

**Neurologische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München**

**Klinikum rechts der Isar**

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

Untersuchung zur spontanen Fluktuation der Erregbarkeit im kortikospinalen  
motorischen System mit der transkraniellen Magnetstimulation

Roxana Ching Fan Hsieh Pung

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 18.12.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 28.05.2003 angenommen.

meinem liebevollen Mann Holger LULEY  
meiner verstorbenen Mutter Sho-Mei PUNG  
meinem Vater How HSIEH  
gewidmet  
in Liebe und Dankbarkeit

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1 TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION</b> .....	<b>2</b>
1.1.1 Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation .....	2
1.1.2 Klinische Anwendung der TMS .....	6
1.1.3 Sicherheitsaspekte, Kontraindikationen und Nebenwirkungen bei der TMS .....	6
<b>1.2 DAS KORTIKO-MOTONEURONALE SYSTEM</b> .....	<b>7</b>
1.2.1 Primär-motorischer Kortex (M1) .....	7
1.2.2 Absteigende motorische Bahnen .....	10
<b>1.3 VARIABILITÄT DER KORTIKOSPINALEN MOTORISCHEN ERREGBARKEIT</b> .....	<b>11</b>
<b>2 FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>15</b>
<b>3 METHODIK</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1 PROBANDEN</b> .....	<b>16</b>
<b>3.2 EXPERIMENTELLES DESIGN</b> .....	<b>16</b>
3.2.1 Hauptexperiment: Schwankungen der kortikospinalen Erregbarkeit in Muskelruhe .....	16
3.2.2 Zusatzexperiment: Einfluß der isometrischen Vorinnervation auf die kortikospinale Variabilität .....	17
<b>3.3 VERSUCHSAUFBAU UND VERSUCHSDURCHFÜHRUNG</b> .....	<b>19</b>
3.3.1 Fixation von Kopf und Spule .....	19
3.3.2 Transkranielle Magnetische Stimulation (TMS) .....	20
3.3.3 Aufzeichnung der Magnetisch Evozierten Motorischen Muskelpotenziale (MEP) .....	21
<b>3.4 DATENAUSWERTUNG</b> .....	<b>22</b>
<b>4 ERGEBNISSE</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1 KORTIKALE MOTORISCHE REIZSCHWELLE</b> .....	<b>26</b>
<b>4.2 VARIABILITÄT DER KORTIKOSPINALEN MUSKELANTWORT</b> .....	<b>27</b>
4.2.1 Variabilität der MEP-Amplitude .....	27
4.2.2 Variabilität der MEP-Latenz .....	30
<b>4.3 KURZZEITIGE FLUKTUATIONEN DER KORTIKOSPINALEN ERREGBARKEIT</b> .....	<b>32</b>
<b>4.4 VARIABILITÄT DER KORTIKOSPINALEN MUSKELANTWORT NACH TONISCHER VORAKTIVIERUNG DES IPSILATERALEN UND KONTRALATERALEN HANDMUSKELS</b> .....	<b>38</b>
<b>5 DISKUSSION</b> .....	<b>40</b>
<b>5.1 VARIATIONSKOEFFIZIENT DER MEP-AMPLITUDE ALS MASS FÜR DIE VARIABILITÄT DER KORTIKOSPINALEN MOTORISCHEN ERREGBARKEIT</b> .....	<b>41</b>
<b>5.2 KURZZEITIGE FLUKTUATION DER KORTIKOSPINALEN MOTORISCHEN ERREGBARKEIT</b> .....	<b>44</b>
<b>5.3 IMPLIKATIONEN FÜR DIE PRAKTISCHE ANWENDUNG DER TMS</b> .....	<b>46</b>
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>49</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>51</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION

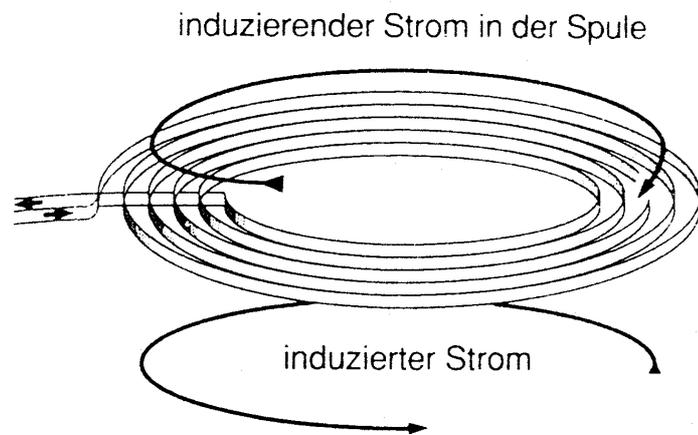
### 1.1.1 Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation

Anfang Januar 1980 gelang es P.A. Merton und H.B. Morton am National Hospital for Neurology and Neurosurgery in London durch die Applikation eines elektrischen Impulses mit einem Hochvoltstimulator das kortikospinale motorische System transkraniell zu stimulieren und hierdurch eine Kontraktion der kontralateralen Handmuskeln zu induzieren (Merton und Morton 1980). Mit der „Transkraniellen Elektrischen Kortexstimulation“ (TES) stand somit erstmals eine elektrophysiologische Methode zur Verfügung, um nicht-invasiv am wachen Probanden bzw. Patienten die Funktion der kortikospinalen motorischen Bahnen zu erfassen (Rothwell et al. 1987). Die elektrische Kortexstimulation geht mit einer Erregung peripherer Schmerzrezeptoren einher und ist deshalb sehr schmerzhaft, was eine breite Anwendung der TES verhindert hat.

1985 führten Barker et al. die „Transkranielle Magnetische Stimulation“ (TMS) der menschlichen Gehirnrinde ein (Barker et al. 1985). Die TMS beruht auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion (Barker et al. 1985)(s. Abb. 1): Durch die rasche Entladung eines Hochspannungskondensators wird in einer Kupferspule für mehrere hundertstel  $\mu\text{s}$  ein Stromstoß von mehreren tausend Ampere induziert. Hierdurch wird kurzzeitig ein lokales Magnetfeld mit hoher Feldstärke aufgebaut, welches die Schädeldecke ohne Widerstand passiert (Barker et al. 1985). Der induzierte Gewebsstrom, welcher horizontal zur Schädeldecke ausgerichtet ist, ist der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes proportional (Hess u. Ludin 1988). Wenn die Magnetspule dem Schädel tangential aufliegt, induziert das schnell sich verändernde Magnetfeld einen elektrischen Strom im Bereich der Hirnrinde mit entgegengesetzter Stromrichtung.

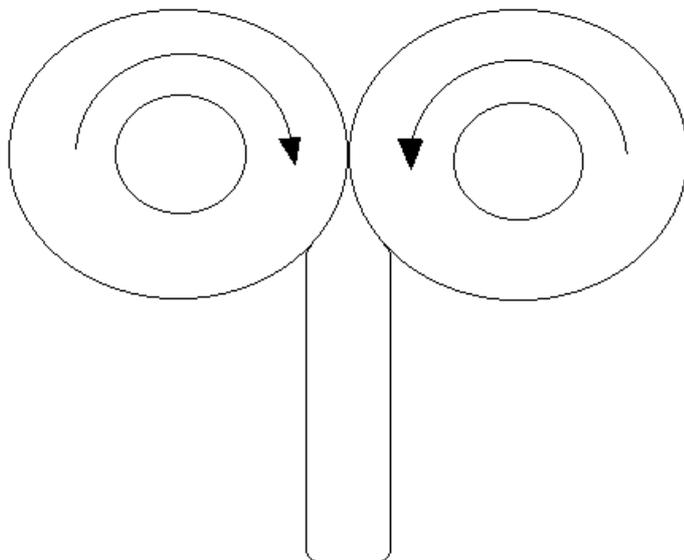
### Abb. 1

Schematische Darstellung einer zirkulären Magnetspule bestehend aus konzentrischen Windungen eines flachen Kupferdrahtes. Der Strom in der Spule fließt in entgegengesetzter Richtung als der induzierte Strom in einem darunterliegenden Leiter (aus Hess und Ludin 1988).



### Abb. 2

Schematische Darstellung des Stromflusses in einer fokalen Achterspule (Schmetterlingsspule). Der Strom fließt in beiden Teilspulen auf den Spulengriff zu und trifft im Zentrum der Acht zusammen, was zu einer räumlichen Fokussierung des induzierten elektrischen Feldes im Spulenzentrum führt.

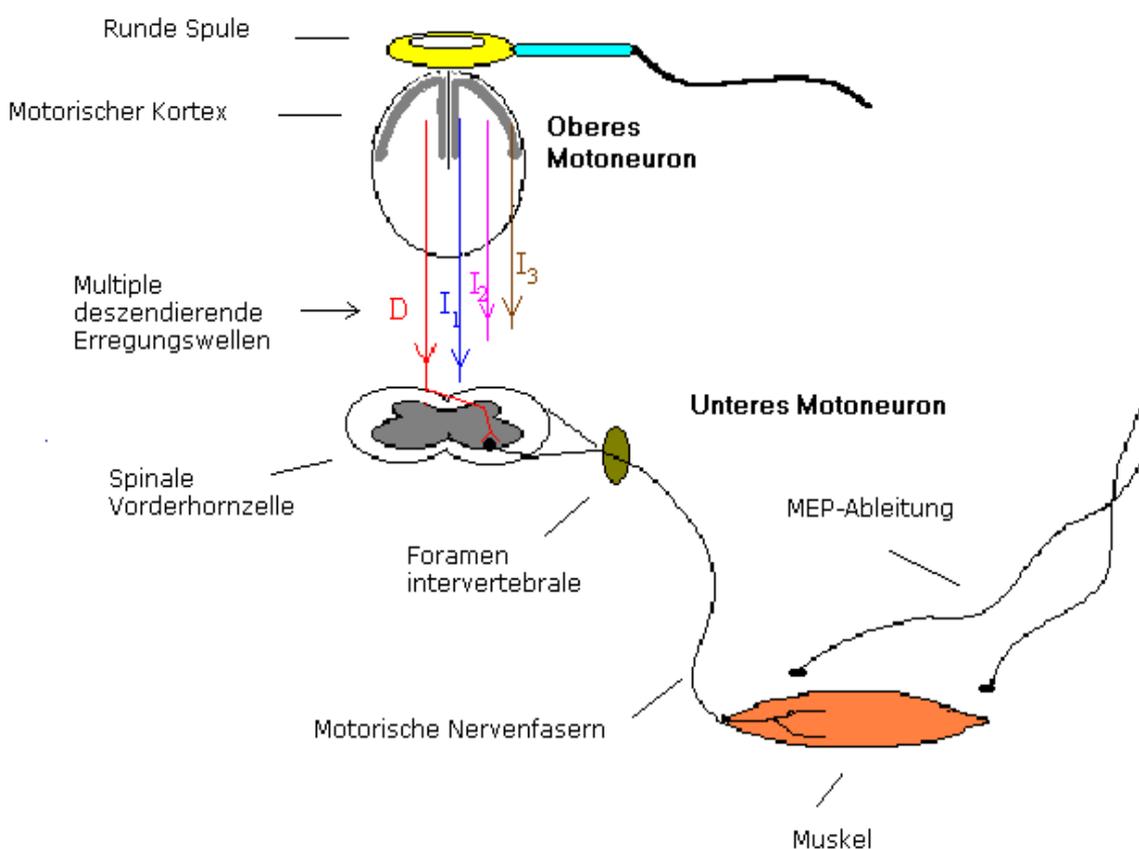


Da die Magnetstimulation ohne Schwächung die Schädelkalotte durchdringt, benötigt sie im Vergleich zu der elektrischen transkraniellen Kortexstimulation eine geringere Stromdichte im Bereich der Haut, um eine überschwellige Erregung kortikaler Neurone zu erzielen. Dies erklärt, warum die transkranielle Magnetstimulation im Gegensatz zur elektrischen

transkraniellen Kortexstimulation keine nennenswerte Erregung peripherer Schmerzrezeptoren bewirkt (Barker et al. 1985; Hess u. Ludin 1988; Rossini et al. 1994). Aufgrund der Schmerzfreiheit dieser Stimulationsmethode konnte sich die transkranielle Magnetstimulation rasch als klinische Routinemethode zur Untersuchung der kortikospinalen motorischen Bahnen etablieren. Hierbei kommen derzeit zwei Spulenkonfigurationen zum Einsatz: die sog. „Rundspule“ und die sog. „Achterspule“ bzw. „Schmetterlingsspule“. Bei der Achterspule ist die Stromdichte in der Spulenmitte besonders hoch (s. Abb. 2), was eine relativ fokale Stimulation eines Kortexareals erlaubt.

Bei Stimulation des primär-motorischen Handareals führt der im Gewebe induzierte Strom bei tangentialer Stromrichtung und niedriger Reizintensität im Gegensatz zur TES zu einer vorwiegend indirekten „transsynaptischen“ Erregung der kortikofugalen Pyramidenbahnzellen (Amassian et al. 1989; Day et al. 1989). Über der Pyramidenbahn können im Bereich des Hirnstammes innerhalb weniger Sekunden nach Magnetstimulation mehrere, hintereinander auftretende, kortikofugale Erregungswellen („descending volleys“) abgeleitet werden, welche auf spinaler Ebene zu einer überschwelligeren Erregung der Vorderhornzellen führen (Amassian et al. 1990; Day et al. 1987; Rothwell J.C. 1997). Die erste „direkte“ Erregungswelle (D-Welle) im kortikospinalen Trakt entsteht durch direkte elektrische Erregung der kortikospinalen Motoneuronen. Während die TES bei niedriger Intensität bevorzugt D-Wellen auslöst, kann mit der TMS über dem primär-motorischen Handareal nur unter bestimmten Bedingungen eine D-Welle ausgelöst werden. Die bei niedrigen Stimulusintensitäten und tangentialer Spulenorientierung durch die TMS typischerweise ausgelösten Erregungswellen mit längerer Latenz, sog. „indirekte“ Wellen (I-Wellen) folgen der D-Wellen um einige Millisekunden nach (Day et al. 1987; Rothwell 1997). Die Amplitude der I-Wellen hängt kritisch von der aktuellen Exzitabilität der Pyramidenbahnzelle ab (Rothwell 1997). Ging man zunächst davon aus, daß die durch die TMS des primär-motorischen Handareals in der Pyramidenbahn ausgelösten deszendierenden Erregungswellen die spinalen Motoneurone ganz überwiegend über die schnell leitenden, großkalibrigen monosynaptische Verbindungen erregen, weisen neuere Arbeiten darauf hin, daß ein relevanter Anteil der TMS-induzierten Erregung der zervikalen Motoneurone auch über disynaptische kortikospinale Verbindungen vermittelt wird (Gracies et al. 1994; Mazevet et al. 1996; Pauvert et al. 1998).

Die Erregung der spinalen Motoneurone wird über die peripheren motorischen Nervenfasern zum Arm- bzw. Beinmuskel weitergeleitet und führt über die motorische Endplatte zu einer elektrischen Erregung der motorischen Einheiten eines Muskels. Mit Oberflächenelektroden kann deshalb nach einer überschwelligigen TMS des kortikalen Repräsentationsareals im entsprechenden kontralateralen Zielmuskel ein Muskelsummenaktionspotenzial abgeleitet werden, welches als magnetisch evoziertes Potenzial (MEP) bezeichnet wird (Barker et al. 1985; Rossini et al. 1994, Abb. 3).



**Abb. 3** Schematische Darstellung der transkraniellen Magnetstimulation des kortikospinalen Systems und einer Rundspule.

Neben der transsynaptischen Exzitation kortikofugaler Neurone, z.B. den kortikospinalen Neuronen, kommt es auch zur Erregung intrakortikaler inhibitorischer Interneurone. Eine Erregung intrakortikaler inhibitorischer Interneurone liegt der bei tonischer Vorinnervation

nachweisbaren postexzitatorischen Innervationsstille (auf Englisch: silent period) zu Grunde. Dabei nimmt die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille linear mit steigender Stimulusintensität zu. Während der frühe Anteil der postexzitatorischen Innervationsstille auch durch eine Hemmung auf spinaler Ebene bedingt ist, ist der späte Anteil der postexzitatorischen Innervationsstille auf eine intrakortikale Inhibition zurückzuführen (Cantello et al. 1992; Roick et al. 1993). Des weiteren kann mit der transkraniellen Doppelstimulationstechnik unter Verwendung von Interstimulusintervallen von wenigen Millisekunden die kortiko-kortikale Inhibition und Fazilitation spezifisch untersucht werden (Kujirai et al. 1993).

### 1.1.2 Klinische Anwendung der TMS

Im klinischen Alltag wird die transkranielle Magnetstimulation derzeit vorwiegend zur Untersuchung der Funktion der kortikospinalen motorischen Bahnen verwendet, z.B. um eine Funktionsstörung des kortikospinalen motorischen Systems im Rahmen einer zervikalen Myelopathie, einer amyotrophen Lateralsklerose oder einer Multiplen Sklerose zu erfassen (Rossini et al. 1995; Hageman et al. 1993). Hierzu wird neben der TMS eine Magnetstimulation der spinalen Nervenwurzeln im Neuroforamen und eine maximale periphere Nervenstimulation durchgeführt, was eine neurophysiologische Stufendiagnostik ermöglicht (B.-U. Meyer und Bischoff 1992; Rossini et al. 1994). Die Magnetstimulation kann hier zum Einen subklinische Funktionsstörungen erfassen, zum Anderen zur Objektivierung des Krankheitsverlaufs herangezogen werden (Rossini et al. 1994).

### 1.1.3 Sicherheitsaspekte, Kontraindikationen und Nebenwirkungen bei der TMS

Aufgrund des bisherigen Kenntnisstandes sind von der TMS keine ernsthaften Nebenwirkungen zu erwarten. Die bei der Stimulation auftretende Energieübertragung auf das Hirngewebe ist gering. Biologische Effekte wie z.B. die Zunahme der regionalen zerebralen Blutperfusion im stimulierten Kortexareal oder die Zunahme des regionalen Glukosemetabolismus während einer Magnetstimulation entsprechen von der Größenordnung her einer physiologischen (willkürlichen) Aktivierung des Gehirns (B.-U. Meyer 1992; Siebner et al. 1998). Jedoch muß bei bestimmten Personengruppen ein



erhöhtes Risikoprofil beachtet werden. Insbesondere bei Patienten mit gesteigerter kortikaler Erregbarkeit kann die transkranielle Magnetstimulation einen epileptischen Anfall auslösen (B.-U. Meyer 1992; Hufnagel et al. 1990; Claus et al. 1991; Pascual-Leone et al. 1992). Deshalb sollten Patienten mit einer medikamentös schlecht eingestellten Epilepsie nicht mit der transkraniellen Magnetstimulation untersucht werden. Patienten mit frischem Herzinfarkt oder Herzrhythmusstörungen, Träger von Herzschrittmachern oder anderen elektronischen Implantaten (z.B. Innenohrprothesen, Medikamentenpumpen) sowie Patienten mit Metallimplantaten im Schädelbereich, wie z.B. ferromagnetische intrakranielle Metallclips, sind ebenfalls von einer Magnetstimulation auszuschließen. Hörgeräte, Magnetbandkarten (Kreditkarten etc.) sollten vor Beginn der Untersuchung aufgrund einer möglichen Beschädigung durch die Magnetstimulation abgelegt werden. Zentralwirksame Medikamente wie Anxiolytika oder Antiepileptika können einen Einfluß auf die Erregbarkeit des Kortex ausüben. Dies ist bei der Untersuchung zu berücksichtigen (Hess u. Ludin 1988; Rossini et al. 1994). Unerwünschte Effekte der transkraniellen Magnetstimulation wie Spannungskopfschmerzen, Benommenheit und Erschöpfungsgefühl treten vor allem bei Applikation zahlreicher Magnetreize auf und halten nur kurzzeitig an.

## **1.2 DAS KORTIKO-MOTONEURONALE SYSTEM**

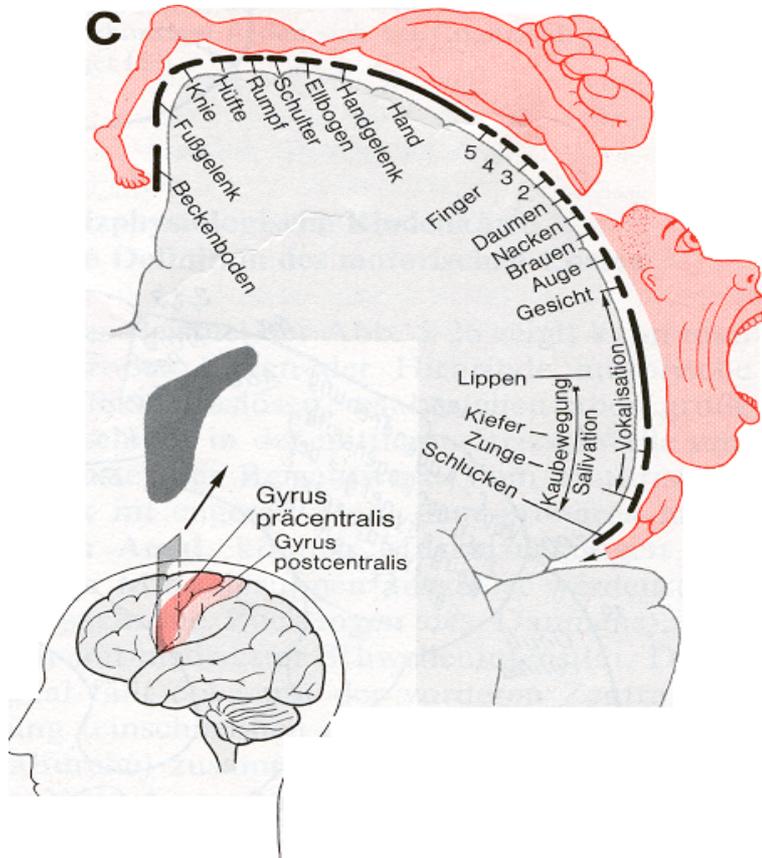
### 1.2.1 Primär-motorischer Kortex (M1)

Der 6-schichtige Neokortex umfaßt alle sensorischen, motorischen und assoziativen Rindengebiete (Brodmann 1909). Der motorische Kortex, auch agranulärer frontaler Kortex genannt, besteht aus mehreren Arealen: dem primär-motorischen Kortex, dem sekundär-motorischen Feld mit dem supplementär-motorischen Areal (SMA) und dem lateralen prämotorischen Kortex sowie dem cingulären Kortex (B.-U. Meyer 1992; Schmidt und Wiesendanger 1990). Im primär-motorischen Areal, aber auch in anderen Zonen des frontalen motorischen Kortex, können durch Elektrostimulation Muskelzuckungen in einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen ausgelöst werden (Schmidt und Wiesendanger 1990). Der primär-motorische Kortex fällt etwa mit der Vorderwand der Zentralfurche

zusammen und entspricht zytoarchitektonisch der Area 4 von Brodmann (B.-U. Meyer 1992; Penfield u. Boldrey 1937; Braak 1980). Charakteristisch für diese Area ist das Fehlen der inneren Körnerschicht, eine Verteilung der Pyramidenzellen über die kortikalen Schichten II bis VI, und das Vorkommen von besonders großen Pyramidenzellen in der Schicht V mit einem Durchmesser des Somas von bis zu 120  $\mu\text{m}$ , den Betz'schen Riesenzellen (Porter u. Lemon 1993). Aufgrund dieser Riesenzellen wurde der primär-motorische Kortex auch als „Area agranularis gigantopyramidalis“ bezeichnet. Die Pyramidenzellen tragen ihren Namen wegen der pyramidalen Form ihres Zellkörpers und sind in der Mehrzahl in Lamina III und V des primär-motorischen Kortex lokalisiert. Sie zeichnen sich dadurch aus, daß ihre Axone den Kortex verlassen und zu anderen kortikalen oder subkortikalen Strukturen ziehen. Die Zellkörper und Fortsätze (Dendriten) der Pyramidenzellen sind vertikal zur Hirnrinde ausgerichtet. Die senkrecht zur Kortexoberfläche verlaufenden, langen apikalen Dendriten der Pyramidenzellen sind besonders geeignet, Informationen von den verschiedensten Afferenzen und Interneuronen aufzunehmen (Schmidt und Wiesendanger 1990). Die Axone der Betz'schen Riesenzellen ziehen in der Mehrzahl zu tiefer liegenden Hirnregionen wie den Basalganglien, dem Hirnstamm und dem Rückenmark. Nur 10-20% der Betz'schen Pyramidenzellen in Lamina V sind kortikospinale „Pyramidenbahnneurone“, deren Axone zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks ziehen. Die monosynaptischen kortikospinalen Verbindungen vom motorischen Kortex zu den spinalen Motoneuronen sind beim Menschen im Vergleich zu anderen Primaten sehr stark entwickelt, welche eine anatomische Voraussetzung für die Durchführung komplexer unabhängiger Fingerbewegungen sind (Porter u. Lemon 1993).

Die kortikalen Zellen im motorischen Kortex, bei denen die Bahnen beginnen, sind somatotopisch als „Homunculus“ geordnet (Penfield u. Bolrey 1937; Abb. 4 aus Schmidt u. Wiesendanger 1990). Die somatotopische Gliederung innerhalb einer Extremität weist jedoch eine beachtliche räumliche Überlappung auf: so sind Muskeln eines Körperteils, insb. des Armes, an zahlreichen Orten im primär-motorischen Kortex repräsentiert und räumlich eng miteinander verzahnt (Sanes et al. 1995). Dennoch hat der motorische „Homunculus“ auch heute einen gewissen Stellenwert, da er eine vereinfachte Darstellung der somatotopischen Repräsentation der verschiedenen Körperteile innerhalb des primär-motorischen Kortex bietet und einen Eindruck der Größenordnungen der für die Kontrolle

der einzelnen Körperteile zuständigen Hirnpartien im Motokortex vermittelt (Penfield u. Boldrey 1937).



**Abb. 4**

Schematische Darstellung des motorischen Homunculus mit verzerrierter Darstellung der Körperteile entsprechend der ungleichen kortikalen motorischen Repräsentation (nach Penfield et al. 1937).

Neuere Studien konnten aufzeigen, daß auf der Basis von quantitativer Zytoarchitektur die Area 4 in eine vordere (anterior, 4a) und eine hintere (posterior, 4p) unterteilt werden kann (Geyer et al. 1996). In jedem dieser Arealen befindet sich jeweils ein eigenes Repräsentationsareal für die Finger.

Untersuchungen mit der TMS und Positron-Emissions-Tomographie (PET) konnten nachweisen, daß der primär-motorische Kortex nicht nur die Rolle eines exekutiven Schenkels im motorischen System spielt. Darüberhinaus scheint er auch wichtig in der Kontrolle komplexer sequentieller Fingerbewegung zu sein (Gerloff et al. 1998; Shibasaki et al. 1993).

Zusammenfassend ist die Area 4 (primär-motorischer Kortex):

1. Ein wichtiger Ursprung deszendierender kortikospinaler motorischer Bahnen und somit ein wichtiges Areal für die Exekution motorischer Programme.
2. Sie ist insbesondere an der Kontrolle distaler Muskeln der Hand - „unabhängige Fingerbewegungen“ - beteiligt.
3. Sie ist auch an komplexeren Aufgaben motorischer Kontrolle beteiligt.
4. Sie ist somatotopisch - jedoch bei erheblicher räumlicher Überlappung der Repräsentationsareale eines Körperteils - gegliedert.

### 1.2.2 Absteigende motorische Bahnen

Die lange, deszendierende kortikospinale Bahn, welche zur grauen Substanz des Rückenmarks zieht (Tractus corticospinalis, Pyramidenbahn) dient der Übermittlung motorischer Befehle vom motorischen Kortex zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks und stellt somit einen wesentlichen exekutiven Schenkel des zentralmotorischen Netzwerkes dar. Der Tractus corticospinalis enthält nicht nur Zellen aus dem primär-motorischen Kortex sondern auch aus „prämotorischen Arealen“ der Großhirnrinde vor dem zentralen Sulcus, insbesondere aus dem lateralen prämotorischen Kortex, der supplementär-motorischen Area und dem anterioren cingulären Kortex, sowie aus dem postzentralen parietalen Kortex (Dum et Strick 1991). Die Fasern laufen durch die Capsula interna und die Pedunculi cerebri nach caudal zur medullären Pyramide, wo ca. 90% der Fasern zur Gegenseite kreuzen, und ziehen von dort ins Rückenmark. In der grauen Substanz des Rückenmarks bilden die Pyramidenbahnzellen Synapsen sowohl mit spinalen Interneuronen als auch mit den spinalen Motoneuronen, welche die motorischen „Kommandos“ an die spinalen Motoneurone weiterleiten (Porter u. Lemon 1993).

Zielgerichtete Bewegungen werden vom motorischen Kortex (in enger Zusammenarbeit mit der Stützmotorik) gesteuert. Von den motorischen Signalen der Pyramidenbahn werden vor allem die für die Feinmotorik zuständigen Signale, welche feine Fingerbewegungen kodieren, monosynaptisch auf die  $\alpha$ -Motoneurone übertragen. Die Mehrheit der Signale erreicht die Motoneurone jedoch (polysynaptisch) über spinale Interneurone (Porter u. Lemon 1993). Jedes  $\alpha$ -Motoneuron (unteres Motoneuron) erhält konvergenten Eingang von

mehreren Pyramidenzellen (oberes oder zentrales Motoneuron) aus der Area 4, jedes Axon dieser Pyramidenzellen divergiert gleichzeitig auf mehrere  $\alpha$ -Motoneurone (Porter u. Lemon 1993). Hierdurch werden komplexe Bewegungsvorgänge erst möglich. Das spinale Motoneuron und die von ihm versorgten Muskelfasern bilden zusammen eine motorischen Einheit. Jeder Muskel ist aus motorischer Einheiten zusammengesetzt. Die Motoneuronen sind im Rückenmark in Abhängigkeit von ihrer Funktion topographisch angeordnet. Die medialen Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks versorgen die axialen Muskeln des Rumpfes und die proximalen Extremitätenmuskeln, die lateral liegenden bedienen die distalen Extremitätenmuskeln (Porter u. Lemon 1993).

Neben den „direkten“ kortikospinalen deszendierenden Bahnen, gibt es auch „indirekte“ kortikospinale Bahnsysteme, die vor allem in die Hirnstammzentren, in die ipsilaterale pontine und medulläre Formatio reticularis und den Nucleus ruber projizieren. Von dort aus erreichen sie über verschiedene Bahnen, z.B. den Tractus reticulospinalis und Tractus rubrospinalis die Interneuronen im Seitenhorn des Rückenmarks auf der kontralateralen Seite. Die indirekten kortikospinalen Efferenzen spielen für die Kontrolle der Rumpfmuskulatur und der proximalen Extremitätenmuskeln eine bedeutende Rolle (Steinmetz 1992).

### **1.3 VARIABILITÄT DER KORTIKOSPINALEN MOTORISCHEN ERREGBARKEIT**

Bis ein magnetisch evoziertes motorisches Potenzial (MEP) vom Handmuskel abgeleitet werden kann, muß erst die im primär-motorischen Handareal induzierte neuronale Erregung über mehrere Synapsen zum entsprechenden Handmuskel fortgeleitet werden. Da die kortikale Erregung der kortikospinalen motorischen Neurone bei niedrigen Stimulusintensitäten vorwiegend indirekt, also transsynaptisch, erfolgt (Rothwell 1997), ist das Ausmaß der durch die TMS induzierten Muskelantwort von der kortikalen Erregbarkeit der Pyramidenbahnzellen abhängig. Die Erregbarkeit der Pyramidenbahnzellen ist jedoch keine feste Größe, sondern wird wesentlich von den neuronalen Afferenzen zum motorischen Kortex und der intrinsischen Aktivität intrakortikaler Interneurone beeinflusst.

Das Ausmaß der durch die TMS hervorgerufenen Erregung des spinalen Motoneuronpools wird aber nicht nur von der kortikalen Exzitabilität der kortikospinalen Efferenzen, sondern auch von der aktuellen Erregbarkeit der spinalen Motoneurone bestimmt (Mathis et al. 1996). Diese wird wesentlich vom spinalen Reflexapparat beeinflusst. Die Erregbarkeit des kortikospinal motoneuronalen Systems unterliegt also ständigen physiologischen Schwankungen kortikaler und spinaler Ebenen.

Eine willkürliche Aktivierung des kortikospinalen motorischen Systems durch eine Muskelkontraktion des Zielmuskels führt - bei gleicher TMS-Reizstärke - zu einer deutlichen Zunahme (Fazilitierung) der durch die Kortexstimulation evozierten MEP-Amplitude aufgrund der erhöhten Exzitabilität des Systems. Vermutlich werden dadurch eine größere Anzahl an Neuronen zur Erregung gebracht, die unter Ruhebedingungen bzw. entspanntem Zustand des Zielmuskels nur unterschwellig aktiviert waren (Mathis et al. 1996; Beradelli A. et al. 1985; Thompson et al. 1991; Maertens de Noordhout et al. 1992; Rothwell et al. 1987). Die Fazilitierung scheint sowohl auf kortikaler als auch auf spinaler Ebene zu erfolgen (Mazzocchio et al. 1994; Mathis et al. 1996; Thompson et al. 1991; Maertens de Noordhout et al. 1992). Auch sensorische Reize können die kortikospinale Exzitabilität und somit die MEP-Amplitude modulieren (Inghilleri et al. 1995; Clousten et al. 1995; Siebner et al. 1998). Selbst das Beobachten von fremden Greifbewegungen (Fadiga et al. 1995) oder die Imagination von Bewegungen (Kasai et al. 1997) führen zu einer Fazilitation der MEP-Amplitude des Handmuskels.

Bedenkt man die vielfältigen Faktoren, die die kortikospinale Erregbarkeit beeinflussen können, ist es nicht verwunderlich, daß die MEP-Amplituden bei wiederholter TMS trotz identischer Stimulationsvariablen eine erhebliche Variabilität von Einzelreiz zu Einzelreiz aufweisen (Kiers et al. 1993; Van der Kamp et al. 1996). Diese „Variabilität der motorischen Antworten“ wurde früh als eine „bemerkenswerte Eigenschaft“ der TMS erkannt (Amassian VE et al. 1991). Van der Kamp et al. (1996) konnten keine Seitendifferenz bezüglich der Amplitudenvariabilität von MEPs zwischen dominanter und nicht-dominanter Hirnhemisphäre feststellen, so daß es sich bei der Amplitudenvariabilität um ein generelles Phänomen der TMS zu handeln scheint. Amassian et al. (1989) fanden keine Korrelation zwischen den Fluktuationen der MEP-Amplitude und dem kardialen oder

respiratorischen Zyklus. Kiers et al. (1993) ließen fünf Probanden Rechenaufgaben durchführen, um die Aufmerksamkeit („mental alertness“) während der TMS zu steigern. Gleichzeitiges Rechnen jedoch hatte keinen Einfluß auf die Variabilität der MEP-Amplitude. Die Variabilität der im Zielmuskel abgeleiteten MEP-Amplituden ist umso größer, je weiter das Spulenzentrum von der optimalen Position an der Kalotte entfernt ist und je mehr die Ausrichtung der Spule von der maximal effektiven Orientierung der Magnetspule abweicht (Amassian VE et al. 1989; Brasil-Neto et al. 1992). Stedman et al. (1998) zeigten, daß die Amplitude des MEP in der nicht-dominanten Hand während der Kontraktion sowohl der dominanten Hand als auch des kontralateralen Unterschenkelmuskels zunimmt und gleichzeitig die Variabilität der MEP-Amplitude abnimmt.

Die neurophysiologischen Mechanismen, welche die Variabilität der MEP-Amplituden verursachen, sind letztlich nicht völlig geklärt. Amassian et al. (1989) vermuteten, daß vorwiegend eine „subkortikale Komponente“ für die Variabilität der MEP-Amplitude verantwortlich ist, da seine Arbeitsgruppe in dezerebrierten Katzen nach direkter elektrischer Stimulation der Pyramidenbahn ebenfalls eine erhebliche Variabilität der motorischen Antworten fand. Auf der anderen Seite fanden Burke et al. (1995) bei anästhesierten Patienten eine erhebliche Variabilität der deszendierenden I-Wellen und komplexen D-Wellen nach TES als Beleg für eine Variabilität der kortikalen und kortikospinalen Erregbarkeit während wiederholter kortikaler Stimulation. Kiers et al. (1993) verwendeten den H-Reflex, um die spinale Exzitabilität der Motoneurone zu erfassen. Sie konnten zeigen, daß die MEP-Variabilität ausgeprägter war als die Variabilität des H-Reflexes und mit der Variabilität des H-Reflexes nicht korrelierte. Es ist deshalb anzunehmen, daß spontane Fluktuationen der Erregbarkeit der kortikospinalen Pyramidenbahnzellen (zentrales Motoneuron) und der spinalen motorischen Vorderhornzellen (peripheres Motoneuron) für die Variabilität der MEP-Amplituden verantwortlich sind (Kiers et al. 1993). Eine Fast-Fourier-Analyse und eine Cross-Correlation-Analyse zeigte bei einem Interstimulusintervall von mehr als fünf Sekunden keine systematischen Oszillationen, so daß Kiers et al. (1993) die Schlußfolgerung zogen, daß es sich bei der Variabilität der MEP-Amplituden um ein „essentiell randomisiertes“ Phänomen handelt.

Verschiedene Autoren benutzten den Variationskoeffizienten (VK), der die auf den Mittelwert (MW) normalisierte Standardabweichung (SD) in Prozent angibt ( $VK = SD / MW \times 100$ ), um die Variabilität der MEP-Amplitude zu quantifizieren (Kiers et al. 1993; Van der Kamp et al. 1996). Der Variationskoeffizient der MEP-Amplitude nimmt mit zunehmender Stimulusintensität ab (Kiers et al. 1993), allerdings nur aufgrund einer Zunahme der MEP-Amplituden. Die absolute Streuung der MEP-Amplitude, also die Standardabweichung, bleibt mit steigender Stimulationsintensität jedoch unverändert (Van der Kamp et al. 1996).

Die während der TMS auftretende Amplitudenvariabilität läßt sich durch verschiedene Manöver z.T. drastisch reduzieren: Willkürliche Vorinnervation des Zielmuskels führt - neben der oben erwähnten Fazilitierung der MEP-Amplitude - zu einer drastischen Abnahme der MEP-Variabilität bzw. zu einer Abnahme des Variationskoeffizienten (Kiers et al. 1993). Eine konditionierende Reizung des Nervus supraorbicularis 30-60 ms vor der TMS führt - vermutlich auf spinaler Ebene - zu einer deutlichen Suppression der MEP-Amplitude bei gleichzeitiger Abnahme der MEP-Variabilität (Siebner et al. 1999).

Aufgrund der erheblichen Variabilität der einzelnen Muskelantworten werden meist mehrere konsekutive MEPs aufgezeichnet und der Mittelwert der konsekutiven MEPs als reliabler Meßwert für die motorische Antwort herangezogen. Bei Experimenten zur kortikalen motorischen Repräsentation eines Zielmuskels wird dieser Mittelwert als repräsentativ für die regionale kortikospinale Exzitabilität angesehen. Durch Verschiebung der Magnetspule wird der MEP-Mittelwert für die jeweilige Spulenposition ermittelt und eine Karte der kortikalen Repräsentation erzeugt (sog. „MEP-mapping“, Brasil-Neto et al. 1992; Pascual-Leone et al. 1993; Zanette et al. 1997). Diese häufig verwendete Untersuchungstechnik geht von der Annahme aus, daß der Mittelwert von 4-5 MEP-Amplituden über die Zeit konstant ist, also keinen wesentlichen spontanen Schwankungen unterliegt, und somit eine hohe Test-Retest-Reliabilität besitzt. Ähnliche Annahmen werden bei Untersuchungen gemacht, welche die Modulation der kortikalen Exzitabilität z. B. nach einer repetitiven TMS untersuchen.



## 2 FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde an 30 gesunden Probanden die Variabilität der motorischen Antworten und die Fluktuation der motorischen Erregbarkeit nach fokaler kontralateraler TMS des primär-motorischen Kortex systematisch untersucht. Aufgrund der Möglichkeit einer fokalen unilateralen Stimulation des kortikalen Repräsentationsareals und der niedrigen kortikalen Reizschwellen wurde das primär-motorische Handareal ausgewählt. Das Handareal der rechten und linken Großhirnhemisphäre wurde transkraniell mit einer Magnetspule stimuliert und die MEPs von einem kontralateralen intrinsischen Handmuskel, dem Muskulus interosseus dorsalis I (M. ID I), abgeleitet. Sowohl die Amplitude als auch die Latenz der evozierten MEPs wurden ausgemessen.

1) Ein erstes Ziel dieser Arbeit lag darin, die *Variabilität* der Muskelreizantworten nach TMS unter Verwendung des Variationskoeffizienten als Maß für die Variabilität zu quantifizieren. Hierbei wurde untersucht, ob die Variabilität der Amplituden und der Latenz der MEPs sich in Abhängigkeit vom *Alter* ändert. Des weiteren wurde - unter Berücksichtigung der bereits vorliegenden Daten (Kiers et al. 1993; Van der Kamp et al. 1996) - der Einfluß von *Stimulusintensität* und *Handpräferenz* auf die Variabilität der MEP-Amplituden untersucht. In einer Untergruppe wurde der Einfluß einer tonischen *willkürlichen Kontraktion* des Zielmuskels auf die Variabilität der MEP-Amplitude untersucht. Hierbei interessierte nicht nur der Effekt einer Kontraktion des kontralateralen Zielmuskels, sondern auch der Effekt einer Kontraktion des homologen ipsilateralen Zielmuskels.

2) Ein weiteres Ziel dieser Studie war es neben der von Magnetstimulus zu Magnetstimulus auftretenden Variabilität der MEP-Amplitude („trial to trial variability“) länger anhaltende *Fluktuationen* in der Erregbarkeit des kortikospinalen motorischen Systems zu erfassen, welche die mittlere Amplitude mehrerer konsekutiv abgeleiteter MEPs betreffen. Hierfür wurde ein neuer methodischer Ansatz verwendet. Statt die Amplitude des einzelnen MEP als Marker für die kortikospinale Exzitabilität heranzuziehen, wurde die mittlere Amplitude von fünf aufeinander folgenden MEPs als Maß für die kortikospinale Exzitabilität verwendet und der Zeitverlauf der mittleren Amplitude von fünf aufeinander folgenden MEPs während einer mehrminütigen irregulären repetitiven Magnetstimulation erfaßt.

## **3 METHODIK**

### **3.1 PROBANDEN**

Insgesamt wurden 30 gesunde Probanden (13 Frauen, 17 Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von 41 Jahren untersucht. Die Probanden wurden gemäß ihrem Alter in zwei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe junger Probanden (n=18) im Alter von 21 bis 33 Jahren und eine Gruppe älterer Probanden (n=12) im Alter von 55 bis 82 Jahren. Alle Probanden waren nach dem Edinburgh-Händigkeitstest konsistente Rechtshänder mit einem Händigkeitsindex  $>85$  (Oldfield 1971). Die Probanden wurden ausführlich über die geplanten Untersuchungen mittels einem standardisierten Aufklärungsbogen unter Aufzählung aller Ausschlußkriterien und möglicher Nebenwirkungen (s.o.) aufgeklärt. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung.

Die Untersuchungen wurden in einem hellen Raum bei einer Raumtemperatur von ca. 20°C durchgeführt. Während des Experiments saßen die Probanden in bequemer Haltung in einem Stuhl, die mit Kissen gepolsterten Arme ruhten in Pronationsstellung auf den Oberschenkeln. Die Probanden wurden instruiert, die Augen während der Magnetischen Stimulation offen zu halten und geradeaus zu schauen, zu entspannen und während der Untersuchung sich weder zu bewegen noch zu sprechen. Um Kopfbewegungen so weit wie möglich zu minimieren, wurde der Kopf des Probanden mit einem Stirnband in bequemer Haltung in einer Kopfhalterung fixiert.

### **3.2 EXPERIMENTELLES DESIGN**

#### **3.2.1 Hauptexperiment: Schwankungen der kortikospinalen Erregbarkeit in Muskelruhe**

Nach Ermittlung des optimalen Stimulationsortes für die TMS an der Kopfhaut und der Bestimmung der individuellen motorischen Reizschwelle in Ruhe wurde entweder über dem rechten oder linken primär-motorischen Handareal ein überschwelliger magnetischer

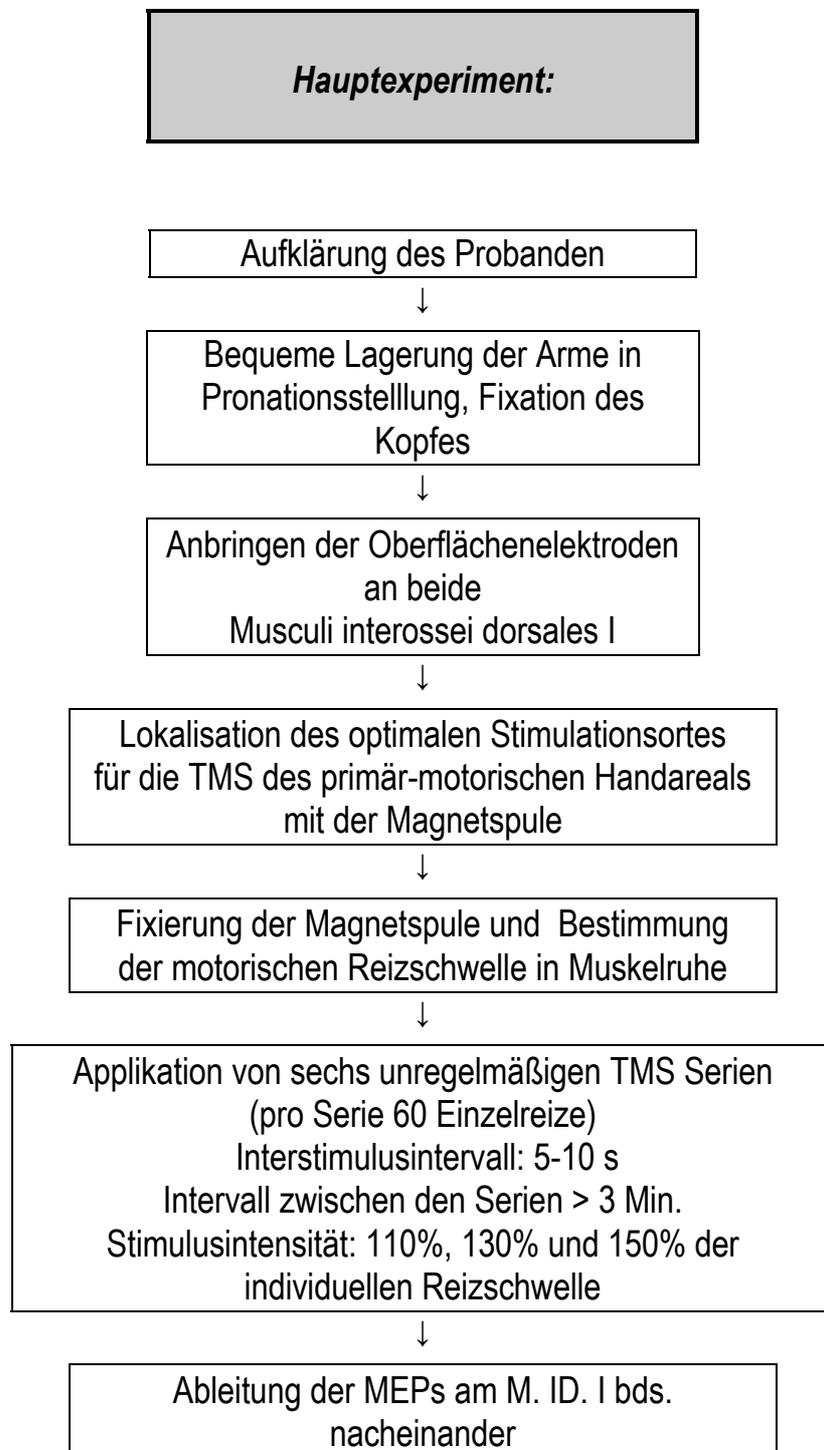
Einzelreiz appliziert und vom kontralateralen entspannten Muskulus interosseus dorsalis I (M. ID I) das **Magnetisch Evozierte motorische Summenmuskelaktions-Potenzial (MEP)** aufgezeichnet. Insgesamt wurden in randomisierter Reihenfolge sechs irreguläre niedrigfrequente Stimulationsserien bestehend aus 60 konsekutiven Magnetstimuli gleicher Stimulationsintensität appliziert. Das Interstimulusintervall variierte zwischen fünf und zehn Sekunden (entsprechend einer Stimulationsfrequenz von 0.1 bis 0.2 Hz). Die Reizserien unterschieden sich in Hinblick auf die verwendete Stimulationsintensität, welche entweder 110%, 130% oder 150% der jeweiligen individuellen motorischen Reizschwelle in Ruhe betrug. Somit wurden bei jedem Probanden sechs Stimationsbedingungen untersucht: drei irreguläre TMS-Serien jeweils des linken und des rechten primär-motorischen Handareals mit drei unterschiedlichen Stimulusintensitäten. Zwischen jeder Reizserie wurde eine Pause von drei bis fünf Minuten eingehalten, um „Carry over“ - Effekte zu vermeiden (s. Abb. 5a, folgende Seite). Die Reihenfolge der Stimationsbedingungen wurde zwischen den Probanden ausbalanciert.

Zur Quantifizierung der momentanen Fluktuation in der kortikospinalen motorischen Reizantwort untersuchten wir in dieser Studie, ob die Summe von fünf konsekutiven MEP-Amplituden eine zuverlässige Maßeinheit ist, um die lokale momentane kortikale Erregbarkeit zu messen.

### 3.2.2 Zusatzexperiment: Einfluß der isometrischen Vorinnervation auf die kortikospinale Variabilität

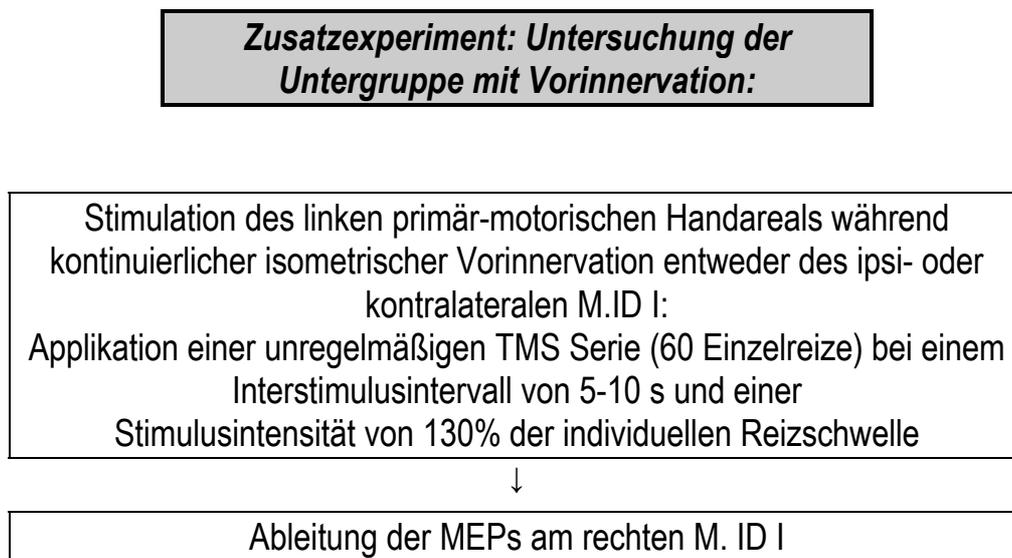
In einer Untergruppe von 23 Probanden wurde im Anschluß an das Hauptexperiment unter Verwendung einer Stimulusintensität von 130% der individuellen Reizschwelle eine Reizserie aus 60 Einzelreize über dem linken primär-motorischen Handareal durchgeführt. Während dessen führten die Probanden aktiv mit 10% der maximalen individuellen Muskelkraft eine kontinuierliche isometrische Vorinnervation (= willkürliche Kontraktion) des kontralateralen (rechten) M. ID I (n=11) oder des ipsilateralen homonymen (linken) M. ID I (n=12) durch, in dem sie einen Zylinder (Durchmesser = 4 cm) mit dem Zeigefinger und Daumen im Präzisionsgriff hielten. Die korrekte und gleichmäßige Durchführung der Muskelkontraktion wurde über das audio-visuelles Feedback des EMG-Signals sichergestellt.

**Abb. 5a Schematische Darstellung des Versuchsablaufes:**



Die MEPs wurden in beiden Fällen am rechten M. ID I abgeleitet. In der Gruppe mit Vorinnervation des linken (homonymen) Handmuskels wurden sieben Probanden der AG 1 und fünf der AG 2 eingeschlossen. In der Gruppe mit der Vorinnervation des rechten Handmuskels wurden acht Probanden der AG 1 und drei der AG 2 untersucht (s. Abb. 5b).

**Abb. 5b Schematische Darstellung des Versuchsablaufes:**



### **3.3 VERSUCHSAUFBAU UND VERSUCHSDURCHFÜHRUNG**

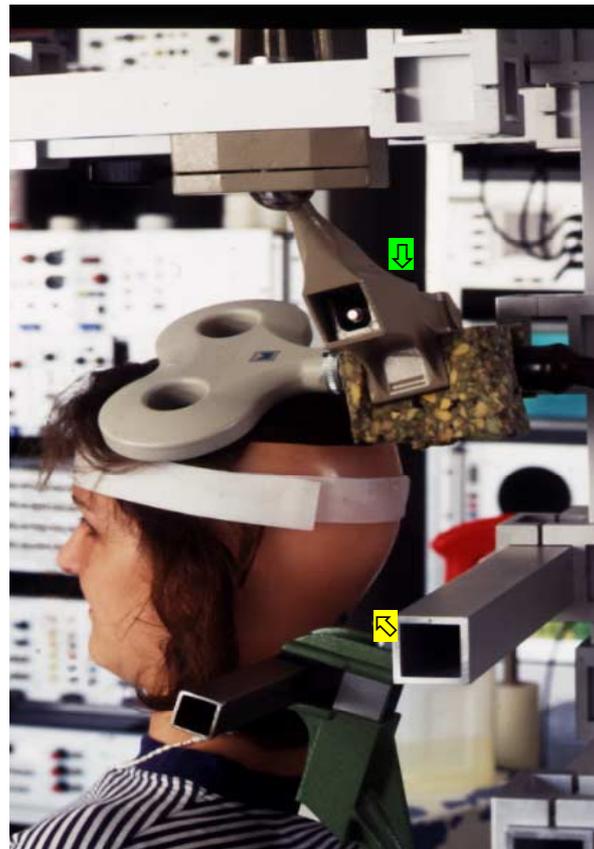
#### **3.3.1 Fixation von Kopf und Spule**

Für die Untersuchung wurde ein bodenständiges Metallgerüst aus Aluminium-Vierkantrohren verwendet, an dem eine in der Position verstellbare Kopfschale aus Kunststoff zur Fixierung des Hinterkopfes angebracht war. In das Metallgerüst war zudem ein über dem Kopf des Probanden befindlicher Metallrahmen integriert, an dem mit Hilfe von adjustierbaren Stahlklemmen die Magnetspule befestigt wurde. Nachdem der Proband in bequemer Körperhaltung in einem Stuhl saß, wurde der Kopf mit einem Stirnband an der Kopfschale fixiert, um Kopfbewegungen während des Experiments zu minimieren. Nach Bestimmung des optimalen Stimulationsortes wurde die optimale Spulenposition auf der

Kopfhaut mit einem wasserlöslichem Farbstift markiert und die Magnetspule mit Hilfe der Stahlklemme fixiert, um eine möglichst exakte und konstante Plazierung der Magnetspule während des Experimentes zu gewährleisten. Die korrekte Spulenposition wurde während der Untersuchung regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls nachpositioniert (Abb. 6).

**Abb. 6**  
**Kombinierte Kopf- und Spulenhaltung:**

Eine Kunststoffschale, die dem Profil des Hinterkopfes entsprach, diente als Nackenstütze (gelber Pfeil). Der Kopf wurde mit einem Stirnband fixiert. Die achterförmige Magnetspule wurde über dem motorischen Handareal am optimalen Stimulationsort positioniert und während des Experiments von einer arretierten Eisenklemme gehalten (grüner Pfeil). Das Spulenzentrum lag den Schädel tangential auf und der Spulengriff zeigt zum Hinterkopf. Spulen- und Kopfhaltung sind am gleichen Aluminiumstativ fixiert.



### 3.3.2 Transkranielle Magnetische Stimulation (TMS)

Für die Erzeugung der Reizimpulse wurde ein Magstim 200 Magnetstimulator (Magstim Company, Dyfed, Großbritannien) verwendet. Der Stimulator erzeugt einen monophasischen Reizimpuls mit einer Reizdauer von  $<0.1$  ms. Die Stimulationsstärke des Gerätes wird in Prozent der maximalen Geräteleistung (100%) angegeben. Die Reize werden mittels einer achterförmigen Doppelspule mit einem Außendurchmesser der Halbspule von 9 cm appliziert, welche eine maximale magnetische Flußdichte von 2.2 Tesla (maximales Magnetfeld) erzeugen kann.

Zur Durchführung der Magnetstimulation (Abb. 6) wurde die achterförmige Magnetspule tangential zur Kalotte über der ungefähren Position des primär-motorischen Handareals aufgelegt (etwa 5 cm lateral des Vertex und 1 cm rostral der Interauricularlinie) und dann der optimale Stimulusort für den kontralateralen Musculus interosseus dorsalis I (M. ID I) durch leichtes Verschieben der Spule ermittelt. Der optimale Stimulationsort für den M. ID I wurde als die Spulenposition definiert, an der sich die größten MEP-Amplituden im entspannten kontralateralen M. ID I induzieren lassen. Nach Lokalisation des optimalen Stimulationsortes wurde die Magnetspule für die gesamte Untersuchung in dieser Position mit einer Eisenzwinge fixiert (siehe Abb. 6) und zunächst die motorische Reizschwelle des kontralateralen M. ID I in Ruhe bestimmt. Der Spulengriff zeigte während des Experimentes occipitalwärts. In dieser Spulenstellung floß der im Gehirn induzierte Gewebsstrom in eine postero-anteriore Richtung.

Entsprechend der Konvention einer Expertenkommission der Internationalen Föderation für klinische Neurophysiologie (Rossini et al. 1994) wurde in dieser Untersuchung die motorische Reizschwelle in Muskelruhe als die Stimulationsintensität definiert, welche in entspanntem Zustand des Zielmuskels bei mindestens fünf von zehn konsekutiven Magnetstimuli ein MEP mit einer Amplitude von größer 50  $\mu$ V auslöst. Die motorische Reizschwelle wird hierbei als relativer Wert in Bezug auf die maximale Ausgangsleistung des jeweilig verwendeten Magnetstimulators angegeben. Die in dieser Untersuchung verwendeten Stimulationsintensitäten wurden auf die motorische Ruheschwelle bezogen, d.h. die ermittelte kortikale Reizschwelle in Muskelruhe wurde als 100% definiert und die verwendete Stimulationsintensität in Prozent (%) der Ruheschwelle angegeben.

### 3.3.3 Aufzeichnung der **Magnetisch Evozierten Motorischen Muskelpotenziale** (MEP)

Die Aufzeichnung der MEPs erfolgte mit tellerförmigen, 8 mm großen, mit Kontaktgel bestrichenen AgCl-Oberflächenelektroden. Nach Entfetten und Trocknen der Haut wurde die „aktive“ bzw. „differente“ Oberflächenelektrode auf dem Muskelbauch des rechten bzw. linken Muskel interosseus dorsalis I, die „inaktive“ Elektrode über dem distalen Anteil des Os metacarpale II jeweils mit einem Klebeband befestigt (eng.: belly-tendon montage). Die

Erdungselektroden bestanden aus einem Metallblatt von 4 x 5 cm Breite. Je eine Erdungselektrode wurde an der Innenseite des rechten und linken Unterarms ca. 10 cm proximal des Handgelenks befestigt. Zwischen der Metallplatte und Haut wurde ein mit Elektrolytlösung getränkter Tupfer interponiert.

Die elektromyographischen Signale wurden verstärkt (Toennies Myograph II, Würzburg, Deutschland), mit einer Bandbreite von 10-1000 Hz gefiltert und digitalisiert mit einer Übertragungsrate von 5 kHz unter Verwendung eines CED 1401 Laboratory-Interface (Cambridge Electronic Design, Großbritannien). Die so aufbereiteten elektromyographischen Signale wurden auf einem IBM-kompatiblen PC für die spätere Analyse gespeichert.

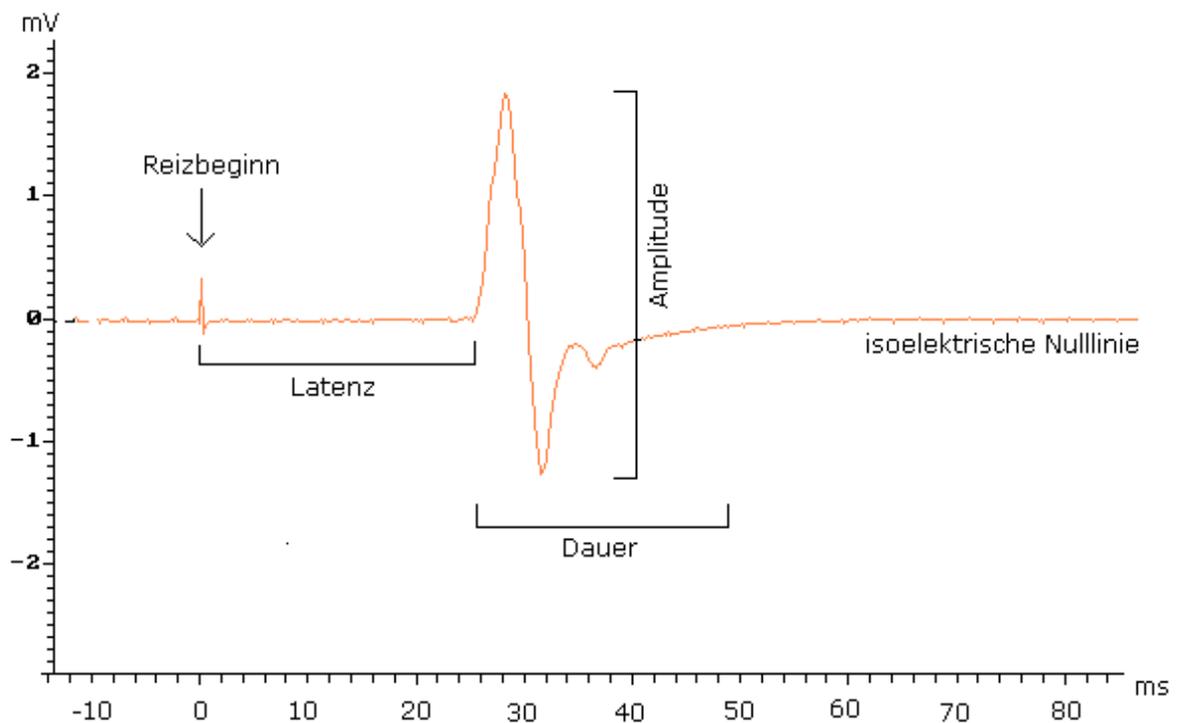
Eine vollständige Muskelrelaxation des Zielmuskels während der Hauptuntersuchung (sowie eine ausreichende isometrische Vorinnervation in der Zusatzuntersuchung) wurde durch audio-visuelles Feedback mittels Lautsprecher und einem hochverstärkenden Oszilloskop (bei einer Sensitivität von 50  $\mu\text{V}/\text{cm}$ ) kontrolliert.

### **3.4 DATENAUSWERTUNG**

Die aufgezeichneten MEPs wurden mit der Software Spike 2 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) ausgewertet. Hierzu wurde eine von Dipl. Ing. H. Riescher (Neurologische Klinik TU-München) programmierte Subroutine in Spike 2 verwendet, welche die Kennwerte jedes MEP einer Reizserie semiautomatisch analysierte. Folgende elektromyographischen Kennwerte wurden bestimmt: die Latenz, die Dauer, die maximale Amplitude und die Fläche des MEP (s. Abb. 7).

Die MEP-Dauer wurde als diejenige Zeitspanne festgelegt, die vom Abgang des MEP aus der isoelektrischen Nulllinie bis zum Wiedererreichen der Nulllinie am Kurvenende verging. Der Beginn des MEP war durch einen scharfen positiven oder negativen Anstieg der EMG-



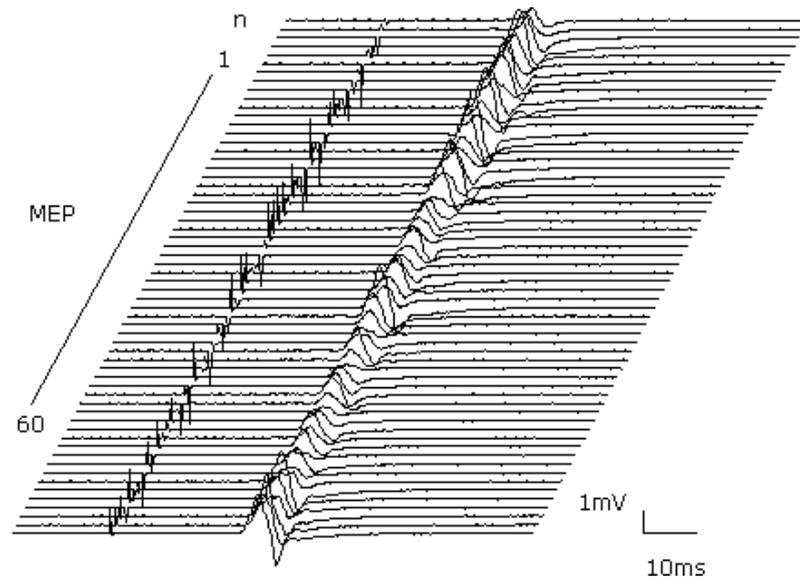


**Abb. 7** Elektromyographische Kennwerte der MEP: Kortikale Latenz, Spike-zu-Spike Amplitude, Fläche und Dauer des MEP.

Kurve zu erkennen. Der Anfang und das Ende des MEP wurde vom Programm zunächst angezeigt und vom Autor gegebenenfalls manuell korrigiert. Neben der MEP-Dauer wurde auch die kortiko-muskuläre Überleitungszeit, also die Latenz des MEP, errechnet. Diese wurde als Zeitspanne zwischen Stimulusapplikation, erkennbar durch das Stimulusartefakt, und dem Beginn des MEP definiert. Die maximale Amplitude wurde automatisiert durch das Programm innerhalb des vorgegebenen Bereiches (der Dauer des MEP) bestimmt und wurde definiert als die Potentialdifferenz vom maximalen positiven zum maximalen negativen Gipfel des MEP (Spitze-zu-Spitze Amplitude). Zusätzlich wurde die Fläche des MEP als Integral der MEP-Kurve zur Nulllinie berechnet. Mit Hilfe von Spike 2 wurde zudem eine gemittelte Kurve der MEPs einer Reizserie erstellt und die Mittelwerte für die Kennwerte der 60 MEPs errechnet. Desweiteren wurden zur Visualisierung des Zeitverlaufs der MEPs während einer Reizserie sog. Wasserfall-Diagramme erstellt, welche die einzelnen MEPs einer Reizserie im Zeitverlauf räumlich versetzt („als Wasserfall“) darstellt (s. Abb. 8).

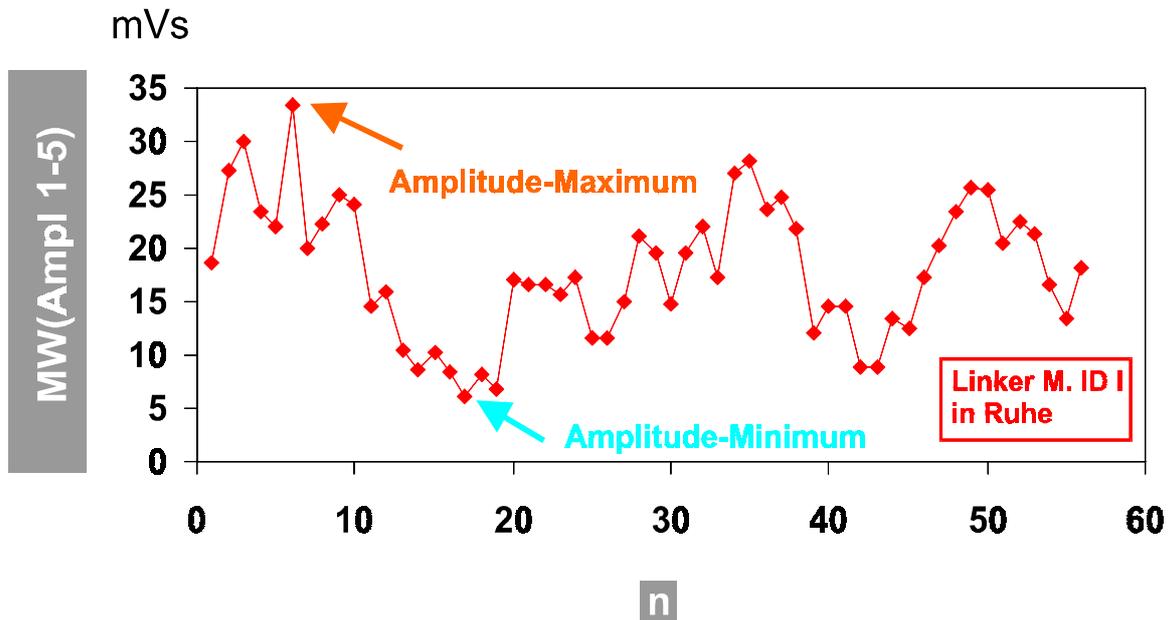
### Abb. 8

Versetzte Darstellung des Zeitverlaufes der MEPs während einer Serie von 60 Einzelreizen. (Beispiel wurde vom rechten Muskulus interosseus dorsalis I in Muskelruhe abgeleitet).



Die weitere Datenauswertung erfolgte nach Konvertierung der Daten in eine Microsoft-Excel Tabelle mit dem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel, Version 5.0): Es wurde für jede TMS-Serie der Variationskoeffizient für die MEP-Amplitude und -Latenz berechnet. Weiterhin wurde der Mittelwert für die Amplitude von jeweils fünf aufeinander folgenden MEPs im Verlauf einer aus 60 MEPs bestehenden TMS-Serie ( $\text{Mittelwert}_{[Ampl\ 1-5]}$ ) ermittelt (s. Abb. 9). Dieser Wert wurde als Indikator für die momentane kortikospinale motorische Erregbarkeit ausgewählt. Das Verhältnis vom maximalen zum minimalen Wert von  $\text{Mittelwert}_{[Ampl\ 1-5]}$  innerhalb einer Reizserie wurde benutzt, um das maximale Ausmaß kurzfristiger Schwankungen in der kortikospinalen Erregbarkeit während einer einzelnen TMS-Serie zu quantifizieren.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistik-Softwarepakets SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 9.0, Illinois, USA). Als statistischer Test wurde unter Berücksichtigung des Erfüllens der Testvoraussetzungen (Normalverteilung der Werte, Varianzhomogenität der zu vergleichenden Gruppen), eine univariate multifaktorielle Varianzanalyse („ANOVA“ = Analysis of Variance), mit den Faktoren „Alter“ (jung vs. alt), „Muskel“ (rechter vs. linker M. interosseus dorsalis I) und „Stimulusintensität“ (110% vs. 130% vs. 150% der Ruheschwelle), durchgeführt. Für jede Reizserie wurden die mittlere



**Abb. 9** Modulation von 60 MEP-Amplituden ausgelöst durch überschwellige Magnetreize (130% der Schwellenintensität: Abgebildet ist der Zeitverlauf für die Mittelwerte von fünf konsekutiven MEP-Amplituden (Mittelwert<sub>[Ampl 1-5]</sub>) des linken Musculus interosseus dorsalis I in entspanntem Zustand.

MEP-Latenz, die mittlere MEP-Amplitude, die mittlere Standardabweichung der Latenz und Amplitude, der Variationskoeffizient der MEP-Amplitude und der MEP-Latenz sowie die Ratio zwischen den maximalen und minimalen Werten der Mittelwerte<sub>Amplitude[MEP1-5]</sub> als interessierende Variablen festgelegt. Für jede dieser Variablen wurde eine separate ANOVA durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde für alle Analysen mit  $p < 0.05$  festgelegt. Um eine Normalverteilung innerhalb der zu vergleichenden Gruppen zu erhalten wurde für die MEP-Amplituden eine logarithmische Transformation mit dem Logarithmus naturalis durchgeführt. Die Variabilität der MEPs wurde durch den Variationskoeffizienten ( $VK = \text{Standardabweichung} / \text{Mittelwert}$ ) des jeweiligen MEP-Parameters aus den jeweils 60 Reizen einer Meßserie beschrieben. Um eventuell vorhandene Seitendifferenz zu erfassen haben wir alle Versuchsdaten getrennt nach der stimulierten Gehirnhälfte ausgewertet.

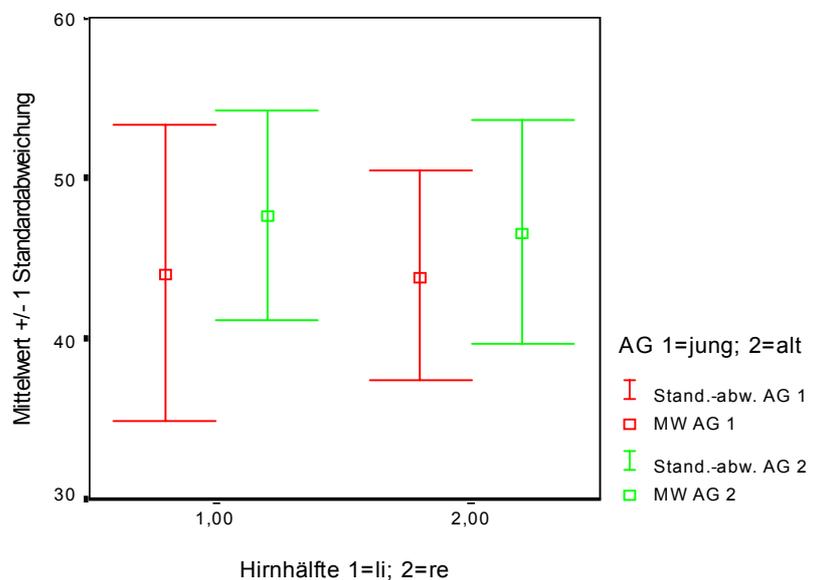
## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 KORTIKALE MOTORISCHE REIZSCHWELLE

Die motorischen Reizschwellen in der jüngeren Altersgruppe (AG 1) lagen für die linke Hirnhemisphäre (= Stimulation des rechten Muskels ID I) zwischen 35 und 66% ( $44.1 \pm 9.2\%$ ) und für die rechte Hirnhemisphäre (= Stimulation des linken Muskels ID I) zwischen 37 und 60% ( $43.9 \pm 6.5\%$ ) der maximalen Reizstärke des Stimulators (s. Abb. 10). In der älteren Altersgruppe (AG 2) lagen die motorischen Reizschwellen für die linke Hirnhemisphäre zwischen 35 und 58% ( $47.7 \pm 6.5\%$ ) und für die rechte Hirnhemisphäre zwischen 35 und 56% ( $46.6 \pm 7.0\%$ ). Die univariate zwei-faktorielle Varianzanalyse zeigte für die motorischen Reizschwellen weder einen signifikanten Alters- noch einen Seiteneffekt und keine Interaktion zwischen den Faktoren „Seite“ und „Altersgruppe“.

**Abb. 10**

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der motorischen Reizschwelle jeweils des linken und rechten motorischen Kortex des Handareals. Vergleich zwischen jüngeren (AG 1) und älteren (AG 2) Probanden.

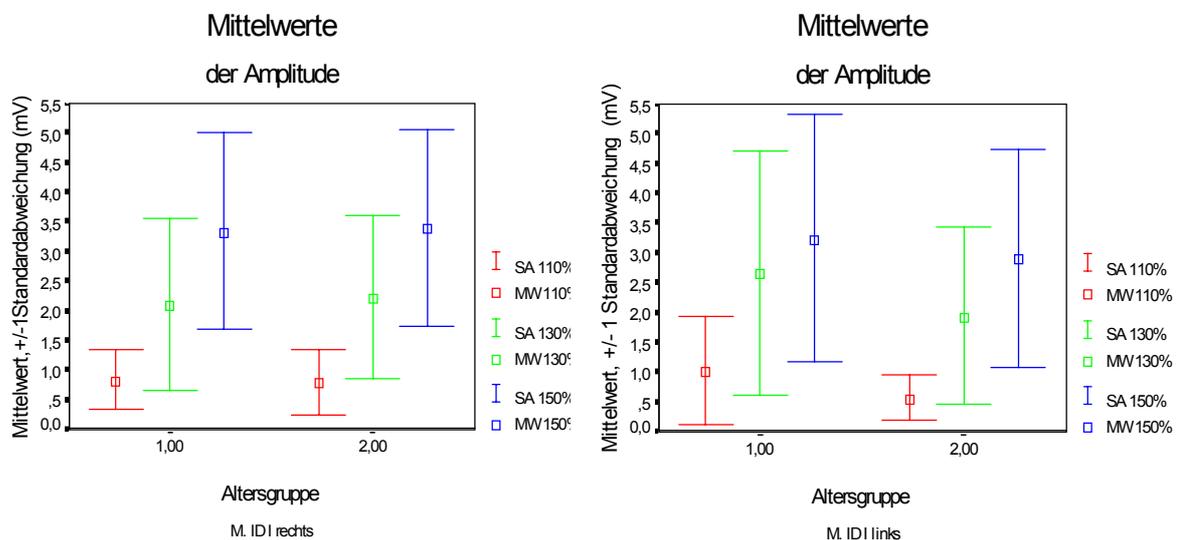


## 4.2 VARIABILITÄT DER KORTIKOSPINALEN MUSKELANTWORT

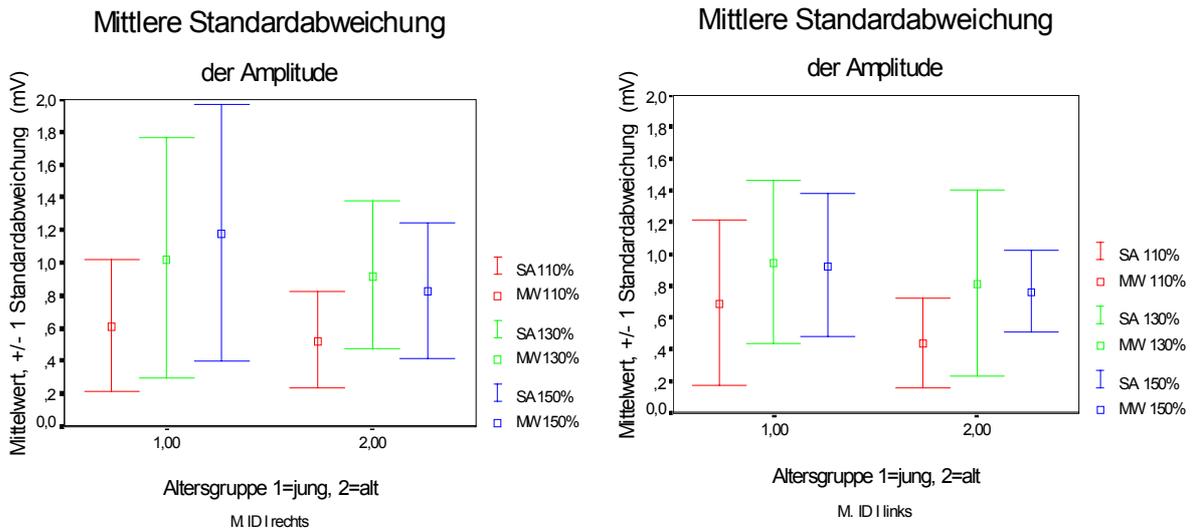
### 4.2.1 Variabilität der MEP-Amplitude

Bezüglich der MEP-Amplitude erbrachte eine drei-faktorielle univariate Varianzanalyse einen hochsignifikanten Effekt für die „Stimulationsintensität“ ( $F=39.35$ ,  $p<0.001$ ) bedingt durch eine Zunahme der Amplitude mit zunehmender Reizstärke (s. Abb. 11 u. 12). Es zeigte sich jedoch weder ein Haupteffekt für „Alter“ noch für „Seite“. Weiterhin fand sich keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren ( $p>0.2$ ).

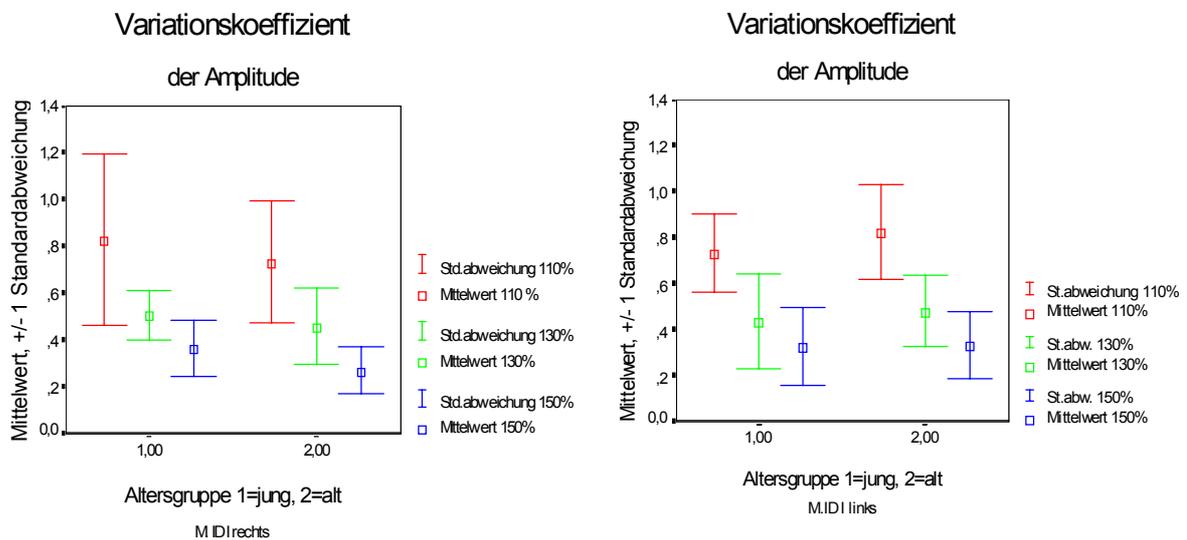
Bezüglich der Amplitudenvariabilität erbrachte eine drei-faktorielle univariate Varianzanalyse einen hochsignifikanten Haupteffekt für die „Stimulationsintensität“ ( $F=79.47$ ,  $p<0.001$ ), da die Variabilität mit steigender Stimulusintensität abnahm (Abb. 13). Es zeigte sich jedoch weder ein Haupteffekt für „Alter“ noch für „Seite“, aber eine Interaktion zwischen „Alter“ und „Seite“ ( $p=0.04$ , s. Abb. 14). Die Variabilität war im rechten M. ID I bei älteren Probanden kleiner, im linken M. ID I jedoch größer als bei jüngeren Probanden.



**Abb. 11** Mittlere MEP-Amplitude von 30 Probanden. Dargestellt sind der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SA). Vergleich zwischen jüngeren und älteren Probanden für die Intensitäten von 110%, 130% und 150% der individuellen Reizschwelle. Altersgruppe 1=jung, 2=alt.



**Abb. 12** Mittlere Standardabweichungen der MEP-Amplituden von 30 Probanden. Getrennt aufgetragen sind die Standardabweichungen für jüngere und ältere Probanden (Altersgruppe 1=jung, 2=alt) bei Intensitäten von 110%, 130% und 150% der motorischen Reizschwelle.



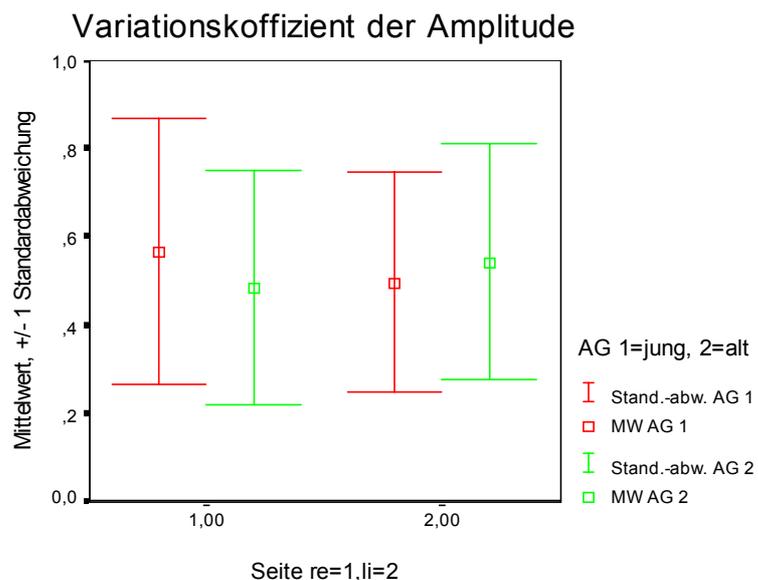
**Abb. 13** Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung der Variationskoeffizienten für die MEP-Amplituden. Vergleich zwischen jüngeren und älteren Probanden.

SI	Seite	AG	Ampl(mV) Mw±Sa	VK-Ampl Mw±Sa	Lat(ms) Mw±Sa	VK-Lat Mw±Sa
110%	Re	1	0,80±0,62	0,82±0,37	22,8±0,9	0,038±0,032
		2	0,79±0,53	0,73±0,26	24,5±0,9	0,037±0,009
	Li	1	1,02±0,64	0,73±0,17	23,0±0,8	0,037±0,013
		2	0,56±0,44	0,82±0,21	24,5±1,0	0,043±0,053
130%	Re	1	2,04±1,00	0,50±0,11	22,4±0,7	0,032±0,015
		2	2,21±0,92	0,46±0,16	23,8±0,7	0,031±0,011
	Li	1	2,65±0,96	0,44±0,21	22,6±0,7	0,029±0,016
		2	1,94±0,82	0,48±0,15	24,2±0,7	0,028±0,010
150%	Re	1	3,34±1,18	0,36±0,12	22,3±0,6	0,026±0,009
		2	3,39±0,83	0,27±0,10	23,5±0,6	0,025±0,009
	Li	1	3,31±0,87	0,33±0,17	22,3±0,5	0,026±0,011
		2	2,90±0,77	0,33±0,14	23,9±0,7	0,027±0,015

**Tab. 1** MEP-Amplituden und -Latenzen des M. ID I sowie Variationskoeffizienten in Abhängigkeit vom Alter. Die Stimulationen erfolgten in Muskelruhe. SI = Stimulationsintensität in % der Schwellenintensität; AG = Altersgruppe (1=jung, 2=alt); Ampl = MEP-Amplitude; Lat = MEP-Latenz; Mw = Mittelwert; Sa = Standardabweichung; VK = Variationskoeffizient (= Sa/Mw).

**Abb. 14**

Vergleich zwischen den Variationskoeffizienten der MEP-Amplituden des rechten und linken M. ID I (= Seite) der beiden Altersgruppen.



#### 4.2.2 Variabilität der MEP-Latenz

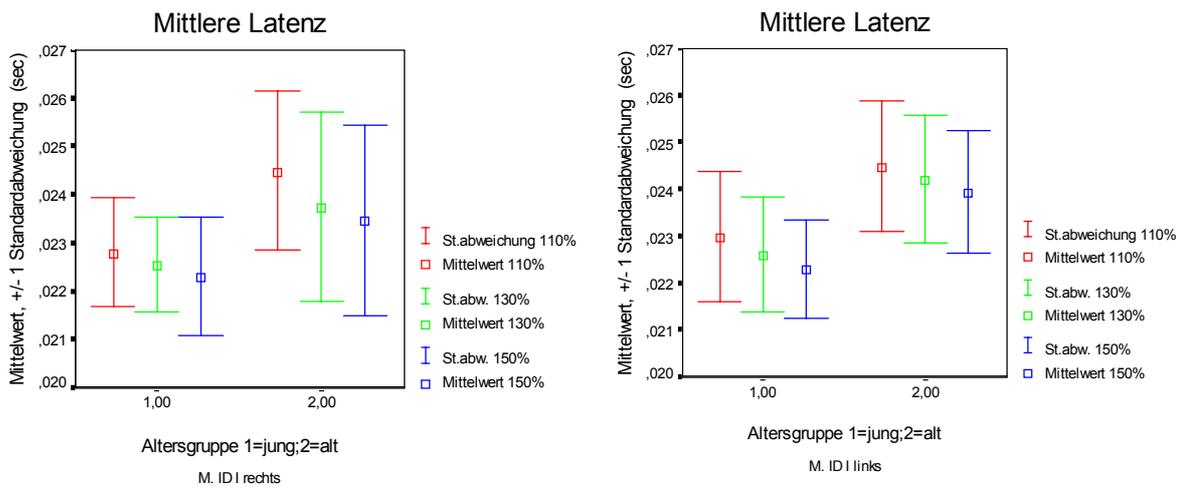
Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für „Alter“ ( $F=8.55$ ,  $p=0.04$ ) bedingt durch eine Latenzzunahme in der älteren Gruppe. Es fand sich keine Interaktion zwischen den Faktoren „Stimulusintensität“, „Seite“ und „Alter“.

Die kortikalen MEP-Latenzen der rechten Hand waren in der älteren Gruppe (bei SI 110% +1,7 ms, bei SI 130% +1,4 ms und bei SI 150% +1,2 ms) (s. Tab. 1 u. Abb. 15) länger als in der jüngeren Gruppe. Bei einer Reizintensität von 110% der Reizschwelle mit  $p=0.003$  sowie 130% mit  $p=0.049$  zeigte sich auf dieser Hirnhemisphäre eine statistisch signifikante Altersabhängigkeit der MEP-Latenzen im post-hoc t-Test für unverbundene Stichproben. Eine Tendenz zu einer Signifikanz lag auch bei der Stimulusintensität von 150% mit  $p=0.078$  vor. Die MEP-Latenzen der linken Hand war bei älteren Probanden (bei SI 110% +1,5 ms, bei SI 130% +1,6 ms sowie bei SI 150% +1,6 ms) ebenfalls verlängert. Im Gegensatz zur rechten Seite ergab sich für den linken M. ID I bei allen Reizintensitäten (mit RI 110%:  $p=0.009$ ; RI 130%:  $p=0.002$  und bei RI 150%:  $p=0.001$ ) eine hoch signifikante Altersabhängigkeit für die mittlere Latenz im post-hoc t-Test.

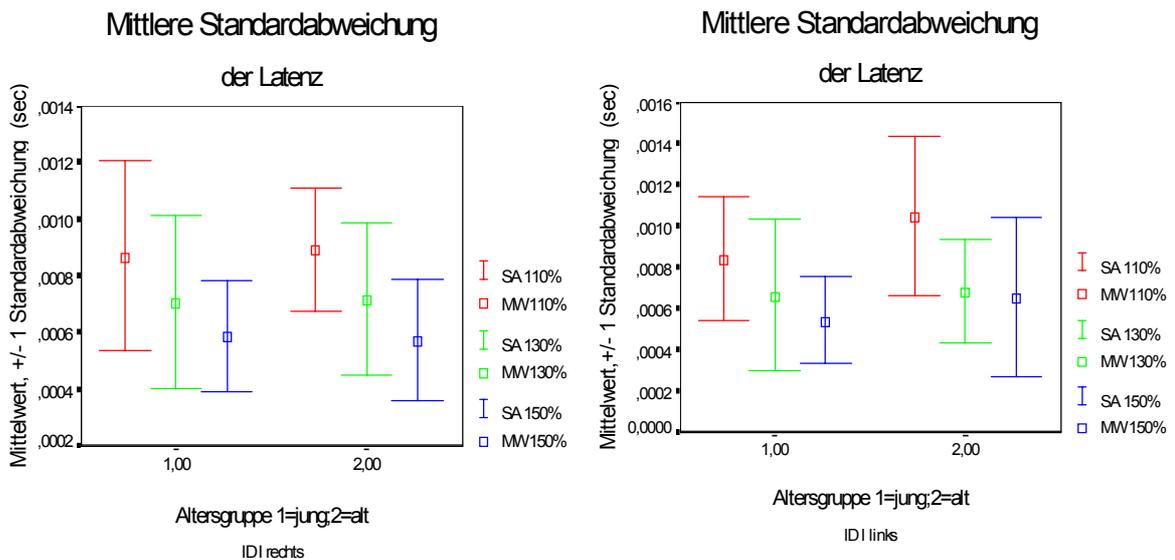
Abbildung 15 zeigt, daß die kortikalen Latenzen in beiden Altersgruppen beidseits mit steigender Stimulusintensität abnahmen (s. Tab. 1 u. Abb. 15). Es ergab sich hier jedoch keine statistische Signifikanz für den Faktor „Stimulusintensität“. Die mittlere Standardabweichung für die kortikale Latenz ist in Abb. 16 dargestellt.

Für den Variationskoeffizienten der Latenz ergab sich in der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Haupteffekt für „Stimulationsintensität“ ( $F=10.95$ ,  $p<0.001$ ), wobei sich der Variationskoeffizient umgekehrt proportional zur Stimulationsintensität verhielt, d. h. je größer die Reizintensität war, desto kleiner waren die Variationskoeffizienten (Abb. 17). Es zeigte sich jedoch weder für „Seite“ noch für „Alter“ ein statistischer Haupteffekt, d. h. für die Stimulation der beiden Gehirnhälfte zeigte bei allen Reizintensitäten keine signifikante Alters- und Seitenabhängigkeit der Latenz-Variabilität. Es fand sich auch keine Interaktion zwischen den Faktoren.

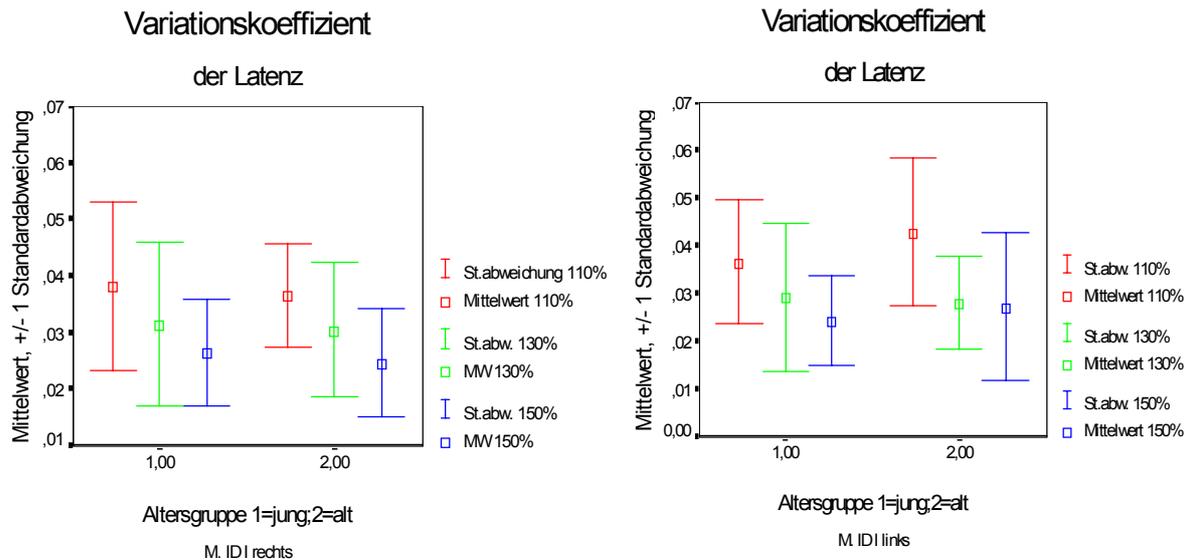




**Abb. 15** Mittelwerte und Standardabweichung der MEP-Latenz. Die Mittelwerte sind für jüngere und ältere Probanden separat dargestellt.



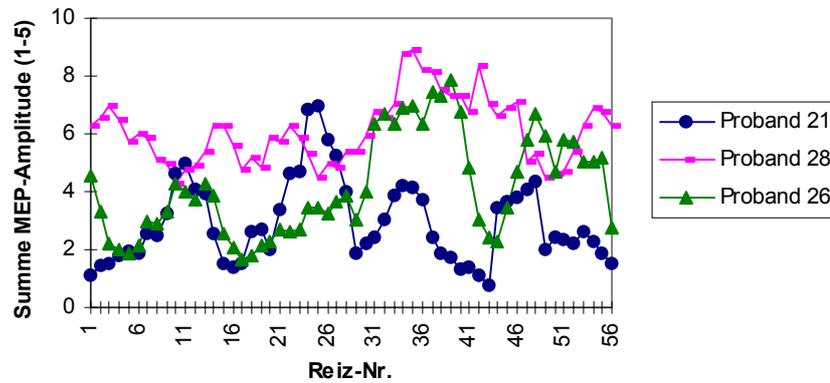
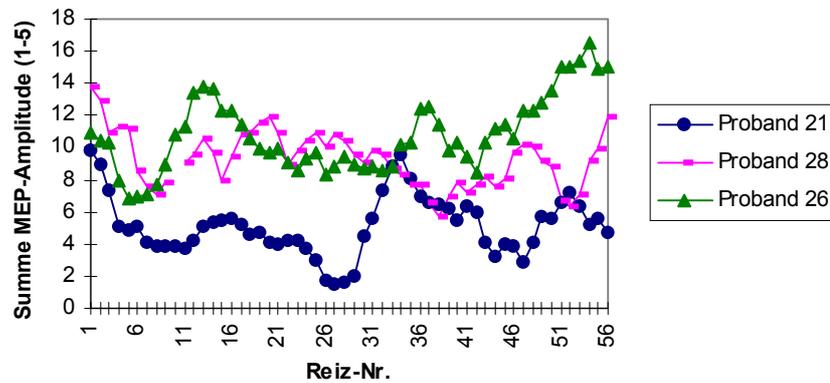
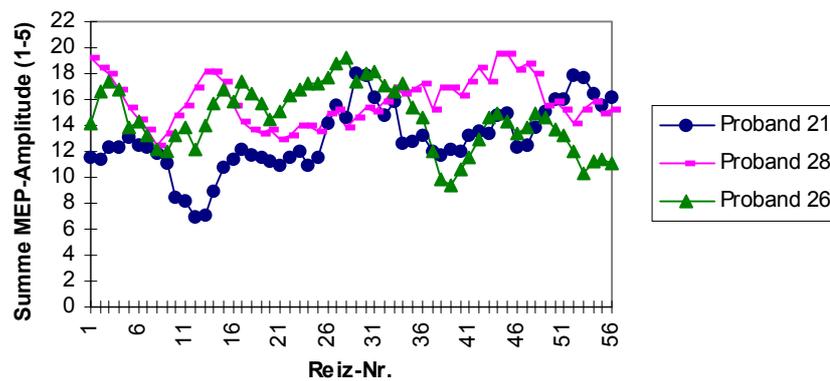
**Abb. 16** Mittlere Standardabweichungen der MEP-Latenz von 30 Probanden. Die Standardabweichungen sind für jüngere und ältere Probanden (Altersgruppe 1=jung, 2=alt) und die verwendeten Stimulationsintensitäten von 110%, 130% und 150% der individuellen Reizschwelle getrennt dargestellt.



**Abb. 17** Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Variationskoeffizienten für die MEP-Latenz getrennt nach Altersgruppen der Probanden.

### 4.3 KURZZEITIGE FLUKTUATIONEN DER KORTIKOSPINALEN ERREGBARKEIT

Die Mittelwerte von fünf konsekutiven MEP-Amplituden variierten während einer TMS-Reizserie aus 60 Einzelreizen intraindividuell beträchtlich. Obwohl jede Reizserie nur ca. sieben Minuten dauerte, zeigten sich innerhalb einer Reizserie deutliche irreguläre Fluktuation der MEP-Amplituden (s. Abb. 18). Dies ließ sich für jede Reizserie durch das Verhältnis (=Ratio) zwischen dem maximalen und dem minimalen Mittelwert aus fünf konsekutiven MEP-Amplituden ( $= \text{Max}_{\text{Mw[Ampl 1-5]}} / \text{Min}_{\text{Mw[Ampl 1-5]}}$ ) belegen (s. Tab. 2 u. Abb. 19). Die Ratio  $\text{Max}_{\text{Mw[Ampl 1-5]}}$  zu  $\text{Min}_{\text{Mw[Ampl 1-5]}}$  wurde als abhängige Variable in einer univariaten ANOVA verwendet. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Effekt für den Faktor „Stimulationsintensität“ ( $F=61.55, p<0.001$ ). Dies war dadurch bedingt, daß die Ratio zwischen den maximalen und minimalen Mittelwerten $_{\text{[Ampl 1-5]}}$  mit zunehmender Reizintensität abnahm, d. h. je höher die Stimulationsintensität war, desto geringer war die relative Fluktuation der kortikospinalen Erregbarkeit. Die ANOVA zeigte keinen signifikanten Effekt für die Faktoren „Alter“ und „Seite“. Weiterhin fand sich keine Interaktion zwischen den Faktoren „Stimulusintensität“, „Alter“ und „Seite“.

**a****M. ID I rechts 110% (jung)****b****M. ID I rechts 130% (jung)****c****M. ID I rechts 150% (jung)**

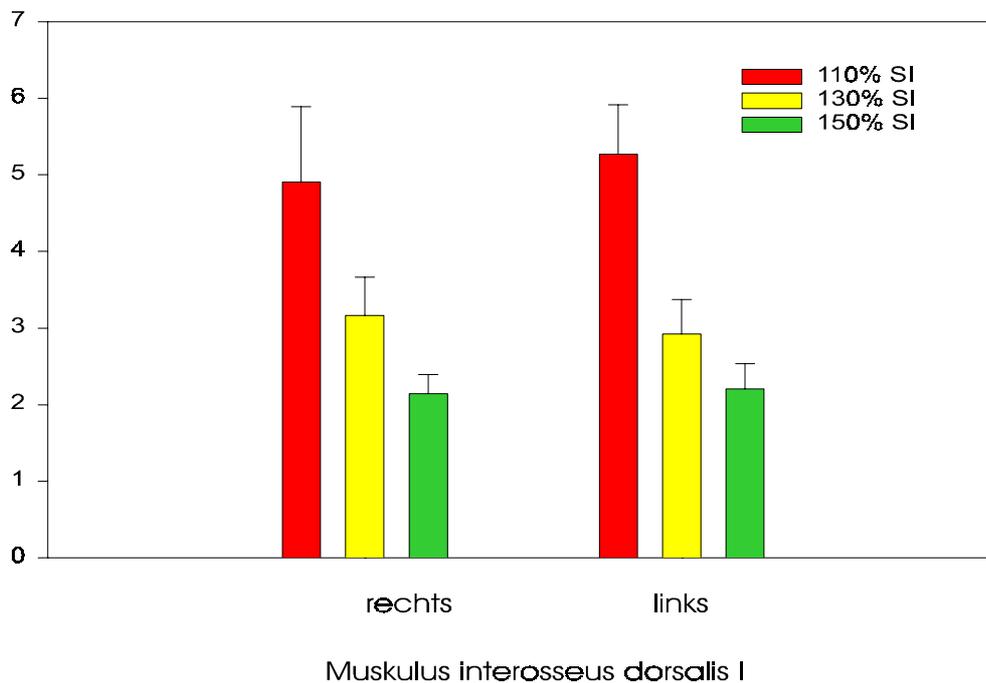
**Abb. 18** Zeitverlauf der Summe von fünf konsekutiven MEP-Amplituden während einer irregulären TMS-Reizserie. Exemplarisch sind die Reizantworten von drei jungen Probanden für den rechten M. ID I dargestellt. **a, b, c:** Reizintensität von 110%, 130% und 150% der Schwellenintensität. Es zeigen sich deutliche Schwankungen der summierten MEP-Amplituden innerhalb einer Reizserie.

SI	Ratio re	Ratio li
110%	4.83±2.59	5.27±1.74
130%	3.17±1.34	2.92±1.21
150%	2.14±0.66	2.21±0.89

**Tab. 2** Ratio zwischen den maximalen und minimalen Mittelwerten aus fünf konsekutiven MEP-Amplituden (Ratio =  $\text{Max}_{\text{Mw}[\text{Ampl}1-5]} / \text{Min}_{\text{Mw}[\text{Ampl}1-5]}$ ). SI = Stimulusintensität; re = des rechten M. ID I; li = des linken M. ID I.

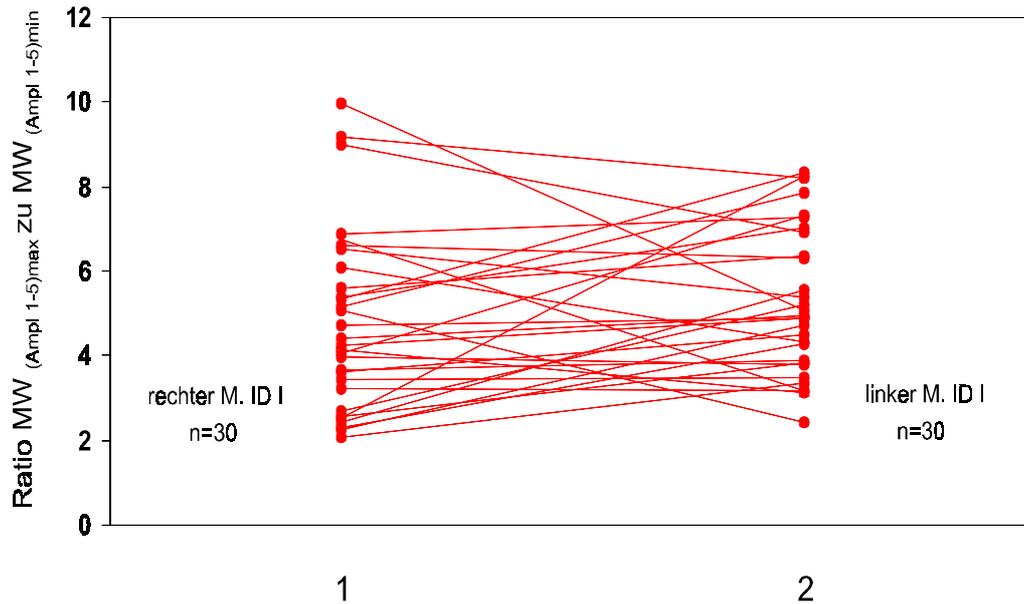
**a**

Ratio max/min



**Abb. 19(a)** Mittelwert und Standardabweichung der Ratio zwischen dem maximalen und minimalen Mittelwert aus fünf konsekutiven MEP-Amplituden bezogen auf die Reizintensität. Die Ratio nimmt mit zunehmender Stimulusintensität ab.

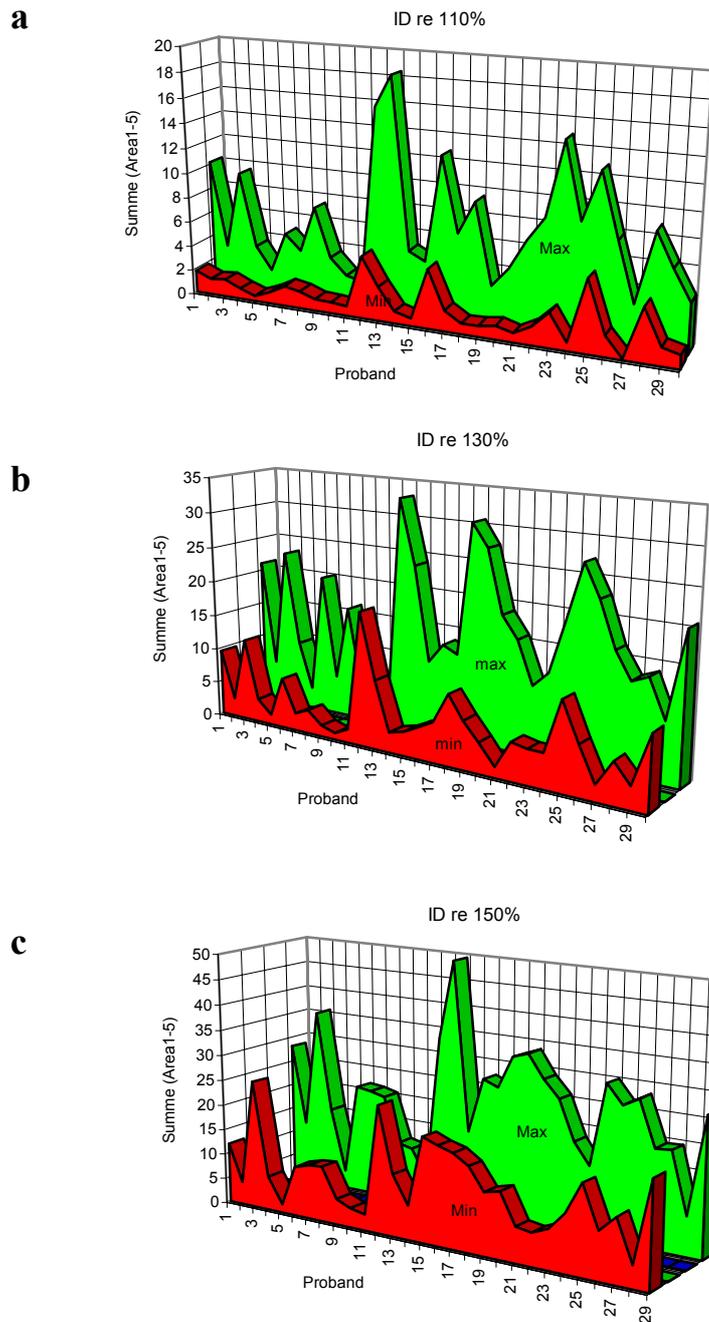
**b**

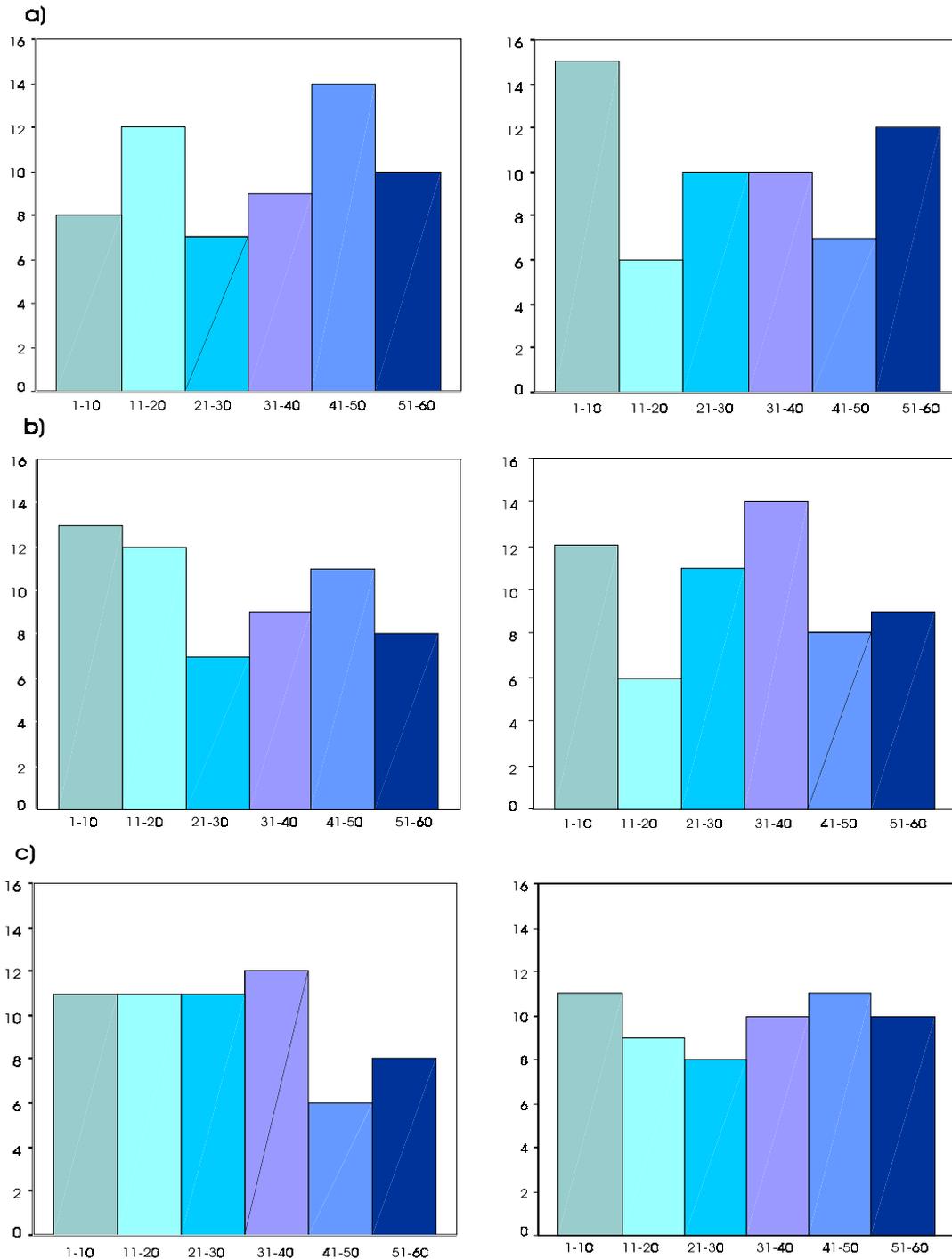


**Abb. 19(b)** Die individuellen Mittelwerte der Amplitudenratio für den rechten und linken M. ID I zeigen im Einzelfall deutliche intraindividuelle Seitenunterschiede.

Die individuellen Mittelwerte für Summe  $(Area\ 1-5)_{max}$  und Summe  $(Area\ 1-5)_{min}$  für den rechten M. ID I sind in Abb. 20 für die drei verwendeten Reizintensitäten dargestellt. Sowohl die absoluten MEP-Amplituden als auch das Verhältnis zwischen dem Mittelwert Summe  $(Area\ 1-5)_{max}$  und Summe  $(Area\ 1-5)_{min}$  zeigen eine deutliche interindividuelle Variabilität. Die zeitliche Häufigkeitsverteilung der Summe  $(Area\ 1-5)_{max}$  und Summe  $(Area\ 1-5)_{min}$  in einer Reizserie von 60 Reizen ist in Abb. 21 als Histogramm dargestellt. Hierzu wurde die Reizserie in sechs „Bins“ bestehend aus 10 konsekutiven MEPs unterteilt. Sowohl die minimalen als auch die maximalen Summenamplituden zeigen eine gleichmäßige Häufigkeitsverteilung im Verlauf der Reizserie.

**Abb. 20(a-c)** Darstellung der Verhältnisse (= Ratio) zwischen dem maximalen und dem minimalen Mittelwert aus fünf konsekutiven MEP-Amplituden innerhalb einer Reizserie jeweils des rechten Muskulus interosseus dorsalis I von 30 Probanden. Jeder Punkt im „Profil“ repräsentiert die Ratio eines Probanden. **a** = Reizintensität von 110%, **b** = Reizintensität von 130%, **c** = Reizintensität von 150%. Grüne Flächen repräsentieren die maximalen, rote die minimalen Mittelwerte. Beachte die unterschiedliche Skalierung der Ordinaten. Für die jeweilige Reizintensität weisen sowohl die absoluten MEP-Amplituden als auch das Verhältnis zwischen dem Mittelwert Summe (Area 1-5)<sub>max</sub> und Summe (Area 1-5)<sub>min</sub> deutliche interindividuelle Unterschiede auf.





**Abb. 21 Histogramm der zeitlichen Verteilung** der maximalen (jeweils rechtes Diagramm) und minimalen (jeweils linkes Diagramm) Mittelwerte aus fünf konsekutiven MEP-Amplituden [ Max (Ampl 1-5)<sub>Mittelwert</sub> und Min (Ampl 1-5)<sub>Mittelwert</sub>] innerhalb einer Reizserie. Die Histogramme beziehen sich auf die MEP-Ableitungen vom rechten und linken M. ID I der 30 Probanden (60 Beobachtungen). Eine Säule repräsentiert jeweils zehn konsekutive MEP-Reize in chronologischer Reihenfolge während einer Reizserie. Reizintensität von **a.**: 110%, **b.**: 130% und **c.**: 150%.

#### **4.4 VARIABILITÄT DER KORTIKOSPINALEN MUSKELANTWORT NACH TONISCHER VORAKTIVIERUNG DES IPSILATERALEN UND KONTRALATERALEN HANDMUSKELS**

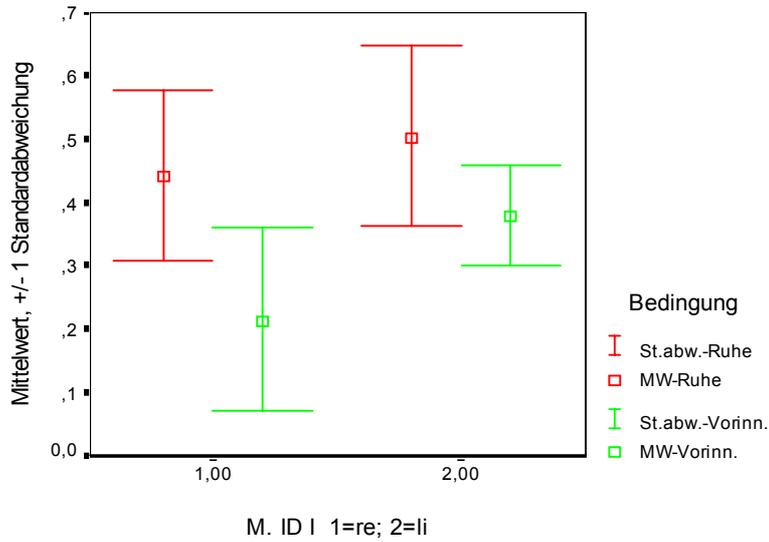
Die MEP-Amplituden während der tonischen Vorinnervation (VI) des Zielmuskels (rechter M. ID I) reichten von 0.65 bis 9.71 mV (MW±SD = 4.22±1.76 mV). Die MEP-Amplituden des rechten M. ID I, die während beidseitiger Muskelentspannung ausgelöst wurden, waren deutlich kleiner als unter tonischer Vorinnervation und reichten von 0.30 bis 8.53 mV (MW±SD = 1.93±1.49 mV). Während tonischer Vorinnervation des linken M. ID I kam es auch zu einer Fazilitierung der MEP-Amplituden des rechten M. ID I (Spannweite: 0.11 - 8.53 mV; MW±SD = 2.73±2.05), die jedoch deutlich geringer ausgeprägt war als während der Kontraktion des rechten M. ID I. Die MEP-Amplitude in Ruhe (des rechten M. ID I) für die Gruppe mit der VI des linken M. ID I betrug zwischen 0.50 und 6.62 mV (MW±SD = 2.13±1.92 mV).

Die zwei-faktorielle univariate Varianzanalyse mit den Faktoren Vorinnervation (intraindividueller Faktor) und Seite der Vorinnervation (interindividueller Faktor) zeigte einen hoch signifikanten statistischen Haupteffekt für die „tonische Vorinnervation“ (F=21.96, p<0.001). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Effekt für die „Seite der Vorinnervation“ (F=9.13, p=0.004). Unter tonischer Vorinnervation des rechten M. ID I lag der Variationskoeffizient (VK) mit einem Mittelwert von 0.22 um die Hälfte niedriger als in Muskelruhe (0.44), d.h. die Variabilität wurde durch Vorinnervation deutlich reduziert. Diese Reduktion war weniger ausgeprägt, wenn der linke Handmuskel vorinnerviert wurde (VK unter linksseitiger Vorinnervation = 0.38 versus VK in Muskelruhe = 0.50; s. Abb. 22). Es ergab sich jedoch keine Interaktion zwischen den Faktoren.

Abb. 23 zeigt das Verhältnis (= Ratio) zwischen dem maximalen und minimalen Mittelwert aus fünf konsekutiven MEP-Amplituden des rechten M. ID I. Abgesehen von einer Ausnahme zeigten alle Probanden eine deutliche Abnahme der Ratio während tonischer Vorinnervation des rechten M. ID I. Eine Vorinnervation des homonymen linksseitigen M. ID I führte dagegen zu einer deutlich geringeren Abnahme der MEP-Amplitudenratio.



### Variationskoeffizient der MEP-Amplitude

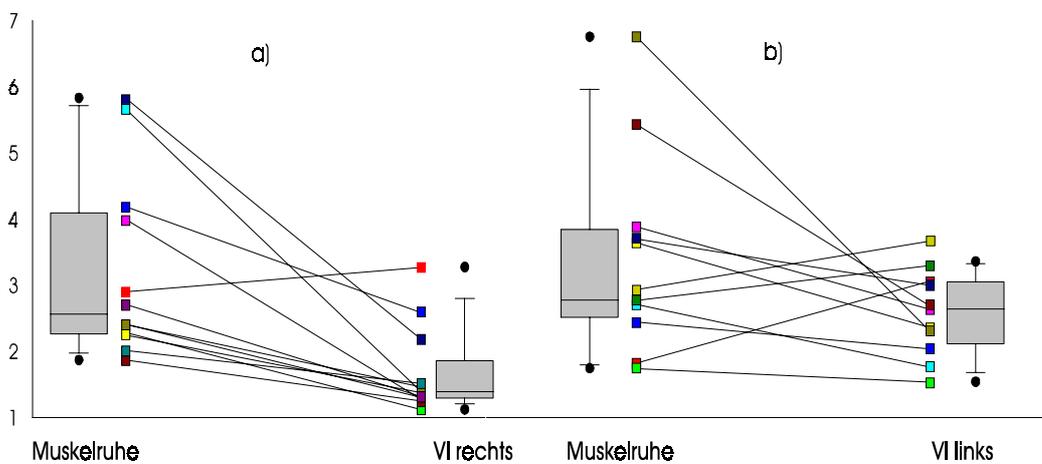


### Abb. 22

Mittlere Variationskoeffizienten der MEP-Amplituden des rechten M. ID I unter Vorinnervation (grün) sowie in Muskelruhe (rot).

Der Variationskoeffizient nimmt unter unilateraler Vorinnervation des rechten M. ID I stärker ab (n=11) als während linksseitiger unilateraler Vorinnervation des M. ID I (n=12).

### Ratio max/min



**Abb. 23** Vergleich zwischen der Ratio Max/Min mittlerer MEP-Summenamplitude (1-5) des rechten M. ID I bei einer Stimulationsintensität von 130%. **(a)** unter Ruhezustand und Vorinnervation des rechten Muskulus ID I (n=11) **(b)** unter Ruhezustand und Vorinnervation des linken Muskulus ID I (n=12). Vorinnervation reduziert die Ratio des maximalen / minimalen Mittelwertes gegenüber Muskelruhe.

## 5 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden spontane Fluktuationen in der kortikospinalen Erregbarkeit mit Hilfe der transkraniellen magnetischen Einzelreizstimulation des primär-motorischen Handareals an 30 gesunden Probanden untersucht. Als Maß für die aktuelle kortikospinale Erregbarkeit wurde die MEP-Amplitude eines kontralateralen intrinsischen Handmuskels (M. ID I) herangezogen.

Zusätzlich zum Variationskoeffizienten der MEP-Amplitude, der bereits in früheren Studien ausführlich untersucht wurde (Kiers et al. 1993; Van der Kamp et al. 1996), verwendete die vorliegende Arbeit einen neuen Ansatz, um die spontane Variabilität der kortikospinalen motorischen Erregbarkeit mit Hilfe der TMS zu quantifizieren. Zu diesem Zweck wurde die mittlere Amplitude von fünf aufeinander folgenden MEPs als Maß für die kortikospinale Exzitabilität verwendet und der Zeitverlauf der mittleren Amplitude von fünf aufeinander folgenden MEP ( $\text{Mittelwert}_{\text{Amplitude[MEP1-5]}}$ ) während einer mehrminütigen irregulären repetitiven Magnetstimulation des kontralateralen primär-motorischen Handareals erfasst. Die Ratio aus dem maximalen und minimalen  $\text{Mittelwert}_{\text{Amplitude[MEP1-5]}}$  wurde herangezogen, um die Spannbreite kurzfristiger Fluktuationen der Erregbarkeit des kortikospinalen motorischen Systems zu erfassen.

Die TMS erfolgte über dem optimalen Stimulationsort für den kontralateralen Muskulus ID I und mit optimaler Spulenorientierung über dem primären motorischen Handareal, so daß das Ausmaß der Variabilität nicht durch suboptimale Plazierung der Stimulationsspule vergrößert wurde (Amassian et al. 1989; Brasil-Neto et al. 1992). Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen wurden stabile Stimulationsbedingungen durch die Verwendung einer integrierten Halterung zur Fixation von Kopf und Spule sichergestellt. Somit kann die Variabilität der MEP-Amplitude nicht auf eine Veränderung der Spulenposition zurückgeführt werden, sondern reflektiert spontane Schwankungen in der kortikospinalen Exzitabilität. Zudem wurde die Untersuchungssituation so weit wie möglich standardisiert, um Schwankungen in der kortikospinalen Exzitabilität z.B. durch Sprachproduktion, Augenbewegungen oder Aufmerksamkeitsschwankungen zu minimieren. Regelmäßige Serien einer repetitiven TMS bei Frequenzen von 1 Hz und mehr können ihrerseits die

kortikospinale Erregbarkeit beeinflussen (Chen R. et al. 1997; Maeda F. et al. 2000a; Pascual-Leone A. et al. 1994). Deshalb wurde als Interstimulusintervall von fünf bis zehn Sekunden für die 60 Stimuli einer Reizserie gewählt, da bei einer Stimulationsfrequenz von 0.1 bis 0.2 Hz keine Modulationen der kortikospinalen Erregbarkeit beschrieben wurden. Zudem wurde das Interstimulusintervall von Stimulus zu Stimulus variiert, so daß keine regelmäßige repetitive TMS mit fixer Frequenz appliziert wurde.

Im ersten Teil der Diskussion wird zunächst auf die Befunde zum Variationskoeffizient der MEP-Amplitude eingegangen. Danach werden die kurzzeitigen Fluktuationen der kortikospinalen Erregbarkeit, die durch Schwankungen des Mittelwertes<sub>Amplitude[MEP1-5]</sub> angezeigt werden und mögliche Mechanismen, welche diese Exzitabilitätsschwankungen verursachen, diskutiert. Abschließend werden die Implikationen der Ergebnisse für den Einsatz der TMS in der wissenschaftlichen und klinischen Forschung erörtert.

### **5.1 VARIATIONSKOEFFIZIENT DER MEP-AMPLITUDE ALS MASS FÜR DIE VARIABILITÄT DER KORTIKOSPINALEN MOTORISCHEN ERREGBARKEIT**

In Übereinstimmung mit den publizierten Voruntersuchungen (Kiers et al. 1993; Van der Kamp et al. 1996), zeigte die vorliegende Untersuchung eine beträchtliche Variabilität der durch die TMS im kontralateralen Handmuskel evozierten MEP-Amplituden. Desweiteren bestätigte die Untersuchung, daß der Variationskoeffizient der MEP-Amplitude (als Maß für die relative Streuung der MEP-Amplituden bezogen auf die absolute MEP-Amplitude) zwar mit zunehmender Stimulusintensität abnimmt, die Stimulationsintensität aber keinen Einfluß auf die mittlere Standardabweichung (als Maß für die absolute Streuung der MEP-Amplituden ohne Berücksichtigung der absoluten MEP-Amplitude) hat (Van der Kamp et al. 1996). Wir fanden ebenfalls keine Seitendifferenz der Amplitudenvariabilität zwischen dominanter und nicht-dominanter Hirnhemisphäre (Van der Kamp et al. 1996).

Sowohl die schnell leitenden kortikospinalen Neurone, die den primären Motorkortex mit den spinalen Alpha-Motoneuronen verbinden, als auch die spinalen Alpha-Motoneurone

unterliegen einem „physiologischen“ altersabhängigen Degenerationsprozeß (Thomlinson and Irving 1977; Henderson et al. 1980). Studien mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) haben z.B. gezeigt, daß die Amplitude der magnetisch evozierten motorischen Potenziale (MEP) mit zunehmendem Alter linear abnimmt (Eisen et al. 1991). Der Abnahme der MEP-Amplitude kann jedoch durch regelmäßiges motorisches Training entgegengewirkt werden, so daß eine altersbedingte zunehmende motorische Inaktivität hier eine wesentliche Rolle spielt (Keen et al. 1994). Die kortikalen magnetischen Reizschwellen sollen bei älteren Menschen höher als bei jüngeren Probanden liegen (Rossini et al. 1992). Auch die kortikomotorische Latenz soll mit dem Alter zunehmen (Van der Kamp et al. 1996).

Diese Befunde konnten durch die vorliegenden Daten nur zum Teil bestätigt werden. Zwar waren die kortikalen Reizschwellen der älteren Probanden leicht erhöht. Dies war jedoch weder für die rechte noch für die linke Hirnhemisphäre signifikant. Auch die intensitätsabhängige relative Amplitudenzunahme zeigte keinen Alterseffekt. Allerdings zeigte sich eine konsistente Verlängerung der kortikomotorischen Latenzen in der Gruppe der älteren Probanden. Da in diese Latenz sowohl die zentralmotorische als auch die periphere motorische Latenz mit eingehen, kann der Alterseffekt durchaus durch eine isolierte Verlängerung der peripheren Leitungszeit verursacht sein. Ebenfalls nahm in unserer Studie die MEP-Latenz unabhängig von den Faktoren „Seite“ und „Alter“ mit zunehmender Reizintensität ab (Van der Kamp et al. 1996; Day et al. 1987; Berardelli et al. 1991; Kasai et al. 1992).

Bezüglich der Amplitudenvariabilität zeigte sich der erwartete Haupteffekt für die „Stimulationsintensität“, nicht jedoch ein Haupteffekt für „Alter“ oder „Seite“. Es fand sich aber eine signifikante Interaktion zwischen „Alter“ und „Seite“, da die Variabilität im rechten M. ID I bei älteren Probanden kleiner, im linken M. ID I jedoch größer als bei jüngeren Probanden war. Die funktionelle Bedeutung dieses Altersunterschiedes muß offen bleiben. Am ehesten ist die Interaktion über Unterschiede im potenziellen Handgebrauch zurückzuführen, welche - abhängig vom Alter - spontane Fluktuation im kortikospinalen System unterschiedlich beeinflusst.

In Übereinstimmung mit früheren Publikationen war die Variabilität der MEP-Latenzen im

Vergleich zu der Variabilität der MEP-Amplituden deutlich geringer ausgeprägt (Kiers et al. 1993). Dies liegt daran, daß die minimale Latenz durch die Aktivierung einer kleinen Zahl an schnell leitenden kortikospinalen Motoneuronen determiniert wird, die relativ konsistent durch die TMS aktiviert werden. Van der Kamp et al. (1996) fanden keine Interaktion zwischen den intraindividuellen Variationskoeffizienten der Latenz und der Stimulusintensität. In unserer Arbeit beobachteten wir allerdings eine gleichsinnige Reduktion der Variabilität für die kortikale Latenz und die MEP-Amplitude bei zunehmenden Stimulusintensitäten.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß die Variabilität der MEP-Amplituden und MEP-Latenzen nicht wesentlich vom Alter beeinflusst werden. Die Interaktion zwischen den Faktoren „Alter“ und „Seite“ für die Variabilität der MEP-Amplitude weist jedoch auf eine gewisse altersabhängige Modulation der Erregbarkeitsschwankungen im kortikospinalen System in Abhängigkeit von der Handpräferenz hin. Die physiologische Ursache für dieses Phänomen ist unklar und eine Deutung dieses Befundes deshalb schwierig. Die größere Spannbreite der Amplitudenvariabilität für den rechten Handmuskel bei jüngeren rechtshändigen Probanden könnte durch den intensiveren Handgebrauch der rechten Hand im Alltag verursacht sein. Ein mit zunehmendem Alter nachlassender Gebrauch der rechten Hand für feine manuelle Tätigkeiten (relative Inaktivität) oder der physiologische Alterungsprozeß im kortikospinalen motorischen System könnte zu einer funktionellen interhemisphärischen Reorganisation führen, die sich in einer altersabhängigen relativen Zunahme der Erregbarkeitsschwankungen im rechten motorischen Handareal (und den linksseitigen zervikalen Vorderhornzellen) widerspiegelt.

Eine willkürliche Aktivierung des kortikospinalen motorischen Systems durch eine Kontraktion des Zielmuskels führt - bei gleicher TMS-Reizstärke - zu einer deutlichen Zunahme (Fazilitierung) der durch die Kortexstimulation evozierten MEP-Amplitude aufgrund der erhöhten Exzitabilität des Systems. Vermutlich werden dadurch eine größere Anzahl an kortikospinalen Neurone zur Erregung gebracht, die unter Ruhebedingungen nur unterschwellig aktiviert waren (Mathis et al. 1996; Beradelli A. et al. 1985; Thompson et al. 1991; Maertens de Noordhout et al. 1992; Rothwell et al. 1987). Darüberhinaus führte eine tonische Aktivierung des rechten kontralateralen Zielmuskels zu einer deutlichen Abnahme

der Variabilität der MEP-Amplitude. Dies läßt sich dadurch erklären, daß die willkürliche Aktivierung des kortikospinalen Systems das Erregbarkeitsniveau erhöht und die Stimulation des kortikospinalen Systems somit weniger anfällig für spontan auftretende intrinsische Erregbarkeitsschwankungen ist.

In der vorliegenden Arbeit beobachteten wir ebenfalls eine leichtgradige Fazilitierung der MEP-Amplitude durch ipsilaterale Vorinnervation des homonymen Handmuskels. Das für die ipsilaterale Fazilitierung der MEP-Amplituden verantwortliche anatomische Substrat bildet möglicherweise der ungekreuzte Anteil der Pyramidenbahn. 10% der kortikospinalen Pyramidenbahnfasern kreuzen in der Medulla oblongata nicht zur Gegenseite und ziehen im Tractus kortikospinalis ventralis weiter abwärts (Porter und Lemon 1993). Verglichen mit der tonischen Vorinnervation des Zielmuskels (rechter M. ID I) bewirkte eine tonische Kontraktion des linken homologen Handmuskels ipsilateral zur TMS nur eine geringe Abnahme der Variabilität der MEP-Amplitude. Dies zeigt, daß die willkürliche Aktivierung der nicht-dominanten linken Hand nur einen schwachen Einfluß auf die Erregbarkeitsschwankungen im kortikospinalen System der dominanten rechten Hand hat. Die vorliegende Arbeit läßt allerdings keine Aussage darüber zu, ob eine tonische Aktivierung der dominanten rechten Hand die spontane Erregbarkeitsschwankungen im kortikospinalen System der linken Hand ebenfalls nur geringfügig reduziert.

## **5.2 KURZZEITIGE FLUKTUATION DER KORTIKOSPINALEN MOTORISCHEN ERREGBARKEIT**

Das Ausmaß der durch die TMS hervorgerufenen Erregung des spinalen Motoneuronenpools wird nicht nur von der kortikalen Exzitabilität der kortikospinalen Efferenzen, sondern auch von der aktuellen Erregbarkeit der spinalen Motoneurone bestimmt (Mathis et al. 1996). Die Erregbarkeit des kortikospinalen motoneuronalen Systems unterliegt also ständigen physiologischen Schwankungen. Der Zeitverlauf dieser physiologischen Schwankungen ist bislang nicht untersucht.

Die vorliegende Arbeit konnte erstmals mit Hilfe der TMS zeigen, daß es bei gesunden

Probanden zu irregulären kurzzeitigen Fluktuationen in der Erregbarkeit kortikospinaler motorischer Bahnen kommt. Während einer mehrminütigen irregulären repetitiven Magnetstimulation des kontralateralen primär-motorischen Handareals zeigte der Mittelwert<sub>Amplitude[MEP1-5]</sub> deutliche irreguläre Schwankungen. Die Ratio aus dem maximalen und minimalen Mittelwert<sub>Amplitude[MEP1-5]</sub> lag bei niedriger Stimulationsintensität von 110% über einem Wert von 5. Mit zunehmender Stimulationsintensität nahm die Ratio ab, sie lag jedoch selbst bei einer Stimulationsintensität von 150% noch über einem Wert von 2. Die beobachteten Fluktuationen waren irregulär in Amplitude und Dauer. Die Amplitudenminima und –maxima zeigten keine zeitliche Häufung während einer Reizserie. Die kurzzeitigen Fluktuationen der kortikospinalen motorischen Erregbarkeit waren im Ausmaß unabhängig vom Alter der Probanden und der Seite der Stimulation.

Die Genese dieser irregulären Erregbarkeitsschwankungen im kortikospinalen System ist unklar. Aufgrund der standardisierten Untersuchung ist es unwahrscheinlich, daß systematische Änderungen der Stimulationsbedingungen oder andere äußere Einflüsse als Ursache diese Fluktuationen hervorgerufen haben. Vielmehr spiegeln die Fluktuationen der MEP-Amplituden physiologische Oszillationen der motoneuronalen Erregbarkeit auf kortikaler und / oder spinaler Ebene wider (Kiers et al. 1993). Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß auch bei fehlender elektromyographischer Aktivität des Zielmuskels das Erregbarkeitsniveau des kortikospinalen Systems nicht auf einem konstanten Pegel eingestellt ist. Vielmehr treten spontane Schwankungen (Fluktuationen) auf. So kann das Erregbarkeitsniveau passager relativ hoch sein - gerade unterhalb der Schwelle, die für die Erregung der spinalen Motoneurone ausreicht. In diesem Zustand wird die TMS ein MEP mit großer Amplitude auslösen. Im anderen Extremfall ist das Erregbarkeitsniveau kurzzeitig erniedrigt, also deutlich unterhalb der Reizschwelle, welche in den spinalen Motoneuronen ein Aktionspotenzial induziert. In diesem inaktiven Zustand (Ruhezustand, engl.: idling state) wird die TMS – bei gleicher Stimulusintensität – nur ein MEP mit kleiner Amplitude evozieren. Da der im EEG nachweisbare frontozentrale  $\mu$ -Rhythmus einen „Ruhezustand“ des primären sensomotorischen Kortex anzeigt, wäre es interessant, die Beziehung zwischen MEP-Amplitude und  $\mu$ -Rhythmus systematisch zu untersuchen. Eine inverse Korrelation zwischen  $\mu$ -Rhythmus im EEG und MEP-Amplitude würde unsere Interpretation weiter untermauern. Die vorliegende Untersuchung ermöglicht keine Antwort

auf die Frage, welche neuronalen Mechanismen die Fluktuationen der Erregbarkeit im kortikospinalen System verursachen. Kurzzeitige Vigilanzschwankungen oder Schwankungen im Ausmaß der willkürlichen Muskelrelaxation während einer Stimulationsserie spielen wahrscheinlich eine Rolle.

Als weiterer potenzieller Faktor, der zu den beobachteten Schwankungen der MEP-Amplitude beigetragen hat, müssen überdauernde konditionierende Effekte durch vorausgehende Magnetstimuli berücksichtigt werden. Nielsen (1996) beschrieb einen langanhaltenden inhibitorischen Effekt eines überschwelligen magnetischen Einzelreiz auf die Erregbarkeit der kortikospinalen motorischen Bahn, der selbst bei sehr langen Interstimulusintervallen auftrat. Eine vorausgegangene überschwellige Reizung reduzierte die Effizienz nachfolgender magnetischer Einzelreize. Allerdings untersuchte Nielsen (1996) nur kurze Reizserien bestehend aus fünf MEPs und beschrieb lediglich einen schnell eintretenden inhibitorischen Effekt von MEP(1) zu MEP(4). Da die vorliegende Arbeit nur die mittlere Amplitude von fünf aufeinander folgenden MEP berücksichtigt und längere Reizserien (60 Stimuli) untersucht hat, spielt dieser Effekt hier keine Rolle. Dies schließt allerdings längeranhaltende konditionierende Effekte keineswegs aus, die einen Einfluß auf den Mittelwert<sub>Amplitude[MEP1-5]</sub> haben könnten. Allerdings wäre es dann eher zu einem systematischen Drift des Mittelwert<sub>Amplitude[MEP1-5]</sub> während der Reizserie gekommen, der aber nicht festgestellt werden konnte.

### **5.3 IMPLIKATIONEN FÜR DIE PRAKTISCHE ANWENDUNG DER TMS**

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß durch die Applikation irregulärer Reizserie einer überschwelligen TMS spontane Fluktuationen der kortikospinalen motorischen Erregbarkeit im zeitlichen Verlauf erfaßt werden können und die relative Spannbreite dieser Fluktuationen (als Ratio aus Maximum und Minimum) quantifizierbar ist. Dieser neuartige Parameter ist von potenziellem Interesse für Erkrankungen des kortikospinalen motorischen Systems. So ist denkbar, daß es bei Schädigung des kortikospinalen motorischen Systems frühzeitig zu einer Reduktion der Erregbarkeitsfluktuationen kommt.



Darüberhinaus sind die Ergebnisse von erheblicher Relevanz für aktuelle Anwendungen der TMS in Studien zur kortikalen Plastizität. Hier wird die TMS zum Einen als „Mapping“-Methode zur Kartierung der kortikalen Repräsentation eines Muskels verwendet (Cohen et al. 1991; Thickbroom et al.1999). Zum Anderen wird mit Hilfe der repetitiven TMS über dem primär-motorischen Kortex die Erregbarkeit und die Funktion eines Kortexareals moduliert (konditioniert) und mit Hilfe der Einzelreiz-TMS der überdauernde Effekt der repetitiven TMS auf die kortikospinale Erregbarkeit gemessen (Chen R et al. 1997; Modugno et al. 2001; Muellbacher et al. 2000; Maeda F et al. 2000a; Maeda F et al. 2000b; Pascual-Leone A et al. 1994). Sowohl beim Mapping als auch bei der Erfassung von Änderungen der kortikalen Erregbarkeit nach repetitiver TMS werden in der Regel fünf bis zehn MEP abgeleitet und die mittlere Amplitude als Maß für die kortikale Erregbarkeit verwendet. Um diskrete Veränderungen erfassen zu können, wird meist eine Stimulationsintensität verwendet, die gerade über der motorischen Ruheschwelle liegt und es wird in Muskelruhe abgeleitet.

Die aktuelle Untersuchung zeigt jedoch, daß dieses Vorgehen aufgrund der deutlichen spontanen Schwankungen in der kortikospinalen Erregbarkeit bedenklich ist. Je nach Stimulationszeitpunkt können die MEPs in einem Zustand deutlich reduzierter oder deutlich gesteigerter Erregbarkeit abgeleitet werden. Bei einer Stimulationsintensität von 110% der Ruheschwelle kann dies im entspannten Muskel zu Schwankungen in der MEP-Amplitude um den Faktor 5 führen. Werden nur fünf bis zehn MEPs, die über einen relativ kurzen Zeitraum von 1-2 Minuten evoziert wurden, berücksichtigt, ist kein Rückschluß darauf möglich, ob sich zum Zeitpunkt der Messung das kortikospinale System in einem Zustand reduzierter, mittlerer oder gesteigerter Erregbarkeit befand. Somit erlaubt die Ableitung von fünf bis zehn MEPs in Muskelruhe bei niedriger Stimulusintensität keinen reliablen Rückschluß auf die mittlere kortikospinale Erregbarkeit.

Als Konsequenz der vorliegenden Arbeit kann die Empfehlung ausgesprochen werden, daß Studien, welche plastische Veränderungen in der kortikospinalen Erregbarkeit an zwei unterschiedlichen Meßzeitpunkten erfassen wollen, zumindest 20 bis 30 konsekutive MEPs pro Stimulationsort zur Bestimmung der momentanen kortikospinalen Erregbarkeit verwenden sollten, um den konfundierenden Einfluß spontaner Erregbarkeitsschwankungen

im kortikospinalen System zu minimieren. Eine weitere Maßnahme zur Minimierung der spontanen Schwankungen innerhalb des kortikospinalen Systems besteht in der Ableitung der MEPs während tonischer Vorinnervation des Zielmuskels.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, daß durch Ableitung der MEPs in einem kontralateralen Zielmuskel während einer niedrigfrequenten irregulären überschwelligeren Reizserie das Ausmaß an spontanen Erregbarkeitsschwankungen innerhalb des kortikospinalen Systems und deren Zeitverlauf nicht-invasiv erfaßt werden kann. Diese spontanen Erregbarkeitsschwankungen sind in ihrem Ausmaß beträchtlich insb. wenn niedrige Stimulationsintensitäten verwendet werden und in Muskelruhe abgeleitet wird. Dies muß bei allen Studien berücksichtigt werden, welche die Reorganisation des kortikospinalen motorischen Systems mit Hilfe der TMS untersuchen wollen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

An insgesamt 30 gesunden Probanden wurde mit Hilfe der transkraniellen magnetischen Einzelreizstimulation des primär-motorischen Handareals spontane Schwankungen der kortikospinalen motorischen Erregbarkeit untersucht. Nach Ermittlung des optimalen Stimulationsortes für die TMS des primär-motorischen Handareals und der Bestimmung der individuellen motorischen Reizschwelle in Ruhe wurde entweder über dem rechten oder linken primär-motorischen Handareal ein überschwelliger magnetischer Einzelreiz appliziert und vom kontralateralen entspannten Muskulus interosseus dorsalis I (M. ID I) das Magnetisch Evozierte Summenmuskelaktions-Potenzial (MEP) mit Hilfe der Oberflächenelektromyographie aufgezeichnet. Insgesamt wurden in randomisierter Reihenfolge sechs irreguläre niedrigfrequente Stimulationsserien bestehend aus 60 konsekutiven Magnetstimuli gleicher Stimulationsintensität appliziert. Das Interstimulusintervall variierte zwischen fünf und zehn Sekunden (entsprechend einer Stimulationsfrequenz von 0.1 bis 0.2 Hz). Die Reizserien unterschieden sich in Hinblick auf die verwendete Stimulationsintensität, welche entweder 110%, 130% oder 150% der jeweiligen individuellen motorischen Reizschwelle in Ruhe betrug.

Als Maß für die aktuelle kortikospinale Erregbarkeit wurde die MEP-Amplitude eines kontralateralen intrinsischen Handmuskels (M. ID I) herangezogen. Neben dem Variationskoeffizienten der MEP-Amplitude während einer Reizserie als Maß für die mittlere Variabilität der gesamten Reizserie, verwendete die vorliegende Arbeit einen neuen Ansatz, um spontane kurzzeitige Schwankungen (<1 Min.) der kortikospinalen motorischen Erregbarkeit mit Hilfe der TMS zu quantifizieren. Zu diesem Zweck wurde die mittlere Amplitude von fünf aufeinander folgenden MEPs ( $\text{Mittelwert}_{\text{Amplitude}[\text{MEP1-5}]}$ ) als Maß für die kortikospinale Exzitabilität verwendet und der Zeitverlauf von  $\text{Mittelwert}_{\text{Amplitude}[\text{MEP1-5}]}$  während einer mehrminütigen irregulären repetitiven Magnetstimulation des kontralateralen primär-motorischen Handareals erfaßt. Die Ratio aus dem maximalen und minimalen  $\text{Mittelwert}_{\text{Amplitude}[\text{MEP1-5}]}$  wurde herangezogen, um die Spannbreite kurzfristiger Fluktuationen der Erregbarkeit des kortikospinalen motorischen Systems zu erfassen. Zusätzlich wurde der Einfluß des Alters, der Stimulusintensität, der Handpräferenz und der

tonischen Vorinnervation des Zielmuskels auf die Kennwerte für die Variabilität der MEP-Amplituden untersucht.

In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte die MEP-Amplitude eine deutliche Variabilität während einer Reizserie. Der Variationskoeffizient als Maß der mittleren Variabilität der MEP-Amplitude nahm mit zunehmender Stimulationsintensität ab. Auch durch tonische Vorinnervation des Zielmuskels ließ sich der Variationskoeffizient deutlich reduzieren. Die untersuchte Seite und das Alter der Probanden hatte dagegen keinen Einfluß auf die Variabilität der MEP-Amplituden.

Die vorliegende Arbeit konnte erstmals mit Hilfe der TMS zeigen, daß es bei gesunden Probanden zu irregulären kurzfristigen Fluktuationen in der Erregbarkeit kortikospinaler motorischer Bahnen kommt. Während einer mehrminütigen irregulären repetitiven Magnetstimulation des kontralateralen primär-motorischen Handareals zeigte der Mittelwert<sub>Amplitude[MEP1-5]</sub> deutliche irreguläre Schwankungen. Die Ratio aus dem maximalen und minimalen Mittelwert<sub>Amplitude[MEP1-5]</sub> lag bei niedriger Stimulationsintensität von 110% bei einem Wert von über 5. Mit zunehmender Stimulationsintensität nahm die Ratio ab, sie lag jedoch selbst bei einer Stimulationsintensität von 150% noch über einem Wert von 2. Die beobachteten Fluktuationen waren irregulär in Amplitude und Dauer. Die Amplitudenminima und -maxima zeigten keine zeitliche Häufung während einer Reizserie. Die kurzzeitigen Fluktuationen der kortikospinalen motorischen Erregbarkeit waren im Ausmaß unabhängig vom Alter der Probanden und der Seite der Stimulation.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß durch die Applikation einer irregulären überschwelligeren TMS-Serie spontane Fluktuationen der kortikospinalen motorischen Erregbarkeit im zeitlichen Verlauf erfaßt werden können und die relative Spannbreite dieser Fluktuationen (als Ratio aus Maximum und Minimum) quantifizierbar ist. Dieser neuartige Parameter ist von potenziellem Interesse für Erkrankungen des kortikospinalen motorischen Systems. Darüberhinaus sind die Ergebnisse von erheblicher praktischer Relevanz für aktuelle Anwendungen der TMS in Hinblick auf die nicht-invasive Erforschung der funktionellen Reorganisation innerhalb des kortikospinalen motorischen Systems.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

Amassian V.E. , Cracco R.Q., Maccabee P.J. (1989): Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. EEG Clin Neurophysiol. 74(6):401-416

Amassian V.E., Cracco R.Q., Maccabee P.J., Brigland-Ritchie B., Cracco J.B. (1991): Matching focal and non-focal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movements by premotor-SMA stimulation. EEG Clin Neurophysiol Suppl. 43:3-28

Amassian V.E., Quirk G.J., Stewart M. (1990): A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. EEG Clin Neurophysiol 77(5): 390-401

Barker A.J. (1991):An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. Clin Neurophysiol. 8:26-37

Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. Lancet I: 1106-1107

Berardelli A., Cowan J.M.A., Day B.L., Dick J. and Rothwell J.C. (1985): The site of facilitation of the response to cortical stimulation during voluntary contraction in man. J Physiol (London). 52P

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

Braak H. (1980): Architectonics of the human telencephalic cortex. Springer, Berlin Heidelberg New York.

Brasil-Neto J.P. , McShane L.M., Fuhr P., Hallett M. and Cohen L.G. (1992): Topographic

mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. EEG clin Neurophysiol. 85: 9-16

Brodmann K. (1909): Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde dargestellt in ihren Prinzipien auf Grund des Zellbaues. Barth, Leipzig.

Brown W.F., Strong M.J. and Snow R. (1988): Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. Muscle Nerve. 11: 423-432

Burke D., Hicks R., Stephen J., Woodforth I. and Crawford M. (1995): Trial-to-trial variability of corticospinal volleys in human subjects. EEG clin Neurophysiol. 97: 231-237

Campbell M.J., McComas A.J. and Petito F. (1973): Physiological basis of aging in muscles. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 36: 174-182

Cantello R., Gianelli M., Civardi C., Mutani R. (1992): Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. Neurology. 42(10):1951-9

Cavasin R., De Bruin H. and McComas A.J. (1988): An automated motor unit counting system. Muscle Nerve. 11: 957P

Chen R., Classen J., Gerloff C., Celnik P., Wassermann E.M., Hallett M., Cohen L.G. (1997): Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. Neurology. 48(5): 1398-1403

Claus D., Eichhorn K.F., Sembach O., Heinrich W., Arndt B. (1991): Repetitive magnetische Stimulation: erste Erfahrungen mit einer neuen Technik. Z EEG EMG. 21: 121-122

Clouston P.D., Kiers L., Menkes D., Sander H., Chiappa K. and Cros D. (1995): Modulation of motor activity by cutaneous input: inhibition of the magnetic motor evoked potential by digital electrical stimulation. EEG clin Neurophysiol. 97(2): 114-125

Cohen LG, Bandinelli S, Topka HR, Fuhr P, Roth BJ, Hallett M (1991): Topographic maps of the human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 43: 36-50

Daube J.R. (1988): Statistical estimates of number of motor units in the thenar and foot muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis or the residual of poliomyelitis. *Muscle Nerve.* 11: 957P

Davidoff R.A. (1990): The pyramidal tract. *Neurology.* 40: 332-339

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

Day B.L., Rothwell J.C., Thompson P.D., Dick J.P., Cowan J.M., Berardelli A., Marsden C.D. (1987): Motor cortex stimulation in intact man: 2. Multiple descending volleys. *Brain.* 110: 1191-1209

Dum R.P., Strick P.L. (1991): The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neuroscience.* 11(3): 667-689

Eisen A., Siejka S., Schulzer M., Calne D. (1991): Age-dependent decline in motor evoked potential (MEP) amplitude: with a comment on changes in Parkinson's disease. *EEG Clin Neurophysiol.* 81(3): 209-215

Ellaway P.H., Davey N.J., Maskill D.W., Rawlinson S.R., Lewis H.S. und Anissimova N.P. (1998): Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 109(2): 104-113

Fadiga L., Fogassi L., Pavesi G. and Rizzolatti G. (1995): Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol.* 73(6): 2608-2611

Fritsch G., Hitzig E. (1870): Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. Arch Anat Physiol Wiss Med. 300-332

Gerloff C., Corwell B., Chen R., Hallett M., Cohen L.G. (1998): The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. Brain. 121: 1695-1709

Geyer S., Ledberg A., Schleicher A., Kinomura S., Schormann T., Burgel U., Klingberg T., Larsson J., Zilles K., Roland P.E. (1996): Two different areas within the primary motor cortex of man. Nature. 382: 805-807

Gracies J.M., Meunier S., Pierrot-Deseilligny E. (1994) : Evidence for corticospinal excitation of presumed propriospinal neurones in man. J Physiol. (London). 475(3): 509-518

Grimby G. and Saltin B. (1983): The aging muscle (mini review). Clin. Physiol. 3: 209-218

Hacke W., Buchner H., Schnippering H., Karsten Ch. (1987) : Motorische Potentiale nach spinaler und transkranieller Stimulation: Normalwerte für die Ableitung ohne willkürliche Vorinnervation. Z. EEG-EMG. 18: 173-178

Hageman G., Eertman-Meyer C.J., Tel-Hampsink J. (1993): The clinical diagnostic value of studies using magnetic stimulation. Ned Tijdschr Geneesk. 137(45): 2323-8

Henderson G., Tomlinson B.E. and Gibson P.H. (1980): Cell counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analysing computer. J. Neurol. Sci. 46: 113-136

Hess C.W., Mills K.R und Murray N.M.F. (1986): Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. Neuroscience Letters. 71: 235-240

Hess Ch.W., Ludin H.P. (1988): Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen. Z. EEG-EMG. 19: 209-215



Hufnagel A., Elger C.E., Durwen H.F., Boker D.K., Entzian W. (1990): Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann Neurol.* 27: 49-60

Inghilleri M., Berardelli A., Cioni B., Cruccu G., Meglio M. And Manfredi M. (1988): The conduction velocity of the corticospinal tract in man. In: Rossini P.M. and Marsden C.D. (Eds.), *Non-Invasive Stimulation of Brain and Spinal Cord: Fundamentals and Clinical Applications.* Alan R Liss, New York. 123-130

Inghilleri M., Berardelli A., Cruccu B., Priori A. and Manfredi M. (1989): corticospinal potentials after transcranial stimulation in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 52: 970-974

Inghilleri M., Berardelli A., Cruccu G., Manfredi M., Priori A. and Rethwell J.C. (1995): Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed human subject. Antidromic versus orthodromic input. *EEG clin Neurophysiol.* 97: 63-68

Jones E.G. and Wise S.P. (1977): Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *J Comp Neurol.* 175: 391-437

Kasai T., Hayes K.C., Wolfe D.L., Allat R.D. (1992): Afferent conditioning of motor evoked potentials following transcranial magnetic stimulation of motor cortex in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 85: 95-101

Kasai T., Kawai S., Kawanishi M., Yahagi S. (1997): Evidence for facilitation of motor evoked potentials (MEPs) induced by motor imagery. *Brain research.* 744(1): 147-150

Keen D.A., Yue G.H., Enoka R.M. (1994): Training-related enhancement in the control of motor output in elderly humans. *J Appl Physiol.* 77(6): 2648-2658

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

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

Ludolph A.C. , Elger C.E. , Gössling J.H., Hugon J. (1987): Methodik und Normalwerte für die Ableitung evozierter motorischer Potentiale nach transkranieller Stimulation beim Menschen. *Z. EEG-EMG*. 18: 32-35

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000a): Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 111: 800-805

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000b): Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 133: 425-430

Maertens de Noordhout A., MD, PhD, Pepin J.L., MD, Gerard P., and Delwaide P.J., MD, PhD (1992): Facilitation of Responses to Motor cortex Stimulation: Effects of Isometric Voluntary Contraction. *Ann Neurol*. 32: 365-370

Magistris M.R., Rosler K.M., Truffert A., Myers J.P. (1998): Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain*. 121(3): 397-8

Mathis J., Gurfinkel V.S., Struppler A. (1996): Facilitation of motor evoked potentials by postcontraction response (Kohnstamm phenomenon). *EEG Clin Neurophysiol*. 101: 289-297

Mazevet D., Pierrot-Deseilligny E. und Rothwell J. (1996): A propriospinal-like contribution to electromyographic responses evoked in wrist extensor muscles by transcranial stimulation of the motor cortex in man. *Exp Brain Res*. 109: 495-499

Mazzocchio R., Rothwell J.C., Day B.L. and Thompson P.D. (1994): Effect of tonic voluntary activity on the excitability of human motor cortex. *J Physiol (London)*. 474(2):

261-267

McComas A.J., Fawcett R.W. and Campbell M.J. (1971): Electrophysiological estimation of the number of motor units within an human muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 34: 121-131

Merton P.A. and Morton H.B (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature.* 285: 227

Merton P.A. and Morton H.B. (1980): Electrical stimulation of human motor and visual cortex through the scalp. *J Physiol (Lond.).* 305: 9-10

Meyer B.-U. (1992): Einführung mit methodengeschichtlichen Anmerkungen. In: Meyer B.-U. (Hrsg.): *Magnetstimulation des Nervensystems.* Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag. 1-5

Meyer B.-U. und Bischoff C. (1992): Kapitel 5 :Grundlagen der diagnostischen Anwendung der Magnetstimulation. In: Meyer B.-U. (Hrsg.): *Magnetstimulation des Nervensystems.* Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag. 141-190

Meyer G. (1987). Forms and spatial arrangement of neurons in the primary motor cortex of man. *J Comp Neurol.* 262: 402-428

Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestmann S, Berardelli A, Rothwell JC (2001): Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res.* 140: 453-459

Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M (2000): Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol.* 111: 1002-1007

Murray E.A. and Coulter J.D. (1981): Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J Comp Neurol.* 195: 339-365

Nielsen J.F. (1994): Standardization of facilitation of compound muscle action potentials using a modified myometer during magnetic stimulation in healthy volunteers. *EEG and clin. Neurophysiology*. 93: 75-79

Nielsen J.F. (1996): Improvement of amplitude variability of motor evoked potentials in multiple sclerosis patients and in healthy subjects. *EEG and clin. Neurophysiology*. 101:404-411

Oldfield R.C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 9(1): 97-113

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M (1994): Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 117: 847-858

Pascual-Leone A. u. Torres F. (1993): Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*. 116(Pt1): 39-52

Pascual-Leone A., Valls-Solé J., Brasil-Neto J.P., Cohen L.G., Hallett M. (1992): Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet*. 339: 997

Pauvert V., Pierrot-Deseilligny E. und Rothwell J.C. (1998): Role of spinal premotoneurons in mediating corticospinal input to forearm motoneurons in man. *J Physiol*. 508: 301-312

Penfield W. & Boldrey E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 60: 389-443

Porter R. u. Lemon R. (1993): Kapitel 2: Anatomical substrates for movement performance. In: *Corticospinal Function and Voluntary Movement*. Clarendon press, Oxford.

Roick H., von Giesen H.J., Benecke R. (1993): On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res*. 94: 489-498

Rossini P.M., Barker A.T., Berardelli A., Caramia M.D., Caruso G., Cracco R.Q., Dimitrijevic M.R., Hallet M., Katayama Y., Lucking C.H., et al (1994): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. EEG Clin Neurophysiol. 91(2): 79-92

Rossini P.M., Caramia M.D., Iani C., Desiato M.T., Sciarretta G., Bernardi G. (1995): Magnetic transcranial stimulation in healthy humans: influence on the behavior of upper limb motor units. Brain Res. 676: 314-324

Rossini P.M., Desiato M.T. and Caramia M.D. (1992): Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity. Brain Res. 593(1): 14-19

Rothwell J.C. (1997): Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. J Neurosci Method. 74(2): 113-122

Rothwell J.C., Thompson P.D., Day B.L., Dick J.P.R., Kachi T., Cowan J.M.A. and Marsden C.D. (1987): Motor cortex Stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. Brain. 110: 1173-1190

Sanes Jerome N., Donoghue John P., Thangaraj Venkatesan, Edelman Robert R., Warach Steven (1995): Shared Neural Substrates Controlling Hand Movements in Human Motor cortex. Science. 268: 1775-1777

Schmidt R.F. und Wiesendanger M.: Kapitel 5: Motorische Systeme. In: Schmidt & Thews (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 24. Auflage. Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag (1990). 87-130

Shibasaki H., Sadato N., Lyshkow H., Yonckura Y., Honda M., Nagamine T., Suwazono S., Magata Y., Ikeda A., Miyazaki M., et al. (1993): Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. Brain. 116: 1387-1398

Siebner H.R., Auer C., Roeck R., Conrad B. (1999): Trigeminal sensory input elicited by electric or magnetic stimulation interferes with the central motor drive to the intrinsic hand muscles. *Clinical Neurophysiology*. 110: 1090-1099

Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, Bartenstein P. (1998): Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*. 9(5):943-948

Silbernagl S. und Despopoulos A. (1988): Zentralnervensystem und Sinnesorgane. In: Taschenatlas der Physiologie. Thieme-Verlag. 3. überarb. und erweiterte Auflage. 272-325

Stålberg E., Hilton-Brown P. and Rydin E. (1986): Capacity of the motor neuron to alter its peripheral field. In: Dimitrijevic M.R., Kakulas B.A. and Vrbova G. (Eds.). *Recent Achievements in Restorative Neurology: 2. Progressive Neuromuscular Diseases*. Karger, Basel. 237-253

Stedman A., Davey N.J., Ellaway P.H. (1998): Facilitation of human first dorsal interosseous muscle responses to transcranial magnetic stimulation during voluntary contraction of the contralateral homonymous muscle. *Muscle Nerve*. 21: 1033-1039

Steinmetz H: Kapitel 1: Anatomisch-funktionelle Grundlagen. In Meyer B.-U. (Hrsg.) (1992): *Magnetstimulation des Nervensystems*. Springer-Verlag. 7-25

Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL (1999): Methodology and application of TMS mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 51: 48-54

Thompson P.D., Day B.L., Rothwell J.C., Dressler D., Maertens de Noordhout A. and Marsden C.D. (1991): Further observations on the facilitation of muscle responses to cortical stimulation by voluntary contraction. *EEG Clin Neurophysiol*. 81: 397-402

Tomlinson B.E. and Irving D. (1977): The numbers of limb motor neurones in human lumbosacral cord throughout life. *J. Neurol. Sci*. 34: 213-219

Van der Kamp W., Zwinderman A.H., Ferrari M.D., van Dijk G. (1996): cortical Excitability and Response Variability of Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 13 (2): 164-171

Zanette G., Tinazzi M., Bonato C., di Summa A., Manganotti P., Polo A., Fiaschi A. (1997): Reversible changes of motor kortikal outputs following immobilization of the upper limb. *EEG Clin Neurophysiol*. 105(4): 269-79

Herrn Professor Dr. med. B. Conrad, Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. R. Siebner für seine hilfreiche und geduldige Unterstützung sowie die wertvollen Hinweise bei der Durchführung dieser Arbeit.



# Lebenslauf

Name: Roxana Ching - Fan HSIEH PUNG  
Geburtsdatum: 01.02.1971 in Santa Cruz / Bolivien

## Ausbildung:

1978 - 1989: Grundschule und Gymnasium in Santa Cruz / Bolivien  
11.1989: Abitur in Santa Cruz  
05.1990 - 01.1991: Deutsch - Sprachkurs für Ausländer an der LMU - München

## Studium:

02.1991 - 01.1992: Studienkolleg München (Vorbereitungskurse für die Universität für ausländische Studenten)  
04.1992 - 03.1994: Vorklinische Semester an der Ludwig-Maximilian Universität München  
04.1994 - 09.1997: Klinische Semester an der TU-München  
10.1997- 09.1998: Praktisches Jahr:  
1. Tertial: Innere Medizin am Klinikum der National Taiwan - University in Taipei / Taiwan  
2. Tertial: Neurochirurgie und Allg. Bauchchirurgie im Klinikum r. d. I. der TU-München  
3. Tertial: Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum r. d. I. der TU-München  
11.1998: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in München

## Beruflicher Werdegang

### **Ärztin im Praktikum:**

01. - 09.1999: Neurologische Klinik des Klinikums rechts der Isar der TU-München (Univ.- Prof. Dr. B. Conrad)  
10.1999 - 06.2000: Neurochirurgie des DRK-Schmerzzentrums Mainz (Priv.- Doz. Dr. K. Dei-Anang)

### **Assistenzärztin:**

seit Dezember 2000 in der Neurologischen Klinik Meisenheim (Rheinland-Pfalz)

### **Zusatzausbildung:**

Traditionelle Chinesische Medizin mit Schwerpunkt Akupunktur