um eine komplette Relaxation und ein konstantes Niveau der EMG Aktivität während der Kontraktion zu überwachen, wurde die EMG Aktivität des rechten M. interosseus dorsalis I kontinuierlich visuell und auditiv überwacht.

2.2.2 Die Apparaturauswahl und Datenspeicherung

Die Ableitung der magnetisch evozierten Potentiale und die repetitive TMS wurden mit Hilfe eines kommerziell verfügbaren „MagPro“ Stimulators durchgeführt



Abbildung 5: „MagPro“ Stimulator

Und mit Hilfe einer fokalen Achterspule (MC-B 70) von der Firma Medtronic-Neuromuskular (Dänemark) appliziert. Der Impuls der Magnetstimulation war biphasisch konfiguriert und hatte eine Impulsbreite von 200 μ s.



Abbildung 6: Achterspule

Die Spule bestand aus 2*10 Windungen eines Kupferdrahtes. Mit dieser Stimulationseinheit kann eine maximalen Flussdichte von 1,1 Tesla induziert werden.

2.2.3 Spule - Positionierung und Fixation

Der Griff der Spule zeigte nach dorsal. Sie wurde so fixiert, dass bei jedem Probanden das motorische Handareal stimuliert wurde, und zwar einige Zentimeter (individuell festgelegt) links lateral des Vertex. Das Zentrum der Spule wurde schließlich am Kopf so positioniert, dass hier die Stimuli der kleinsten überschwelligsten Intensität einheitlich die größten MEPs im Zielmuskel produzierten. Diese Stelle wurde mit einem Stift als „der motorische hot spot“ markiert. Der Kopf der Probanden wurde in einer speziellen Kopfhaltung mit einem Band fixiert, so dass während der gesamten Untersuchung eine konstante Spulenposition bezogen auf den Motorkortex gewährleistet war (Abb.7). Die Orthese war in drei Ebenen verstellbar, so dass sie der Kopfhaltung der Versuchsteilnehmer gut angepasst werden konnte. Die Spule fixierte man über der markierten Stelle. Das Gehör wurde mit Ohrstöpseln geschützt, da sich während des Versuches ein intensives Geräusch bildete.

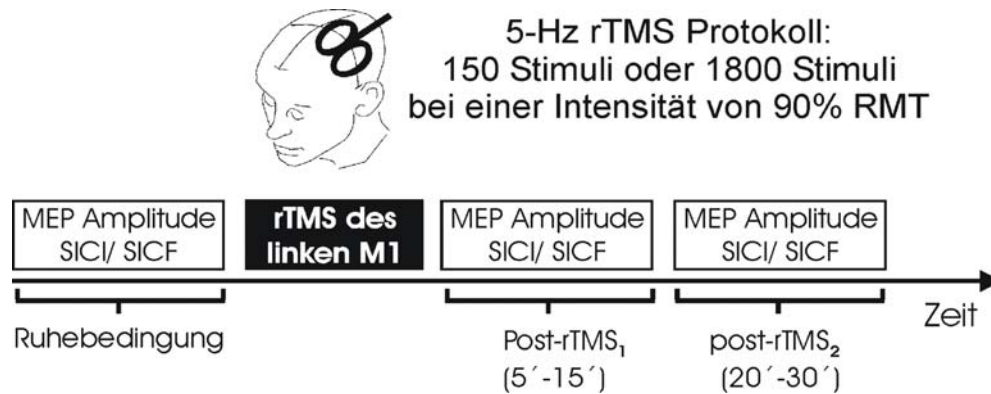


Abbildung 7: Spuleneinstellung

2.2.4 Experimenteller Ablauf

Zur Modulation der kortikospinalen Exzitabilität wurde eine rTMS mit 150 und 1800 Stimuli verwendet. Die Parameter der kortikospinalen Exzitabilität wurden vor und 30 Minuten nach der rTMS evaluiert. Entsprechend wurde die Untersuchung in folgende Abschnitte unterteilt: Erstaufnahme (baseline), **rTMS Stimulation**, post-rTMS₁ und post-rTMS₂. Während der baseline, post-rTMS₁ und post-rTMS₂ erfolgte die Messung der kortikospinalen Exzitabilität in Ruhe mit Hilfe von Einzel-Puls und Doppel-Puls TMS. In jedem Block wurde die Amplitude des MEPs (magnetisch/motorisch evoziertes Potential), die SICI (short-latency intracortical

inhibiton), SICF (short-latency intracortical facilitation) und die CSP (cortical silent period) evaluiert. Ein Messblock dauerte ungefähr 10 Minuten. Die untere Abbildung fasst den experimentellen Ablauf zusammen.



SICF = short-latency intracortical facilitation
SICI = short-latency intracortical inhibiton

Abbildung 8: Versuchsdesign

Der erste post-rTMS Block startete nach 5 Minuten, der zweite 20 Minuten nach Beenden von rTMS.

2.2.5 Die rTMS Stimulation

Die Stimulusintensität der rTMS wurde auf 90% der motorischen Ruheschwelle des kontralateralen M. interosseus dorsalis I - FDI (first dorsal interosseus) eingestellt. Bei jedem Probanden erfolgte an zwei verschiedenen Tagen eine kurze (150 Stimuli) und eine lange (1800 Stimuli) rTMS Stimulation. Die kurze 5 Hz rTMS bestand aus einer einzigen 30 sec Folge. Für die lange rTMS wurden die 1800 Stimuli in 12 Serien zu je 150 Stimuli appliziert, getrennt durch einer Pause von 10 sec (Abb. 9).

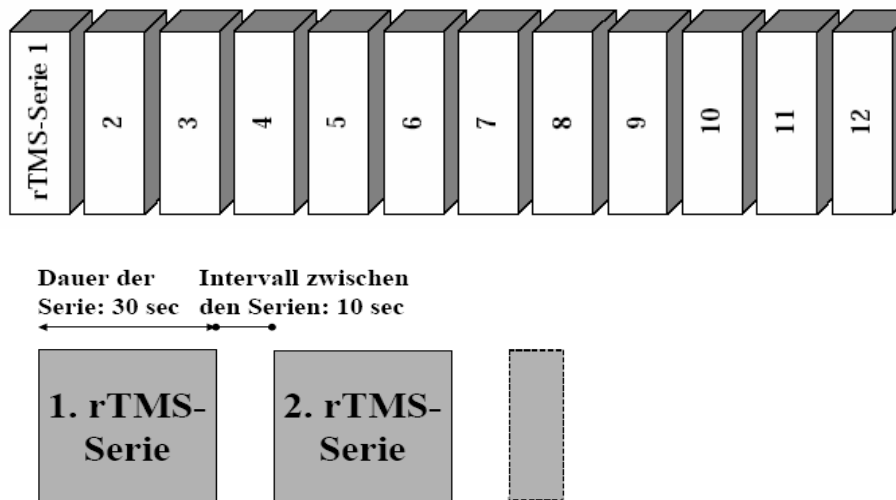


Abbildung 9: Stimulationsblock rTMS über dem linken motorischen Handareal: 12 Serien zu 150 Stimuli (Dauer 30 sec mit 10 sec Intervallpause)

Die rTMS Protokolle, die in dieser Studie verwendet wurden, entsprachen den Sicherheitsrichtlinien für die Applikation der rTMS am motorischen Kortex (Wassermann,1998:1-14).

2.2.6 Methoden zur Bestimmung der kortikospinalen Exzitabilität

Zu Beginn des Versuchs wurde die **motorische Ruheschwelle** (resting motor threshold- RMT) vor rTMS im rechten M. interosseus dorsalis I (FDI) individuell für jeden Probanden bestimmt. **Die motorische Ruheschwelle** ist jene minimale Stimulusintensität, bei der bei der Hälfte der applizierten Einzelstimuli im entspannten Zielmuskel, bei gewöhnlich zehn Durchläufen, eine motorische Antwort ($MEP > 50 \mu V$) ausgelöst werden kann (Pascual-Leone et al.,1998:334, Eichhammer et al.,2003:354). Sie korreliert im umgekehrten Verhältnis mit der Dichte und der Anzahl kortikospinaler Neurone. Entsprechend ist die motorische Ruheschwelle für Handmuskeln am niedrigsten. Sie ist höher für proximale Muskeln des Armes und für Muskeln des Rumpfes. Im Anschluss wurde die aktive motorische Schwelle (AMT) gemessen. Die **aktive motorische Schwelle** (AT: active threshold) wird in der gleichen Weise wie die motorische Ruheschwelle bestimmt, jedoch im vorgespannten Muskel. Sie liegt üblicherweise um 5-20% unter der motorischen Ruheschwelle. Vor und nach der rTMS wurden Messungen zur Bestimmung der Exzitabilität des motorischen Kortex durchgeführt. Die Messungen wurden mit derselben achterförmigen Spule durchgeführt, die auch zur Applikation der rTMS diente. In jedem Block vor

und nach rTMS wurden 30 überschwellige MEPs appliziert (sogenannter Teststimulus, MEP von ca. 1 mV). Die mittlere Amplitude wurde als Maß der kortikospinalen Aktivität betrachtet. Durch die Doppelreizmagnetstimulation wurden die intrakortikale Inhibition (SICI) und die intrakortikale Fazilitierung (SICF) evaluiert.

Hierbei wurde das von Kujirai und Mitarbeitern publizierte Doppelpulsparadigma (1993:501-519) verwendet (Abb.10):

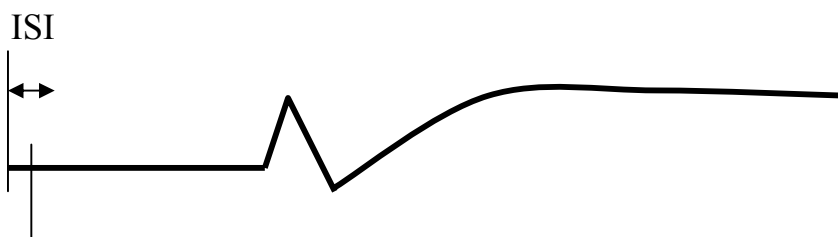
1. Der erste, konditionierende Reiz betrug ca. 70% der zu Beginn des Experiments bestimmten RMT (resting motor threshold) des rechten *M. interosseus dorsalis I* (unterschwellig).
2. Für den zweiten Stimulus, auch als Teststimulus bezeichnet, wurde die Intensität so adaptiert, dass sich im ausgewählten Zielmuskel (bei einzelner Applikation) ein MEP von 1 mV „Spitze zu Spitze“ vor rTMS ergab. Dies entspricht einer überschwelligen Stimulusintensität von ungefähr 110 bis 120% der RMT.

Der Abstand zwischen den beiden Stimuli wird als Interstimulusintervall bezeichnet. Es wurden sechs verschiedene Interstimulusintervalle (ISIs) angewendet. Die Interstimulusintervalle von 2, 3 und 4 ms, wurden verwendet, um das Ausmaß der *SICI* quantitativ zu bestimmen. Bei diesen Reizintervallen wirkte der erste konditionierende Stimulus *inhibierend* auf die Amplitude des Testreizes (*Intrakortikale Inhibition*). Die ISIs von 11, 13 und 15 ms wurden verwendet, um die Stärke der *SICF* zu untersuchen. In diesem Fall kommt es bei dem Teststimulus zu einer Vergrößerung der Amplitude des motorisch evozierten Potentials, im Sinne einer *intrakortikalen Fazilitierung*. Für jeden der Interstimulusintervalle wurden zehn konditionierte MEPs aufgezeichnet. Die Stimulusintensitäten blieben während des Versuchs unverändert, wie oben beschrieben, vor rTMS ermittelt. Die sieben Stimulationsbedingungen (Teststimulus und 6 ISIs) wurden in einer pseudorandomisierter Reihenfolge, mit 6 sec Pause zwischen den einzelnen Stimulationen, appliziert.

A. Testreiz

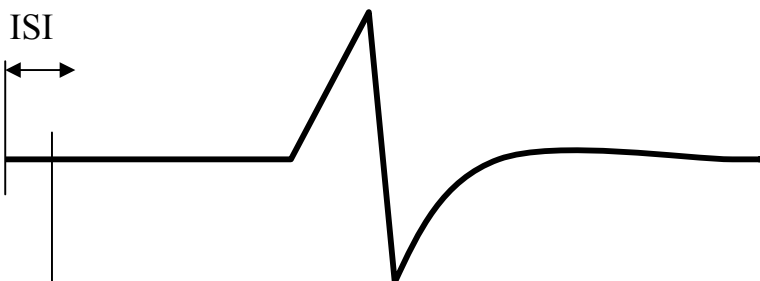


B. Intrakortikale Inhibition (SICI) bei ISI: 2, 3, 4 ms



Bei den Reizintervallen von 2,3,4 ms wirkt der erste konditionierende Stimulus inhibierend auf die Amplitude des MEP des Testreizes (intrakortikale Inhibition)

C. Intrakortikale Fazilitierung (SICF) bei ISI: 11, 13, 15 ms



Bei den Reizintervallen von 11,13,15 ms wirkt der erste konditionierende Stimulus fazilitierend auf die Amplitude des MEP des Testreizes (intrakortikale Fazilitierung)

Abbildung 10: Im Vergleich Größe der Amplituden bei A. Testreiz B. Inhibition und C. intrakortikaler Fazilitierung.

Nach den sieben beschriebenen Stimulationen bei Muskelruhe wurde die CSP (cortical silent period) bestimmt. Die **cortical silent period** stellt die postexzitatorische Innervationspause in der elektromyographischen Ableitung eines willkürlich innervierten Muskels nach TMS dar. Sie spiegelt die Unterbrechung der Aktivität in einem Muskel wider, der sich kontralateral zum

gereizten Motorkortex befindet. Die kontralaterale silent period gibt Auskunft über die **Integrität inhibitorischer Mechanismen im Motorkortex**, und gilt somit als Marker für die intrakortikale Inhibition (Werhahn et al.,1999:594).

Es wurden zehn konsekutive MEPs bei leichter tonischer Kontraktion des rechten M. interosseus dorsalis I (10-15% vom Maximum) aufgezeichnet. Es wurde die mittlere Länge der CSP für jeden Messblock berechnet.

Die MEPs wurden nach einem überschwelligen Stimulus von 130% der motorischen Ruheschwelle aufgezeichnet. Jeder Stimulus wurde durch ein Intervall von 15 sec getrennt.

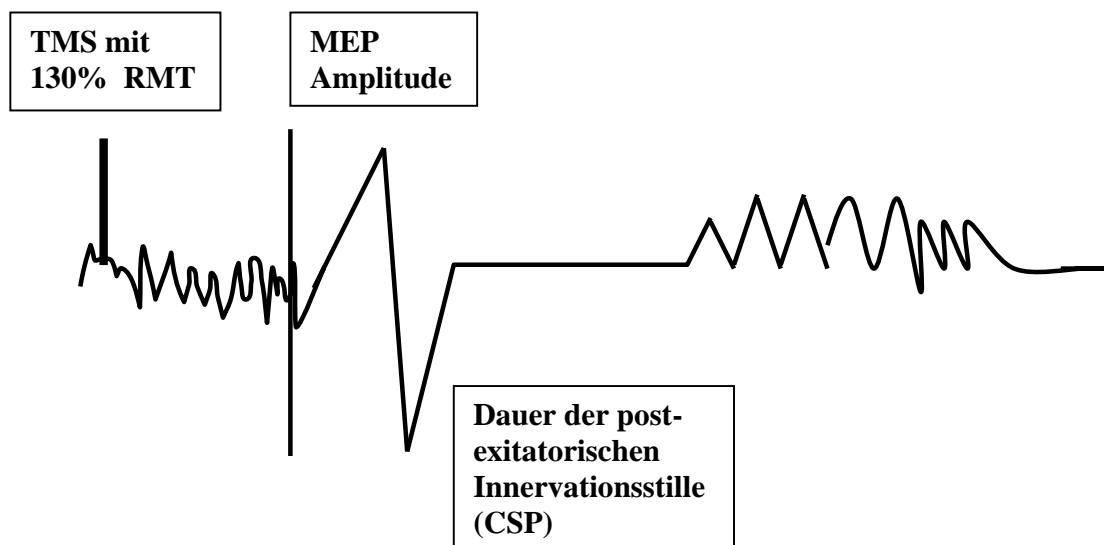


Abbildung 11: Darstellung des MEPs unter Vorinnervation und der CSP (cortical silent period, das Intervall zw. dem Beginn des MEPs und der Wiederaufnahme der EMG Aktivität nach der Suppressionsperiode)

2.3 Kontroll- Experiment

Fünf Probanden nahmen an einem Kontrollexperiment teil, um die Effekte nach 900 Stimuli (bezeichnet als intermediäres TMS) einer unterschwelligen 5 Hz rTMS einzuschätzen. In diesem Experiment wurde nur die MEP Amplitude gemessen, die durch einen Einzel-Puls im entspannten rechten M. interosseus dorsalis I vor und nach rTMS entstand (sogenannter Teststimulus). Die Intensität der Einzel-Puls TMS wurde angepasst, um ein MEP von 1 mV Amplitude vor rTMS auszulösen, wie auch schon beim Hauptexperiment.

MEP Messungen fanden in Serien vor rTMS und 5, 20 und 40 Minuten nach der rTMS Applikation statt. Jede Serie bestand aus 30 konsekutiven MEPs. TMS Pulse wurden mit einem Intervall von 6 sec appliziert. Ansonsten war das Vorgehen des Experimentes identisch.

2.4 Datenauswertung

Die EMG Signale wurden mit einem Verstärker (Toennies Myograph II) amplifiziert und mit einer Frequenz von 4000 kHz digitalisiert und auf PC abgespeichert. Die Datensicherung erfolgte mittels elektronischer Medien (Disketten). Die „Spitze zu Spitze“ Amplitude für jede Stimulationsbedingung (Test, Fazilitierung, Inhibition) und die Dauer der silent period (CSP) wurden mit dem *Nucursor Programm* (Sobell Dept. of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College of London, UK) ausgewertet.

Für jede Stimulationsbedingung und für jeden Probanden wurde der Mittelwert errechnet. Statistisch wurden die Effekte der 5 Hz rTMS auf die Exzitabilität des motorischen Kortex mittels einer Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA= repeated-measures analysis of variance) evaluiert.

Zunächst wurden zwei ANOVA durchgeführt, um die unterschiedlichen Effekte der kurzen und langen 5 Hz rTMS zu evaluieren. Im ersten Schritt zur Beurteilung der MEPs in Ruhe enthielt das Modell die Faktoren „Zeitverlauf“ (drei Stufen: baseline, post-rTMS₁, und post-rTMS₂) und „Art der Stimulation“ (drei Stufen: Einzel Puls TMS, Doppel Puls TMS bei ISI 2-4 ms und Doppel Puls TMS bei ISI 11-15 ms). In einem weiteren Schritt wurde das Modell spezifiziert, um den Einfluss der Länge der Stimulation zu eruieren. Hierbei ergab sich erneut der Faktor „Zeitverlauf“ (drei Stufen: baseline, post-rTMS₁, und post-rTMS₂) und der Faktor „Art der Intervention“ (zwei Stufen: rTMS mit 150 oder 1800 Stimuli). Ein dritter ANOVA wurde errechnet, um die unterschiedlichen Effekte auf die MEP Amplitude in Ruhe nach langer 5 Hz rTMS (1800 Stimuli) bezüglich der beiden abgeleiteten Muskeln, rechter M. interosseus dorsalis I (FDI) und rechter M. abductor digiti minimi (ADM) zu eruieren. Bei einem signifikanten F-Wert wurde post-hoc ein t-test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Alle Berechnungen erfolgten mit dem Programm Statistical Packege for the Social Sciences, SPSS. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als signifikant gewertet. Alle Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3. Ergebnisse

Während und im Anschluss an die Versuchsdurchführung sind bei keinem der Probanden Nebenwirkungen aufgetreten. Die mittlere Intensität war $32,7 \pm 6,9$ % für die kurze rTMS, $32,9 \pm 6,5$ % für die lange rTMS und $33,1 \pm 7,2$ % für die intermediäre rTMS (jeweils in Prozent der maximalen Stimulatorleistung). Bei sechs von acht Probanden induzierte die 30 sec Stimulation gelegentlich subtile Fingerbewegungen, vor allem gegen Ende der Stimulation.

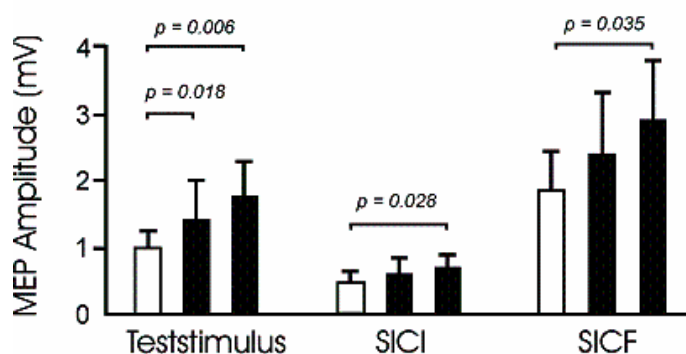
3.1 Hauptexperiment

3.1.1 Effekte der verlängerten 5 Hz rTMS (1800 Stimuli)

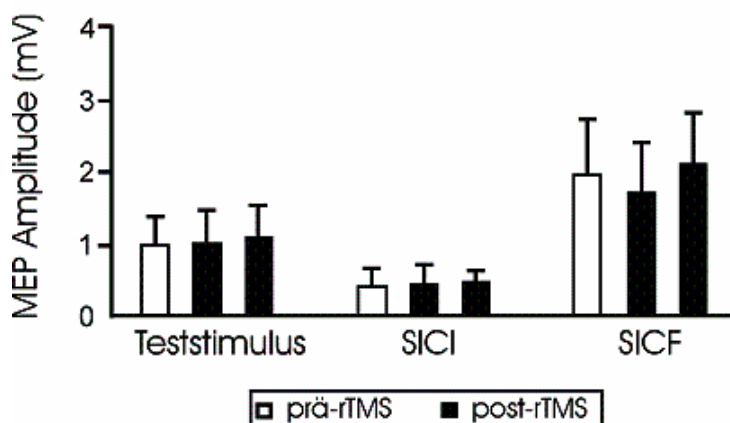
- **Ableitung vom M. inteross. dorsalis I in Ruhe**

1800 Stimuli einer unterschweligen 5 Hz rTMS produzierten eine Zunahme der MEP Amplituden, gemessen durch die Einzel-Puls (single-pulse) und Doppel-Puls (paired-pulse) TMS (Abb.12 A and 14). Die allgemeine Zunahme der MEP Amplitude führte zu einem signifikanten Haupteffekt „Zeitverlauf“ ($F_{1,8; 12,4} = 6,6$; $p = 0.013$). Die Zunahme der MEP Amplitude war stärker ausgeprägt während des zweiten post-rTMS Blocks (Abb.12), was auf einem allmählichen Aufbau der MEP Fazilitierung schließen lässt. Post-hoc Tests zeigten, dass nur nach der Einzel-Puls (single-pulse) TMS der fazilitierende Effekt bereits während des ersten Messblocks (und während des zweiten Blocks) signifikant zur baseline verändert ist. Der fazilitierende Effekt der Doppel-Puls (paired-pulse) TMS war nur während des zweiten post rTMS Blocks (> 15 Minuten nach rTMS) signifikant verändert. Zudem gab es einen hochsignifikanten Haupteffekt für „Art der Stimulation“ ($F_{1,1; 7,8} = 32,7$; $p < 0.001$), resultierend aus einer konstanten Modulation der mittleren MEP Amplituden durch SICI und SICF. Die Stärke der MEP Fazilitierung war vergleichbar bei Messung mit Einzel- und Doppel-Pulse TMS (Abb.12 A). So gab es auch keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Zeitverlauf“ und „Art der Stimulation“.

A 5-Hz rTMS mit 1800 Stimuli



B 5-Hz rTMS mit 150 Stimuli



- Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.
- Die Klammern zeigen signifikante Unterschiede zwischen Ruhebedingung und Messungen nach rTMS
- SICF = short-latency intracortical facilitation
- SICI = short-latency intracortical inhibition
- rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation

Abbildung 12 A/B: Effekte der unterschwelligen 5 Hz rTMS über dem linken Handareal auf die kortikospinale und kortikokortikale Exzitabilität nach Stimulation mit 150 und 1800 Stimuli

Jede Säule repräsentiert die mittlere Amplitude der motorisch evozierten Potentiale (MEPs) bei acht gesunden Probanden. Die erste weiße Säule vertritt die Effekte vor der Stimulation und die zwei nachfolgenden schwarzen Säulen, stellen die Ergebnisse nach der repetitiven

Magnetstimulation dar (post-rTMS₁ und post-rTMS₂). Die MEPs wurden am M. interosseus dorsalis I (FDI) der rechten Hand abgeleitet.

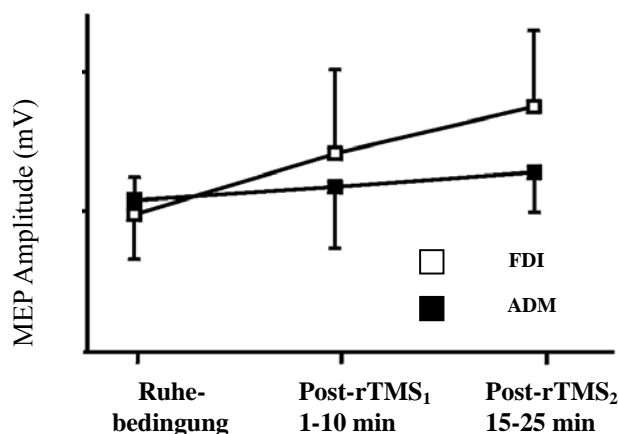
Die obere Graphik (A) zeigt die mittlere Amplitude vor und nach verlängerter 5 Hz rTMS mit 1800 Stimuli, bei Applikation eines Teststimulus und Doppelstimuli mit langen und kurzen Interstimulusintervallen (kortikale Inhibition –SICI und kortikale Fazilitation –SICF).

Die untere Graphik (B) bildet die mittleren MEP Amplituden vor und nach kurzer 5 Hz rTMS mit 150 Stimuli ab. Auch hier werden die mittleren MEP Amplituden der Einzelreize, der kortikalen Inhibition und der kortikalen Fazilitierung einzeln dargestellt.

Die Klammern zeigen signifikante Unterschiede, resultierend aus den gepaarten post-hoc t-Tests.

- **Ableitung vom M. abductor digiti minimi in Ruhe**

Im Vergleich zum rechten M. interosseus dorsalis I (FDI) veränderten sich die MEP Amplituden des rechten M. abductor digiti minimi (ADM) nach 1800 Stimuli einer unterschwelligen 5 Hz rTMS nicht signifikant (Abb.13). Ein ANOVA für Messwiederholungen bestätigte den Unterschied in der MEP Fazilitation zwischen den beiden Muskeln nach verlängerter 5 Hz rTMS ($F_{1,6; 9,5} = 4,76; p = 0.043$).



- *Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.*

Abbildung 13: Vergleich zwischen M. interosseus dorsalis I (FDI) und M. abductor digiti minimi (ADM) bei 1800 Stimuli einer unterschwelligen 5 Hz rTMS über dem linken motorischen Handareal

Jeder Messpunkt stellt die mittlere Amplitude der motorisch evozierten Potentiale, ausgelöst durch den Teststimulus (einfacher Puls), dar. Nur der rechte M. interosseus dorsalis I (FDI) zeigte eine Zunahme der MEP Amplitude, während der rechte M. abductor digiti minimi (ADM) keine signifikante Veränderung der MEP Größe nach 1800 Stimuli einer unterschwellig 5 Hz rTMS aufwies.

- **Ableitung vom M. inteross. dorsalis I nach Vorinnervation**

Der fazilitierende Effekt der verlängerten 5 Hz rTMS bezüglich der MEP Amplitude nach Ableitung vom rechten M. interosseus dorsalis I (FDI) war nur im Ruhezustand und nicht nach Vorinnervation zu beobachten. Zudem war die Dauer der CSP (cortical silent period) unverändert (Tabelle 1).

Tabelle 1.	CSP und MEP Amplituden während Muskelkontraktion		
	prä -rTMS	post-rTMS₁	post-rTMS₂
<u>150 Stimuli 5 Hz rTMS bei 90% RS</u>			
CSP - Kortikale silent period (ms)	160±7	153±8	154±13
MEP Amplitude (mV)	7,1±1,0	6,9±1,4	7,4±1,0
<u>1800 Stimuli 5 Hz rTMS bei 90%RS</u>			
CSP - Kortikale silent period (ms)	160±11	157±12	165±12
MEP Amplitude (mV)	5,8±1,1	6,0±0,8	6,2±0,8

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt die Daten der Messungen vor und nach einer kurzen und einer langen 5 Hz rTMS über dem linken motorischen Handareal während einer leichten tonischen Muskelkontraktion des Zielmuskels (ca. 10-15% der Maximalkraft)

Die Dauer der kortikalen silent period und die „Spitze zu Spitze“ Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEPs) wurden vor der Stimulation und zweimal nach der rTMS gemessen. Die Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Die Amplituden, abgeleitet nach Vorinnervation, waren viel größer als die Amplituden bei Ruhebedingung. Deshalb könnte ein „ceiling“ Effekt (Deckenseffekt) die Veränderungen der MEP Amplitude während der Kontraktion verdeckt haben.

3.1.2 Effekte der kurzen 5 Hz rTMS (150 Stimuli)

- **Ableitung vom M. inteross. dorsalis I in Ruhe**

150 Stimuli einer 5 Hz rTMS hatten keine konditionierenden Effekte auf die Größe der MEP Amplitude (Abb.12 B und 14). Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA) zeigte einen Haupteffekt nur für „Art der Stimulation“ ($F_{1,2; 8,6} = 37,0$; $p < 0.001$), aber keinen signifikanten Haupteffekt für „Zeitverlauf“ und keine Interaktion zwischen „Zeitverlauf“ und der „Art der Stimulation“ ($p > 0,1$).

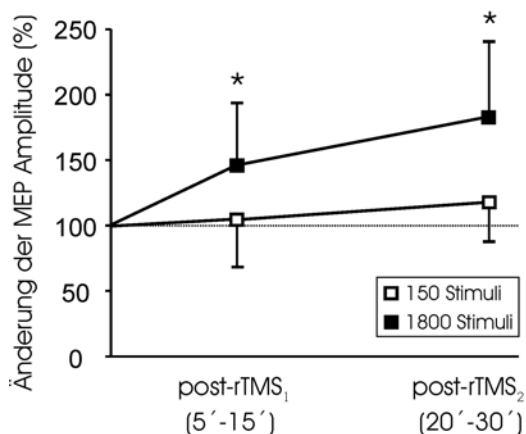
- **Ableitung vom M. inteross. dorsalis I nach Vorinnervation**

150 Stimuli der unterschwelligen 5 Hz rTMS hatten keinen Effekt auf die MEP Amplitude während isometrischer Kontraktionen und keinen Effekt auf die Dauer der CSP (cortical silent period).

3.1.3 Vergleich der Effekte: kurze (150 Stimuli) und lange (1800 Stimuli) unterschwellige 5 Hz rTMS

- **Ableitung vom M. inteross. dorsalis I in Ruhe**

Um die Resultate der kurzen und langen repetitiven Magnetstimulation nach Ableitung vom M. interosseus dorsalis I in Ruhebedingung zu vergleichen, wurde ein zweifaktorieller ANOVA für Messwiederholungen mit dem Faktor „Zeitverlauf“ (baseline, post-rTMS1 und post-rTMS2) und „Stimulanzahl“ (150 und 1800 Stimuli) durchgeführt. Der Test zeigte eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Zeitverlauf“ und „Stimulanzahl“. Diese Interaktion begründete sich auf die stärkere Fazilitierung nach einer verlängerten repetitiven Magnetstimulation mit 1800 Stimuli im Vergleich zu einer kurzen repetitiven Stimulation mit 150 Stimuli (Abb. 14).



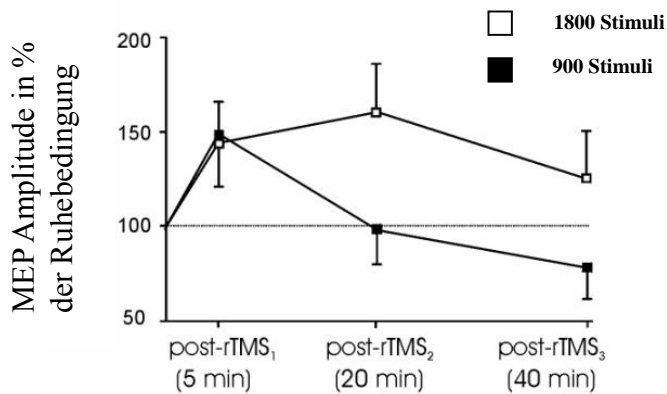
- Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.

Abbildung 14: Vergleich der relativen Veränderungen der MEP Amplituden nach 150 Stimuli und nach 1800 Stimuli einer unterschwelligen 5 Hz rTMS

Die durchgezogenen Linien stellen den zeitlichen Verlauf der MEP Amplituden bei acht gesunden Probanden dar. Die Messpunkte entsprechen der mittleren Amplitude der MEPs nach Stimulation mit einem Einzelpuls und Ableitung vom M. interosseus dorsalis I. Die MEP Amplituden wurden auf den Ausgangswert normalisiert. Die gepunktete Linie markiert die mittlere MEP Amplitude in Ruhezustand (100%).

3.2 Kontroll Experiment

Bei fünf von acht Probanden wurden die Resultate einer intermediären unterschwelligen 5 Hz rTMS (900 Stimuli) mit einer verlängerten rTMS (1800 Stimuli) verglichen (Abb.15). Beide Bedingungen führten zu einer ähnlichen Zunahme der MEP Amplituden kurz nach Beendigung der rTMS. Allerdings erzeugten 900 Stimuli nur eine kurz andauernde Fazilitierung der kortikospinalen Exzitabilität und die MEP Amplituden nahmen zwanzig Minuten nach Beenden der rTMS mit 900 Stimuli wieder die Ausgangswerte an. Im Unterschied dazu, führten die fazilitierenden Effekte von 1800 Stimuli zu einer längerandauernder Fazilitation der MEPs, die mindestens 40 Minuten anhielt. Ein ANOVA für Messwiederholungen bestätigte den Unterschied der MEP Amplitude im Zeitverlauf, induziert durch intermediäre oder prolongierte rTMS ($F_{1,4; 5,9} = 5,6; p = 0.04$).



- *Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an.*

Abbildung 15: Veränderungen der mittleren MEP Amplituden nach intermediären rTMS (900 Stimuli) und verlängerter (1800 Stimuli) unterschwelliger 5 Hz rTMS über dem linken motorischen Handareal

Die durchgezogenen Linien stellen die Veränderungen der MEPs bei fünf gesunden Probanden dar. Die Messpunkte entsprechen der mittleren Amplituden der motorisch evozierten Potentiale ausgelöst durch Einzelpulse und abgeleitet vom rechten M. interosseus dorsalis I. Die Werte der MEP Amplituden wurden auf den Ausgangswert normalisiert. Die gepunktete, horizontale Linie zeigt die mittleren Werte der MEP Amplituden des Ruhezustands (100%).

4. Diskussion

4.1 Veränderungen der kortikospinalen Exzitabilität

Die Möglichkeit einer nicht invasiven, fokalen Stimulation bestimmter Kortexareale zur Untersuchung der Gehirnplastizität wurde in den letzten Jahren und wird weiterhin von verschiedenen Arbeitsgruppen in einer Vielzahl von Studien untersucht. Die Effekte der hochfrequenten und niederfrequenten **überschwelligen** rTMS sind bei 5 Hz exzitatorisch (Pascual-Leone et al,1994:847-858) und bei 1 Hz inhibitorisch (Chen et al,1998:1398-1403). Wenig ist allerdings über die notwendige Anzahl der Einzelpulse der unterschwelligen rTMS bekannt, um entsprechende Effekte zu erzielen. Die Fragestellung dieser Arbeit lautete deshalb: inwieweit ist die Anzahl der Einzelpulse einer **unterschwelligen, repetitiven** Magnetstimulation verantwortlich für überdauernde Effekte der Exzitabilität im motorischen Kortex?

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass eine längere, unterschwellige 5 Hz rTMS (1800 Stimuli) bei 90% der Ruheschwelle eine andauernde Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität gemessen im entspannten M. interosseus dorsalis I induziert. Die Veränderung war für mindestens 30 Minuten nach Beenden der rTMS nachweisbar. Dagegen führte eine mit 150 Stimuli kurze 5 Hz rTMS Stimulation nicht zu einer länger andauernden Veränderung der MEP Amplitude. In einem zusätzlichen Experiment verursachten 900 unterschwellige Stimuli einer 5 Hz rTMS eine vorübergehende Zunahme der MEP Amplitude im Ruhezustand, während im Vergleich die 1800 Stimuli eine MEP Fazilitierung für mindestens 40 Minuten induzierten. Diese Ergebnisse demonstrieren einen sukzessiven Aufbau der fazilitierenden Effekte bei Zunahme der Anzahl der Einzelpulse einer unterschwelligen 5 Hz rTMS. Einen inhibierenden Effekt auf die MEP Amplitude in Abhängigkeit von der Stimulusanzahl konnte Touge et al (2001:2138-2145) mit Hilfe von niederfrequenter rTMS beweisen. Bei der Applikation von 1 Hz rTMS über der M1 mit einer Intensität von 95% der Ruheschwelle zeigte die MEP Amplitude einen allmählichen Abbau. Die Suppression der MEPs war bei 1500 rTMS Stimuli stärker und hielt länger an, als bei einer Anzahl von 150 Stimuli. Das Modell der konditionierenden Effekte der rTMS auf den motorischen Kortex legt nahe, dass bei einer Intensität von 90% der Ruheschwelle die Richtung der Veränderungen von der Frequenz bestimmt wird. Es ergibt sich somit, dass eine unterschwellige rTMS bei ausreichender Stimulanzahl dieselben Effekte wie eine überschwellige rTMS hat. Eine niedrige rTMS Frequenz (1 Hz) führt zu einer andauernden Abnahme der

kortikospinalen Exzitabilität, während hohe Frequenzen (≥ 5 Hz) eine andauernde Fazilitierung der kortikospinalen Exzitabilität induzieren. Daher ist die Größe und die Dauer der Veränderungen in der Exzitabilität von der Stimulanzahl abhängig. Längere Applikationen von rTMS ziehen eine gleichmäßigere und länger andauernde Modifizierung in der kortikospinalen Exzitabilität nach sich. Deshalb kann man durch Auswahl von adäquater Frequenz und Stimulanzahl eine gewünschte Up- oder Downregulierung der kortikospinalen Exzitabilität bei gesunden Probanden erzielen. Es ist wichtig zu erwähnen, dass durch unterschwellige rTMS (90% der Ruheschwelle bei verschiedenen Frequenzen: 1, 10, 15 und 20 Hz) eine große interindividuelle Variabilität der Effekte beobachtet wurde (Maeda et al., 2000a:800-804). Auch weitere Parameter, wie die Länge der Pausen zwischen den einzelnen Stimulationsblöcken, könnten relevant sein. Es bleibt offen inwiefern die Intensität und die zeitliche Einteilung von unterschweligen rTMS die Folgeeffekte beeinflussen.

Zunächst ergibt sich die Grundregel, dass die Richtung der unterschweligen rTMS von der Frequenz beeinflusst wird und die Dauer der Veränderungen von der Stimulanzahl abhängt. Dies gilt nur für die bereits untersuchten Parameter und sollte durch zukünftige Untersuchungen weiter definiert werden. Bei der Aufzeichnung der MEPs während einer aktiven Muskelkontraktion hatte die verlängerte Reizstimulation keine anhaltenden Einflüsse auf die Größe des evozierten Potentials. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass die Muskelkontraktion die Erhöhung der Ruheexzitabilität wieder normalisiert hat. Zu bedenken ist aber, dass die Amplituden nach Muskelkontraktion deutlich höher sind. So wäre es auch möglich, dass eine Zunahme der MEP Amplitude im aktiven Handmuskel durch einen „Deckenseffekt“ verborgen wurde, weil Potentiale mit einer großen Amplitude von ca. 7 mV gebildet wurden. Um diesen Sachverhalt gegebenenfalls zu klären, könnte man in weiteren Studien die Stimulusintensität so verringern, dass in dem tonisch aktivierten Muskel nur ein MEP von niedriger Amplitude (0,5-1 mV) ableitbar ist.

4.2 Kortikale Effekte versus spinale Effekte

In Anbetracht der Tatsache, dass die MEP Amplitude die kortikospinale Exzitabilität reflektiert, könnten die Veränderungen in der Amplitudengröße durch Modifizierungen im kortikalen Handareal, durch spinale Veränderungen oder durch beide Mechanismen verursacht sein.

Aktuelle Studien legen sehr nahe, dass eine unterschwellige 5 Hz rTMS zu anhaltenden Veränderungen im stimulierten Handareal selbst führt:

i) *rTMS Untersuchungen*

Eine mit 50 Stimuli kurze 5 Hz rTMS appliziert über der linken M1 (primärmotorischer Kortex) bei 100% der aktiven motorischen Schwelle (AMT) führte bei zehn gesunden Personen zu einer selektiven Reduktion der kortikalen Inhibition, die mehrere Minuten anhielt. Direkte Aufnahmen (epidural, zervikal) von absteigenden kortikospinalen Reizantworten zeigten, dass der Effekt der rTMS im kortikalen Niveau auftritt (Di Lazzaro et al., 2002b:108-113). Eine Abnahme der SICI wurde auch nach Stimulation bei 90% der motorischen Ruheschwelle mit 1600 Stimuli bei 10 Hz rTMS (Pascual-Leone et al., 1998:337) und mit 1250 Stimuli bei 5 Hz rTMS beobachtet (Peinemann et al., 2000:21-23). Im Vergleich zu diesen Studien wurde in der aktuellen Studie eine Vergrößerung der MEP Amplituden erzeugt, dagegen aber keine zusätzlichen Effekte auf die relative Größe der kortikalen Inhibition und Fazilitierung. Da die Größe des unconditionierten Testreizes nach Stimulation nicht an die Werte vor Stimulation angepasst wurde, ist es möglich, dass der starke fazilitierende Effekt der kortikospinalen Exzitabilität gleichzeitige, relative Veränderungen von SICI und SICF maskiert hat. Deshalb wäre es denkbar, dass SICI und SICF sich relativ verändern würden, wenn die MEP Amplitude des Testreizes im Verlauf des Experiments auf 1 mV fixiert würde.

ii) *Bildgebende Untersuchungen*

Eine verlängerte unterschwellige 5 Hz rTMS (Intensität: 90% der RMT) führte gleich nach Beendigung der rTMS zu einem Anstieg des lokalen Metabolismus von Glukose. Dies deutet auf eine Zunahme der gesamten neuronalen Aktivität in der stimulierten M1 hin (Siebner et al., 2000:960). Rounis et al. (2003) berichteten zudem über einen anhaltenden Zuwachs im regionalen, zerebralen Blutfluss für mindestens eine Stunde nach verlängerter, unterschwelliger 5 Hz rTMS (1800 Stimuli; Intensität: 90% der motorischen Ruheschwelle).

Zudem scheint es aber möglich, dass die 5 Hz rTMS auch eine Zunahme der Exzitabilität im spinalen Bereich verursachen kann. So wurde für eine rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz gezeigt, dass 600 Stimuli über dem kortikalen Handareal bei 90% der motorischen Ruheschwelle eine Zunahme des monosynaptischen H-Reflexes (deutet auf die Erregbarkeit der alpha-Motoneurone), abgeleitet am kontralateralen Flexor carpi radialis, verursachen können (Valero-Cabrè et al., 2001:3845-3848). In der aktuellen Studie war die Intensität der 5 Hz rTMS oberhalb

der Schwelle, die absteigende Impulse von der kortikalen Handareal zum zervikalen Rückenmark auslösen kann (Di Lazzaro et al.,1999:120-126). Sechs von acht Probanden zeigten zudem wiederholt Muskelzuckungen während der Applizierung der unterschwellig 5 Hz rTMS, was auf eine Aktivierung der kortikospinalen Bahn hindeutet.

Folglich könnte die repetitive, transsynaptische Stimulation der spinalen Motoneurone eine anhaltende Zunahme der spinalen Exzitabilität induziert haben.

4.3 Zeitlicher Verlauf der Exzitabilitätsveränderungen induziert durch die 5 Hz rTMS

Bedingt durch die ausgeprägte Fluktuation der Exzitabilität in Ruhe im menschlichen kortikospinalen System war es notwendig, eine ausreichende Anzahl von motorisch/magnetisch evozierten Potentiale aufzunehmen. Dadurch konnte eine zuverlässige Messung der kortikospinalen und kortikokortikalen Exzitabilität in jedem der Blöcke ermöglicht werden. So wurde das Signal-Rausch Verhältnis durch die Bildung eines Mittelwertes der MEP Amplituden über zehn Minuten verbessert, und die Sensitivität für die Erfassung von „tonischen“ (langandauernden) Veränderungen in der kortikospinalen Ruheexzitabilität wurde erhöht. Dagegen ergab diese Prozedur keine Information über kurzzeitige Veränderungen der Exzitabilität in jedem Block. Das Studiendesign war nicht geeignet, um eine feine oder kurzandauernde Zunahme in der kortikospinalen Erregbarkeit, der kortikalen Inhibition oder kortikalen Fazilitierung aufzufassen. Kritisch könnte man äußern, dass eine relativ starke, aber vorübergehende Fazilitierung der Exzitabilität zu einer Zunahme der MEP Amplitude geführt haben könnte, und so eine „tonische“ Zunahme in der kortikospinalen Exzitabilität während des Messungszeitraums vorgetäuscht wurde. Die Tatsache, dass die verlängerte 5 Hz rTMS eine einheitliche MEP Fazilitierung in beiden Blöcken nach Stimulaltung induziert hat, unabhängig von der Art der Messung, deutet jedoch auf eine stabile (tonische) Zunahme in der kortikalen Erregbarkeit. Das Kontrollexperiment, durchgeführt an fünf Probanden, liefert weitere Beweise für eine tonische Erhöhung der kortikospinalen Exzitabilität nach verlängerter rTMS. In diesem Versuch applizierte man nur Einzelimpulse, um die kortikospinale Reizbarkeit genauer zu erforschen. Die Amplituden wurden über drei Minuten ermittelt, so dass eine verbesserte zeitliche Auflösung resultierte.

1800 Pulse führten zu einer stabilen Zunahme der mittleren MEP Amplituden bei der Messung 5, 20, und 40 Minuten nach dem Ende der rTMS. 900 Stimuli induzierten dagegen nur eine Fazilitierung der MEPs in der ersten Messung nach rTMS.

4.4 Ausbreitung der Exzitation über den lateralen prämotorischen Kortex

Wird eine rTMS 2,5 bis 3 cm rostral vom M1 Areal appliziert, kann eine verlängerte 1 Hz oder 5 Hz rTMS über dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) eine andauernde Abnahme oder Zunahme der kortikospinalen Erregbarkeit verursachen (Gerschlager et al.,2001:449-455; Rizzo et al.,2004:483-495). Es wird deshalb diskutiert, ob die auf die kortikospinale Erregbarkeit Einfluss nehmenden Effekte durch repetitive Stimulation prämotorisch - motorischer Verbindungen, oder durch direkte Stimulation des kortikalen Handareal induziert werden (Gerschlager et al.,2001:453). Es wäre also möglich, dass die Veränderungen der Exzitabilität in der vorliegenden Studie durch Erregung der angrenzenden PMd und Ausbreitung verursacht wurden und nicht durch die direkte Stimulation der M1 selbst. Wenn die Effekte in dieser Arbeit ausschließlich durch die Ausbreitung der Erregung von der PMd entstanden sind, sollte die Magnetstimulation sowohl an dem motorischen Kortex, als auch an der PMd identische Exzitabilitätsmuster im motorischen Kortex hervorrufen. Jedoch zeigt ein Vergleich, dass in der vorliegenden Untersuchung die Dauer der CSP durch die Applikation von 1800 Stimuli über der M1 nicht verändert wurde, während 1500 Stimuli über der linken PMd die Dauer der CSP verkürzt hat (Rizzo et al.,2004:491). Dieser spezifische Unterschied der Nacheffekte zwischen prämotorischer und motorischer 5 Hz rTMS zeigt, dass die Effekte nach Stimulation über M1 nicht nur Folge einer Ausbreitung der Exzitation der PMd sind.

4.5 Topographische Spezifität

Es gibt einheitliche Hinweise für überlappende Modelle der kortikalen Repräsentation für Handbewegung im motorischen Handareal bei Primaten und Menschen (Donoghue et al.,1992:1-19 ; Sanes et al.,1995:1775-1777). Deshalb wurde am Anfang der Studie erwartet, dass die rTMS zu ähnlichen Veränderungen im rechten M. interosseus dorsalis I (FDI) und im M. abductor digiti minimi (ADM) führt, obwohl die Spule über dem motorischen „hot spot“ (optimaler Stimulusort) für den rechten FDI positioniert wurde. Entgegen zu dieser Annahme begrenzte sich die Zunahme der MEP Amplitude jedoch auf den rechten FDI. Es lässt sich nicht eindeutig klären,

warum die unterschwellige 5 Hz rTMS eine muskelspezifische Zunahme der kortikospinaler Exzitabilität innerhalb der M1 hervorgerufen hat. Eine mögliche Begründung wäre, dass die motorische Aufmerksamkeit auf den FDI fokussiert wurde, da die Teilnehmer ein Feedback mittels EMG nur vom rechten FDI erhielten, um diesen relaxiert zu halten. Es ist bekannt, dass die Aufmerksamkeit die neuronale Aktivität in der M1 modifizieren kann (Binkofski et al., 2002: 518). Angesichts dessen ist es vorstellbar, dass durch die Fokussierung der motorischen Aufmerksamkeit auf den FDI, eine „aktive Entspannung“ stattgefunden hat.

5. Zusammenfassung

Die transkranielle magnetische Stimulation (TMS) ist eine sichere Methode zur Stimulation des humanen motorischen Kortex. Appliziert als *Einzelpuls* dienen Messungen z.B. zur Bestimmung der Leitungszeiten im Bereich des gesamten kortikospinalen Traktes. *Doppelpulse* können genutzt werden, um die kortikokortikale Exzitabilität zu untersuchen. Mit Hilfe *repetitiver TMS* kann man die kortikale Exzitabilität im Sinne einer Fazilitierung oder einer Inhibition modulieren. Dieses Potential der rTMS, anhaltende Effekte auf kortikaler Ebene auszuüben, macht sie zu einer einzigartigen Technik, um die Plastizität im intakten menschlichen Kortex zu beeinflussen.

Die vorliegende Studie untersuchte den Zeitverlauf der kortikospinalen Erregbarkeitssteigerung nach unterschwelliger 5 Hz rTMS. Es wurde das linke motorische Handareal stimuliert. Dabei wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die fazilitierenden Effekte von der Anzahl der konditionierenden Stimuli abhängen.

An der Studie beteiligten sich acht rechtshändige Probanden im Alter zwischen 22 und 30 Jahren. Jeder Proband nahm an zwei Experimenten teil, die innerhalb von drei bis fünf Tagen durchgeführt wurden. Während einer Sitzung verabreichte man entweder 150 Stimuli oder 1800 Stimuli einer unterschweligen 5 Hz rTMS über dem linken Handareal. Die Reihenfolge zwischen den Versuchsteilnehmern wurde pseudorandomisiert. Fünf der acht Probanden nahmen zudem an einem Kontrollexperiment teil, das die Effekte von 900 und 1800 Stimuli untersuchte. Die Intensität der rTMS lag bei 90% der motorischen Ruheschwelle (RMT) des rechten M. interosseus dorsalis I. Die kortikospinale und kortikokortikale Erregbarkeit wurde sowohl vor als auch nach der rTMS (post-rTMS₁ und post-rTMS₂) mittels einfacher und Doppelpuls-TMS bestimmt. Die TMS mit einfachen Pulsen diente der Bestimmung der kortikospinalen Erregbarkeit. Die kortikokortikale Exzitabilität wurde mit dem von Kujirai und Mitarbeitern publizierten Doppelpulsparadigma gemessen. Interstimulusintervalle (ISI) von 2, 3 und 4 ms wurden genutzt, um das Ausmaß der intrakortikalen Inhibition (SICI) zu ermitteln. ISI von 11, 13, und 15 ms wurden verwendet, um die intrakortikale Fazilitierung (SICF) zu messen. Pro Messblock und ISI wurden 10 konditionierte MEPs aufgezeichnet und dazu 30 unkonditionierte MEPs.

Die Intensität der TMS wurde während des Experiments unverändert belassen.

Bei der Datenanalyse wurde die „Spitze zu Spitze“ Amplitude der einzelnen MEPs gemessen. Für jede Stimulationsbedingung wurde der Mittelwert errechnet. Der konditionierende Effekt der 5 Hz rTMS wurde mit einem ANOVA für Messwiederholungen evaluiert.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass eine längere unterschwellige 5 Hz rTMS -1800 Stimuli bei 90% der Ruheschwelle - eine andauernde Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität, gemessen im entspannten M. interosseus dorsalis I, induziert. Die Veränderung war für mindestens 30 Minuten nach Beenden der rTMS nachweisbar. Im Gegensatz zur prolongierten Stimulation mit 1800 Stimuli führte eine kurzzeitige unterschwellige rTMS mit 150 Stimuli weder zu einer Änderung des konditionierten noch des unkonditionierten MEPs.

Ein direkter Vergleich der MEP-Amplituden nach 150 und 1800 Stimuli belegte eine signifikant stärkere Fazilitierung nach prolongierter 5 Hz rTMS.

900 unterschwellige Stimuli verursachten eine vorübergehende Zunahme der MEP Amplitude im Ruhezustand, während im Vergleich die 1800 Stimuli eine MEP Fazilitierung für mindestens 40 Minuten induzierten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine unterschwellige 5 Hz rTMS mit 90% motorischer Ruheschwelle eine anhaltende Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit induzieren kann. Dieser Effekt scheint jedoch dosisabhängig zu sein, da nur eine verlängerte rTMS einen eindeutigen Effekt erzielte. Durch Verwendung eines passenden Versuchsaufbaus mit unterschwelliger rTMS ist es möglich, die Richtung der Exzitabilitätsveränderung im Gehirn festzulegen, die Dauer des Resultates zu variieren und die Größe des modulatorischen Effektes zu bestimmen.

Die überdauernden Effekte der rTMS bieten somit vielfältige Möglichkeiten zum Studium pathophysiologischer Aspekte vieler Krankheiten und haben möglicherweise ein therapeutisches Potential bei ausgewählten neuropsychiatrischen Erkrankungen.

6. Literaturverzeichnis

Barker, A.T., Paulus, W., Hallett, M., Rossini, P.M., Rothwell, J.C.

The history and basic principles of magnetic nerve stimulation.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 51 (1999) 3-21

Barker A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L.

Non-invasive stimulation of the human Motor cortex.

Lancet 8437 (1985) 1106-1107

Brandt, S.A., Ploner, C.J., Meyer, B.U.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte.

Nervenarzt 68 (1997) 778-84

Borojerdj, B., Kopylev, L., Battaglia, F., Facchini, S., Ziemann, U., Muellbacher, W., Cohen, L.G.

Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm.

Muscle Nerve 10 (2000) 1594-1597

Binkofski, F., Fink, G.R., Geyer, S., Buccino, G., Gruber, O., Shah, N.J., Taylor, J.G., Freund, H.J.

Neural Activity in Human Primary Motor Cortex Areas 4a and 4p Is Modulated Differentially by Attention to Action.

J Neurophysiol 88 (2002) 514–519

Chen, R.

Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation.

Muscle Nerve Suppl 9 (2000) 26-32

Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E.M., Hallett ,M., Cohen, L.G.

Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation.

Neurology 48 (1997) 1389-1403

Cohrs, S., Hajak, G.

Der Einfluss repetitiver transkranieller Magnetstimulation auf die Stimmung gesunder Probanden.

Nervenheilkunde 22 (2003) 341-345

Cohen, L.G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M.D., Hallett, M.

Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans.

Nature 389 (1997) 180-183

Counter, S.A., Borg, E., Lofqvist, L.

Acoustic trauma in extracranial magnetic brain stimulation.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 78 (1991) 173-184

Cowan, J.M., Rothwell, J.C., Dick, J.P., Thompson, P.D., Day, B.L., Marsden, C.D.
Abnormalities in central motor pathway conduction in multiple sclerosis.
Lancet 8398 (1984) 304-7

Day, B.L., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C.D., Nakashima, K., Rothwell, J.C., Thompson, P.D.
Electric and magnetic stimulation of human motor cortex surface EMG and single motor unit responses.
J Physiol 412 (1989) 449-473

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Proficem, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., Rothwell, J.C.
Direct recordings of descending volleys after transcranial magnetic and electric motor cortex stimulation in conscious humans.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 51 (1999) 120-6

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Mazzone, P., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Insola, A., Tonali, P.A., Rothwell, J.C.
Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation.
Exp Brain Res 147 (2002b) 108-13

Donoghue JP., Leibovic S., Sanes JN.
Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles.
Exp Brain Res 1992;89:1-19

Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N., Miller, S.
Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey.
J Physiol 425 (1990) 301-320

Eichhammer, P., Langguth, B., Marienhagen, J., Kleinjung, T., Hajak, G.
Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series.
Biol Psychiatry. 54 (2003) 862-5

Eichhammer, P., Langguth, B., Kharraz, A., Wiegand, R., Hajak, G.
TMS-Neue Einsatzmöglichkeiten in der neurophysiologischen Charakterisierung von Psychopharmaka und in der biologischen Phänotypisierung psychischer Erkrankungen.
Nervenheilkunde 7 (2003) 354-358

Hufnagel, A., Elger, C.E., Klingmuller, D., Zierz, S., Kramer, R.
Activation of epileptic foci by transcranial magnetic stimulation: effects on secretion of prolactin and luteinizing hormone.
J Neurol. 237 (1990) 242-6

Keck, M.E, Welt, T., Erhardt, A., Müller, M.B, Sillaber, I.
Effekte der repetitiven Magnetstimulation – Fokus auf Dopamin und Vasopressin.
Nervenheilkunde 7/2003 346-350

Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C.D.
Cortico-cortical inhibition in the human motor cortex.
J Physiol 471 (1993) 501 – 519

Gerschlager, W., Siebner, H.R., Rothwell, J.C.
Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex.
Neurology 57 (2001) 449-55

Langguth, B., Eichhammer, P., Kharraz, A., Wiegand, R., Hajak, G.
Repetitive Repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Schizophrenie –Vorläufige Ergebnisse.
Nervenheilkunde 22 (2003) 350-353

Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A.
Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation.
Clin Neurophysiol 111 (2000b) 800-805

Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A.
Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability.
Exp Brain Res 133 (2000a) 425-430

Merton, P.A., Morton, H.B.
Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject.
Nature 1980; 285: 227

Meyer, B.U.
Technische und physikalische Grundlagen. In: Magnetstimulation des Nervensystems.
Berlin, Springer-Verlag; 1992: 27

Meyer, B.U.
Wichtige Parameter für die magnetische Stimulation. In: Magnetstimulation des Nervensystems.
Berlin, Springer-Verlag; 1992: 47

Meyer, B.U.
Grundlagen der diagnostischen Anwendung der Magnetstimulation. In: Magnetstimulation des Nervensystems.
Berlin, Springer-Verlag; 1992: 142-143

Oldfield R.C.

The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory.

Neuropsychologia 9 (1971) 97-113

Oliveri, M., Rossini, P.M., Traversa, R., Cicinelli, P., Filippi, M.M., Pasqualetti, P., Tomaiuolo, F., Caltagirone, C.

Left frontal transcranial magnetic stimulation reduces contralesional extinction in patients with unilateral right brain damage.

Brain 122 (1999) 1731-1739

Pascual-Leone, A., Gates, J.R., Dhuna, A.

Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation.

Neurology 41 (1991) 697-702

Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E.M., Hallett, M.

Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex.

Brain 117 (1994) 847-858

Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., Hallett, M.

Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills.

J Neurophysiol 74 (1995) 1037-1045

Pascual-Leone, A., Catala, M.D.

Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood.

Neurology 46 (1996) 499-502

Pascual-Leone, A., Tormos, J.M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., Catala, M.D.

Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation.

J Clin Neurophysiol 15 (1998) 333-43

Padberg, F., Zinka, B., Zwanger, P., Ella, R., Rupprecht, R., Keck, E.M., Möller, H-J.

Präfrontale repetitive transkranielle Magnetstimulation in der Therapie depressiver Erkrankungen.

Nervenheilkunde 22 (2003) 331-340

Paulus, W.

Transkranielle Magnet- und Gleichstromstimulation.

Deutsches Ärzteblatt 100, Ausgabe 45 vom 07.11.2003, Seite A-2960 / B-2455 / C-2304

Peinemann, A., Lehner, C., Mentschel, C., Munchau, A., Conrad, B., Siebner, H.R.

Subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the human primary motor cortex reduces intracortical paired-pulse inhibition.

Neurosci Lett 296 (2000) 21-4

- Rothwell, J.C.
Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex.
J Neurosci Methods 74(2) (1997) 113-22
- Rothwell, J.C.
Paired-pulse investigations of short-latency intracortical facilitation using TMS in humans.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 51 (1999) 113-9. Review
- Rounis, E., Siebner, H., Lee, L., Rowe, J.B., Rothwell, J., Friston, K., Frackowiak, R.S.
The effect of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the left primary motor hand area on regional blood flow and motor cortex excitability.
Neuroimage 2003;19:Poster 1114 (published on CD)
- Rizzo, V.S., Siebner, H.R., Modugno, N., Pesenti, A., Munchau, A., Gerschlager, W., Webb, R., Rothwell, J.C.
Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS.
J Physiol. 554 (2004) 483-95
- Rossini, P.M., Barker, A.T., Beradelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, H.C., Maertens de Noordhout, A.L., Marsden, C.D., Murray, N.M.F., Rothwell, J.C., Swash, M., Tomberg, C.
Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application.
Clin. Neurophysiol. 91 (1994) 79 - 92
- Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M.P., Dold, G., Hallett, M.
Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects.
Nature 380 (1996) 526-528
- Sanes, J.N., Donoghue, J.P., Thangaraj, V., Edelman, R.R., Warach, S.
Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex.
Science 268 (1995) 1775-7
- Siebner, H.R., Mentschel, C., Auer, C., Conrad, B.
Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease.
Neuroreport 10 (1999) 589-594
- Siebner, H.R.
Neues aus der Neurophysiologie: die repetitive transkranielle Magnetstimulation -
Therapeutikum der Zukunft?
Nervenheilkunde 18 (1999) 467-474
- Siebner, H.R., Peller, M., Willoch, F., Minoshima, S., Boecker, H., Auer, C., Drzezga, A., Conrad, B., Bartenstein, P.
Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study.
Neurology 54 (2000) 956-63

Siebner, H.R., Peller, M., Takano, B., Conrad, B.
Neue Einblicke in die Hirnfunktion durch Kombination von transkranieller magnetischer
Kortexstimulation und funktioneller zerebraler Bildgebung.
Nervenerzt (2001) 320-326

Siebner, H.R., Takano, B., Peinemann, A., Schwaiger, M., Conrad, B., Drzezga, A.
Continuous transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a suitable
tool for imaging regional excitability of the human cortex.
Neuroimage 4 (2001) 883-90

Siebner, H.R., Rothwell, J.
Transcranial magnetic stimulation: New insights into representational cortical plasticity.
Exp Brain Res 148 (1) (2003) 1-16

Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P., Rothwell, J.C.
Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the
efficacy of cortical synapses?
Clin Neurophysiol 112 (2001) 2138-45

Valero-Cabre, A., Oliveri, M., Gangitano, M., Pascual-Leone, A.
Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic
stimulation of the primary motor cortex in humans.
Neuroreport 12 (2001) 3845-8

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

Wassermann, E.M., Wedegaertner, F.R., Ziemann, U., George, M.S., Chen, R.
Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation.
Neurosci Lett 250 (1998) 141-4

Walsh, V., Rushworth, M.
A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology.
Neuropsychologia 37 (1999) 125-35

Walsh, V., Ellison, A., Battelli, L., Cowey, A.
Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual
area V5.
Biol Sci. 265 (1998b) 537-543

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

Wu, T., Sommer, M., Tergau, F., Paulus, W.

Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects.

Neurosci. Lett. 287 (2000) 37-40

Ziemann, U., Rothwell, J.C.

I-waves in motor cortex.

J Clin Neurophysiol. 4 (2000) 397-405

Ziemann, U.

Transkranielle Magnetstimulation: Neue Einsatzmöglichkeiten zur Messung kortikaler und kortikospinaler Erregbarkeit.

Akt Neurol. 28 (2001) 249-264

Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W.

Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans; a transcranial magnetic stimulation study.

Ann Neurol 40 (1996c) 367-78

Internetveröffentlichung: <http://psywifo.klinikum.uni-muenchen.de/forschung/tms/>, 19.04.2004

7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation
- Abbildung 2:** Stärke des Magnetfeldes bezogen auf die Doppelspule
- Abbildung 3:** Richtung des elektrischen Feldes bei einer runden Spule im Vergleich zu einer Achterspule
- Abbildung 4:** ZML = Kortikale MEP Latenz (Gesamtleitzeit) – Radikuläre MEP Latenz (PML)
- Abbildung 5:** „MagPro“ Stimulator
- Abbildung 6:** Achterspule
- Abbildung 7:** Spuleneinstellung
- Abbildung 8:** Versuchsdesign
- Abbildung 9:** Stimulationsblock rTMS über dem linken motorischen Handareal: 12 Serien zu 150 Stimuli (Dauer 30 sec mit 10 sec Intervallpause)
- Abbildung 10:** Im Vergleich Größe der Amplituden bei A. Testreiz B. Inhibition und C. intrakortikaler Fazilitierung
- Abbildung 11:** Darstellung des MEPs unter Vorinnervation und der CSP (cortical silent period, das Intervall zw. dem Beginn des MEPs und der Wiederaufnahme der EMG Aktivität nach der Suppressionsperiode)
- Abbildung 12 A/B:** Effekte der unter-schweligen 5 Hz rTMS über dem linken Handareal auf die kortikospinale und kortikokortikale Exzitabilität nach Stimulation mit 150 und 1800 Stimuli
- Abbildung 13:** Vergleich zwischen M. interosseus dorsalis I (FDI) und M. abductor digiti minimi (ADM) bei 1800 Stimuli einer unter-schweligen 5 Hz rTMS über dem linken motorischen Handareal
- Abbildung 14:** Vergleich der relativen Veränderungen der MEP Amplituden nach 150 Stimuli und nach 1800 Stimuli einer unter-schweligen 5 Hz rTMS
- Abbildung 15:** Veränderungen der mittleren MEP Amplituden nach intermediären rTMS (900 Stimuli) und verlängerter (1800 Stimuli) unter-schwelliger 5 Hz rTMS über dem linken motorischen Handareal

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt die Daten der Messungen vor und nach einer kurzen und einer langen 5 Hz rTMS über dem linken motorischen Handareal während einer leichten tonischen Muskelkontraktion des Zielmuskels (ca. 10-15% der Maximalkraft)

8. Abkürzungsverzeichnis

ADM	Abductor digiti minimi
ANOVA	Repeated-measures analysis of variance (Varianzanalyse)
AT	Active threshold (aktive Schwelle)
AMT	Active motor threshold (aktive motorische Schwelle)
cMAP	Compound muscle action potential (assoziiertes Muskel Aktionspotential)
CSP	Cortical silent period (postexitatorische Innervationsstille)
EMG	Elektromyographie
FDI	First dorsalis interosseus muscle (M. interosseus dorsalis I)
ISI	Interstimulusintervall
M1	Primärmotorischer Kortex
MEP	Magnetisch/motorisch evozierte Potentiale
MT	Motor threshold (motorische Schwelle)
mV	Millivolt
PMd	Primärmotorischer Kortex dorsolateral
PML	Periphere motorische Leitungszeit
RMT	Resting motor threshold (motorische Ruheschwelle)
RS	Ruheschwelle
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SICI	Short latency intracortical inhibition (intrakortikale Inhibition)
SICF	Short latency intracortical facilitation (intrakortikale Fazilitierung)
Sec	Sekunden
SP	Silent period (Innervationsstille)
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
z.B.	zum Beispiel
ZML	Zentralmotorische Leitungszeit

9. Anhang

Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
Möhlstrasse 28, 81675 München
Direktor: Prof. Dr. B. Conrad
Tel.: (089)/4140-4661
Fax.: (089)/4140-4867

Name:
Geburtsdatum:

AUFKLÄRUNGSBOGEN TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,
bei Ihnen soll eine Untersuchung des motorischen Nervensystems durchgeführt werden. Durch wiederkehrende magnetische Impulse, die mit einer Magnetspule erzeugt werden, wird schmerzlos die Hirnrinde stimuliert. Diese Stimulation führt zu einer Bewegung der Arme oder Beine. Mit der Magnetstimulation lassen sich Störungen des motorischen Systems frühzeitig erfassen und unterscheiden. Das Verfahren der Magnetstimulation wird seit Jahren in der klinischen Routine verwendet. Gesundheitsschädliche Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Sehr selten kann durch die Magnetstimulation ein zerebraler Anfall ausgelöst werden. Dies betrifft vor allem Patienten mit bekanntem zerebralen Anfallsleiden. Bei Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen implantierten Geräten kann die Magnetstimulation eine Funktionsstörung auslösen. Deshalb können diese Patienten nicht mit der Magnetstimulation untersucht werden.

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten:

Ist bei Ihnen ein Anfallsleiden bekannt?	JA	NEIN
Haben Sie einen Herzschrittmacher?	JA	NEIN
Haben Sie Herzrhythmusstörungen?	JA	NEIN
Haben Sie Metallteile im Körper?	JA	NEIN
Tragen Sie ein Hörgerät?	JA	NEIN
Wurden Sie am Gehirn operiert?	JA	NEIN

Wichtig!!! Legen Sie vor der Untersuchung alle metallischen Gegenstände, die Sie am Körper tragen z.B. Hörgerät, Uhr, Ohrringe, Brille sowie Magnetbandkarten z.B. Telefonkarten oder Kreditkarten ab.

Hiermit bestätige ich, dass ich die oben aufgeführten Fragen vollständig beantwortet habe und dass ich keinen Herzschrittmacher trage. Ich bin heute von Dr. med. _____ über die Durchführung der Magnetstimulation zur Untersuchung des motorischen Nervensystems aufgeklärt worden und habe keine weiteren Fragen zu dieser Untersuchung.

Mit der Untersuchung bin ich einverstanden.
München, den _____

Unterschrift des Arztes Unterschrift des Patienten

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. B. Conrad, Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München für die Möglichkeit, diese wissenschaftliche Arbeit an der Klinik Neurologie der Technischen Universität München durchführen zu können, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Alexander Peinemann für die intensive Betreuung und Unterstützung, sowie die positive Motivierung zur rechten Zeit, sowie Herrn Dr. med. H. R. Siebner für die wertvollen Hinweise bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Dr. Christian Loer für die geduldige Einarbeitung in die Methoden und die Betreuung zu Beginn der Experimente bedanken. Für die gute Kooperation während der Versuchszeit und für die ausgezeichnete Zusammenarbeit möchte ich mich bei Jessica Bechtel bedanken.

Vor allem aber möchte ich mich bei meiner ganzen Familie für die wertvolle Unterstützung bedanken, die mein Studium ermöglicht hat.