

**Untersuchung zur Beteiligung
des supplementär motorischen Kortex
an der Generierung
ballistischer Handbewegungen
mittels der transkraniellen Magnetstimulation**

Christian Lör

**NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIKUM RECHTS DER ISAR
(DIREKTOR: UNIV.- PROF. DR. B. CONRAD)**

**Untersuchung zur Beteiligung
des supplementär motorischen Kortex an der Generierung
ballistischer Handbewegungen
mittels der transkraniellen Magnetstimulation**

Christian Lör

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. Ceballos-Baumann

Die Dissertation wurde am 22.11.2004 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005
angenommen.

**Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet**

Inhaltsverzeichnis		Seite
	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	6
1.1	Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	6
1.1.1	Historischer Hintergrund	6
1.1.2	Grundlagen	7
1.1.3	Anwendungsmöglichkeiten	10
1.2	Das supplementär motorische (Kortex-)Areal (SMA)	13
1.2.1	Neuroanatomie des SMA	13
1.2.2	TMS Untersuchungen zur Funktion des SMA	16
1.3	Fragestellung	17
2.	Methode	19
2.1	Probandenkollektiv	19
2.2	Versuchsdurchführung	19
2.2.1	Experimentelles Design	19
2.2.2	Motorisches Paradigma: Ballistische Joystickbewegung	20
2.2.3	Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	22
2.3	Datenaufzeichnung und -analyse	26
2.4	Kontrollexperimente	29
2.4.1	Kontrollexperiment 1: Einfluss einer rTMS über dem linken primärmotorischen Handareal ($M1_{\text{Hand}}$) auf frei gewählte Joystickbewegungen	29
2.4.2	Kontrollexperiment 2: Effekte einer verzögerten rTMS über dem linken primärmotorischen Handareal ($M1_{\text{Hand}}$) auf vorgegebene Joystickbewegungen	31
2.4.3	Kontrollexperiment 3: Effekte einer rTMS über dem SMA auf die kortikospinale Erregbarkeit des linken primärmotorischen Handareals ($M1_{\text{Hand}}$)	32

3.	Ergebnisse	34
3.1	Hauptexperiment: Effekte der frontozentralen rTMS auf ballistische Joystickbewegungen	34
3.2	Kontrollexperimente	38
3.2.1	Kontrollexperiment 1: Effekte einer rTMS über dem linken primärmotorischen Handareal ($M1_{\text{Hand}}$) auf frei gewählte Joystickbewegungen	38
3.2.2	Kontrollexperiment 2: Effekte einer verzögerten 20 Hz rTMS über dem linken primärmotorischen Handareal ($M1_{\text{Hand}}$) auf vorgegebene Joystickbewegungen	39
3.2.3	Kontrollexperiment 3: Effekte einer rTMS über dem SMA auf die kortikospinale Erregbarkeit des linken primärmotorischen Handareals ($M1_{\text{Hand}}$)	39
4.	Diskussion	40
4.1	Methodische Betrachtungen zur transkraniellen Stimulationstechnik des SMA	40
4.2	Effekt der rTMS auf ballistische Handbewegungen	43
4.3	Mögliche Ursachen für eine Beschleunigung ballistischer Handbewegungen während einer TMS über dem SMA	44
4.4	Schlussfolgerung	49
5.	Zusammenfassung	50
6.	Literaturverzeichnis	52
7.	Anhang	67
7.1	Abbildungsverzeichnis	67
7.2	Tabellenverzeichnis	70
7.3	Danksagung	72
7.4	Lebenslauf	73

Abkürzungsverzeichnis

BZ	Bewegungszeit
EMG	Elektromyographie
Hz	Hertz
kHz	Kilo Hertz
LQ	Lateralisationsquotient
M.	Musculus
Mm.	Musculi
M1 _{Hand}	primärmotorisches Handareal
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MEPs	Motorisch evozierte Potentiale
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
PC	Personal Computer
RF	Fehler der Bewegungsrichtung
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
RZ	Reaktionszeit
SD	Standardabweichung
SMA	Supplementär motorisches (Kortex-)Areal
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

1. Einleitung

1.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.1.1 Historischer Hintergrund

Ende des neunzehnten Jahrhunderts wurde aufgrund von klinischen Beobachtungen auf die Lokalisation der Hirnfunktionen in der grauen Substanz des Gehirns geschlossen. So beschrieb im Jahre 1861 der französische Chirurg und Anthropologe Pierre Paul Broca (1824-1880) das nach ihm benannte Sprachzentrum im linken frontalen Operculum (13, S.330). Den neurophysiologischen Nachweis funktioneller Repräsentationen im motorischen Kortex erbrachten der Internist und Psychiater Julius Eduard Hitzig (1883-1907) und der Zoologe Gustav Theodor Fritsch (1838-1891) erstmals 1870 in Berlin. Am freipräparierten Hundegehirn lösten sie durch elektrische Stimulation des motorischen Kortex Muskelbewegungen in der gegenüberliegenden Körperhälfte aus. Sie präsentierten ihre Ergebnisse noch im selben Jahr in ihrem Artikel „Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns“ (33, S.301). Nachdem wenig später der britische Neurophysiologe David Ferrier (1843-1928) die Ergebnisse von Fritsch und Hitzig durch Untersuchungen an Hunden und Primaten bestätigt hatte (28, S.3), führte 1874 Bartholow die erste direkte elektrische Reizung der menschlichen Gehirnrinde durch (6, S.305). Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde auf diesem Gebiet von Neurochirurgen weiter geforscht und eine Methode zur direkten intraoperativen Elektrostimulation des menschlichen Kortex entwickelt. Auf diese Art gewann man wichtige Hinweise über die Lokalisation verschiedener Funktionen in der menschlichen Großhirnrinde. Ein Beispiel ist das als „Homunculus“ bekannte topographische Muster motorischer und sensomotorischer Repräsentationen der Zentralregion. Die transkranielle Reizung des menschlichen motorischen Kortex wurde erstmals im Jahr 1980 von Merton und Morton am Institute of Neurology in London etabliert (66, S.227). Sie verwendeten dazu einen Hochvolt-Stimulator, der direkt durch das intakte Schädeldach hindurch am wachen, gesunden, nicht anästhesierten Menschen den primärmotorischen Kortex elektrisch erregte. Der große elektrische Widerstand des Skalps und der Schädelkalotte machten jedoch hohe Reizstärken notwendig. Dies wiederum führte zu heftigen Kontraktionen der Kopfmuskulatur und zu einer starken Reizung trigeminaler

Schmerzrezeptoren, was das Verfahren sehr schmerzhaft machte. Zusätzlich erforderte die elektrische Stimulation eine sorgfältige und genaue Platzierung der Oberflächenelektroden (5, S.1107).

Bereits im Jahre 1895 induzierte d'Arsonval mit einem gepulsten Magnetfeld sogenannte Magnetophosphene (sog. „illusorische“ Blitzlichter) in der Retina und zeigte so, dass sich Neurone durch elektrische Felder stimulieren lassen, die durch ein rasch wechselndes Magnetfeld induziert werden (8, S.207). Im Jahr 1985 wurde von Barker et al. erstmals ein Magnetstimulator für die transkranielle Kortexstimulation in London am Institute of Neurology vorgestellt (5, S.1107). Mit dieser nicht-invasiven Methode ließ sich ein umschriebener Bereich der menschlichen Gehirnrinde schmerzlos stimulieren (5, S.1107). Wenige Jahre nach ihrer Einführung konnte sich die transkranielle magnetische Kortexstimulation im klinischen Alltag als Routineverfahren zur Funktionsdiagnostik der kortikospinalen Bahnen etablieren (68, S.151; 100, S.467).

1.1.2 Grundlagen

Die Magnetstimulation am menschlichen Gehirn basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion (5, S.1106; 118, S.35; Abb.1, S.9). Die elektromagnetische Induktion besagt, dass in einem geschlossenen elektrischen Leiter, der sich in einem Wechsellmagnetfeld befindet, ein Strom induziert wird. Die physikalische Formel für die Induktion lautet:

$$\mathbf{B} = \mu_0 \mu_r \mathbf{H}$$

\mathbf{B} = magnetische Induktion [B] = T (Tesla) = Vs/m²

μ_0 = magnetische Feldkonstante $(4\pi/10) \times 10^{-6}$ Vs/Am

μ_r = relative Permeabilität, ein Tabellenwert, der fast immer gleich 1 gesetzt werden kann

\mathbf{H} = magnetische Feldstärke [H] = A/m

Bezogen auf dieses Modell, stellen die kortikalen Axone die elektrisch leitenden Strukturen dar. Das Wechsellmagnetfeld wird durch eine stromdurchflossene Spule erzeugt. Um das erforderliche Magnetfeld zu generieren, wird ein

Kondensator geladen und abrupt über die Spule entladen. Auf diese Weise entsteht für kurze Zeit (<1ms) (5, S.1106; 118, S.32) ein extrem hoher Stromfluss in der Spule. Der Strom in der Spule induziert ein starkes phasisches Magnetfeld, dass eine Feldstärke von maximal 2 Tesla erreichen kann (5, S.1106; 33, S.301; 40, S.210; 118, S.49). Die Stärke des erzeugten Magnetfeldes hängt von der Stromstärke, der Windungszahl und der Spulengröße ab. Das erzeugte Magnetfeld in einer Zylinderspule lässt sich mit folgender Formel berechnen:

$$H = (I \times N)/l$$

H = magnetische Feldstärke [H] = A/m

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

N = Windungszahl

l = Länge der Spule [l] = m

Abhängig von der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes, der absoluten Stärke des Magnetfeldes und dem Abstand der Spule (und damit des Magnetfelds) wird ein Stromfluss unterschiedlicher Größe in elektrisch leitenden biologischen Strukturen z.B. in der Gehirnrinde oder dem Liquor cerebrospinalis induziert (40, S.210).

Überschreitet der induzierte Gewebsstrom die Reizschwelle kortikaler Neurone, wird in der Nervenzelle ein Aktionspotential ausgelöst. Im Gegensatz zur transkraniellen elektrischen Kortexstimulation wird bei der transkraniellen Magnetstimulation das induzierte Magnetfeld nicht durch die knöchernen Schädelstrukturen abgeschwächt (Abb.1, S.9). Dadurch ist es möglich die Gehirnrinde zu erregen ohne das an der Schädeloberfläche hohe Stromdichten notwendig wären. Die hierbei durch die Haut und die anliegende Muskulatur fließenden Ströme sind daher so gering, dass die transkranielle Magnetstimulation nahezu schmerzfrei ist (118, S.27; 69, S.953; 40, S.211).

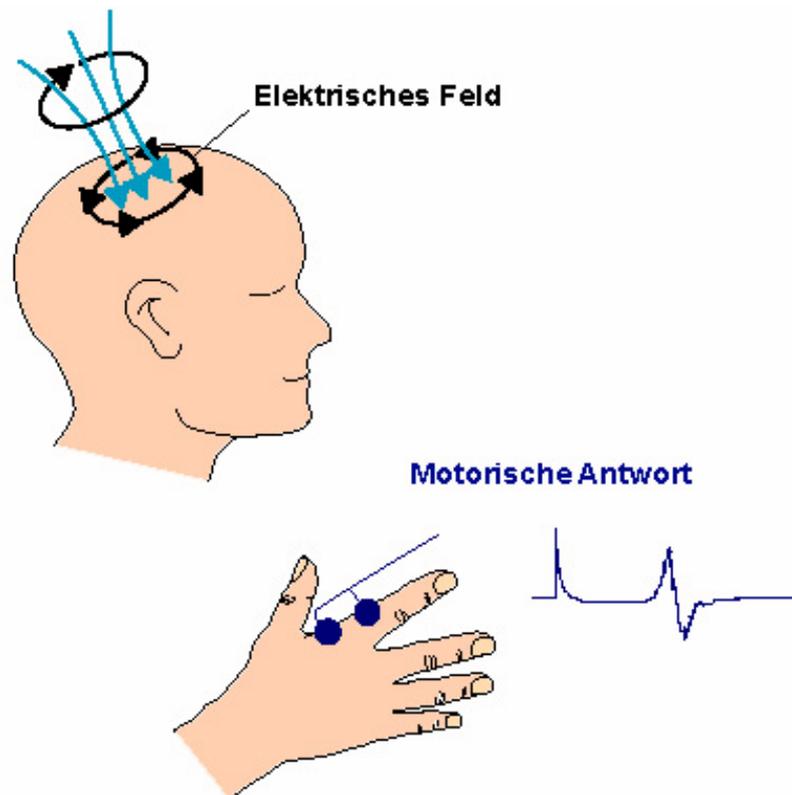


Abbildung 1 stellt das Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation dar: Der Strompuls in der Stimulationsspule induziert ein phasisches Magnetfeld (graue Pfeile). Dieses durchdringt den Schädelknochen ohne Schwächung und induziert in der Gehirnrinde ein phasisches elektrisches Feld. Die TMS des primärmotorischen Kortex kann durch eine Erregung der kortikospinalen Bahnen eine Bewegung im Zielmuskel auslösen.

Experimente mit transkranieller Magnetstimulation des motorischen Kortex an Affen haben gezeigt, dass selbst bei höchster Stimulationsintensität lediglich die Gehirnrinde (graue Substanz), nicht jedoch tiefer gelegene Strukturen (weiße Substanz, Basalganglien) erregt werden (11, S.780; 26, S.319). Die Magnetfeldstärke fällt mit zunehmendem Abstand von der Spule exponentiell ab (40, S.211; 100, S.467; 118, S.46). Das primärmotorische Beinareal liegt relativ tief im Interhemisphärenspalt, während das primärmotorische Handareal relativ oberflächlich im Bereich der Konvexität des Gehirns liegt. Der größere Abstand zwischen der dem Schädel aufliegenden Magnetspule und dem primärmotorischen Beinareal erklärt, warum zur Auslösung von Antworten in Beinmuskeln in der Regel höhere Reizstärken erforderlich sind als zur Auslösung von Handmuskelantworten.

Der die Spule durchfließende Strom ist dem im Gewebe induzierten Strom gegenläufig. Dieses muss besonders bei einer zirkulären Spule bei monophasischer Stimulationskonfiguration berücksichtigt werden, da je nach

Flussrichtung des Spulenstromes bevorzugt die rechte oder linke Hemisphäre erregt wird. Fließt der Strom in der Spule von oben gesehen im Uhrzeigersinn, wird v.a. die rechte Gehirnhälfte erregt. Fließt der Strom entgegen dem Uhrzeigersinn, so wird bevorzugt die linke Gehirnhälfte erregt. Für einen optimalen Stimulationseffekt über dem primärmotorischen Handareal ist eine anterior-posteriore Stromrichtung am günstigsten (11, S.779; 70, S.38; 68, S.151; 117, S.138).

Je größer der die Spule durchfließende Strom ist, desto stärker ist das induzierte Magnetfeld und desto größer ist der im Gewebe induzierte Strom und das motorisch evozierte Potential (41, S.220; 70, S.43). Die kleinen (intrinsischen) Handmuskeln sind für Untersuchungen gut geeignet, da deren Repräsentationsareal auf der Hemisphärenkonvexität lokalisiert ist. (67, S.77).

Bei der anodalen transkraniellen Stimulation des primärmotorischen Handareals werden die Axone der schnell leitenden Betz'schen Riesenzellen der Area 4 nach Brodman direkt am Axonhügel oder am ersten Internodium erregt. Dies induziert bei überschwelliger Reizung im Tractus kortikospinalis eine sog. direkte Erregungswelle (engl. D-Wave) mit kurzer Latenz (40, S.212; 67, S.77). Dagegen wird für die transkranielle Magnetstimulation angenommen, dass bei niedrigen Stimulusintensitäten die kortikospinalen Neurone transsynaptisch erregt werden und im Tractus kortikospinalis sog. indirekte Erregungswellen (engl. I-Waves) mit längerer Latenz auslöst (67, S.77; 40, S.212; 41, S.220; 21, S.101). Dafür sprechen auch die im Vergleich zur elektrischen Kortexstimulation ca. 0,2 – 0,3 ms (9, S.54) längeren Latenzzeiten der Muskelantwortpotentiale (8, S.207; 61, 228P). Erst bei höheren Reizstärken kann auch mit der Magnetstimulation die gleiche Latenzzeit wie mit der elektrischen Reizung des Kortex erreicht werden, da dann die kortikospinalen Neurone, wie bei der elektrischen Reizung, auch direkt am Axonhügel aktiviert werden (8, S.207; 20, S.662).

1.1.3 Anwendungsmöglichkeiten

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) kann als Einzelpuls-, Doppelpuls- oder repetitive TMS appliziert werden, um die neuronale Aktivität der menschlichen Gehirnrinde nicht-invasiv zu modulieren (115, S.127; 49, S.5).

Hieraus ergeben sich eine Vielfalt von Möglichkeiten die menschliche Gehirnfunktion zu erforschen (Tab.1, S.12).

Mit der **Einzelpuls-TMS** (engl.: single-pulse TMS) über dem primärmotorischen Kortex können durch die Erregung kortikaler Neurone sog. „Positivphänomene“ bzw. „Reizeffekte“ hervorgerufen werden. So kann die TMS des visuellen Kortex Phosphene evozieren (16, S.3269). Appliziert man einen Einzelreiz über dem primärmotorischen Kortex, lassen sich bei Überschreiten der Schwellenintensität motorisch evozierte Potentiale (MEPs) auslösen. Die elektromyographische Aufzeichnung der MEPs wird routinemäßig in der klinischen Funktionsdiagnostik zur Beurteilung des Funktionszustandes des kortikospinalen motorischen Systems herangezogen (68, S.143; 40, S.209). Die Analyse der MEPs ermöglicht eine Beurteilung der Erregbarkeit und Leitfähigkeit (Konnektivität) zentraler- und peripher-motorischer Bahnen (67, S.77; 37, S.491). Die Amplitude des MEP kann auch dazu herangezogen werden, kontextabhängige Veränderungen im Erregbarkeitsniveau des kortikospinalen Systems zu erfassen. So konnten Tokimura et al. 1996 mit der Einzelpuls-TMS an Normalpersonen zeigen, dass lautes Lesen gleichzeitig die kortikospinale Erregbarkeit im primärmotorischen Handareal erhöht (111, S.628).

Die Einzelreiz-TMS interferiert mit der physiologischen Gehirnaktivität und kann daher die Funktion des stimulierten Kortexareals passager stören. Daher eignet sich die fokale TMS zur Untersuchung der funktionellen Bedeutung des stimulierten Kortexareals bei der Ausführung einer Aufgabe (engl.: temporary lesion approach) (115, S.125) und zur Untersuchung der zeitlichen Abläufe kortikaler Verarbeitungsprozesse (engl.: mental chronometry) (35, S.373; 115, S.125). So konnten beispielsweise Amassian et al. 1993 mittels Einzelreiz-TMS über dem okzipitalen visuellen Kortex die visuelle Wahrnehmung sehr kurz dargestellter Ziffern bei Normalpersonen signifikant behindern (3, S.317). Daneben haben verschiedene TMS Studien die Einzelreiz-TMS, aber auch kurze hochfrequente Reizserien genutzt, die Sprachproduktion passager zu stören (104, S.473; 27, S.325).

Gelegentlich kann die TMS eine Hirnfunktionen sogar verbessern. 2001 konnten Oliveri et al. mittels der rTMS den visuellen Neglect bei Patienten mit kortikalen Läsionen signifikant reduzieren, wenn eine repetitive TMS (rTMS) über dem gesunden, parietalen Kortex appliziert wurde (78, S.1338). Ferner

konnten Topper et al. 1998 mit einer fokalen TMS über dem Wernicke Areal sprachliche Leistungen fazitätieren. Man nimmt an, dass dieser Effekt durch eine TMS-bedingte Voraktivierung von Spracharealen vermittelt wurde (112, S.371).

Tabelle 1

Methoden	funktionelles System	Art der TMS
1. Untersuchung von dynamischen Änderungen funktioneller Repräsentationen		
1.1 Mapping kortico-motorischer Repräsentationen	Exekutives motorisches System	Einzelpuls-TMS
1.2 Änderungen kortico-motorischer Exzitabilität	Exekutives motorisches System	Einzel-/Doppelpuls-TMS
1.3 Reizschwellenänderungen bei Phosphenen	Visuelles System	Einzel-/Doppelpuls-TMS
2. Bestimmung der funktionellen Relevanz von gegenständlicher Reorganisation		
2.1 Unterbrechung einer Hirnfunktion ^a	großes, funktionelles Netzwerk	Einzel-/Doppelpuls-TMS
2.2 Verbesserung einer Hirnfunktion ^a	großes, funktionelles Netzwerk	kurze rTMS-Reizserien
3. Förderung von gegenständlicher Plastizität mit rTMS		
3.1 Konditionierung kortikaler Exzitabilität	motorisches und visuelles System	rTMS
3.2 Anhaltende Modulation einer Hirnfunktion ^a	großes, funktionelles Netzwerk	rTMS
3.3 Imaging rTMS-induzierter funktioneller Reorganisation	großes, funktionelles Netzwerk	rTMS

^a TMS ist in der Lage eine Vielzahl von Hirnfunktionen, incl. Wahrnehmung, motorische Kontrolle, Stimmung und Erkennungsfähigkeit zu modulieren (modifiziert nach Siebner et Rothwell, 2003).

Tabelle 1 fasst die verschiedenen Anwendungen der TMS zur Erforschung des menschlichen Gehirns zusammen.

Unter Verwendung eines Konditionierungsparadigmas ermöglicht die **Doppelpuls-TMS** (engl.: paired-pulse TMS) durch Applikation zweier Reize im Abstand von wenigen Millisekunden die Quantifizierung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitation im primärmotorischen Kortex (52, S.501; 91, S.113). Hierbei wird das Interstimulusintervall zwischen dem unterschwelligen konditionierenden Stimulus und dem nachfolgenden überschwelligen Teststimulus systematisch variiert und der konditionierende Effekt auf den Teststimulus untersucht. Lange Interstimulusintervalle (11-25 ms) rufen eine Fazilitation des durch den Teststimulus ausgelösten MEPs hervor (intrakortikale Doppelpuls-Fazilitation), während kurze Interstimulusintervalle (1-5 ms) das MEP inhibieren (intrakortikale Doppelpuls-Inhibition). Daraus lässt sich eine sogenannte intrakortikale Erregbarkeitskurve ableiten (52, S.501).

Bei der **repetitiven TMS** (rTMS) werden Reizserien von mehr als zwei Magnetstimuli mit einem konstanten Interstimulusintervall appliziert (101, S.1). Hierbei kann die Reizfrequenz, die Reizintensität, die Stimulusform, die Anzahl und die Dauer der applizierten Reizserien variiert werden. Je nachdem, ob die

Intensität der rTMS bei Reizung des primärmotorischen Kortex über oder unter der motorischen Schwelle liegt, wird von überschwelliger oder unterschwelliger rTMS gesprochen (101, S.1). Bei Frequenzen von über 1 Hz spricht man von hochfrequenter rTMS, eine rTMS um 1 Hz wird als niedrigfrequente rTMS bezeichnet (101, S.1). Die rTMS führt zu einem komplexen Erregungsmuster exzitatorischer und inhibitorischer Neurone innerhalb des stimulierten Kortex, die bislang nur ansatzweise verstanden werden. Aufgrund einer zeitlich-räumlichen Summation der Einzelreize innerhalb einer Reizserie, ist die rTMS im Vergleich zu einzelnen Magnetpulsen effizienter, um mit der Hirnfunktion im stimulierten Kortexareal passager interferieren zu können (11, S.780; 115, S.132). Deshalb wurde die rTMS eines Kortexareals erfolgreich angewendet um eine „funktionelle Läsion“ zu induzieren, um die Sprachproduktion oder andere komplexe motorische Abläufe passager zu stören (11, S.780; 36, S.1587; 27, S.325; 10, S.1512).

1.2 Das supplementär motorische (Kortex-)Areal (SMA)

1.2.1 Neuroanatomie des SMA

Es ist schon lange bekannt, dass die elektrische Stimulation des mesialen Anteils des frontalen Kortex rostral des primärmotorischen Beinareals bei Affen Bewegungen hervorrufen kann. Penfield und Welch (1949,1951) prägten für dieses Areal in Abgrenzung zum primärmotorischen Kortex den Begriff „supplementär motorischer Kortex“ (83, S.184; 84, S.316). Von Woolsey et al. 1952 durchgeführte, elektrische Mikrostimulationsstudien bestätigten die Unterteilung in ein primäres motorisches Areal und ein sekundäres motorisches Areal, das supplementär motorische (Kortex-)Areal (SMA) (119, S.263). Es zeigte sich zudem, dass das SMA, wie andere frontale motorische Kortexareale auch, eine somatotopische Gliederung mit abgrenzbaren Repräsentationen der einzelnen kontralateralen Körperteile aufweist (54, S.179). Die direkte elektrische Kortexstimulation konnte das SMA wenige Zentimeter (2-4 cm) anterior des Beinareals des primärmotorischen Kortex im Interhemisphärenspalt lokalisieren (106, S.253).

In den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts konnten neurohistologische Untersuchungen und Mikrostimulationsstudien übereinstimmend am Affen

zeigen, dass das SMA in mindestens zwei unterschiedliche Regionen unterteilt werden kann (Abb.2, S.15): einen kaudalen Bereich, bezeichnet als F3 oder SMA-proper und einen rostralen Bereich, bezeichnet als F6 oder prä-SMA (58, S.114; 63, S.445; 109, S.13). Diese Zonen unterscheiden sich in ihrer Konnektivität, Zytoarchitektur und der bewegungsassoziierten neuronalen Aktivität (59, S.214; 86, S.283).

Der kaudale Anteil des SMA ist eher ein „exekutives“ motorisches Areal, das vorwiegend an der Bewegungsausführung beteiligt ist (107, S.782) und monosynaptische Verbindungen zu den spinalen Motoneuronen aufweist (44, S.667). Dagegen ist das prä-SMA mehr an übergeordneten „kognitiven“ Aspekten der motorischen Kontrolle beteiligt (106, S.260/261). Es verdichten sich Hinweise, dass eine ähnliche rostro-kaudale Gliederung des SMA auch beim Menschen besteht, wobei eine vertikale Linie durch die Commissura anterior die ungefähre Grenze zwischen den beiden Subregionen des SMA beschreibt (23, S.394; 102, S.373; 42, S.618; 121, S.43; 106, S.254). Nach einer neueren zytoarchitektonischen Untersuchung an menschlichen Hirngewebe wird in dem SMA-proper nochmals in eine kaudale (SMAc) und rostrale (SMAr) Subregion unterteilt (114, S.2199). Zudem ist noch das supplementär motorische Augenfeld abzugrenzen.

Physiologische Studien an Affen ergaben, dass der kaudale Anteil des SMA (SMA-proper; F3) an der Durchführung einfacher Bewegungen beteiligt ist und direkte neuronale Verbindungen zu den spinalen Motoneuronen aufweist (106, S.263; 109, S.14; 110, S.101; 62, S.81; 44, S.667; 25, S.667). Obwohl der primärmotorische Kortex bei Affen den größten Anteil an Neuronen enthält,

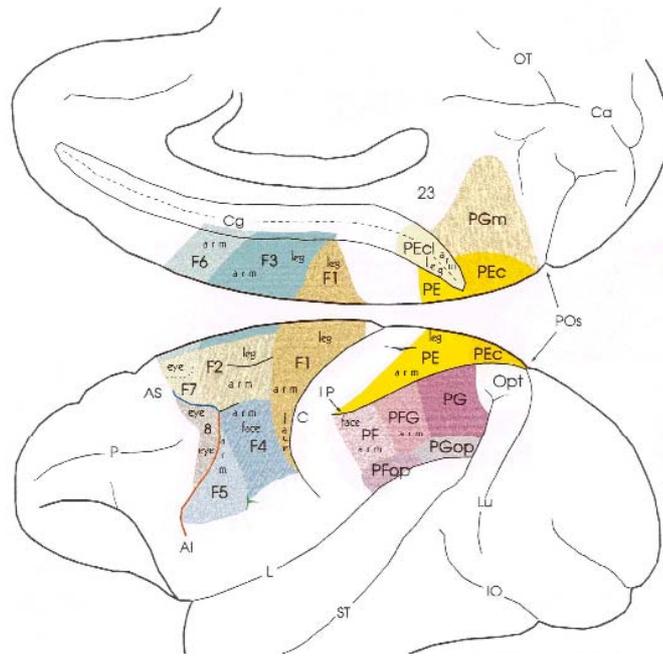


Abbildung 2 stellt die mesiale (oben) und laterale (unten) Aufsicht auf das Makakengehirn dar: Zytoarchitektonische Einteilung des agranulären frontalen und posterioren parietalen Kortex nach Rizzolatti G. et al. 1998. Im Interhemisphärenspalt liegt rostral des primärmotorischen Beinareals (F1) das supplementär motorische Areal (SMA), bestehend aus dem rostralen prä-SMA (F6) und dem kaudalen SMA-proper (F3).

welche die Bewegungsparameter kodieren, sind auch in dem SMA derartige Neurone nachweisbar (53, S.237; 1, S.177; 75, S.705). Die Annahme, dass das kaudale SMA ein „exekutives“ frontales motorisches Kortexareal darstellt, steht im Einklang mit funktionellen bildgebenden Studien am Menschen, die eine konsistente Aktivierung des kaudalen SMA bei der Durchführung ballistischer Handbewegungen zeigten (88, S.118; 15, S.1392; 64, S.1295; 102, S.373; 29, S.2164). Ähnlich dem primärmotorischen Handareal korreliert das Ausmaß an neuronaler Aktivität im kaudalen SMA eng mit Bewegungsparametern, wie z.B. der Bewegungsgeschwindigkeit und der aufgewendeten Kraft (24, S.802). Passend dazu konnte man mittels subdural gelegener Elektroden an Menschen nachweisen, dass das unmittelbar vor Bewegungsbeginn auftretende Bereitschaftspotential sowohl im primärmotorischen Handareal als auch im SMA generiert wird (45, S.1017). Allerdings scheint ein intaktes SMA nicht die unabdingbare Voraussetzung für die Durchführung einfacher Handbewegungen zu sein, da eine Inaktivierung des SMA durch Kühlung einfache Bewegungen nicht wesentlich beeinträchtigte (96, S.61).

Das SMA ist jedoch nicht so sehr an der Steuerung einfacher Bewegungen sondern vor allem beim Erlernen und bei der Kontrolle komplexer sequentieller Bewegungen beteiligt (107, S.782; 76, S.2671; 14, S.1562). Hierbei leisten der rostrale und kaudale Anteil des SMA unterschiedliche Beiträge zur motorischen Kontrolle der Bewegungssequenz (65, S.2327; 99, S.2148). Eine wesentliche Rolle des prä-SMA liegt in der "kognitiven" Kontrolle von Bewegungssequenzen (108; S.413; 98, S.8694; 47, S.915). Auch bei der Koordination bimanueller Bewegungen spielt das SMA eine wichtige Rolle (12, S.918;103, S.351).

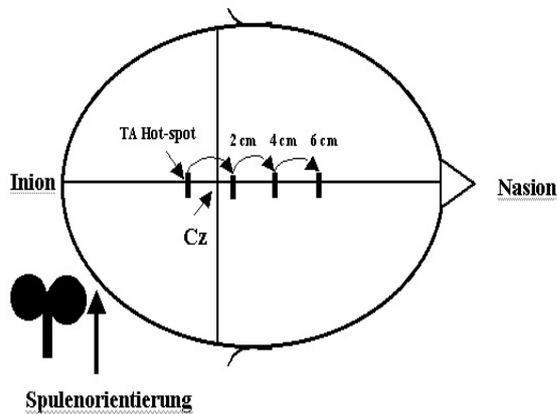
1.2.2 TMS Untersuchungen zur Funktion des SMA

Mehrere Studien haben die TMS erfolgreich eingesetzt, um die funktionelle Beteiligung des SMA an der motorischen Kontrolle von Augen-Handbewegungen zu untersuchen (2, S.24; 3, S.317; 74, S.524; 73, S.166; 19, S.818; 36, S.1587). Hierbei wurde die TMS verwendet, um eine passagere funktionelle Läsion des SMA zu induzieren. Mit der Einzelreiz-TMS über dem SMA gelang es, die Durchführung von geübten Sakkaden (74, S.524; 73, S.166) oder Fingerbewegungssequenzen zu stören (2, S.24). Aufbauend auf Untersuchungen von Amassian et al. 1991 konnten Gerloff et al. 1997 zeigen, dass eine kurze über dem SMA applizierte Reizserie die Ausführung komplexer Sequenzen von Fingerbewegungen beeinträchtigt (36, S.1587). Dabei störte die Reizserie nicht unmittelbar die Bewegungen, die während der TMS ausgeführt wurden, sondern nachfolgende Bewegungen. Diese Ergebnisse stimmen gut mit tierexperimentellen Daten überein, die zeigen, dass das SMA vor allem an der Planung bevorstehender Bewegungen innerhalb einer Sequenz beteiligt ist (108, S.413). Zwei aktuelle TMS-Untersuchungen konnten die Bedeutung des SMA an der Kontrolle bimanueller Bewegungen belegen (97, S.89; 105, S.309). Die Studie von Steyvers et al. (Abb.3, S.18) konnte zeigen, dass eine kurze, hochfrequente Reizserie über dem SMA die schnelle Ausführung antiphasischer bimanueller Handbewegungen beeinträchtigt. Diese Studie zeigte erstmals einen rostro-kaudalen Gradienten des Läsionseffekts. Die maximale Interferenz fand sich 6 cm rostral des primärmotorischen Beinareals im rostralen Anteil des SMA (Abb.3, S.18). Verwey et al. nutzten die rTMS um eine länger anhaltende Funktionsänderung in dem SMA zu induzieren. Dadurch

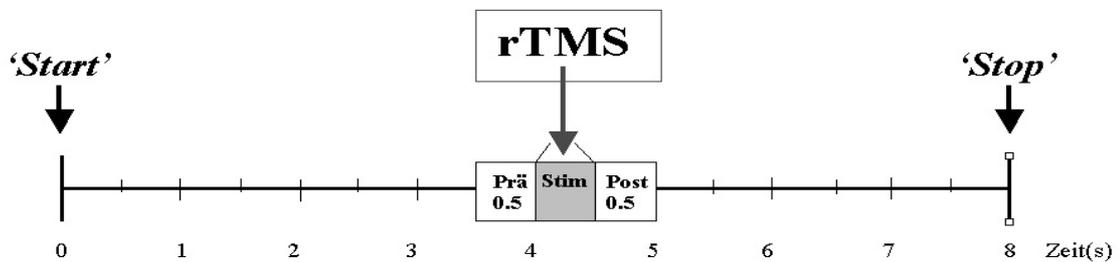
ließ sich die motorische Kontrolle von Bewegungssequenzen modulieren (113, S.1268).

1.3 Fragestellung

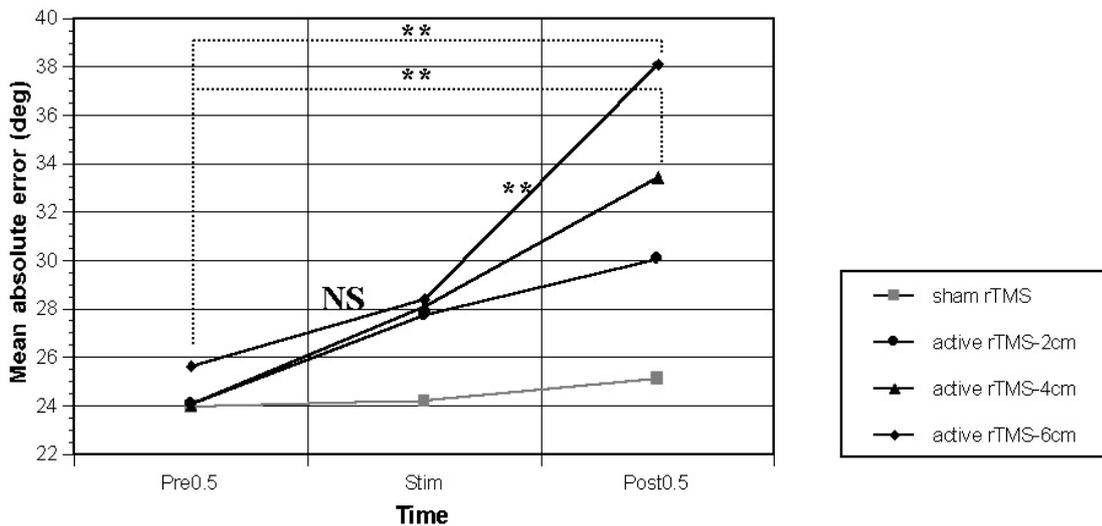
Bisherige Studien haben die frontozentrale TMS dafür verwendet, die Rolle des SMA beim Erlernen und bei der Kontrolle komplexer Hand- und Augenbewegungen zu erfassen (2, S.24; 74, S.524; 73, S.166; 19, S.818; 36, S.1587). Welche Rolle das SMA dagegen bei der Durchführung von einfachen Bewegungsabläufen an den oberen Extremitäten zukommt, wurde bislang nicht untersucht. Die vorliegende Untersuchung verwendete eine kurze Reizserie einer hochfrequenten rTMS, um die Funktion des SMA passager zu stören. Ziel war es den passageren Läsionseffekt der rTMS zu nutzen, um die Beteiligung des SMA an der Generierung ballistischer Bewegungen zu charakterisieren. Hierzu wurde eine kurze hochfrequente rTMS während der Reaktionszeit appliziert und der Einfluss der rTMS auf die Reaktionszeit, die Bewegungszeit und den räumlichen Fehler untersucht. Weiterhin gingen wir der Frage nach, ob der Interferenzeffekt der rTMS davon abhing, ob die Versuchsteilnehmer vor Bewegungsbeginn bereits wussten, welche Bewegung sie ausführen sollten.



(A) Lokalisation des SMA zum primärmotorischen Beinareal.



(B) Zeitpunkt der rTMS über dem SMA während der Aufgabe.



(C) Unmittelbar nach dem Ende der rTMS nimmt die Phasenkopplung der Handbewegungen signifikant ab. Es zeigt sich ein rostro-kaudaler Gradient mit einem stärkeren „Läsionseffekt“ über den rostralen Anteilen des SMA.

Abbildung 3 (A,B,C) stellt die Effekte einer rTMS (20 Hz, 0.5s, 120% der motorischen Schwelle für Handmuskeln) auf bimanuelle zyklische Handbewegungen dar. Nur die „aktive“ rTMS führte zu einer Abnahme der Phasenkopplung der Handbewegungen. Dieser Effekt war besonders stark ausgeprägt über dem rostralen SMA (6 cm rostral des primärmotorischen Beinareals), ** $p < 0.001$ (105).

2. Methode

2.1 Probandenkollektiv

Elf gesunde Probanden, sechs Männer und fünf Frauen, im Alter von 22 bis 33 Jahren (mittleres Alter: 27 Jahre) nahmen an der Studie teil. Nach dem Edinburgh Händigkeitstest (77, S.99/109) waren zehn Probanden konsistente Rechtshänder mit einem Lateralisationsquotienten (LQ) > 80. Ein Proband war ein umgelernter Linkshänder mit einem LQ von 11. Bei keinem der Versuchsteilnehmer gab es in der Vorgeschichte Hinweise auf das Vorliegen einer neurologischen Erkrankung. Die Teilnehmer wurden vor dem Experiment anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens über mögliche Risiken aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur geplanten Untersuchung. Die Probanden waren naiv bezüglich der Fragestellung des Experimentes. Das Forschungsvorhaben wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt.

2.2 Versuchsdurchführung

2.2.1 Experimentelles Design

Der Versuch gliederte sich in fünf konsekutive Untersuchungsblöcke (Abb.5a, S.23). In jedem dieser Blöcke führten die Versuchsteilnehmer Joystickbewegungen mit der rechten Hand aus. Ein Untersuchungsblock bestand aus jeweils drei motorischen Aufgaben, die in fixer Reihenfolge von den Probanden ausgeführt wurden (Abb.5b, S.23).

Der erste Untersuchungsblock diente dazu, die Probanden mit den Aufgaben vertraut zu machen (Übungsblock) und um Lerneffekte während des Experimentes zu minimieren. Dieser Übungsblock wurde von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. In den Untersuchungsblöcken 3 und 4 wurde während der Reaktionszeit der Joystickbewegungen eine Reizserie von drei biphasischen 20 Hz Stimuli zentromedial entweder über der Region des SMA oder weiter rostral über dem mesialen präfrontalen Kortex appliziert (Abb.5a, S.23). Die Details der rTMS werden in Kapitel 2.2.3 ausführlich beschrieben. Die präfrontale rTMS Bedingung wurde in das experimentelle Design integriert,

um unspezifische Effekte der rTMS auf die Bewegungsausführung zu erfassen. Um Ordnungseffekte zu vermeiden, wurde die Reihenfolge der rTMS Bedingungen zwischen den Probanden ausbalanciert. In Block 2 und 5 des Experimentes führten die Probanden die Joystickbewegungen ohne gleichzeitige rTMS durch (Abb.5a, S.23). Allerdings wurde bei jedem Durchgang eine zweite Stimulationsspule mit 100% Stimulationsintensität 10 cm über dem Vertex entladen, um eine mit den rTMS Blöcken vergleichbare auditorische Stimulation zu induzieren.

2.2.2 Motorisches Paradigma: Ballistische Joystickbewegung

Die Probanden saßen bequem in einem Stuhl in einem abgedunkelten Raum und trugen während der gesamten Untersuchung zum Lärmschutz Ohrstöpsel. Die Probanden wurden instruiert, nach dem Erscheinen eines visuellen Startsignals den Joystick in eine von vier möglichen Richtungen zu bewegen: nach rechts, links, oben oder unten. Die kürzeste Distanz zwischen dem zentralen Ausgangspunkt und dem maximal möglichen Ausschlag des Joysticks betrug 5 cm. Als Startsignal wurde ein 5 x 5 cm großes weißes Quadrat auf einem PC-Bildschirm präsentiert. Der Abstand zwischen Bildschirm und dem Gesicht des Probanden betrug 1 m. Das Startsignal erschien im Mittel alle 3 Sekunden auf dem Bildschirm. Um eine Antizipation des Bewegungszeitpunktes zu vermeiden, wurde das Intervall zwischen zwei konsekutiven Startsignalen im Bereich von 2,5 bis 3,5 Sekunden variiert (Abb.4, S.22).

Die Instruktion lautete: „Halte den Joystick mit den Fingerspitzen von Daumen und Zeigefinger. Bewege den Joystick nach Erscheinen des weißen Quadrates auf dem Bildschirm so schnell wie möglich in eine der vier möglichen Richtungen. Hierbei muss der Joystick bis zum Anschlag ausgelenkt werden. Kehre danach so schnell wie möglich zum Ausgangspunkt zurück. Führe die Bewegungen nur mit der Hand und den Fingern, nicht jedoch mit dem Unter- und Oberarm aus.“ Die Teilnehmer wurden aufgefordert, den Joystick mit einem Präzisionsgriff, d.h. mit Daumen und Zeigefinger, zu halten und zu führen, um so sicherzustellen, dass die Bewegungen der Finger und des Handgelenkes die

Hauptbewegungs-komponenten der Joystickbewegungen ausmachten (Abb.4, S.22). Ferner wurden sie instruiert, während der Versuchsdurchführung eine Markierung in Form eines roten Punktes, der in der Mitte des Bildschirms angebracht war, zu fixieren (Abb.4, S.22). Die Probanden wurden nicht dazu aufgefordert, auf eine genaue Einhaltung der Bewegungsrichtung zu achten, da dies die Geschwindigkeit der Bewegungsdurchführung reduziert hätte. Zudem wurde durch die Federn des Joysticks sichergestellt, dass die Bewegungen präferenziell in die vier vorgegebenen Richtungen ausgeführt wurden und der Ausgangspunkt für die Joystickbewegungen während des gesamten Experimentes der gleiche blieb.

Während die exekutive Komponente der drei Joystickaufgaben identisch war, unterschieden sich die Aufgaben bzgl. der Selektion der Bewegungsrichtung (Abb.5b, S.23). In der ersten Aufgabe (alternierende Joystickbewegungen in fixer Reihenfolge, Aufgabe A) führten die Versuchsteilnehmer eine vorher festgelegte Abfolge von Joystickbewegungen durch. Diese Sequenz bestand aus 15 alternierenden Vor- und Rückbewegungen, gefolgt von 15 Rechts- und Links-bewegungen. In der zweiten Aufgabe wurde die Bewegungsrichtung von den Versuchsteilnehmern frei gewählt (frei gewählte Joystickbewegungen, Aufgabe B).

Hierbei wurden die Teilnehmer instruiert, die Bewegungsrichtung bei jedem Durchgang neu auszuwählen (zu „randomisieren“). Zudem durften die Teilnehmer den Joystick maximal zweimal hintereinander in die gleiche Richtung bewegen. Sowohl in der fixen Sequenz als auch in der randomisierten Sequenz wussten die Probanden vor dem Erscheinen des Startsignals, in welche Richtung sie den Joystick bewegen würden.

In der dritten Bedingung gab die Position des Startsignals auf dem Bildschirm nicht nur den Zeitpunkt der Bewegung (wie in Aufgabe A und B), sondern auch die erforderliche Bewegungsrichtung vor (extern vorgegebene Bewegung, Aufgabe C). Erschien das Viereck oben auf dem Bildschirm, entsprach das einer Joystickbewegung nach vorne. Ein Viereck am unteren Bildschirmrand kodierte eine Rückbewegung. Eine Position des Vierecks links oder rechts am Bildschirmrand entsprach einer Seitwärtsbewegung in die entsprechende Richtung. In dieser Bewegungsbedingung gab das Startsignal also nicht nur den Bewegungsbeginn (Wann?) vor, sondern auch das Bewegungsziel (Wohin?).

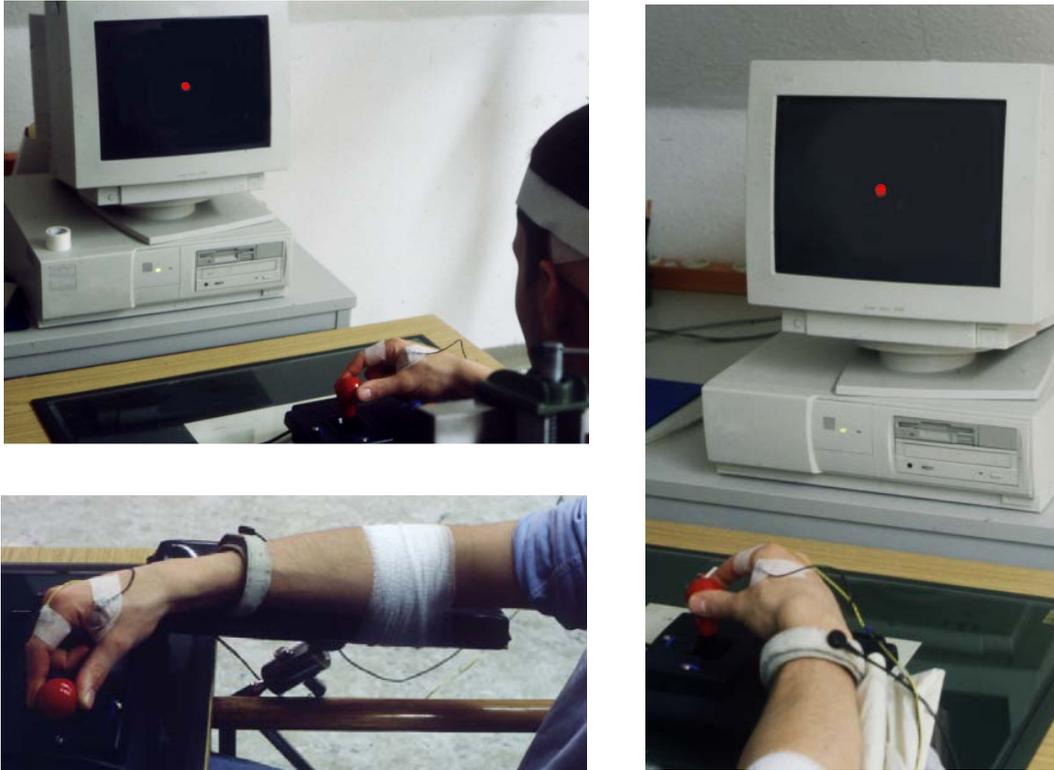


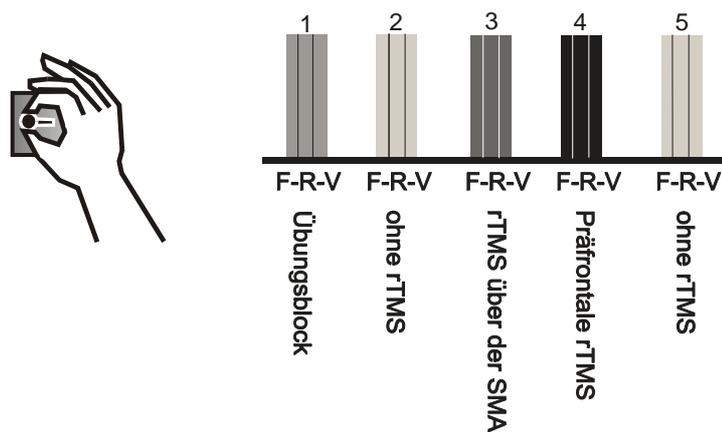
Abbildung 4 stellt die Versuchsanordnung dar: Die Armschiene, um Armbewegungen zu vermeiden, der Joystick mit dem Präzisionsgriff, sowie der PC-Bildschirm und der auf ihn angebrachte rote Punkt, hier hellgrau abgebildet. Der Proband ergriff in Präzisions- oder Pinzettengriff den Joystick. Der Kopf des Probanden wurde fixiert. Der Proband fixierte den roten Punkt (hier hellgrau abgebildet) auf dem Bildschirm.

Deshalb handelt es sich bei dieser Aufgabe um eine extern definierte Bewegung, im Gegensatz zu den intern (definierten) generierten Bewegungen der Aufgaben A und B. Pro Untersuchungsblock und motorische Aufgabe wurden jeweils 60 Joystickbewegungen in einer konstanten Reihenfolge (Aufgabe A, gefolgt von Aufgabe B, gefolgt von Aufgabe C) durchgeführt.

2.2.3 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) wurde mit einem Mag-Pro Magnetstimulator (Medtronic-Neuromuscular, Skovlunde, Dänemark) durchgeführt.

Die rTMS bestand aus drei Pulsen mit einer Frequenz von 20 Hz. Die Magnetstimuli wurden 50, 100 und 150 ms nach Erscheinen des Startsignals appliziert. (Abb.8, S.28).



Jeder Block bestand aus drei Aufgaben:

- 1) "F" Fixe Bewegung (60 Bewegungen)
- 2) "R" Frei gewählte Bewegung (60 Bewegungen)
- 3) "V" Vorgegebene Bewegung (60 Bewegungen)

Abbildung 5a fasst den Versuch zusammen, der in fünf Untersuchungsblöcke gegliedert war. Der Übungsblock (Block 1) ging nicht in die Datenanalyse mit ein. In den Blöcken 3 und 4 wurde ein 20 Hz Dreierpuls über dem SMA (Block 3) und dem medialen präfrontalen Kortex (Block 4) während der Reaktionszeit appliziert.

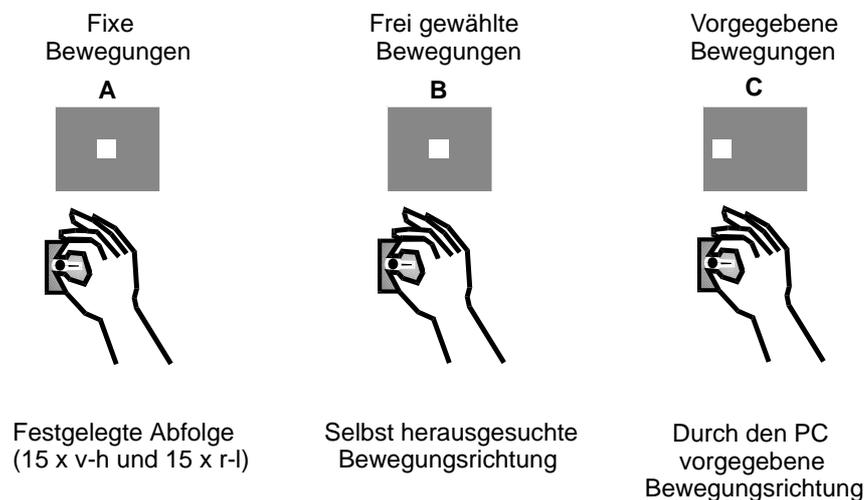


Abbildung 5b stellt die drei motorischen Aufgaben eines jeden Untersuchungsblocks dar. In Aufgabe A (festgelegte alternierende Bewegungsfolge) bestand die Aufgabe aus alternierenden 15 Vor- und Rückbewegungen und 15 Rechts- und Linksbewegungen. Aufgabe B (frei gewählte Bewegungen) bestand aus 60 frei gewählten Joystickbewegungen in „randomisierter“ Reihenfolge. Aufgabe C (extern vorgegebene Bewegungen), bestand aus 60 von der jeweiligen Position des visuellen Stimulus vorgegebenen Bewegungen.

Die Pulsserie wurde von einem Master 8 Impulsgenerator (A.M.P.I., Jerusalem, Israel) generiert. Die Stimulusintensität wurde in Prozent, bezogen auf die maximal mögliche Ausgangsleistung des Magnetstimulators, ausgedrückt und wurde bei jedem Teilnehmer an die individuelle motorische Ruheschwelle des rechten, entspannten M. tibialis anterior angepasst.

Die Stimulationsintensitäten lagen innerhalb der für die rTMS publizierten Sicherheitsgrenzen (48, S.422; 116, S.1).

Ähnlich der von Müri et al. 1994 gewählten Stimulationsspule (74, S.522; 73, S.163), wurde eine runde, konzentrisch gewickelte Magnetstimulationsspule, vom Typ MC 125 (Medtronic-Neuromuscular, Skovlunde, Dänemark), für die Magnetstimulation des SMA benutzt (Abb.6, S.25). Die Spule hatte einen Außendurchmesser von 12,5 cm und 13 Windungen. Das induzierte Magnetfeld hatte eine Feldstärke von 1,4 Tesla. Der Spulenstrom war biphasisch mit einer Impulslänge von 200 ms und einer initialen Anstiegszeit von 50 ms. Beide Phasen des Strompulses hatten die gleiche Amplitude. Wenn man die Spule von oben betrachtete, verlief die elektrische Stromrichtung der ersten Phase in der Spule entgegen dem Uhrzeigersinn. Der Handgriff der Spule zeigte nach rostral, parallel zur medianen Sagittallinie. Die Spulenebene war horizontal ausgerichtet (Abb.6, S.25).

Um konstante Stimulationsbedingungen sicherzustellen, wurde eine integrierte Kopf-Spulen-Halterung verwendet (Abb.6, S.25). Diese bestand aus einem Aluminiumgerüst, an dem die Kopfhalterung und Spulenhalterung mittels Metallklemmen angebracht wurden. Die Kopfhalterung bestand aus einer Hartplastikschale, in der der Hinterkopf des Probanden ruhte. Sie enthielt gleichzeitig eine Haltevorrichtung für die Stimulationsspule. Der Kopf des Probanden wurde durch ein Stirnband mittels Klettverschluss an der Plastikschale fixiert. An dem gleichen Fixationsgestell war ein rechteckiger Metallrahmen über dem Kopf des Probanden angebracht. An diesem wurde mit flexiblen Metallklemmen die Stimulationsspule am Kopf in optimaler Position gehalten (Abb.6, S.25). Die Position des Kopfbandes und der Stimulationsspule wurde auf der Kopfhaut eingezeichnet. Sie wurde während der Untersuchung laufend kontrolliert.

Zur Erhöhung der Fokalität der rTMS, wurde eine von Mortifee et al. 1994 beschriebene Technik angewandt. Sie bestand darin, dass nur das führende



Abbildung 6 stellt das Metallgestell dar, an welchem die Plastikschale zur Befestigung des Hinterkopfes der Probanden und die Halterung der Magnetstimulationsspule mittels Metallklammern angebracht wurden. Dadurch konnten konstante Bedingungen während des Versuches sichergestellt werden. Die Abbildung zeigt die Spulenplatzierung für die mesiale präfrontale Kontroll-rTMS bei der nur der vordere Spulenrand dem Kopf auflag.

Segment der Spule, der sogenannte „Hot-Spot“, tangential dem Schädel auflag. Auf diese Weise wurde der Kontaktbereich zwischen Schädel und Spule reduziert (72, S.132). Eine ähnliche Technik wurde auch für die Stimulation des visuellen Kortex in der Tiefe der interhemisphärischen Oberfläche verwendet (17, S.5; 51, S.20; 7, S.421).

Die Stimulationsintensität und die Platzierung der Spule über dem SMA wurden in Bezug auf das Beinareal des primärmotorischen Kortex individuell festgelegt. Das Beinareal des primärmotorischen Kortex ist wenige Zentimeter (2-4 cm) kaudal des SMA auf gleicher Höhe im Interhemisphärenspalt lokalisiert (30, S.348; 29, S.2164). Daher geht man davon aus, dass eine Stimulationsintensität, die eine konsistente motorische Antwort des entspannten M. tibialis anterior hervorruft, auch ausreichend für die Stimulation der Neurone in dem SMA ist (36, S.1595). Deshalb wurde in unserer Studie zunächst der optimale Stimulationsort für eine Magnetstimulation des Beinareals bestimmt. In einem zweiten Schritt wurde die motorische Schwelle des entspannten rechten M. tibialis anterior nach den Richtlinien der International Federation of Clinical Neurophysiology ermittelt (89, S.79). Diese Stimulationsintensität (100% der

motorischen Ruheschwelle des entspannten rechten M. tibialis anterior) wurde für die Stimulation des SMA verwendet.

Nach Bestimmung des optimalen Stimulationsortes und der motorischen Schwelle des Beinareals (engl. hot-spot), wurde die Rundspule in 1 cm Schritten nach rostral verschoben, bis die 20 Hz rTMS keine elektromyographischen Antworten mehr in den vorinnervierten Handmuskeln (M. interosseus dorsalis I) beider Hände, noch in den M. tibialis anterior beider Beine auslöste. Die so ermittelte kaudo-rostrale Distanz zwischen dem optimalen Stimulationsort der Beinmuskeln und dem Stimulationsort des SMA, lag bei den Probanden zwischen 4 und 5 cm.

Um unspezifische Effekte der frontozentralen rTMS abschätzen zu können, wurde eine zusätzliche rTMS Bedingung (Kontrollbedingung) in das experimentelle Design eingeführt. In der rTMS Kontrollbedingung wurde die Magnetspule mit einer Neigung von 45 Grad in Richtung des Gesichtes gekippt und nur die Spulenkante berührte den Kopf. Sie wurde 3 cm anterior des F_z Punktes, gemäß dem internationalen 10-20-System für EEG Elektrodenplatzierung, positioniert (Abb.6, S.25). Durch Kippung der Magnetspule nach rostral, wurde auch eine Miterregung des rostralen SMA Anteils während der präfrontalen rTMS ausgeschlossen. Abgesehen von der Spulenposition, waren die übrigen Stimulationsvariablen (Intensität, Frequenz, Timing) identisch mit denen der rTMS des SMA. Die präfrontale Kontroll-rTMS hatte, wie die rTMS über dem SMA, eine Frequenz von 20 Hz und eine Intensität von 100% der motorischen Ruheschwelle des rechten M. tibialis anterior.

2.3 Datenaufzeichnung und - analyse

Die Datenaufzeichnung begann 100 ms vor Erscheinen des visuellen Startsignals und dauerte 1,5 Sekunden (Abb.7, S.27). Für jeden Bewegungsdurchgang wurden mit Hilfe des CED 1401 Analog-Digitalwandlers auf 4 Kanälen folgende Variablen aufgezeichnet:

1. Triggerpuls (= Präsentationsbeginn des visuellen Go-Signals, Kanal 1).
2. Die sagittale Auslenkung des Joysticks (Kanal 2).
3. Die laterale Auslenkung des Joysticks (Kanal 3).
4. Das EMG des M. interosseus dorsalis I der rechten Hand (Kanal 4).

Die elektromyographische Aktivität (EMG) des rechten M. interosseus dorsalis I wurde mit Hilfe von Ag-AgCl Oberflächenelektroden abgeleitet, verstärkt (Toennies Myograph II, Jaeger-Toennies, Würzburg, Deutschland) und mit einem Bandpassfilter (20-20000 Hz) gefiltert. Für jeden Durchgang wurde der Zeitpunkt des visuellen Startsignals, die sagittalen (vorwärts und rückwärts) und die lateralen Joystickbewegungen (links und rechts), sowie die EMG Aktivität des rechten M. interosseus dorsalis I aufgezeichnet und digitalisiert.

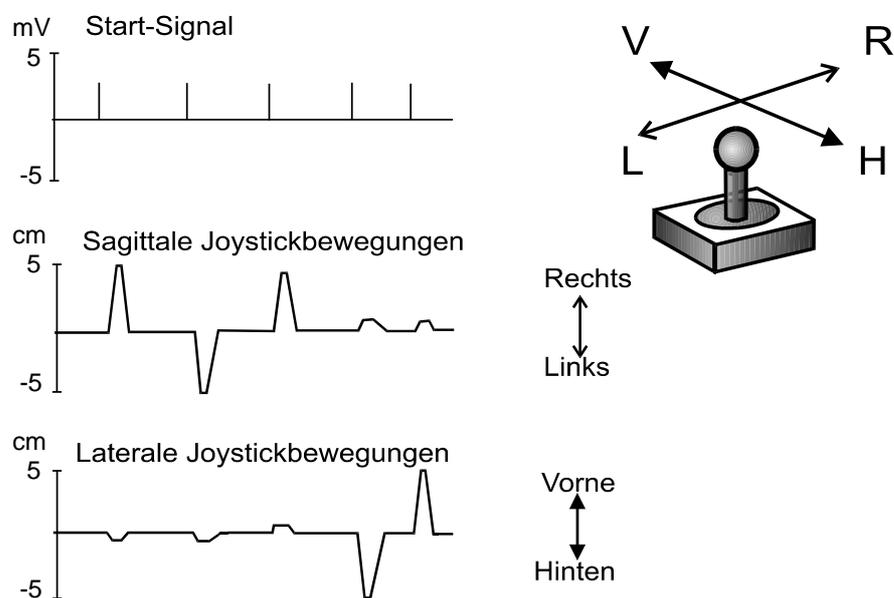


Abbildung 7 stellt die aufgezeichneten Werte und die entsprechenden Kanäle dar. Kanal 1 zeichneten den Triggerpuls auf, Kanal 2 die sagittalen und Kanal 3 die lateralen Joystickbewegungen. Der nicht dargestellte Kanal 4 zeichnete die EMG Aktivitäten des M. interosseus dorsalis I der rechten Hand auf.

Die Aufzeichnung erfolgte mit einer Frequenz von 5 kHz (CED 1401 Laboratory Interface, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) und wurde auf einem Personalcomputer für die weitere Analyse gespeichert.

Die Daten wurden mit Hilfe des Analyseprogramms Spike 2 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) ausgewertet. Es wurde in Spike 2 von Dipl. Ing. H. Riescher eine halbautomatisierte Auswerteroutine programmiert. Für jede Joystickbewegung wurde die Reaktionszeit (RZ), die Bewegungszeit (BZ) und der Richtungsfehler (RF) berechnet (Abb.8, S. 28).

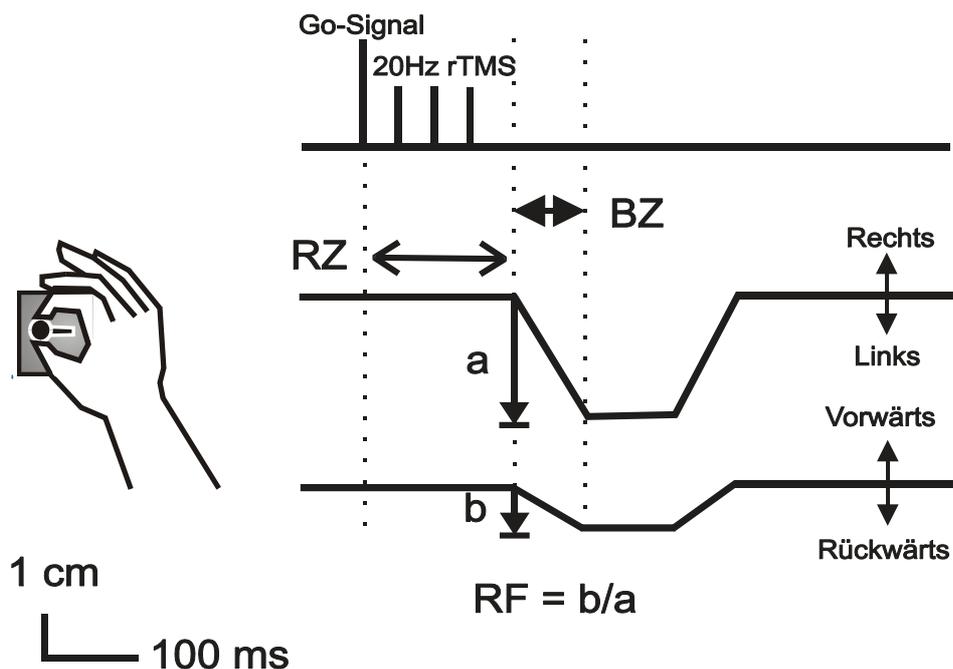


Abbildung 8 stellt die Werte dar, die mit Hilfe des Spike 2 Programms analysiert wurden. Für jede Joystickbewegung wurde die Reaktionszeit (RZ), die Bewegungszeit (BZ) und der Richtungsfehler (RF) berechnet.

Das Zeitintervall vom Bewegungsbeginn bis zum Anschlag des Joysticks, entspricht der Bewegungszeit (BZ). Der Richtungsfehler (RF) wurde definiert als das Verhältnis zwischen dem Ausmaß der Joystickbewegung senkrecht zur korrekten Bewegungsrichtung und dem Ausmaß der Joystickbewegung parallel zur korrekten Bewegungsrichtung; angegeben in Prozent (Abb.8, S.28). Die EMG Daten wurden lediglich visuell auf das Vorhandensein von transkraniell evozierten motorischen Potentialen im rechten M. interosseus dorsalis inspiziert.

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS (Statistical Package for the Social Science, Version 8, SPSS inc., Chicago, Ill, USA). Es wurde für jede Joystickaufgabe eine zwei-faktorielle Varianzanalyse für Messwiederholungen mit den Faktoren „Stimulationsbedingung“ und „Bewegungsrichtung“ durchgeführt. Wenn die Varianzanalyse einen signifikanten F-Wert für die Untersuchungsbedingung erbrachte, wurde im Anschluss verbundene t-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Um Lerneffekte während des Experimentes nachzuweisen bzw. auszuschließen, wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Dieser verglich die Durchschnittswerte der

Untersuchungsblöcke (2 und 4), die vor und nach den beiden rTMS Bedingungen durchgeführt wurden. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem p -Wert $< 0,05$ angenommen. Die Gruppenwerte wurden als Mittelwerte \pm einfache Standardabweichung angegeben.

2.4 Kontrollexperimente

In den folgenden Kontrollexperimenten entsprach der Versuchsaufbau, die Datenaufzeichnung und die Datenanalyse dem Hauptexperiment. Jedoch führten die Probanden lediglich Joystickbewegungen mit frei gewählter Bewegungsrichtung durch. Die Kontrollexperimente wurden an unterschiedlichen Tagen durchgeführt.

2.4.1 Kontrollexperiment 1: Einfluss einer rTMS über dem linken primärmotorischen Handareal ($M1_{\text{Hand}}$) auf frei gewählte Joystickbewegungen

In **Kontrollexperiment 1** testeten wir den Einfluss einer kurzen, überschwelligeren 20 Hz rTMS über dem linken primärmotorischen Handareal ($M1_{\text{Hand}}$) auf die Durchführung von frei gewählten Joystickbewegungsrichtungen an zehn Probanden (5 weiblich und 5 männlich, Durchschnittsalter: 26 ± 4 Jahre). Sechs von ihnen hatten bereits am Hauptexperiment teilgenommen. Für die rTMS benutzten wir eine achterförmige Magnetspule, vom Typ MC-B70 (Medtronic-Neuromuscular, Skovlunde, Dänemark), welche der Kopfhaut tangential auflag. Der Spulengriff zeigte nach okzipital. Das Spulenzentrum wurde über der Stelle positioniert, welche zu einer magnetisch evozierten motorischen Antwort im rechten entspannten M. interosseus dorsalis I führte. Die Stimulationsintensität betrug 90% der motorischen Ruheschwelle des rechten M. interosseus dorsalis I. Diese Stimulationsintensität lag damit knapp über der aktiven motorischen Schwelle. Diese war definiert als die Intensität, bei welcher mehr als 5 von 10 Magnetstimuli eine magnetisch evozierte motorische Antwort im isometrisch angespannten rechten M. interosseus dorsalis I ausgelöst wurde.

Entsprechend dem Hauptexperiment wurde eine Kontroll-rTMS über dem mesialen präfrontalen Kortex appliziert. Die achterförmige Spule wurde in einem Winkel von 45 Grad nach vorne geneigt und nur die Kante der Spule berührte die Kopfhaut. Die Kante war 3 cm vor dem F_z Punkt, nach dem internationalen 10-20-Systems für Elektrodenplatzierung, positioniert. Die Reihenfolge der rTMS Bedingungen (M1-präfrontale rTMS) wurde unter den Probanden randomisiert. Ein verbundener Student t-Test für gepaarte Stichproben wurde angewandt um die kinematischen Kennwerte während überschwelliger rTMS über dem linken M1_{Hand} mit denen der Kontrollbedingung über dem mesialen präfrontalen Kortex zu vergleichen ($p < 0,05$).

In einem **zweiten Kontrollexperiment** testeten wir die Effekte von kurzen, unterschwelligen 20 Hz rTMS Impulsen über dem linken M1_{Hand} auf die Durchführung von frei gewählten Joystickbewegungen an sieben Teilnehmern (zwei männlich und fünf weiblich, Durchschnittsalter: 27 ± 4 Jahre). Bis auf die Stimulationsintensität entsprachen die technischen Details dieses Experimentes exakt dem vorhergehenden Kontrollexperiment. Ziel dieses Experimentes war es zu prüfen, ob die im Hauptexperiment beobachteten Effekte der rTMS über dem SMA auf eine unterschwellige Magnetstimulation des linken M1_{Hand} zurückgeführt werden können.

Wir applizierten, wie in den übrigen Experimenten, 3 Pulse einer 20 Hz rTMS. Die Intensität lag jedoch 25% unter der motorischen Ruheschwelle des rechten M. interosseus dorsalis I. Diese Stimulationsintensität löste keine MEPs in dem isometrisch angespannten rechten M. interosseus dorsalis I aus, lag also unter der aktiven motorischen Schwelle. Die Kontroll-rTMS über dem mesialen präfrontalen Kortex war identisch mit der des vorhergehenden Experimentes. Die Reihenfolge der rTMS Bedingungen wurde unter den Probanden ausbalanciert. Ein verbundener Student t-Test für gepaarte Stichproben wurde angewandt, um die erhaltenen Daten der unterschwelligen rTMS über dem linken M1_{Hand} mit denen der Kontrollbedingung über dem mesialen präfrontalen Kortex vergleichen zu können ($p < 0,05$).

2.4.2 Kontrollexperiment 2: Effekte einer verzögerten rTMS über dem linken primärmotorischen Handareal ($M1_{\text{Hand}}$) auf vorgegebene Joystickbewegungen

Im Vergleich zu der visuell definierten Joystickbewegung (Aufgabe C) waren die Reaktionszeiten der fixen und der frei gewählten Bedingungen (Aufgabe A und B) ca. 100 ms kürzer. Das hatte zur Folge, dass die rTMS im Hauptexperiment in Relation zum Bewegungsbeginn zu verschiedenen Zeiten appliziert wurde. Ziel dieses Kontrollexperimentes war es deshalb zu klären, ob der Zeitpunkt der rTMS-Applikation über dem SMA einen Einfluss auf die Reaktionszeiten hatte. Unter Berücksichtigung der Zunahme der Reaktionszeiten um 100 ms bei den vorgegebenen Bedingungen, wurde die rTMS bei diesem Experiment zusätzlich um 100 ms verzögert, d.h. es wurde jeweils ein Magnetimpuls 150, 200 und 250 ms nach Erscheinen des visuellen Startsignals appliziert. Die Kontrollbedingung über dem mesialen präfrontalen Kortex entsprach bis auf den veränderten Zeitpunkt der rTMS denen der anderen Kontrollexperimente. Sieben Teilnehmer (drei männlich und vier weiblich, Durchschnittsalter: 27 ± 3 Jahre) nahmen an diesem Kontrollexperiment teil. Fünf der Teilnehmer hatten auch bereits am Hauptexperiment teilgenommen. Alle übrigen technischen Details stimmten mit denen des Hauptexperimentes überein. Die Reihenfolge der rTMS Bedingungen wurde unter den Probanden ausbalanciert. Ein verbundener Student t-Test für gepaarte Stichproben wurde angewandt, um die erhaltenen Daten der verzögerten rTMS über dem linken $M1_{\text{Hand}}$ mit denen der Kontrollbedingung über dem mesialen präfrontalen Kortex vergleichen zu können ($p < 0,05$).

2.4.3 Kontrollexperiment 3: Effekte einer rTMS über dem SMA auf die kortikospinale Erregbarkeit des linken primärmotorischen Handareals ($M1_{\text{Hand}}$)

In einem weiteren Kontrollexperiment testeten wir die Effekte einer aus drei Pulsen bestehenden 20 Hz rTMS über dem Bereich des SMA auf die Größe der über dem linken $M1_{\text{Hand}}$ evozierten MEPs im rechten entspannten M. interosseus dorsalis I. Vier Teilnehmer (drei männlich und eine weiblich, Durchschnittsalter: 32 ± 4 Jahre) nahmen an diesem Kontrollexperiment teil. Drei von ihnen hatten auch bereits am Hauptexperiment teilgenommen. Ziel dieses Experimentes war es zu überprüfen, ob eine 20 Hz rTMS über dem SMA zu einer unterschwelligen Zunahme der kortikospinalen Erregbarkeit führte. Wie im Hauptexperiment wurde eine runde, konzentrisch gewickelte Magnetstimulationsspule, vom Typ MC 125 (Medtronic-Neuromuscular, Skovlunde, Dänemark), für die rTMS über dem SMA benutzt. Die Spulenplatzierung und Schwellenbestimmung wurde entsprechend dem Protokoll des Hauptexperimentes durchgeführt. Der Hot-Spot lag so je nach Proband zwischen 4 und 5 cm rostral vom optimalen Stimulationsort der Beinmuskeln. Zur Untersuchung der kortikospinalen Erregbarkeit des $M1_{\text{Hand}}$ verwendeten wir eine kleine achterförmige Magnetspule, vom Typ B 55 (Medtronic-Neuromuscular, Skovlunde, Dänemark). Aufgrund Ihrer geringen Größe konnte sie problemlos über dem $M1_{\text{Hand}}$ neben der Rundspule über dem Schädel platziert werden. Dies ermöglichte konstante Untersuchungsbedingungen während der Untersuchung. Die Platzierung und Schwellenbestimmung der Spule über dem linken $M1_{\text{Hand}}$ entsprach den Protokollen der vorausgegangenen Kontrollexperimente.

Bei der Durchführung des Experimentes hatten die Probanden keine motorischen Aufgaben durchzuführen und saßen ruhig und entspannt im Stuhl. Über die Rundspule applizierten wir eine 20 Hz rTMS mit drei Pulsen (50, 100 und 150 ms nach Drücken des Auslösers). Entsprechend dem Hauptexperiment betrug die Stimulationsintensität 100% der Ruheschwelle des rechten M. tibialis anterior des jeweiligen Probanden. Über dem linken $M1_{\text{Hand}}$ wurden in jedem Durchgang mit der Achterspule ein Einzelpuls appliziert und der Zeitpunkt der Stimulation in Relation zur SMA-Stimulation systematisch variiert. Die

Stimulationsintensität für die Einzelreiz-TMS des linken $M1_{\text{Hand}}$ betrug 110% der motorischen Ruheschwelle des rechten M. interosseus dorsalis I. Folgende Zeitpunkte wurden gewählt: 10 ms nach dem ersten Magnetimpuls, 10 ms nach dem zweiten Magnetimpuls, sowie 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100 ms nach dem dritten Magnetstimulus der rTMS über dem SMA (Abb.9, S.33). Dies erlaubte den Zeitverlauf der kortikospinalen Erregbarkeit während und nach der rTMS über dem SMA zu erfassen. Die Abfolge der Stimulationsbedingungen wurde pseudorandomisiert.

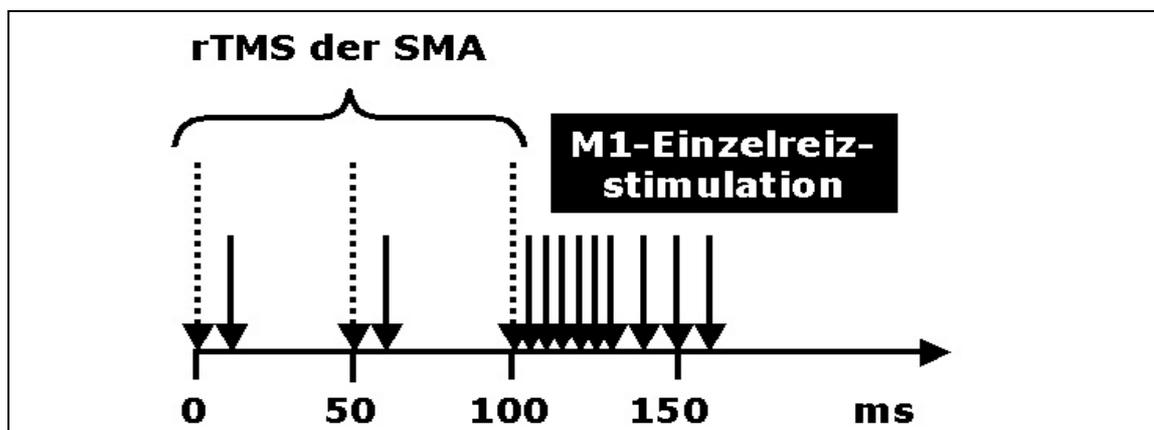


Abbildung 9 zeigt die Zeitpunkte der TMS über dem SMA und dem $M1_{\text{Hand}}$. Über dem SMA wurden immer drei Stimuli einer 20Hz rTMS appliziert. Über dem $M1_{\text{Hand}}$ wurden in jedem Durchgang ein Einzelpuls appliziert und der Zeitpunkt der Stimulation in Relation zur SMA-Stimulation systematisch variiert, um Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit über die Zeit zu erfassen.

Aufgezeichnet wurden die durch die Achterspule ausgelösten motorisch evozierten Potentiale (MEPs) des rechten M. interosseus dorsalis I. Pro experimentelle Bedingung wurden 10 MEPs aufgezeichnet. Die Datenaufzeichnung und -analyse entsprach den anderen Experimenten. Die Spitze-zu-Spitze Amplitude jedes einzelnen MEPs und die Mittelwertberechnung für die einzelnen Stimulationsbedingungen erfolgte mit der Nucurser-Freeware (Sobell Dept. of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, London, UK).

3. Ergebnisse

Die Teilnehmer bemerkten weder eine Störung bei der Durchführung der motorischen Aufgaben durch die rTMS, noch berichteten sie über eine Beeinträchtigung der Wahrnehmung des Startsignals durch den mit der rTMS assoziierten Blinkreflex. Die Inspektion der EMG Aufzeichnungen ergaben, dass weder die Stimulation des frontozentralen Kortex noch des rostralen frontalen Kortex eine motorische Antwort im rechten M. tibialis anterior oder M. interosseus dorsalis I während der Joystickbewegungen auslöste. Somit war die applizierte rTMS unerschwellig in Bezug auf die Erregung kortikospinaler Neurone im primärmotorischen Kortex M1_{Hand}.

Bei den elf Teilnehmern des Hauptexperimentes betrug die motorische Ruheschwelle des rechten M. tibialis anterior im Durchschnitt 68 ± 13 % der maximal möglichen Stimulatorleistung. Die Ruheschwelle wurde als Stimulationsintensität für die rTMS bei jedem Probanden festgelegt. Bei den zehn Teilnehmern der Kontrollexperimente 1, 2 und 3 betrug die motorische Ruheschwelle des rechten M. interosseus dorsalis I im Durchschnitt 46 ± 9 % der maximalen Stimulatorleistung.

3.1 Hauptexperiment: Effekte der frontozentralen rTMS auf ballistische Joystickbewegungen

Tabelle 2 (S.35) fasst die kinematischen Daten des Hauptexperimentes zusammen. In den Aufgaben A und B zeigte die Varianzanalyse für Messwiederholungen einen signifikanten Effekt auf die Bewegungszeit für den Faktor „Kondition“. Diese war bedingt durch eine Abnahme der Bewegungszeit während der Stimulation des SMA (Abb.10, S.36). Ein post-hoc t-Test zeigte reduzierte Bewegungszeit für die frontozentrale rTMS, wenn die Bewegungsrichtung in fixer Reihenfolge ($p = 0,04$) oder in frei gewählter Reihenfolge ($p = 0,001$) durchgeführt wurde. Bei Aufgabe C, d. h. bei der Aufgabe bei der die Bewegungsrichtung durch die Position des Startsignals auf dem Bildschirm festgelegt wurde, ergab der post-hoc t-Test keine signifikante Änderung der Bewegungszeit (Abb.10, S.36). Ferner fand sich kein differentieller Effekt der rTMS auf eine bestimmte Bewegungsrichtung (Abb.11,

S.37). Die aufgabenspezifische rTMS-Bedingte Bewegungsbeschleunigung war für alle Bewegungsrichtungen gleich stark angepasst.

Tabelle 2

Joystickbewegungen	Ergebnisse der Aufgabendurchführung												
	Block 2			Block 3			Block 4			Block 5			
	ohne rTMS			rTMS über der SMA			präfrontale rTMS			ohne rTMS			
	RZ	BZ	RF	RZ	BZ	RF	RZ	BZ	RF	RZ	BZ	RF	
(ms)	(ms)	(%)	(ms)	(ms)	(%)	(ms)	(ms)	(%)	(ms)	(ms)	(%)		
Fixe Bewegungen	MW	207	74	9,9	194	67	10,1	194	72	9,8	206	73	8,9
	SD	±43	±22	±5,2	±28	±20	±5,2	±24	±21	±5,6	±36	±21	±5,0
Frei gewählte Bewegungen	MW	211	72	9,7	198	64	9,6	202	71	9,2	217	72	9,4
	SD	±31	±21	±5,8	±34	±17	±4,	±31	±22	±5,0	±39	±23	±5,3
Vorgegebene Bewegungen	MW	294	70	10,9	293	69	10,3	302	70	11,1	285	69	9,9
	SD	±29	±15	±5,4	±37	±16	±4,6	±29	±18	±5,6	±37	±24	±3,7

RZ = Reaktionszeit, BZ = Bewegungszeit, RF = Fehler der Bewegungsrichtung

Tabelle 2 fasst die kinematischen Werte der Untersuchungsblöcke und der drei verschiedenen motorischen Paradigmen zusammen. Block 1 entsprach dem Übungsblock und war von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Die Werte sind als Mittelwerte (MW) ± einfache Standardabweichung (SD) angegeben. Die fettgedruckten Werte kennzeichnen die Bewegungszeiten, die sich während der rTMS über der SMA signifikant geändert haben. RZ = Reaktionszeit, BZ = Bewegungszeit, RF = Fehler der Bewegungsrichtung.

Für Aufgabe B führten wir eine Korrelationsanalyse durch. Hierbei evaluierten wir, ob eine lineare Beziehung zwischen der Bewegungszeit während der weiter rostral applizierten Kontroll-rTMS über dem präfrontalen Kortex und der Abnahme der Bewegungszeit während der Verum-rTMS über dem SMA bestand. Es wurde die mittlere Bewegungszeit für jede Bewegungsrichtung und jeden Probanden in die Korrelationsanalyse mit eingeschlossen. Es ergab sich eine hoch signifikante negative Korrelation zwischen der Bewegungszeit während der Kontroll-rTMS und der Abnahme der Bewegungszeit während der Verum-rTMS (Spearman, $r = -0,56$; $p = 0,0001$) (Abb.12, S.37). Diese negative Korrelation zeigt an, dass die rTMS induzierte Abnahme der Bewegungszeit um so größer war, je langsamer die

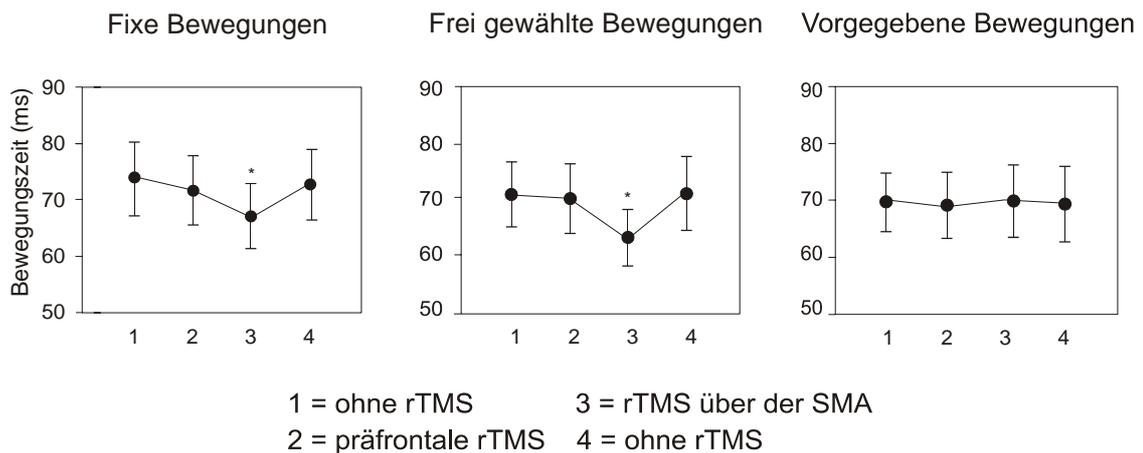


Abbildung 10 stellt die Mittelwerte der Bewegungszeiten (BZ) der Untersuchungsblöcke dar. Die linke und die mittlere Grafik zeigen, dass bei den fixen und bei den frei gewählten Bewegungen die frontozentrale rTMS über dem SMA zu einer signifikanten Abnahme der Bewegungszeit führte (*). Die rechte Grafik zeigt, dass sich bei den vorgegebenen Bewegungen keine Änderungen der Bewegungszeiten ergaben. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar ($p < 0,05$; zweizeitiger t-Test).

Probanden den Joystick per se bewegten.

Ein statistischer Trend mit Abnahme der Reaktionszeit von 10 bis 15 ms zeigte sich für alle Aufgaben im Vergleich der Blöcke 3 und 4 (mit rTMS) versus der Blöcke 2 und 5 (ohne rTMS). Für Aufgabe C (frei gewählte Joystickbewegung) war die Abnahme der Reaktionszeit nahezu signifikant ($p = 0,06$). Hinsichtlich der Richtungsfehler zeigte sich für alle drei Aufgaben kein signifikanter Effekt des Faktors „Kondition“ oder „Aufgabe“.

Der Student's t-Test für gepaarte Stichproben zeigte keine signifikanten Änderungen der Bewegungsparameter von Block 2 (vor rTMS) zu Block 5 (nach rTMS). Das heißt es fanden sich keine Lerneffekte oder überdauernden Effekte der rTMS auf die Exekution der Joystickbewegungen im Verlauf des Experimentes.

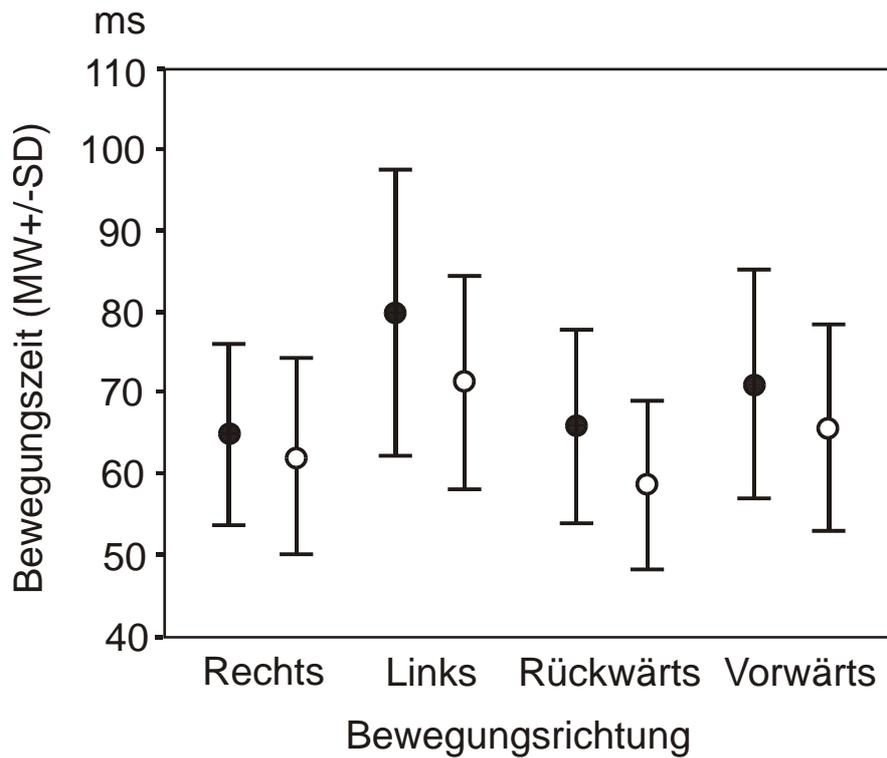


Abbildung 11 stellt die Mittelwerte der Bewegungszeit aller Probanden für jede Bewegungsrichtung dar. Die offenen Kreise stehen für die Werte, die bei der rTMS über dem SMA ermittelt wurden. Die schwarzen Kreise stehen für die bei der Kontroll rTMS erhaltenen Werte. Es besteht für alle Richtungen eine vergleichbare Abnahme der Bewegungszeit. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.

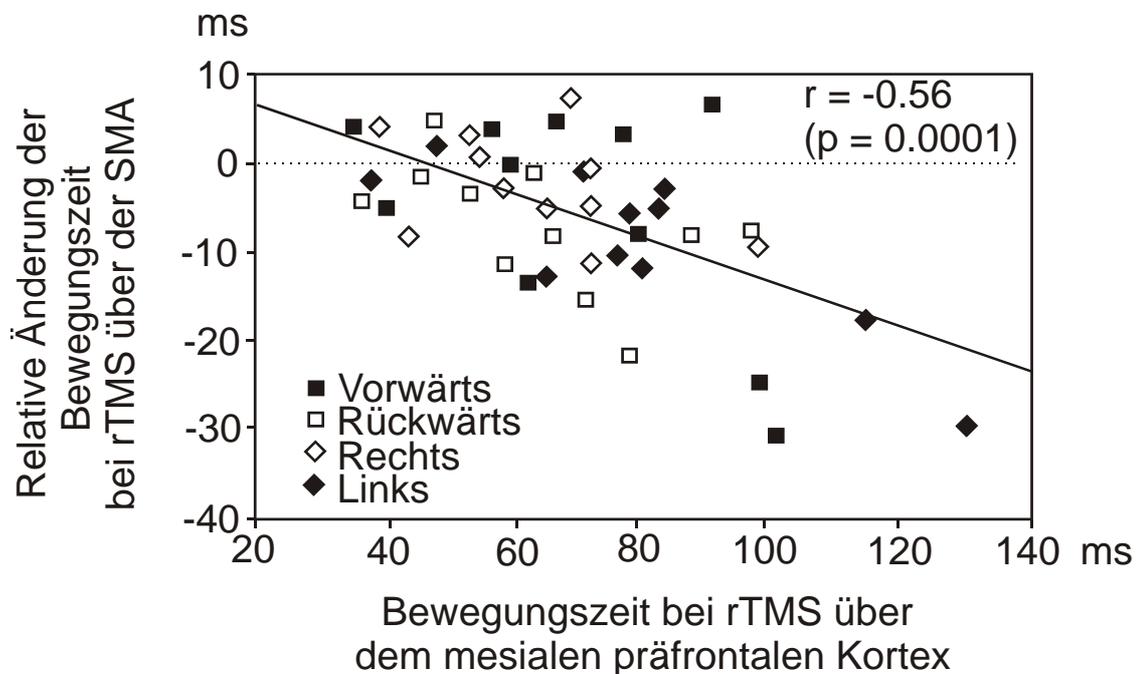


Abbildung 12 stellt die relative Änderung der Bewegungszeit aller vier Richtungen bei rTMS über dem SMA vs. der Bewegungszeit bei rTMS über dem mesialen präfrontalen Kortex dar. Die Regressionsgerade hat eine Steigung von $r = -0,56$.

3.2 Kontrollexperimente

3.2.1 Kontrollexperiment 1: Effekte einer rTMS über dem linken primärmotorischen Handareal ($M1_{\text{Hand}}$) auf frei gewählte Joystickbewegungen

Eine 20 Hz rTMS über dem linken $M1_{\text{Hand}}$ mit einer Intensität von 90% der motorischen Ruheschwelle lag über der aktiven motorischen Schwelle und induzierte deshalb ein bis drei MEPs von mindestens 0,1 mV Amplitude (von Spitze-zu-Spitze) im rechten M. interosseus dorsalis I, da die rTMS in einem aktiven motorischen Zustand (Greifen des Joysticks) appliziert wurde. Die Untersuchungsteilnehmer gaben in der Durchführung der motorischen Aufgaben eine leichte Beeinträchtigungen durch die mit der rTMS assoziierten Muskelzuckungen an.

Verglichen mit der Kontroll-rTMS, führte die rTMS mit einer Intensität von 90% der motorischen Ruheschwelle über dem linken $M1_{\text{Hand}}$ zu einer signifikanten Zunahme der Bewegungszeit (75 ± 18 ms während der präfrontalen rTMS versus 90 ± 30 ms während der überschwelligen rTMS über dem linken $M1_{\text{Hand}}$; $p = 0.04$). Zusätzlich führte sie zu einer mäßigen Zunahme der Bewegungsrichtungsfehler ($11,3 \pm 8,4\%$ während der Kontrolle versus $12,6 \pm 7,8\%$ der rTMS über dem linken $M1_{\text{Hand}}$; $p = 0.015$). Bei der Reaktionszeit fand sich kein Effekt (199 ± 15 ms unter Kontrolle versus 201 ± 20 ms bei der überschwelligen rTMS über dem linken $M1_{\text{Hand}}$).

Sieben Probanden führten die frei gewählte Bedingung bei einer 20 Hz rTMS über dem linken $M1_{\text{Hand}}$ mit einer Stimulusintensität von 75% der motorischen Ruheschwelle durch. Bei dieser Stimulationsintensität rief die rTMS keine MEPs im rechten M. interosseus dorsalis I während der motorischen Aufgabe hervor. Die Probanden bemerkten keine Interferenz der unterschwelligen rTMS über dem linken $M1_{\text{Hand}}$ mit der Aufgabendurchführung. Beim Vergleich der kinematischen Werte der rTMS des linken $M1_{\text{Hand}}$ und der Kontroll-rTMS des mesialen präfrontalen Kortex ergaben sich zwischen den drei verschiedenen Joystickaufgaben keine Differenzen. V.a. war die Bewegungszeit der beiden Stimulationsbedingungen nahezu identisch (57 ± 12 ms bei präfrontaler rTMS gegenüber 58 ± 10 ms bei unterschwelliger rTMS über dem linken $M1_{\text{Hand}}$).

3.2.2 Kontrollexperiment 2: Effekte einer verzögerten 20 Hz rTMS über dem linken primärmotorischen Handareal ($M1_{\text{Hand}}$) auf vorgegebene Joystickbewegungen

Wurde die rTMS verzögert über dem SMA, d.h. 150, 200 und 250 ms nach dem visuellen Startsignal appliziert, bewirkte diese im Vergleich zur ebenfalls verzögerten Kontroll-rTMS keine Änderungen der Bewegungszeit in Aufgabe C (Bewegungszeit während der verzögerten rTMS über dem SMA = 65 ± 14 ms gegenüber der Bewegungszeit während verzögerter rTMS über dem medialen präfrontalen Kortex = 68 ± 12 ms ($p > 0,1$)).

3.2.3 Kontrollexperiment 3: Effekte einer rTMS auf die kortikospinale Erregbarkeit des linken primärmotorischen Handareals ($M1_{\text{Hand}}$)

Die 20 Hz Reizserien über dem SMA wurden wie im Hauptexperiment mit einer Intensität von 100% der motorischen Ruheschwelle des entspannten rechten M. tibialis anterior über dem linken $M1_{\text{Hand}}$ appliziert. Die ermittelten Amplituden betragen: 10 ms nach dem ersten Magnetimpuls = 1,106 mV, 10 ms nach dem zweiten Magnetimpuls = 0,849, mV. Entsprechend 5 ms (0,87 mV), 10 ms (0,98 mV), 15 ms (1,05 mV), 25 ms (1,05 mV), 30 ms (0,93 mV), 40 ms (1,07 mV), 50 ms (1,07 mV), 100 ms (1,23 mV) nach dem dritten Magnetimpuls (Tab.3, S.40). Somit zeigte sich deskriptiv keine wesentliche Modulation der MEP Amplitude durch die konditionierenden Reizserien über dem SMA.

Tabelle 3

Ermittelte Amplitudenwerte bei Einzelreiz TMS des linken M1 _{Hand}												
Stim.-Zeitpunkt der linken M1 _{Hand} in Bezug auf die rTMS über dem SMA												
(ms)	10	60	5	10	15	20	25	30	40	50	60	100
	nach dem 1.Impuls	nach dem 2.Impuls	nach dem 3.Impuls									
Amplitude (mV)	1,16	1,11	0,85	0,87	0,98	1,05	1,05	0,93	1,07	1,14	1,29	1,07

Tabelle 3 stellt die durch Einzelreiz-TMS des linken M1_{Hand} ermittelten Amplitudenwerte (in mV) dar. Diese Einzelreize wurden 10 ms nach dem ersten Magnetimpuls, 10 ms nach dem zweiten Magnetimpuls, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 und 100 ms nach dem dritten Magnetimpuls der 20 Hz Dreierpulse über dem SMA appliziert.

4. Diskussion

Diese Studie zeigt, dass eine über dem frontozentralen Kortex während der Reaktionszeit applizierte 20 Hz rTMS, die Durchführung von extern vorgegebenen Joystickbewegungen bei gesunden Probanden beschleunigen kann. Dieses Ergebnis bestätigt und erweitert frühere Untersuchungen zur Auswirkung einer frontozentralen TMS über dem SMA auf die Exekution von Handbewegungen (2, S.24; 74, S.524; 73, S.164; 79, A329; 19, S.815; 36, S.1587): Im Einklang mit den Voruntersuchungen zeigt die vorliegende Studie, dass eine frontozentrale TMS die Exekution von Handbewegungen beeinflussen kann. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten, dass eine TMS über dem SMA nicht nur die Durchführung komplexer Handbewegungen sondern auch die Ausführung einfacher ballistischer Handbewegungen beeinflussen kann.

Bevor die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Einzelnen diskutiert werden, werden zunächst allgemeine methodische Aspekte der frontozentralen TMS diskutiert.

4.1 Methodische Betrachtungen zur transkraniellen Stimulationstechnik des supplementär motorischen Areals (SMA)

In Anlehnung an frühere TMS Studien (2, S.24; 74, S.524; 73, S.164; 79, A329; 19, S.815; 36, S.1587) wurden die Stimulationsintensität und die Platzierung der Spule über dem SMA individuell bestimmt und der genaue Stimulationsort funktionell in Bezug auf das primärmotorische Beinareal festgelegt. Diese Methode zur Auffindung des SMA macht sich die Tatsache zu Nutze, dass das SMA wenige Zentimeter (2-4 cm) anterior des Beinareals des primärmotorischen Kortex lokalisiert ist (29, S.2164; 30, S.348). Daher wurde in der vorliegenden Studie zunächst anhand der MEPs des M. tibialis anterior das primärmotorische Beinareal funktionell lokalisiert und die Spule dann weiter nach rostral verschoben, um das SMA zu stimulieren. Diese Vorgehensweise hat sich in vorhergehenden Studien als eine reliable Lokalisationsmethode erwiesen (2, S.20; 73, S.164; 36, S.1587). Da das SMA und das Beinareal auf gleicher Höhe im Interhemisphärenspalt lokalisiert sind (29, S.2164; 30, S.348), ist davon auszugehen, dass eine Stimulationsintensität, die eine konsistente motorische Antwort des entspannten M. tibialis anterior hervorruft (100% der motorischen Ruheschwelle des Beinareals) ausreichend ist, eine effektive Stimulation der Neurone in dem SMA hervorzurufen (36, S.1587).

Ein wesentliches Problem für eine effiziente transkranielle Magnetstimulation des SMA besteht darin, dass das SMA relativ weit entfernt von der Schädeloberfläche liegt, da es im Interhemisphärenspalt lokalisiert ist. Da die elektrische Felddichte mit zunehmendem Abstand von der Magnetspule exponentiell abnimmt (4, S.15) ist eine relativ hohe Intensität für eine effektive TMS des SMA erforderlich. Mit zunehmender Reizintensität nimmt jedoch die Fokalität der Stimulation ab, d.h. benachbarte Kortexareale (insbesondere mediale Anteile des dorsalen prämotorischen Kortex) werden effektiv mitstimuliert und es besteht das Risiko, dass die Magnetstimulation auch das M1_{Hand} miterfasst. Zur Erhöhung der Fokalität der rTMS, wurde deshalb eine von Mortifee et al. 1994 beschriebene „Hot-Spot“ Technik zur Stimulation des SMA verwendet (72, S.132). Hierbei lag nur das führende Segment der Spule (engl. „Hot-Spot“) tangential dem Schädel auf und somit wurde der Kontakt zwischen Schädel und Spule deutlich reduziert. Durch leichte Kippung nach rostral konnte eine begleitende Erregung der Neurone des primärmotorischen Kortex, insbesondere der Neurone in dem linken M1_{Hand}, d.h. eine Erregungsausbreitung zum primärmotorischen Kortex minimiert werden.

Zur Vermeidung einer Erregungsausbreitung in Richtung M1_{Hand} war es nötig, den „Hot-Spot“ der Spule allerdings 4 cm rostral des primärmotorischen Beinareals zu positionieren. Der Teil des kaudalen SMA, in dem die Bewegungen der oberen Extremitäten repräsentiert sind, ist etwa 2 bis 4 cm anterior des primärmotorischen Beinareals lokalisiert (29, S.2164; 30, S.348; 32, S.3656). Somit lag die Spulenposition in der vorliegenden Arbeit an der Grenze zwischen rostraler und kaudaler SMA. Angesichts der hohen Stimulationsintensität ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Untersuchung zwar eine präferentielle Stimulation des rostralen SMA erfolgte, aber auch Anteile des kaudalen SMA mitstimuliert wurden.

Da die effektive Feldstärke eines induzierten Magnetfeldes exponentiell mit der Eindringtiefe in das Gehirn abnimmt (90, S.47), ist es sehr unwahrscheinlich, dass die von uns verwendete Stimulationsintensität zu einer effektiven Stimulation des in der Tiefe des Interhemisphärenspaltes gelegenen motorischen Anteil des cingulären Kortex geführt hat (36, S.1591). Soll aber ein Areal in der Tiefe des Interhemisphärenspaltes, wie z.B. das SMA oder der primär visuelle Kortex, durch eine Magnetstimulation effektiv erreicht werden, muss das induzierte Magnetfeld die zwischen Spule und Zielbereich gelegenen kortikalen Bereiche passieren (2, S.4). Eine effektive Magnetstimulation des SMA ist daher immer mit einer simultanen Reizung der beiden medialen Anteile des prämotorischen Kortex, d.h. mit medialen Teilen der an der Hemisphärenoberfläche gelegenen Gyrus frontalis medialis und superior, verbunden. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften der TMS wurden die medialen Teile des dorsalen prämotorischen Kortex von der Stimulation miterfasst, da diese zwischen der Spule und des SMA liegen. Dies ist ein prinzipielles Problem der transkraniellen Magnetstimulation des SMA, die somit immer eine kombinierte SMA-dorsal prämotorische Stimulation ist (2, S.24/25). Arbeiten zur fokalen elektrischen Stimulation der menschlichen Kortexoberfläche mittels subduraler Elektroden konnten zeigen, dass sich das SMA gelegentlich bis zur medialen Hemisphärenoberfläche des Frontallappens erstrecken kann (54, S.179). Aufgrund der physikalischen Eigenschaften der rTMS ist davon auszugehen, dass diese Oberflächenanteile des SMA an der Hemisphärenoberfläche ebenfalls effektiv stimuliert wurden.

4.2 Effekt der repetitiven TMS auf ballistische Handbewegungen

Die Beobachtung, dass eine aus drei Pulsen bestehende 20 Hz rTMS über dem medialen frontozentralen Kortex zu einer Beschleunigung unilateraler ballistischer Joystickbewegungen führt, ist ein Indiz dafür, dass das SMA bei gesunden Probanden aktiv an der Initiierung und Ausführung einfacher ballistischer Handbewegungen beteiligt ist. Ein Pendant zu der TMS Induzierten „Extraaktivierung“ in gesunden Probanden, stellen Patienten mit Morbus Parkinson dar, da bei diesen Patienten die Initiierung und Durchführung einfacher ballistischer Bewegungen beeinträchtigt ist (85, S.151; 50, S.749; 56, S.283). Diese Patienten zeigen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine konsistente Minderaktivierung im Bereich des SMA, des anterioren cingulären Kortex und des dorsolateralen präfrontalen Kortex während der Durchführung extern getriggelter, frei gewählter Joystickbewegungen. Einhergehend mit einer klinischen Besserung der Handfunktion wird die bewegungsbedingte Aktivierung des SMA nach Gabe dopaminerger Medikation bei Morbus Parkinson zumindest partiell normalisiert (94, S.394; 39, S.558).

Die Ergebnisse der Kontrollexperimente zeigen, dass die Beschleunigung der Handbewegung nicht durch eine direkte Erregung des M1_{Hand} hervorgerufen wurde, da eine direkte Stimulation des M1_{Hand} zu einer unterschiedlichen Interaktion mit der Bewegungsausführung führte. So induzierte eine überschwellige rTMS über dem M1_{Hand} eine deutliche Störung und Verlangsamung des Bewegungsablaufes. Eine unterschwellige rTMS hatte dagegen keinen Effekt auf die Bewegungsausführung.

Der Vergleich der Bewegungsausführung während der SMA-Stimulation mit der Bewegungsausführung während der präfrontalen Kontroll-rTMS zeigt zudem, dass die Beschleunigung der Bewegungszeit bei frontozentraler rTMS nicht einem unspezifischen rTMS Effekt zu zuschreiben ist. Im Gegensatz zu dem selektiven Effekt der SMA-Stimulation auf die Bewegungszeit muss die Abnahme der Reaktionszeit einer unspezifischen intersensorischen Fazilitierung zugeschrieben werden, da sich eine vergleichbare Reduktion der Reaktionszeit auch unter der Kontroll-rTMS über dem präfrontalen Kortex fand. Eine

Verkürzung der Reaktionszeit aufgrund einer intersensorischen Fazilitierung durch die TMS ist ein gut beschriebenes Phänomen, welches bei Verhaltensstudien berücksichtigt werden muss (95, S.165).

Die durch die rTMS ausgeübte Verkürzung der Bewegungszeit war relativ gering ausgeprägt (ca. 10 ms). Dies lag vermutlich an einem „Deckeneffekt“, da gesunde Probanden das SMA im Gegensatz zu Probanden mit Morbus Parkinson effektiv (nahezu maximal) aktivieren und so die rTMS nur eine relativ geringfügige zusätzliche Verkürzung der Bewegungszeit bewirken konnte. Diese Annahme wird durch die vorliegenden Daten gestützt. Erstens, waren die Bewegungszeiten bereits extrem kurz (<100 ms). Dies lag daran, dass bei der Joystickaufgabe die Bewegung aktiv durch den Anschlag an dem Gehäuse abgebremst wurde und somit eigentlich nur der initiale Anteil (Beschleunigungsphase) der ballistischen Bewegung untersucht wurde. Zweitens, fanden wir eine positive Korrelation zwischen der Bewegungszeit während der präfrontalen Kontroll-rTMS und dem Ausmaß an Bewegungsbeschleunigung durch die Verum-rTMS über dem frontozentralen Kortex. Mit anderen Worten, Probanden mit primär langsameren Bewegungszeiten wurden durch die rTMS über dem SMA deutlich stärker in Ihrer Bewegungsausführung beeinflusst als Probanden, die „a priori“ die Bewegungen sehr schnell ausführten. Es ist daher davon auszugehen, dass eine frontozentrale rTMS bei Personen mit primär verlangsamten Bewegungszeiten, z.B. bei älteren Personen oder Patienten mit Morbus Parkinson, zu einer deutlicheren Bewegungsbeschleunigung durch eine frontozentrale 20 Hz rTMS führen wird.

4.3 Mögliche Ursachen für eine Beschleunigung ballistischer Handbewegungen während einer TMS über dem SMA

Durch die transkranielle Magnetstimulation wird eine hochgradig synchronisierte externe Aktivierung kortikaler Neurone (s. Kapitel 1.1.2) hervorgerufen. Die durch die TMS ausgelöste Erregung kortikaler Zellverbände hat in Abhängigkeit vom stimulierten Kortexareal unterschiedliche funktionelle Auswirkungen (8, S.207). So können durch die TMS „Positivphänomene“ bzw. „Reizeffekte“

ausgelöst werden. Beispielsweise treten bei Stimulation des visuellen Kortex „illusorische“ Blitzlichter (sog. Phosphene) auf (16, S.3269). Appliziert man die Magnetstimulation über dem Motorkortex, äußern sich die Reizeffekte in Form von motorisch evozierten Potentialen (MEPs), die man sich in der Diagnostik von Erkrankungen des kortikospinalen motorischen Systems zunutze macht (68, S.143; 92, S.97). Ferner nutzt man die durch die TMS ausgelösten Reizeffekte zur Untersuchung der kortikalen Exzitabilität bei Patienten mit Bewegungsstörungen und Epilepsien (18, S.209).

Neben den „Positivphänomenen“, bewirkt die artifizielle, hochgradig synchronisierte Erregung kortikaler Neurone auch eine passagere Störung der physiologischen neuronalen Signalübermittlung im stimulierten Kortex, die mehrere Zehntel von Millisekunden anhält. Die TMS ist damit in der Lage eine vorübergehende Funktionsstörung des stimulierten Kortex hervorzurufen und so zu einer „virtuellen Läsion“ bzw. einem „negativen“ Effekt zu führen (115, S.127). Daher werden in neuropsychologischen Studien entweder einzelne Pulse oder kurze Serien einer repetitiven TMS (rTMS) appliziert, um kognitive, sensorische oder motorische Hirnfunktionen zu verzögern, zu hemmen oder zu unterbrechen (49, S.2/3; 115, S.127). Das Interferenzmuster der fokalen TMS über einem definierten Kortexareal mit der Durchführung einer definierten Aufgabe (kognitiven, sensorischen oder motorischen Hirnleistung) erlaubt Rückschlüsse über die funktionelle Relevanz des stimulierten Kortex. In Hinblick auf die Funktion des SMA konnten TMS Studien zeigen, dass eine frontozentrale TMS über dem SMA das Erlernen und die Bewegungsausführung komplexer Hand- und Augenbewegungen signifikant stören kann (2, S.24/25; 74, S.521; 73, S.163; 19, S.815; 36, S.1587).

Im Gegensatz zu diesen Studien, in denen eine TMS eine Störung des Bewegungsablaufes induzierte, führte in der vorliegenden Arbeit eine kurze Serie einer 20 Hz rTMS über dem medialen frontozentralen Kortex zu einer signifikanten Beschleunigung der ballistischen Joystickbewegungen, also zu einer „Verbesserung“ der motorischen Leistung. Dieser Befund bestätigt, dass eine TMS nicht zwangsläufig zu einer „virtuellen Läsion“ bzw. einem „negativen“ Effekt führen muss, sondern auch zu einer Funktionsverbesserung, also zu einem „positiven“ Effekt führen kann (112, S.371).

Die Richtung der TMS-induzierten Interferenz mit der untersuchten Gehirnfunktion (Funktionsstörung oder -verbesserung) hängt von mehreren Faktoren ab:

1. Der Stimulationszeitpunkt und die Stimulationsintensität der TMS haben einen wesentlichen Einfluss auf das durch die TMS Induzierte Interferenzmuster (38, S.1098; 115, S.127; 112, S.371). Wird beispielsweise die TMS während eines „kritischen“ Zeitpunkts über dem Zielareal appliziert, kann dies zu einer Störung oder gar Unterbrechung der kognitiven Funktion führen und damit die Aus- oder Durchführung der gestellten Aufgaben beeinflussen (93, S.656; 115, S.127). Wird die TMS dagegen kurz vor oder nach der Durchführung einer (kognitiven) Aufgabe appliziert, kann die TMS zu einer Verbesserung der Hirnleistung und damit zu einem „positiven“ Effekt führen (112, S.371).

2. Die Interaktion der TMS ist ebenfalls abhängig von der Komplexität, d. h. dem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe. So wird eine TMS eher eine Funktionsstörung während der Ausführung einer komplexen motorischen Aufgabe hervorrufen. Dagegen wird eine TMS während einer einfachen Aufgabe eher zu einer Verbesserung der Performance führen. In der vorliegenden Studie wird eine sehr einfache, hochgradig überlernte, ballistische Bewegung als motorische Aufgabe verwendet, was im Gegensatz zu früheren Studien, welche komplexe motorische Programme untersuchten, zu einer Funktionsverbesserung durch die TMS führte.

3. Die Interaktion der TMS mit der Performance hängt auch von der funktionellen Bedeutung des zu stimulierenden Areals für die untersuchte Gehirnfunktion ab. Ist das stimulierte Gehirnareal für die untersuchte Gehirnleistung essentiell, dann wird die TMS präferentiell eine Verzögerung oder eine Unterbrechung der Performance hervorrufen. Da das SMA bei der Durchführung der ballistischen Joystickbewegungen in der vorliegenden Studie keine essentielle Bedeutung zukommt (87, S.205), ist weniger mit einer Verschlechterung der Durchführung ballistischer Joystickbewegungen zu rechnen als bei der Stimulation des $M1_{\text{Hand}}$.

Der beschleunigende Effekt der mesialen frontozentralen rTMS erreichte eine Signifikanz in den Aufgaben A (fixe Bewegungsrichtung) und B (frei gewählte Bewegungsrichtung). Im Gegensatz dazu hatte die rTMS keinen modulierenden

Effekt auf die motorische Performance während der Aufgabe C (extern vorgegebene Bewegungsrichtung). In Aufgabe C war die mittlere Reaktionszeit im Vergleich zu den anderen Aufgaben verlängert, da das motorische Programm in Abhängigkeit vom visuellen Signal erst nach Erscheinen des Go-Signals selektiert wurde. Da im Hauptexperiment der Zeitpunkt der rTMS nicht an die verlängerten Reaktionszeiten angepasst wurde, untersuchte Kontrollexperiment 2 die Effekte einer verzögerten rTMS über dem linken M1_{Hand} auf die Performance visuell vorgegebener Joystickbewegungsrichtungen (Aufgabe C; s. Kapitel 2.4.2). Auch nach Anpassung des Stimulationszeitpunktes an die verlängerte Reaktionszeit zeigte sich kein konsistenter Effekt der rTMS über dem SMA auf die Performance visuell vorgegebener Joystickbewegungsrichtungen, so dass der fehlende Effekt der TMS auf visuell determinierte Bewegungen im Hauptexperiment nicht durch Unterschiede im Timing der Stimulation bedingt ist.

Vielmehr ist anzunehmen, dass die unterschiedliche Sensitivität der Aufgaben in Bezug auf die rTMS induzierte Interferenz auf Unterschiede in der Bewegungsplanung zwischen den Aufgaben beruht. Die Probanden hatten sich in den Aufgaben A und B bereits vor dem Erscheinen des Startsignals für die nächste Bewegungsrichtung entschieden und warteten nur noch auf das Erscheinen des Startsignals. Der Zeitpunkt des Erscheinens des Startsignals war zudem relativ vorhersehbar, da das Intervall zwischen zwei Startsignalen nur zwischen 2,5 und 3,5 Sekunden variierte. Dagegen mussten die Probanden bei Aufgabe C sowohl auf das Erscheinen des Startsignals als auch auf die Vorgabe der Bewegungsrichtung, die durch die Position des Startsignals codiert wurde, warten. Die Ableitung bewegungsassoziierter kortikaler Potentiale zeigt, dass das SMA an der Vorbereitung von Handbewegungen beteiligt ist. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass das SMA in den Aufgaben A und B zum Zeitpunkt der Stimulation aufgrund der höheren neuronalen Aktivität eine höhere Exzitabilität aufwies. In diesem Zustand erhöhter kortikaler Erregbarkeit des SMA rief die TMS (bei gleicher Stimulusintensität) eine stärkere neuronale Erregung in dem SMA hervor und führte daher zu einer größeren Bewegungsbeschleunigung. Diese Annahme wird durch funktionelle cerebrale Bildgebungsstudien an gesunden Probanden unterstützt, die eine Zunahme der neuronalen Nettoaktivität des SMA in der Zeit der Vorbereitung von motorischen Aufgaben nachweisen konnten (87, S.205; 23, S.393; 81, S.113).

Die vorliegenden Daten unterstreichen die Bedeutung der aktuellen kortikalen Erregbarkeit zum Zeitpunkt der Stimulation für den durch die TMS induzierten Stimulationseffekt und zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Charakteristika der TMS des primärmotorischen Kortex. So führt eine willkürliche Kontraktion eines Handmuskels zu einer erhöhten Erregbarkeit des kortikospinalen Systems und somit zu einer drastischen Zunahme der durch die TMS des kontralateralen M1_{Hand} evozierten Antwort im kontrahierten Muskel. In der Zusammenschau besteht hinreichend Evidenz dafür, dass eine effektive Stimulation des SMA zur Beschleunigung der Joystickbewegungen geführt hat. Es lässt sich jedoch nicht genau definieren, wie die Bewegungsbeschleunigung im motorischen Netzwerk durch die effektive TMS des SMA induziert wurde. Es lassen sich hier verschiedene Mechanismen anführen:

1. Die Bewegungsbeschleunigung wurde durch eine Exzitation der von dem SMA-proper zum Rückenmark ziehenden kortikospinalen Bahnen hervorgerufen. Dies führte zu einer Verstärkung und Zunahme der Synchronisation der vom frontalen motorischen Kortex generierten, kortikospinalen motorischen Impulse. Das Fehlen einer elektromyographischen Muskelantwort während der SMA-Stimulation widerspricht nicht dieser Hypothese, da die Exzitation kortikospinaler Fasern am Muskel unterschwellig geblieben sein kann. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von Untersuchungen gestützt, die an Patienten mittels subdural gelegener Elektroden eine elektrische Stimulation des SMA durchführten. Die verwendete Intensität lag hierbei unter der motorischen Schwelle und führte bei den Patienten nur zu einem subjektiven Gefühl des Bewegungsdranges (32, S.3656; 31, S.177; 55, S.87).

2. Die Bewegungsbeschleunigung wurde durch eine Exzitation kortiko-kortikaler Fasern, die das SMA mit anderen motorischen Zentren, insbesondere dem M1_{Hand}, verbinden, induziert. Diese Annahme wird durch anatomische Untersuchungen an Affen gestützt. Es ergaben sich hierbei zahlreiche kortiko-kortikale Verbindungen zwischen dem kaudalen SMA und dem somatotopisch korrespondierenden Teil des M1_{Hand} (59, S.214; 58, S.114). Auch eine kombinierte PET/TMS Studie über intrazerebrale Konnektivität beim Menschen konnte zeigen, dass die rTMS auch zu einer funktionellen Aktivierung entfernter

kortikaler Bereiche durch kortiko-kortikale Verbindungen führen kann (82, S.3178). Es ist denkbar, dass die Aktivierung der das M1_{Hand} und das SMA verbindenden kortiko-kortikalen Fasern durch Fazilitierung zur Freigabe der motorischen Impulse von dem M1_{Hand} führte, oder zu einer ansteigenden Synchronisation der absteigenden kortikospinalen Impulse.

3. Die Bewegungsbeschleunigung ist durch einen disinhibitorischen Nettoeffekt der rTMS auf den rostralen Teil des SMA bedingt. Mehreren Studien konnten mittels subduraler elektrischer Stimulation inhibitorische Effekte (einen Bewegungsarrest) während willkürlicher Bewegungen hervorrufen (57, S.229; 54, S.179; 120, S.165). Dieses mesiale „negative motorische Areal“ liegt im rostralen Anteil des SMA (54, S.179; 31, S.177; 46, S.153; 47, S.915; 120, S.165). Die an Patienten mit Epilepsie invasiv erhobenen Befunde stimmen gut mit nicht-invasiven funktionellen Bildgebungsstudien an gesunden Probanden überein, die eine Beteiligung des rostralen Anteils des SMA an der Planung, Initiierung, zeitlichen Abstimmung und Inhibition von Bewegungen belegen (23, S.393; 102, S.373; 47, S.632; 22, S.3065; 60, S.271).

Da der erste Magnetstimulus 50 ms nach Erscheinen des Startsignals appliziert wurde, ist es denkbar, dass die kurze rTMS Serie in der Lage waren die inhibitorische Aktivität des rostralen Anteils des SMA zu unterbrechen und dadurch die Freisetzung des motorischen Programms zu beschleunigen.

4.4 Schlussfolgerung

Die Untersuchung zeigt, dass kurze Serien einer hochfrequenten fokalen rTMS ein geeignetes Werkzeug darstellen, zentrale motorische Kontrollmechanismen von Handbewegungen nicht-invasiv zu untersuchen. Der beschleunigende Effekt einer frontozentralen rTMS auf ballistische Handbewegungen belegt, dass neben dem primärmotorischen Kortex auch das SMA an der Initiierung und Durchführung einfacher ballistischer Handbewegungen beteiligt ist. Das beobachtete Interferenzmuster lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass das SMA besonders bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungsprogramme, die nicht durch Umweltreize definiert sind, mitwirkt. Das SMA scheint im Gegensatz zum M1_{Hand} nicht essentiell für die Initiierung und Durchführung einfacher ballistischer Handbewegungen zu sein, ist aber an der

Geschwindigkeitskontrolle beteiligt. Die Untersuchungsergebnisse stimmen gut mit der allgemein akzeptierten Annahme überein, dass die bei Patienten mit Morbus Parkinson beobachtete Bradykinese auf eine Minderaktivierung des SMA zurückzuführen ist.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkung einer frontozentralen TMS über dem SMA auf die Exekution von ballistischen Handbewegungen. Elf gesunde Probanden führten visuell getriggerte Joystickbewegungen mit der rechten Hand in eine von vier möglichen Bewegungsrichtungen durch. Das Experiment gliederte sich in drei Untersuchungsblöcke, die sich bezüglich der Vorgabe der Bewegungsrichtung unterschieden. In Block A (fixe Bewegungen) führten die Probanden eine festgelegte Reihenfolge von alternierenden Joystickbewegungen durch. In Block B (frei gewählte Bewegungen) wählten die Probanden die Richtung der Joystickbewegung selbst aus. In Block C (vorgegebenen Richtung) wurde die Bewegungsrichtung extern durch die Position des visuellen Startsignals auf dem PC-Bildschirm vorgegeben. 50, 100 und 150 ms nach Erscheinen des Startsignals wurde eine biphasischer Magnetimpuls entweder über dem mesialen präfrontalen Kortex (Kontrollbedingung) oder über dem mesialen frontozentralen Kortex (Verum-Bedingung) appliziert. Die Stimulationsintensität wurde bei jedem Probanden individuell bestimmt und betrug 100% der motorischen Ruheschwelle des rechten entspannten M. tibialis anterior. In jedem Untersuchungsblock führten die Probanden 60 Joystickbewegungen mit maximaler Geschwindigkeit aus. Für jede Bewegung wurden Reaktionszeit, Bewegungszeit und Richtungsfehler aufgezeichnet. Im Vergleich zur Kontrollbedingung führte die frontozentrale rTMS in den Aufgaben A und B zu einer signifikanten Abnahme der Bewegungszeit, nicht dagegen in Aufgabe C. Allerdings war die mittlere Reaktionszeit in Aufgabe C im Vergleich zu den anderen Aufgaben verlängert, da das motorische Programm in Abhängigkeit vom visuellen Signal erst nach Erscheinen des Go-Signals selektiert werden konnte. Obwohl in einem Kontrollexperiment der Zeitpunkt der rTMS an die verlängerte Reaktionszeit angepasst wurde, zeigte sich auch dann kein konsistenter Effekt der rTMS über

dem SMA auf die Bewegungszeit visuell vorgegebener Joystickbewegungsrichtungen. Somit war der fehlende Effekt der TMS auf visuell determinierte Bewegungen im Hauptexperiment nicht durch den unterschiedlichen Zeitpunkt der Stimulation bedingt. Weitere Kontrollexperimente belegten, dass die Beschleunigung der Handbewegung nicht durch eine direkte Erregung des M1_{Hand} hervorgerufen wurde, da eine direkte Stimulation des M1_{Hand} zu einer unterschiedlichen Interaktion mit der Bewegungsausführung führte. Eine überschwellige rTMS über dem M1_{Hand} induzierte eine deutliche Störung und Verlangsamung des Bewegungsablaufs. Eine unterschwellige rTMS hatte dagegen keinen Effekt auf die Bewegungsausführung.

Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass eine kurze 20 Hz rTMS über dem SMA, die während der Reaktionszeit appliziert wird, bei gesunden Probanden zu einer Beschleunigung von Bewegungsdurchführungen führt. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass dem SMA eine entscheidende Rolle bei der Initiierung von ballistischen Handbewegungen zukommt.

6. Literaturverzeichnis

1. Alexander, G.E., Crutcher, M.D. Neural representations of the target (goal) of visually guided arm movements in three motor areas of the monkey. *J. Neurophysiol.* 64 (1990a) 164-178.
2. Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee, P.J., Bigland-Ritchie, B., Cracco, J.B. Matching focal and non-focal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movements by premotor-SMA stimulation. In „Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience (EEG Suppl. 43)“, Levy, W.J., Cracco, R.Q., Barker, A.T., Rothwell, J. (Editors), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1991, 3-28.
3. Amassian, V.E., Maccabee, P.J., Cracco, R.Q., Rudell, A.P., Eberle, L. Measurement of information processing delays in human visual cortex with repetitive magnetic coil stimulation. *Brain Res.* 605 (1993) 317-321.
4. Barker, A.T. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: "Transcranial Magnetic Stimulation", Paulus, W., Hallett, M., Rossini, P.M., Rothwell, J.C. (Editors), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1999, 3-21.
5. Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet II* (1985) 1106-1107.
6. Bartholow, R. Experimental investigations into the functions of the human brain. *J. Med. Sci.* 67 (1874) 305-313.
7. Beckers, G., Hömberg, V. Impairment of visual perception and visual short term memory scanning by transcranial magnetic stimulation of occipital cortex. *Exp. Brain Res.* 87 (1991) 421-432.

8. Benecke, R., Hess, C.W. Transkranielle magneto-elektrische Stimulation. *Z. EEG-EMG* 19 (1988) 207-208.
9. Berardelli, A., Inghilleri, M., Cruccu, G., Manfredi, M. Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci. Lett.* 112 (1990) 54-58.
10. Bestmann, S., Thilo, K.V., Sauner, D., Siebner, H.R., Rothwell, J.C. Parietal magnetic stimulation delays visuomotor mental rotation at increased processing demands. *Neuroimage* 17 (2002) 1512-1520.
11. Brandt, S.A., Ploner, C.J., Meyer, B.U. Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 68 (1997) 778-784.
12. Brinkman, C. Supplementary motor area of the monkeys cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J. Neurosci.* 4 (1984) 918-929.
13. Broca, P. Sur la siége de la faculté du langage articulé avec deux observations d'aphémie. *Bull. Soc. Anat. Paris* 36 (1861) 330-357.
14. Clower, W.T., Alexander, G.E. Movement sequence-related activity reflecting numerical order of components in supplementary and presupplementary motor areas. *J. Neurophysiol.* 80 (1998) 1562-1566.
15. Colebatch, J.G., Deiber, M.P., Passingham, R.E., Friston, K.J., Frackowiak, R.S.J. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J. Neurophysiol.* 65 (1991) 1392-1401.
16. Cowey, A., Walsh, V. Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *Neuroreport* 11 (2000) 3269-3273.

17. Cracco, J.B., Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee, P.J. Brain stimulation revisited. *J. Clin. Neurophysiol.* 7 (1990) 3-15.
18. Cracco, R.Q., Cracco, J.B., Maccabee, P.J. Amassian, V.E. Cerebral function revealed by transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci. Methods.* 86 (1999) 209-219.
19. Cunnington, R., Iansek, R., Thickbroom, G.W., Laing, B.A., Mastaglia, F.L., Bradshaw, J.I., Phillips, J.G. Effects of Magnetic stimulation over supplementary motor area on movement in Parkinson`s disease. *Brain* 119 (1996) 815-822.
20. Day, B.L., Rothwell, J.C., Thompson, P.D. Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. *Brain* 112 (1989) 649-663.
21. Day, B.L., Thompson, P.D., Dick, J.P., Nakashima, K., Marsden, C.D. Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci. Lett.* 75 (1987) 101-106.
22. Deiber, M.P., Honda, M., Ibanez, V., Sadato, N, Hallett, M. Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J. Neurophysiol.* 81 (1999) 3065-3077.
23. Deiber, M.P., Passingham, R.E., Colebatch, J.G., Friston, K.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S.J. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp. Brain Res.* 84 (1991) 393-402.
24. Dettmers, C., Fink, G.R., Lemon, R.N., Stephan, K.M., Passingham, R.E., Silbersweig, D., Holmes, A., Ridding, M.C., Brooks, D.J., Frackowiak, R.S.J. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J. Neurophysiol.* 74 (1995) 802-815.

25. Dum, R.P., Strick, P.L. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J. Neurosci.* 11 (1991) 667-689.
26. Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N., Miller, S. Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J. Physiol. (Lond)* 425 (1990) 301-320.
27. Epstein, C.M. Language and TMS/rTMS. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 51 (1999) 325-333.
28. Ferrier, D. Experimental researches in cerebral physiology and pathology. *West. Riding. Lunatic. Asylum. Med. Rep.* 3 (1873) 1-50.
29. Fink, G.R., Frackowiak, R.S.J., Pietrzyk, U., Passingham, R.E. Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J. Neurophysiol.* 77 (1997) 2164-2174.
30. Fox, P.T., Fox, J.M., Raichle, M.E., Burde, R.M. The role of the cerebral cortex in the generation of voluntary saccades. *J. Neurophysiol.* 54 (1985) 348-369.
31. Fried, I. Electrical stimulation of the supplementary sensorimotor area. *Adv. Neurol.* 70 (1996) 177-185.
32. Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K.J., Williamson, P., Spencer, S.S., Spencer, D.D. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J. Neurosci.* 11 (1991) 3656-3666.
33. Fritsch, G., Hitzig, E. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.* (1870) 300-332.
34. George, M.S., Lisanby, S.H., Sackheim, H.A. Transcranial magnetic stimulation: Applications in Neuropsychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry* 56 (1999) 300-311.

35. George, M.S., Wassermann, E.M., Post, R.M. Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 8 (1996) 373-382.
36. Gerloff, C., Corwell, B., Chen, R., Hallett, M., Cohen, L.G. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain* 120 (1997) 1587-1602.
37. Gominak, S., Cros, D., Shahani, B. Magnetic stimulation F-responses. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 30 (1990) 491-494.
38. Hadland, K.A., Rushworth, M.F., Passingham, R.E., Jahanshahi, M. Interference with performance of a response selection task that has no working memory component: an rTMS comparison of the dorsolateral prefrontal and medial frontal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 13 (2001) 1097-1108.
39. Haslinger, B., Erhardt, P., Kämpfe, N., Böcker, H., Rummeny, E., Schwaiger, M., Conrad, B., Ceballos-Baumann, A.O. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 124 (2001) 558-570.
40. Hess, C.W., Ludin, H.P. Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen. *Z. EEG-EMG* 19 (1988) 209-215.
41. Hess, C.W., Mills, K.R., Murray, N.M.F. Entladungseigenschaften der durch die transkranielle Kortexreizung aktivierten motorischen Einheiten in den Handmuskeln des Menschen. *Z. EEG-EMG* 19 (1988) 216-221.
42. Hikosaka, O., Sakai, K., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., Putz, B. Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *J. Neurophysiol.* 76 (1996) 617-621.

43. Humberstone, M., Sawle, G.V., Clare, S., Hykin, J., Coxon, R., Bowtell, R., Macdonald, I.A., Morris, P.G. Functional magnetic resonance imaging of single motor events reveals human presupplementary motor area. *Ann. Neurol.* 42 (1997) 632-637.
44. Hutchins, K.D., Martino, A.M., Strick, P.L. Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp. Brain Res.* 71 (1988) 667-672.
45. Ikeda, A., Lüders, H.O., Burgess, R.C., Shibasaki, H. Movement-related potentials recorded from the supplementary motor area and primary motor area: role of supplementary motor area in voluntary movements. *Brain* 115 (1992) 1017-1043.
46. Ikeda, A., Lüders, H.O., Shibasaki, H. Generation of contingent negative variation in the supplementary sensorimotor area. *Adv. Neurol.* 70 (1996) 153-159.
47. Ikeda, A., Yazawa, S., Kunieda, T., Ohara, S., Terada, K., Mikuni, N., Nagamine, T., Taki, W., Kimura, J., Shibasaki, H. Cognitive motor control in human presupplementary motor area studied by subdural recording of discrimination/selection-related potentials. *Brain* 122 (1999) 915-931.
48. Jahanshahi, M., Ridding, M.C., Limousin, P., Profice, P., Fogel, W., Dressler, D., Fuller, R., Brown, P., Rothwell, J.C. Rapid rate transcranial magnetic stimulation - a safety study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 105 (1997) 422-429.
49. Jahanshahi, M., Rothwell, J. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp. Brain Res.* 131 (2000) 1-9.
50. Jenkins, I.H., Fernandez, W., Playford, E.D., Lees, A.J., Frackowiak, R.S.J., Passingham, R.E., Brooks, D.J. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann. Neurol.* 32 (1992) 749-757.

51. Kastner, S., Demmer, I., Ziemann, U. Transient visual field defects induced by transcranial magnetic stimulation over human occipital pole. *Exp. Brain Res.* 118 (1998) 19-26.
52. Kujirai, T., Caramia, M.D. Cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.* 471 (1993) 501-519.
53. Kurata, K., Wise, S.P. Premotor and supplementary motor cortex in rhesus monkeys: neuronal activity during externally and internally instructed motor tasks. *Exp. Brain Res.* 72 (1988) 237-248.
54. Lim, S.H., Dinner, D.S., Pillay, P.K., Lüders, H., Morris, H.H., Klem, G., Wyllie, E., Awad, I.A. Functional anatomy of the human supplementary sensorimotor area: results of extraoperative electrical stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91 (1994) 179-193.
55. Lim, S.H., Dinner, D.S., Lüders, H.O. Cortical stimulation of the supplementary sensorimotor area. *Adv. Neurol.* 70 (1996) 87-197.
56. Limousin, P., Greene, J., Polak, P., Rothwell, J., Benabid, A.L., Frackowiak, R.S.J. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 42 (1997) 283-291.
57. Lüders, H., Lesser, R.P., Morris, H.H., Dinner, D.S., Hahn, J. Negative motor responses elicited by stimulation of the human cortex. *Adv. Epileptol.* 16 (1987) 229-231.
58. Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., Rizzolatti, G. Cortico-cortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 338 (1993) 114-140.
59. Luppino, G., Matelli, M., Rizzolatti, G. Corticocortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. *Exp. Brain Res.* 82 (1990) 214-218.

60. Macar, F., Vidal, F., Casini, L. The supplementary motor area in motor and sensory timing: evidence from slow brain potential changes. *Exp. Brain Res.* 125 (1999) 271-280.
61. Maccabee, P.J., Amassian, V.E., Eberle, L.P., Cracco, R.Q., Rudell, A.P. The magnetic coil activates amphibian and primate nerve in vitro at two sites and selectively at a bend. *J. Physiol.* 446 (1991) 228P.
62. Macpherson, J., Wiesendanger, M., Marangoz, C., Miles, T.S. Corticospinal neurones of the supplementary motor area of monkeys. A single unit study. *Exp. Brain Res.* 48 (1982) 81-88.
63. Matelli, M., Luppino, G., Rizzolatti, G. Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 22 (1991) 445-462.
64. Matelli, M., Rizzolatti, G., Bettinardi, V., Gilardi, M.C., Perani, D., Rizzo, G., Fazio, F. Activation of precentral and mesial motor areas during the execution of elementary proximal and distal arm movements: a PET study. *Neuroreport* 4 (1993) 1295-1298.
65. Matsuzaka, Y., Tanji, J. Changing directions of forthcoming arm movements: neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 76 (1996) 2327-2342.
66. Merton, P.A., Morton, H.B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285 (1980) 227.
67. Meyer, B.U. Physiologische Grundlagen. In: „Die Magnetstimulation des Nervensystems“, Meyer, B.U. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1992, 75-104.

68. Meyer, B.U., Bischoff, C. Grundlagen der diagnostischen Anwendung der Magnetstimulation. In: "Die transkranielle Magnetstimulation des Nervensystems", Meyer, B.U. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1992, 141-190.
69. Meyer, B.U., Britton, T.C., Benecke, R. Diagnostic use of magnetic nerve stimulator. *Muscle nerve* 12 (1989) 953-954.
70. Meyer, B.U., Britton, T.C., Kloten, H., Steinmetz, H., Benecke, R. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and the brain anatomy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 81 (1991) 38-46.
71. Mitz, A.R., Wise, S.P. The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. *J. Neurosci.* (1987) 1010-1021.
72. Mortifee, P., Stewart, H., Schulzer, M., Eisen, A. Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 93 (1994) 131-137.
73. Müri, R.M., Rivaud, S., Vermersch, A.I., Léger, J.M., Pierrot-Deseilligny, C. Effects of transcranial magnetic stimulation over the region of the supplementary motor area during sequences of memory-guided saccades. *Exp. Brain Res.* 104 (1995) 163-166.
74. Müri, R.M., Rösler, K.M., Hess, C.W. Influence of transcranial magnetic stimulation on the execution of memorised sequences of saccades in man. *Exp. Brain Res.* 101 (1994) 521-524.
75. Mushaike, H., Inase, M., Tanji, J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J. Neurophysiol.* 66 (1991) 705-718.

76. Nakamura, K., Sakai, K., Hikosaka, O. Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures. *J. Neurophysiol.* 80 (1998) 2671-2687.
77. Oldfield, R.C. The assessment and analysis of handedness: the edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1971) 97-113.
78. Olivieri, M., Bisiach, E., Brighina, F., Piazza, A., La Bua, V., Buffa, D., Fierro, B. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology* 57 (2001) 1338-1340.
79. Pascual-Leone, A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Hallett, M. The role of the supplementary motor area (SMA) in the coordination of bimanual movements. *Neurology* 44 (1994) A 329.
80. Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., Grafman, J., Hallett, M. Akinesia in Parkinson's disease: II Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 44 (1994) 892-989.
81. Passingham, R.E. Functional specialization of the supplementary motor area in monkeys and humans. *Adv. Neurol.* 70 (1996) 105-116.
82. Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., Evans, A.C. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J. Neurosci.* 17 (1997) 3178-3184.
83. Penfield, W., Welch, K. The supplementary motor area in the cerebral cortex of man. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 74 (1949) 179-185.
84. Penfield, W., Welch, K. The supplementary motor area of the cerebral cortex. A clinical and experimental study. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 66 (1951) 289-317.

85. Playford, E.D., Jenkins, I.H., Passingham, R.E., Nutt, J., Frackowiak, R.S.J., Brooks, D.J. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. *Ann. Neurol.* 32 (1992) 151-161.
86. Rizzolatti, G., Luppino, G., Matelli, M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 106 (1998) 283-296.
87. Roland, P.E. Organization of motor control by the normal human brain. *Hum. Neurobiol.* 2 (1984) 205-216.
88. Roland, P.E., Larsen, B., Lassen, N.A., Skinhøj, E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.* 43 (1980a) 118-136.
89. Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lucking, C.H. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91 (1994) 79-92.
90. Roth, B.J., Saypol, J.M., Hallett, M., Cohen, L.G. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 81 (1991) 47-56.
91. Rothwell, J.C. Paired-pulse investigations of short-latency intracortical facilitation using TMS in humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 51 (1999) 113-119.
92. Rothwell, J.C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P., Paulus, W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The international federation of clinical neurophysiology. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 52 (1997) 97-103.

93. Rushworth, M.F., Ellison, A., Walsh, V. Complementary localization and lateralization of orienting and motor attention. *Nat. Neurosci.* 4 (2001) 656-661.
94. Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Colonnese, C., Bozzao, L., Berry, I., Montastruc, J.L., Chollett, F., Rascol, O., Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 123 (2000) 394-403.
95. Sawaki, L., Okita, T., Fujiwara, M., Mizuno, K. Effects of subthreshold transcranial magnetic stimulation on choice reaction time and correlation with motor cortical activation. *Kobe. J. Med. Sci.* 45 (1999) 165-179.
96. Schmidt, E.M., Porter, R., McIntosh, J.S. The effects of cooling supplementary motor area and midline cerebral cortex on neuronal responses in area 4 of monkeys. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 85 (1992) 61-71.
97. Serrien, D.J., Strens, L.H., Oliviero, A., Brown, P. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area (SMA) degrades bimanual movement control in humans. *Neurosci. Lett.* 328 (2002) 89-92.
98. Shima, K., Mushiake, H., Saito, N., Tanji, J. Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 8694-8698.
99. Shima, K., Tanji, J. Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *J. Neurophysiol.* 84 (2000) 2148-2160.
100. Siebner, H.R. Neues aus der Neurophysiologie: Die repetitive transkranielle Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 18 (1999) 467-474.

101. Siebner, H.R., Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp. Brain Res.* 148 (2003) 1-16.
102. Stephan, K.M., Fink, G.R., Passingham, R.E., Silbersweig, D., Ceballos-Baumann, A.O., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J. Neurophysiol.* 73 (1995) 373-386.
103. Stephan, K.M., Binkofski, F., Halsband, U., Dohle, C., Wunderlich, G., Schnitzler, A., Tass, P., Posse, S., Herzog, H., Sturm, V., Zilles, K., Seitz, R.J., Freund, H.J. The role of ventral medial wall motor areas in bimanual co-ordination. A combined lesion and activation study. *Brain* 122 (1999) 351-368.
104. Stewart, L., Walsh, V., Frith, U., Rothwell, J.C. TMS produces two dissociable types of speech disruption. *Neuroimage* 13 (2001) 472-478.
105. Steyvers, M., Etoh, S., Sauner, D., Levin, O., Siebner, H.R., Swinnen, S.P., Rothwell, J.C. High-frequency transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area reduces bimanual coupling during anti-phase but not in-phase movements. *Exp. Brain Res.* 151 (2003) 309-317.
106. Tanji J. The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci. Res.* 19 (1994) 251-268.
107. Tanji, J. New concepts of the supplementary motor area. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6 (1996) 782-787.
108. Tanji, J., Shima, K. Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 371 (1994) 413-416.
109. Tanji, J., Shima, K. Supplementary motor cortex in organization of movement. *Eur. Neurol.* 36 (1996) 13-19.

110. Tanji, J., Shima, K. Contrast of neuronal activity between the supplementary motor area and other cortical motor areas. In "Supplementary sensorimotor area", Lüders, H.O. (Ed.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 95-103.
111. Tokimura, H., Tokimura, Y., Oliviero, A., Asakura, T., Rothwell, J.C. Speech-induced changes in corticospinal-excitability. *Ann. Neurol.* 40 (1996) 628-634.
112. Topper, R., Mottaghy, F.M., Brugmann, M., Noth, J., Huber, W. Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Exp. Brain Res.* 121 (1998) 371- 378.
113. Verwey, W.B., Lammens, R., van Honk, J. On the role of the SMA in the discrete sequence production task: a TMS study. *Neuropsychologia* 40 (2002) 1268-1276.
114. Vorobiev, V., Govoni, P., Rizzolatti, G., Matelli, M., Luppino, G. Parcellation of human mesial area 6: cytoarchitectonic evidence for three separate areas. *Eur. J. Neurosci.* 10 (1998) 2199-2203.
115. Walsh, V., Rushworth, M. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia* 37 (1999) 125-135.
116. Wassermann, E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 108 (1998) 1-16.
117. Werhahn, K.J., Fong, J.K.Y., Meyer, B.U., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93 (1994) 138-146.

118. Weyh, T., Schreivogel, K. Technische und physikalische Grundlagen. In: "Die transkranielle Magnetstimulation des Nervensystems", Meyer, B.U. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1992, 27-59.
119. Woolsey C.N., Settlage, P.H., Meyer, D.R., Spencer, W., Pinto-Hamuy, T., Travis, H.M. Patterns of localization in precentral and 'supplementary' motor areas and their relation to the concept of a premotor area. Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis. 30 (1952) 238-264.
120. Yazawa, S., Ikeda, A., Kunieda, T., Ohara, S., Mima, T., Nagamine, T., Taki, W., Kimura J., Hori, T., Shibasaki, H. Human presupplementary motor area is active before voluntary movement: subdural recording of Bereitschaftspotential from medial frontal cortex. Exp. Brain Res. 131 (2000) 165-177.
121. Zilles, K., Schlaug, G., Geyer, S., Luppino, G., Matelli, M., Qü, M., Schleicher, A., Schormann, T. Anatomy and transmitter receptors of the supplementary motor areas in the human and nonhuman primate brain. Supplementary Sensorimotor Area, Lüders, H.O. (Ed.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 29-43.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: S. 9: Darstellung der transkraniellen Magnetstimulation: Der Strompuls in der Stimulationsspule induziert ein phasisches Magnetfeld (graue Pfeile). Dieses durchdringt den Schädelknochen ohne Schwächung und induziert in der Gehirnrinde ein phasisches elektrisches Feld. Die TMS des primärmotorischen Kortex kann durch eine Erregung der kortikospinalen Bahnen eine Bewegung im Zielmuskel auslösen.
- Abb.2: S.15: Darstellung der mesialen (oben) und lateralen (unten) Aufsicht auf das Makakengehirn: Zytoarchitektonische Einteilung des agranulären frontalen und posterioren parietalen Kortex nach Rizzolatti G. et al. 1998. Im Interhemisphärenspalt liegt rostral des primär-motorischen Beinareals (F1) das supplementär motorische Areal (SMA), bestehend aus dem rostralen prä-SMA (F6) und dem kaudalen SMA-proper (F3).
- Abb.3: S.18: Darstellung der Effekte einer rTMS (20 Hz, 0.5s, 120% der motorischen Schwelle für Handmuskeln) auf bimanuelle zyklische Handbewegungen. Nur die „aktive“ rTMS führte zu einer Abnahme der Phasenkopplung der Handbewegungen. Dieser Effekt war besonders stark ausgeprägt über dem rostralen SMA (6 cm rostral des primärmotorischen Beinareals), ****p<0.001.**(105, S.310).
- Abb.4: S.22: Darstellung der Versuchsanordnung: Die Armschiene, um Armbewegungen zu vermeiden, der

Joystick mit dem Präzisionsgriff, sowie der PC-Bildschirm und der auf ihn angebrachte rote Punkt, hier hellgrau abgebildet. Der Proband ergriff in Präzisions- oder Pinzettengriff den Joystick. Der Kopf des Probanden wurde fixiert. Der Proband fixierte den roten Punkt (hier hellgrau abgebildet) auf dem Bildschirm.

Abb.5a: S.23: Zusammenfassung des Versuchs: Der Übungsblock (Block 1) ging nicht in die Datenanalyse mit ein. In den Blöcken 3 und 4 wurde ein 20 Hz Dreierpuls über dem SMA (Block 3) und dem medialen präfrontalen Kortex (Block 4) während der Reaktionszeit appliziert. Block 2 und 5 fanden nur mit einer akustisch wahrnehmbaren rTMS statt.

Abb.5b: S.23: Die 3 verschiedenen motorischen Paradigmen eines jeden Untersuchungsblocks: In Aufgabe A, der fixen Abfolge, bestand die Aufgabe aus alternierenden 15 Vor- und Rückbewegungen und 15 Rechts- und Linksbewegungen. Aufgabe B, der frei gewählten Bewegungen, bestand aus 60 frei gewählten Joystickbewegungsrichtungen. Aufgabe C, der extern vorgegebenen Bewegungen, bestand aus 60 vom PC vorgegebenen Bewegungsrichtungen.

Abb.6: S.25: Darstellung des Metallgestell, an welchem die Plastikschale zur Befestigung des Hinterkopfes der Probanden und die Halterung der Magnetstimulationsspule mittels Metallklemmen angebracht wurden. Dadurch konnten konstante Bedingungen während des Versuches sichergestellt werden. Die Abbildung zeigt die Spulenplatzierung für die mesiale präfrontale Kontroll-rTMS.

- Abb.7: S.27: Darstellung der aufgezeichneten Werte und die entsprechenden Kanäle. Kanal 1 zeichneten den Triggerpuls auf, Kanal 2 die sagittalen und Kanal 3 die lateralen Joystickbewegungen. Der nicht dargestellte Kanal 4 zeichnete die EMG Aktivitäten des M. interosseus dorsalis I der rechten Hand auf.
- Abb.8: S.28: Darstellung der Werte, die mit Hilfe des Spike 2 Programms analysiert wurden. Für jede Joystickbewegung wurde die Reaktionszeit (RZ), die Bewegungszeit (BZ) und der Fehler der Bewegungsrichtung (RF) berechnet.
- Abb.9: S.33: Stellt die Zeitpunkte der TMS über dem SMA und dem M1_{Hand} dar. Über dem SMA wurden immer drei Stimuli einer 20Hz rTMS appliziert. Über dem M1_{Hand} wurde in jedem Durchgang ein Einzelpuls appliziert und der Zeitpunkt der Stimulation in Relation zur SMA-Stimulation systematisch variiert, um Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit über die Zeit zu erfassen.
- Abb.10: S.36: Darstellung der Mittelwerte der Bewegungszeit (BZ) der Untersuchungsblöcke. Die linke und die mittlere Grafik zeigen, dass bei den fixen und bei den frei gewählten Bewegungen die frontozentrale rTMS über dem SMA zu einer signifikanten Abnahme der Bewegungszeit führte (*). Die rechte Grafik zeigt, dass sich bei den vorgegebenen Bewegungen keine Änderungen der Bewegungszeiten ergaben. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar ($p < 0,05$; zweizeitiger t-Test).
- Abb.11: S.37: Mittelwerte der Bewegungszeit aller Probanden für jede Bewegungsrichtung: Die offenen Kreise stehen

für die Werte, die bei der rTMS über dem SMA ermittelt wurden. Die schwarzen Kreise stehen für die bei der Kontroll rTMS erhaltenen Werte. Es besteht für alle Richtungen eine vergleichbare Abnahme der Bewegungszeit. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.

Abb.12: S.37: Darstellung der relativen Änderung der Bewegungszeit aller vier Richtungen bei rTMS über dem SMA vs. der Bewegungszeit bei rTMS über dem mesialen präfrontalen Kortex: Die Regressionsgerade hat eine Steigung von $r = -0,56$.

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab.1: S.12: Zusammenfassung der verschiedenen Anwendungen der TMS zur Erforschung des menschlichen Gehirns.

Tab.2: S.35: Zusammenfassung der kinematischen Werte der Untersuchungsblöcke und der drei verschiedenen motorischen Paradigmen: Block 1 entsprach dem Übungsblock und war von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Die Werte sind als Mittelwerte (MW) \pm einfache Standardabweichung (SD) angegeben. Die fettgedruckten Werte kennzeichnen die Bewegungszeiten, die sich während der rTMS über dem SMA signifikant geändert haben. RZ = Reaktionszeit, BZ = Bewegungszeit, RF = Fehler der Bewegungsrichtung.

Tab.3: S.40: Darstellung der durch die Einzelreiz TMS des linken $M1_{\text{Hand}}$ ermittelten Amplitudenwerte (in mV). Diese Einzelreize wurden 10 ms nach dem ersten

Magnetimpuls, 10 ms nach dem zweiten Magnetimpuls, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 und 100 ms nach dem dritten Magnetimpuls der 20 Hz Dreierpulse über dem SMA appliziert.

7.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders Herrn PD Dr. med. H.R. Siebner, der es mir ermöglichte, in seinem Labor diese Dissertation zu erstellen, möchte ich für seine stets hervorragende wissenschaftliche Betreuung und unablässigen Hilfestellung danken. Mit seinem steten Ansporn und Vertrauen, das er in mich gesetzt hat, hat er entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Frau Dr. med. C. Rossmeier möchte ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche danken.

Herrn Dipl. Ing. H. Riescher möchte ich für die Hilfestellung und Software-Programmierung zur Durchführung und Auswertung der Versuche danken.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Univ.- Prof. Dr. med. B. Conrad dafür, dass ich in seiner Klinik diese Dissertation erstellen durfte.

7.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christian Lör
Geburtsdatum: 10.02.1971
Geburtsort: Rheine
Eltern: Dr. med. W.F. Lör
Majda Holzrichter, geb. Jagodanovic
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1978 - 1983 Grundschule Schloß Hamborn, Paderborn
1984 - 1991 Staatliches Aufbaugymnasium, Schwäbisch
Gmünd
Juli 1991 Abitur

Studium

1993 - 1995 Medizinstudium (vorklinischer Abschnitt),
Philipps Universität, Marburg
Mai 1995 Physikum
August 1996 1. Staatsexamen
Mai 1999 2. Staatsexamen
Mai 2000 3. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit

2000-2001 Arzt im Praktikum in der Klinik und Poliklinik
für Neurologie, Klinikum rechts der Isar
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. B. Conrad)
Seit 01.02.02 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für
Neurologie, Klinikum rechts der Isar (Direktor
Univ.-Prof. Dr. med. B. Conrad)