

Lehrstuhl für Neurologie und klinische Neurophysiologie
der Technischen Universität München

**Einfluss der repetitiven peripheren Magnetstimulation (RPMS) auf die
Gelenkstabilisierung –
Versuch eine Modulation auf kortikaler Ebene mittels transkranieller
magnetischer Doppelstimulation nachzuweisen**

Dorothea Will

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. A. Struppler (emeritiert)
2. Univ.-Prof. Dr. A. Konnerth

Die Dissertation wurde am 18.07.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.01.2007 angenommen.

Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einleitung	4
2 Repetitive periphere Magnetstimulation (RPMS)	6
2.1 Wirkmechanismus und therapeutisches Prinzip.....	6
2.2 Untersuchungen an Patienten mit spastischen Paresen	7
2.3 Effekt auf Wahrnehmung und Kognition.....	7
2.4 Reziproker Einfluss auf Skelettmuskeltonus und Gelenkstabilisierung.....	8
3 Transkranielle magnetische Stimulation (TMS)	10
3.1 Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation	10
3.2 Anwendungsbereiche.....	10
3.3 Methode der „konventionellen“ transkraniellen Doppelstimulation.....	11
3.4 Geräte.....	13
3.5 Variabilität	14
3.6 Risiken, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der TMS.....	14
3.7 Reizschwelle	14
3.8 Prinzip der intrakortikalen Hemmung	15
3.9 Prinzip der intrakortikalen Bahnung	15
3.10 Mechanismen der Bahnung und Hemmung	16
3.10.1 Hinweise auf kortikalen Ursprung der Bahnung und Hemmung	16
3.10.2 Hinweise auf verschiedene Mechanismen der Bahnung und Hemmung.....	17
3.10.3 Neurophysiologische Grundlagen der Bahnung und Hemmung.....	17
3.11 Fragestellung	18
4 Versuchspersonen und Methodik	19
4.1 Versuchspersonen.....	19
4.2 Repetitive periphere Magnetstimulation (RPMS)	19
4.3 Elektromyogramm (EMG).....	20
4.4 Versuchsanordnung.....	21
4.5 Transkranielle Magnetstimulation	22
4.5.1 Bestimmung des Stimulationsortes	22
4.5.2 Bestimmung der Reizschwelle	23
4.5.3 Parameter der Doppelpulstechnik	24
4.6 Versuchsprotokoll.....	25
4.7 Auswertung.....	29
4.8 Statistik.....	32

INHALTSVERZEICHNIS

5	Ergebnisse	33
5.1	<i>Leerwert</i>	33
5.1.1	<i>Variabilität der kortikospinalen Muskelantwort</i>	36
5.2	<i>Bizeps RPMS</i>	41
5.3	<i>Trizeps RPMS.....</i>	45
5.4	<i>Vergleich der Bizeps RPMS, Trizeps RPMS und des Leerwertes</i>	48
6	Diskussion	49
6.1	<i>Diskussion des Versuchskonzeptes.....</i>	49
6.2	<i>Einsatz der TMS in früheren Studien</i>	50
6.3	<i>Mögliche Ursachen für die Variabilität bei TMS Untersuchungen</i>	54
6.4	<i>Vergleich der ermittelten Schwankungen mit Daten aus der Literatur</i>	55
6.5	<i>Resümee und Ausblick.....</i>	60
7	Zusammenfassung.....	62
8	Literaturverzeichnis.....	64
9	Anhang	72
10	Danksagung.....	78

Abkürzungsverzeichnis

μV	Mikrovolt
Abb.	Abbildung
Ag-AgCl	Silber-Silberchlorid
CS	Konditionierender Stimulus
ECR	Musculus extensor carpi radialis
EMG	Elektromyogramm
et al.	Und andere (« et aliter »)
FCR	Musculus flexor carpi radialis
GABA	Gammaaminobuttersäure
Hz	Hertz
ICF	Intrakortikale Fazilitierung (= „Bahnung“)
ICI (=SICI)	Intrakortikale Inhibition (= „Hemmung“)
ISI	Interstimulationsintervall
L1, 2, 3	Leerwert 1, 2, 3
MEP	Motorisch evoziertes (Summenaktions-)Potential
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
nB1, nB2	„Nach Bizeps RPMS 1“, „nach Bizeps RPMS 2“
NBS	Mittelwert aus den Armpositionen <u>N</u> ullstellung, <u>B</u> eugung, <u>S</u> treckung
nT1, nT2	„Nach Trizeps RPMS 1“, „nach Trizeps RPMS 2“
OP	Operation
PC	Personal Computer
PET	Positronenemissionstomographie
RPMS	Repetitive periphere Magnetstimulation
SA	Standardabweichung
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Teststimulus
UK	United Kingdom
vB	„Vor Bizeps RPMS“
VK	Variationskoeffizient
vs.	Versus
vT	„Vor Trizeps RPMS“
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Somatosensorischer Zustrom zum Gehirn ist sowohl für das Ausführen präziser Bewegungen, als auch für das (Wieder-)Erlernen von Bewegungsmustern essentiell.

Untersuchungen der letzten Zeit haben gezeigt, dass ein verstärkter sensorischer Zustrom, wie er durch passive rhythmische Bewegungen, elektrische Nervenstimulation oder Muskelvibration ausgelöst wird, motorische Leistungen verbessern kann. Dies wurde anhand einer gesteigerten Erregbarkeit kortikospinaler Bahnen zu den stimulierten Muskeln nachgewiesen (Lewis et al. 2004; Bertolasi et al. 1998; Aimonetti et al. 2001; Ridding et al. 2000, 2001; Kaelin-Lang et al. 2002; Rosenkranz et al. 2003). Dieser Effekt somatosensorischen Zustroms kann in der Rehabilitation zentraler Paresen genutzt werden, um die kortikale Plastizität anzuregen.

Eine vorteilhafte, wie effektive Methode den sensorischen Zustrom zu steigern, ist die repetitive periphere Magnetstimulation (RPMS). Sie wird mittels einer magnetischen Doppelspule über der Innervationszone eines Muskels appliziert und löst Bewegungen einzelner Muskelgruppen aus. Durch RPMS wird nicht primär der Muskel, sondern dicke, myelinisierte Nervenfasern in gut leitendem Gewebe aktiviert (Classen et al. in press).

RPMS kann damit afferenten Zustrom auf zwei verschiedene Arten auslösen, zum einen durch Reizung sensorischer Nervenfasern, zum anderen durch die herbeigeführte Muskelkontraktion. Durch die Induktion aktiver Kontraktionen ist der propriozeptive Zustrom zudem wesentlich größer und ähnelt mehr dem von Willkürbewegungen, als der propriozeptive Zustrom bei passiven Bewegungen im Rahmen der Physiotherapie. Gegenüber elektrischer Nervenstimulation bietet RPMS den Vorteil, dass einerseits eine Aktivierung unerwünschter schmerzhafter Hautafferenzen vermieden wird, andererseits das biologisch wirksame Feld tiefer in das Gewebe eindringt.

Mittels RPMS kann somit bei zentralen Paresen durch Kompensation des fehlenden propriozeptiven Zustroms das beträchtliche Reorganisationspotential des sensomotorischen Kortex angeregt und genutzt werden. RPMS-Untersuchungen zeigten, dass bei Schlaganfallpatienten nach magnetisch induzierten Finger- und Handstreckungen die paretischen Finger schneller und weiter gestreckt werden konnten. Dabei war die spastische Aktivität in den Beugern deutlich reduziert. Dieser Effekt war auch noch nach 72 Stunden nachweisbar (Struppler et al. 1996, 1997, 2003b).

Zum Nachweis der durch somatosensorischen Zustrom ausgelösten Steigerung in der Erregbarkeit kortikospinaler Bahnen dient die transkranielle Magnetstimulation.

Mit der transkraniellen Magnetstimulation können kortikale Neurone durch ein zeitlich veränderliches Magnetfeld nach dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion aktiviert werden. Mit der Doppelpulstechnik der transkraniellen Magnetstimulation können sowohl hemmende als auch bahnende Phänomene erzeugt werden, die über kortikale Interneurone vermittelt werden (Kujirai et al. 1993). Damit bietet diese Methode die Möglichkeit, nicht-invasiv den kortikalen Einfluss somatosensorischen Feedbacks zu evaluieren, indem man davon ausgeht, dass eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit sich in veränderten Muskelantworten auf transkranielle magnetische Reize äußert.

Ziel dieser Studie ist es, mittels der transkraniellen magnetischen Doppelpulstechnik eine kortikale Modulation im Rahmen der bei RPMS stattfindenden Gelenkstabilisierung nachzuweisen.

2 Repetitive periphere Magnetstimulation (RPMS)

2.1 Wirkmechanismus und therapeutisches Prinzip

RPMS stellt eine neue therapeutische Methode im Rahmen der Rehabilitation zentraler Paresen der oberen Extremität dar. Verbesserungen sollen besonders im Bereich der Feinmotorik der Finger und bei Halte- und Greifbewegungen eintreten. Das therapeutische Prinzip liegt in der Aktivierung von reorganisatorischen, plastischen Prozessen im ZNS. Diese werden durch den induzierten sensomotorischen Zustrom ausgelöst, der den verlorengegangenen physiologischen propriozeptiven Afferenzen bei aktiven Bewegungen entspricht und diese gleichsam ersetzt (Struppler et al. 2003b). Der sensomotorische Zustrom wird durch Applikation der repetitiven peripheren Magnetstimulation über der Innervationszone des paretischen Muskels erzeugt, die der Endaufzweigung der muskelversorgenden Nerven entspricht (Havel et al. 1999a,b, 2001). Die Stimulation resultiert in einer aktiven Bewegung des jeweiligen Muskels. Dass es sich dabei primär um eine Aktivierung terminaler motorischer Nervenfasern handelt, konnte dadurch gezeigt werden, dass nach Curarisierung auch Magnetstimulation hoher Intensität keine Muskelkontraktionen mehr hervorrufen konnte (Lotz et al. 1989; Machetanz et al. 1994).

Nach Magnetstimulation verschiedener Skelettmuskeln lassen sich von der Schädeloberfläche somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) ableiten (Zhu et al. 1991). Der damit nachgewiesene somatosensorische Zustrom wird durch prinzipiell zwei Mechanismen hervorgerufen:

- Adäquat ausgelöster Zustrom durch die induzierten rhythmischen Muskelkontraktionen und Relaxationen, die Mechanorezeptoren mit den damit verbundenen Fasergruppen Ia, Ib und II erregen. Die begleitend auftretende Muskelvibration von 20 Hz aktiviert zusätzlich Pacini-Körperchen.
- Inadäquat über eine direkte Aktivierung von Nervenfasern, welche einen antidromen (α -Motoneurone) Signalfluss leiten.

Fasern der Gruppe III und IV, sowie Mechanorezeptor- und Nozizeptorafferenzen der Haut werden nicht mitaktiviert. Damit ist die RPMS im Gegensatz zur transkutanen Elektrostimulation schmerzfrei (Dressler et al. 1988 ; Puvanendran et al. 1992). Außerdem hat die RPMS aufgrund der guten Leitfähigkeit im Muskelgewebe eine hohe Tiefenwirksamkeit, da die Eindringtiefe des Magnetfeldes abhängig vom Ionenmilieu ist. Das elektrische Feld der

transkutanen Elektrostimulation hingegen wird, da es den kleinsten Widerstand wählt, durch den geringen elektrischen Widerstand der Haut vom tiefer liegenden Gewebe mit höherem Widerstand abgeschirmt (Struppler et al. 2003b).

2.2 Untersuchungen an Patienten mit spastischen Paresen

RPMS-Untersuchungen an Schlaganfallpatienten mit distal betonter, spastischer Hemiparese zeigten, dass die Patienten nach repetitiven magnetisch induzierten Finger- und Handstreckungen die paretischen Finger unter geringerem Innervationsaufwand schneller und weiter aktiv strecken konnten. Die spastische Aktivität in den Beugern war dabei deutlich vermindert (Struppler et al. 1996, 1997).

Eine analoge Wirkung, jedoch in geringerem Ausmaß, war auch nach Stimulation der kontralateralen Strecker zu beobachten (Müller-Barna et al. 2000).

Im Zeitverlauf betrachtet prägt sich nach einer einmaligen RPMS-Stimulationssitzung dieser Effekt innerhalb von zwei bis vier Stunden voll aus, hält 24 Stunden an, und ist noch nach 72 Stunden nachweisbar. Wiederholte Anwendungen führen zu einer weiteren klinischen Verbesserung.

Dieser Verlauf des Konditionierungseffektes macht wahrscheinlich, dass nicht nur flüchtige spinale Mechanismen für die verbesserten Willkürbewegungen verantwortlich sind, sondern neuromodulatorisch angeregte kortikale Plastizität eine wichtige Rolle spielt (Struppler et al. 2003b). Für den die Spastik vermindern den Effekt kommen bahnende und hemmende Mechanismen in Frage.

2.3 Effekt auf Wahrnehmung und Kognition

Der afferente Zustrom führt zu einer Bewegungswahrnehmung und einem begleitenden Vibrationsempfinden, das simultan auf höheren ZNS-Ebenen vermittelt wird.

Ergebnisse einer PET-Studie verweisen auf eine durch RPMS erzeugte Aktivitätsverlagerung während einfacher Willkürbewegungen hin zu einer stärkeren Fokussierung in frontoparietalen Arealen (Spiegel et al. 2000).

RPMS scheint darüber hinaus positiven Einfluss auf kognitive Fähigkeiten zu entfalten (Struppler 2003 b). Bei Schlaganfallpatienten mit krankheitsbedingter verminderter Oberflächensensibilität war nach RPMS die Fehlerrate beim Erkennen von Berührungsreizen deutlich reduziert (Heldmann et al. 2000).

Die Wirkung von RPMS auf die räumliche Wahrnehmung war ebenfalls Gegenstand von Untersuchungen. Der Lagesinn wurde sowohl unter statischen Bedingungen als auch während

Zielbewegungen beurteilt. In Folge von RPMS konnte eine bemerkenswerte Verbesserung des Lageempfindens erzielt werden (Liedtke, 2003; Struppler et al. 2003a).

2.4 Reziproker Einfluss auf Skelettmuskeltonus und Gelenkstabilisierung

In einem weiteren, im Anschluss erläuterten Experiment wurde die Wirkung der RPMS auf den Skelettmuskeltonus des Gesunden am Ellenbogengelenk untersucht. Es sollte zusätzlich geklärt werden, ob Änderungen im Muskeltonus auf Beeinflussung intrinsischer Muskelparameter wie der Viskoelastizität beruhen, oder ob kortikale Mechanismen ursächlich sind.

Dazu wurden sowohl mechanische Parameter, wie der Widerstand gegen passive Beugung und Streckung im Ellenbogen, als auch simultan elektromyographische Aktivität von Bizeps und Trizeps aufgezeichnet. Daten wurden vor und 30 Minuten nach Konditionierung mit RPMS jeweils während langsamer alternierender passiver Bewegungen im Ellenbogen bei entspannter Muskulatur erhoben. RPMS wurde entweder am Bizeps oder am Trizeps appliziert.

Die Messungen des Widerstandes im Ellenbogengelenk zeigte je nach Ort der RPMS-Konditionierung ein reziprokes Verhalten: nach RPMS-Konditionierung am Bizeps war der Muskelwiderstand während langsamer passiver Bewegungen im Ellenbogen erhöht. Es resultierte eine stärkere Stabilisierung im Ellenbogengelenk.

Nach Stimulation über dem Trizeps hingegen war eine Abnahme des Widerstandes gegen passive Bewegung zu verzeichnen. Dies bedeutet, dass es nach RPMS-Konditionierung am Trizeps zu einer deutlich geringeren Stabilisierung des Ellenbogengelenkes kam, als nach Stimulation am Bizeps (Struppler et al. 2004; Gündisch, 2002).

Da das EMG am entspannten Muskel abgeleitet wurde, waren die Veränderungen nur sehr subtil, korrespondierten aber mit der Muskelstiffness. Nach RPMS Anwendung am Bizeps war sowohl im Bizeps als auch im Trizeps eine höhere EMG-Aktivität erkennbar. Umgekehrtes gilt für Stimulation am Trizeps. Demzufolge veränderte sich abhängig vom Ort der RPMS-Konditionierung der Muskeltonus im Agonisten wie im Antagonisten gleichsinnig und führte damit entweder zu einer erhöhten oder verminderten „Stiffness“ im Gelenk. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Veränderungen im Muskelwiderstand durch neuronale Aktivität herbeigeführt werden. Intrinsische Muskelfaktoren allein können diesen reziproken Effekt der RPMS nicht erklären. Die länger anhaltende Beeinflussung des Muskeltonus um das Ellenbogengelenk bei RPMS beruht in erster Linie auf adäquater Aktivierung der Ia-Afferenzen, als auch besonders der für die tonische Komponente verantwortlichen II-

Afferenzen während der rhythmischen Muskelkontraktionen und Relaxationen (Struppler et al. 2004).

Dies deutet darauf hin, dass die durch RPMS induzierte Veränderung der Stabilisierung des Ellenbogengelenkes auf kortikaler Ebene stattfindet und sich adäquat den geplanten Bewegungen anpasst.

Um mehr Information darüber zu gewinnen, ob die festgestellte Modulation der Gelenkstabilisierung auf kortikaler Ebene geregelt wird, wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der RPMS auf die durch transkranielle Magnetstimulation hervorgerufenen motorisch evozierten Potentiale untersucht.

3 Transkranielle magnetische Stimulation (TMS)

3.1 Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation

Seit Einführung der transkraniellen Magnetstimulation 1985 durch Anthony Barker und Mitarbeitern, steht eine Methode zur Verfügung, die eine nicht-invasive, schmerzarme Stimulation kortikaler Areale ermöglicht (Barker et al. 1985; Hess et al. 1988; Rossini et al. 1994). Die transkranielle Magnetstimulation beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Nach Entladung eines Hochspannungskondensators wird in einer Kupferspule durch einen für einige hundertstel μ s andauernden Stromstoß kurzzeitig ein starkes Magnetfeld (bis 2 Tesla) erzeugt, das die Schädeldecke ohne Widerstand durchdringt (Barker et al. 1985). Der induzierte Gewebsstrom ist der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes proportional (Hess et al. 1988).

Wird die Spule dem Schädel tangential aufgelegt, induziert das zeitlich rasch veränderliche Magnetfeld einen elektrischen Stromfluss im Bereich der Hirnrinde, der parallel zur Spulenebene, aber der Flussrichtung in der Spule entgegengesetzt verläuft. Dieser Strom führt zu einer vorwiegend transsynaptischen Aktivierung kortikospinaler Pyramidenzellen (Amassian et al. 1989; Day et al. 1989). Im Bereich des Hirnstammes können innerhalb weniger Millisekunden nach Magnetstimulation mehrere, aufeinanderfolgende absteigende Erregungswellen (I-Wellen) abgeleitet werden, welche auf Rückenmarksebene zu einer überschwelliger Erregung der Vorderhornzellen führen (Amassian et al. 1990; Rothwell et al. 1997). Die Erregung der spinalen Motoneurone wird über die peripheren motorischen Nervenfasern zu den, im kortikalen Stimulationsareal repräsentierten Muskeln weitergeleitet und führt über die motorische Endplatte zu einer Aktivierung der motorischen Einheiten dieser Muskeln. Mittels Oberflächen-EMG-Elektroden kann daher nach einem überschwelliger transkraniellen Magnetimpuls im entsprechenden kontralateralen Zielmuskel ein motorisch evoziertes Summenaktionspotential (MEP) abgeleitet werden (Barker et al. 1985 ; Rossini et al. 1994).

3.2 Anwendungsbereiche

Aufgrund der Schmerzfreiheit konnte sich diese Methode im Gegensatz zur transkraniellen elektrischen Stimulation als Routinemethode in der Klinik etablieren. TMS wird in der neurophysiologischen Routinediagnostik zur Funktionsprüfung des kortikospinalen Systems

eingesetzt, v.a. im Rahmen der Bestimmung zentraler Leitungsgeschwindigkeiten, z.B. bei Multipler Sklerose (Rossini et al. 1994).

Eine vor allem für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzte Technik der TMS ist die Doppelstimulation. Sie eignet sich zur Untersuchung kortikaler Erregbarkeiten (Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996). Die Doppelstimulation ist als nicht-invasive Technik geeignet, intrakortikale inhibitorische und exzitatorische Prozesse zu erfassen. Neben neurophysiologischen Fragestellungen wird die Methode an Patienten mit bewegungsabhängigen Erkrankungen wie fokale Dystonien, Parkinson oder Myoklonus-Epilepsien angewandt, um im Vergleich zu Gesunden Veränderungen im Bereich der Bahnungs- und/oder Hemmungsphänomene aufzudecken (Ridding et al. 1995 a, b). Die Doppelpulstechnik ist auch von Interesse für Studien zum Einfluss zentral wirksamer Medikamente auf die intrakortikale Erregbarkeit (Schulze-Bonhage et al. 1996; Inghilleri et al. 1996).

3.3 Methode der „konventionellen“ transkraniellen Doppelstimulation

Bei der Methode der konventionellen transkraniellen magnetischen Doppelstimulation werden zwei Magnetstimuli in kurzem Abstand zueinander an derselben Stelle am Motorkortex appliziert. Der erste Reiz ist ein unterschwelliger, konditionierender Stimulus (CS). Er allein ruft keine Antwort im Muskel hervor, beeinflusst aber entscheidend die Antwort auf den zweiten Stimulus. Der zweite Reiz, der 1 bis 20 ms auf den ersten folgt, ist überschwellig und wird als Teststimulus (TS) bezeichnet. Auf ihn folgt eine Muskelantwort, ein sog. motorisch evoziertes Potential (MEP), das mittels Oberflächen-EMG-Elektroden abgeleitet wird. Die Größe dieser Antwort wird entscheidend vom Interstimulationsintervall (ISI) zwischen beiden Reizen, der Intensität des konditionierenden Stimulus und des Teststimulus beeinflusst. Bei Interstimulationsintervallen zwischen 1-5 ms tritt eine Verkleinerung bzw. Hemmung der motorisch evozierten Potentiale ein. Man spricht von intrakortikaler Inhibition, kurz ICI. Anders hingegen verhalten sich die Muskelantworten bei Interstimulationsintervallen zwischen 6-20 ms. Es resultiert eine Bahnung der motorisch evozierten Potentiale, die als intrakortikale Fazilitierung – ICF – bezeichnet wird (Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996c). Um den Effekt des konditionierenden Stimulus quantifizieren zu können, wird das konditionierte MEP in Prozent des unkonditionierten Teststimulus-MEP ausgedrückt.

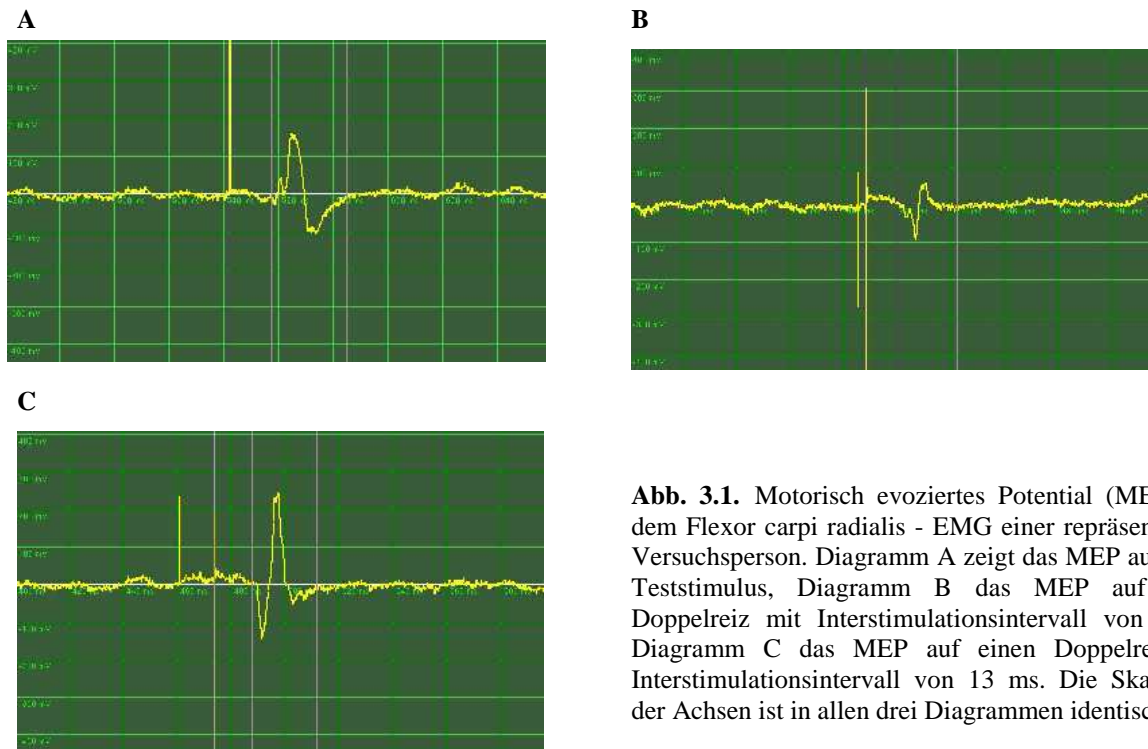


Abb. 3.1. Motorisch evoziertes Potential (MEP) aus dem Flexor carpi radialis - EMG einer repräsentativen Versuchsperson. Diagramm A zeigt das MEP auf einen Teststimulus, Diagramm B das MEP auf einen Doppelreiz mit Interstimulationsintervall von 3 ms, Diagramm C das MEP auf einen Doppelreiz mit Interstimulationsintervall von 13 ms. Die Skalierung der Achsen ist in allen drei Diagrammen identisch.

Abbildung 3.1 zeigt den Effekt des konditionierenden Stimulus (CS) anhand motorisch evozierter Potentiale (MEP) einer repräsentativen Versuchsperson, abgeleitet vom Flexor carpi radialis. Die Grafik A stellt das MEP auf einen Einzelreiz, den Teststimulus dar. In Grafik B ist ein, durch einen 3 ms vor dem Teststimulus applizierten unterschwelligen Stimulus (CS) konditioniertes MEP zu sehen. Es ist in seiner Amplitude deutlich kleiner als das MEP auf den Teststimulus allein. Man spricht von intrakortikaler Inhibition. Abbildung C zeigt ein MEP, das durch einen 13 ms zuvor applizierten CS konditioniert wurde. Die Amplitude ist deutlich größer. Es handelt sich hier um das Phänomen der intrakortikalen Fazilitierung. Vor den jeweiligen motorisch evozierten Potentialen sind die durch die transkortikale Stimulationsabgabe verursachten Reizartefakte zu sehen.

3.4 Geräte

Für die Stimulation werden im Allgemeinen zwei verschiedene Spulenkonfigurationen eingesetzt, zum einen die sog. Rundspule, zum anderen die achtförmige Doppelspule. Es empfiehlt sich die Verwendung der im Vergleich zur Rundspule stärker fokussiert wirkenden Doppelspule, da mit ihr eine wesentlich selektivere Reizung möglich ist.

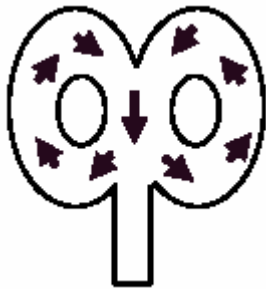


Abb. 3.2. Schematische Darstellung des Stromflusses in einer Doppelspule



Abb. 3.3. Schematische Darstellung der Spulenplatzierung am Schädel

Das Magnetfeld erreicht bei der Doppelspule in der Spulenmitte seine maximale Feldstärke und fällt zum Rand hin rasch ab. Mit Doppelspulen von 90 mm Durchmesser wird ein Magnetfeld von bis zu 2,2 Tesla erzeugt. Der Spulenstrom fließt in Richtung des Spulengriffes (siehe Abbildung 3.2). Im Kortex läuft der induzierte Strom jedoch in entgegengesetzter Richtung (Barker et al. 1999 ; Rothwell 1997). Die Spule wird mit den Griff nach hinten zeigend, in einem 45° Winkel zur Mittellinie (Fissura longitudinalis cerebri) gehalten, so dass der Strom im Gehirn von posterior nach anterior fließt, und ungefähr senkrecht zum Sulcus centralis gerichtet ist (Abbildung 3.3). Dies ist die optimale Orientierung, um das kortikospinale System transsynaptisch zu aktivieren (Brasil-Neto et al.1992). Mit einem Bistim-Modul, das als Verbindungsmodul zwischen den Magnetstimulatoren fungiert, ist es möglich, die zwei Magnetimpulse im Abstand von nur wenigen Millisekunden in derselben Spule zu erzeugen, und damit die beiden Reize an identischer Stelle des Cortex zu applizieren. Dabei können sowohl das Interstimulationsintervall als auch die Intensität der beiden Magnetstimuli unabhängig voneinander variiert werden. Je nach Konstellation der Parameter werden dadurch verschiedene Effekte ausgelöst (Rothwell et al. 1991, Kujirai et al. 1993, Schäfer et al. 1997), die in Abschnitt 3.8 und 3.9. näher erläutert werden.

3.5 Variabilität

Ein einzelner magnetischer Teststimulus löst mehrere absteigende Aktivitätsströme in Form von I-Wellen in Pyramidenzellen aus, die alle zusammen die Amplitude der EMG-Antwort beeinflussen (Day et al. 1989). Ferner hängt die Amplitude der I-Wellen entscheidend von der momentanen Erregbarkeit der Pyramidenzellen ab (Rothwell, 1997). Dies führt zu einer enormen Variabilität in den Amplituden motorisch evozierter Potentiale.

Um die erheblichen Schwankungen zwischen den einzelnen Versuchen bei gleichbleibendem Interstimulationsintervall und Stimulationsintensitäten in ein und derselben Person zu berücksichtigen, sollten ca. fünf bis zehn Versuche für jede Bedingung aufgezeichnet werden (Nielsen et al. 1996). Der sich aus diesen Versuchen errechnende Mittelwert wird als relativ zuverlässiger Messwert für die motorisch evozierten Potentiale angesehen.

3.6 Risiken, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der TMS

Nach bisherigen Erkenntnissen sind mit der Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation keine ernsthaften Risiken verbunden. Jedoch sollte bei folgenden Personengruppen vorsichtshalber keine transkranielle Magnetstimulation erfolgen: dies gilt für Probanden mit epileptischen Anfällen in der Vorgeschichte, da Gefahr besteht, einen Anfall durch die Stimulation auszulösen (Meyer et al. 1992; Hufnagel et al. 1990; Claus et al. 1991; Pascual-Leone et al. 1992). Ferner sollte bei Probanden, bzw. Patienten mit kürzlich stattgehabtem Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen oder bei Trägern von Herzschrittmachern und anderen elektronischen Implantaten, insbesondere bei Trägern metallischer Implantate im Schädelbereich keine transkranielle Magnetstimulation angewendet werden.

Unerwünschte Effekte der transkraniellen Magnetstimulation wie Spannungskopfschmerz, leichte Benommenheit und Erschöpfung können vorübergehend auftreten, vor allem bei Applikation zahlreicher Stimuli.

3.7 Reizschwelle

Die Intensitäten der Magnetstimuli werden an der Reizschwelle ausgerichtet. Da die Reizschwelle interindividuell stark schwankt, muss für jeden Probanden die individuelle Reizschwelle bestimmt, und die verwendeten Intensitäten dieser angepasst werden. Als Reizschwelle bezeichnet man diejenige Intensität, bei der 50 % der Stimulationen eine gerade sichtbare Muskelantwort auslösen. Sie kann am entspannten oder am vorinnervierten Muskel bestimmt werden, wobei die Schwelle für den entspannten Muskel höher liegt als für den

vorgespannten (Hess et al. 1986). Am entspannten Muskel sind jedoch die hemmenden und bahnenden Phänomene wesentlich stärker ausgeprägt (Ridding et al. 1995c).

Die Reizschwelle variiert zudem zwischen verschiedenen Muskelgruppen. Die Hand- und Fingermuskulatur hat eine wesentlich niedrigere Schwelle als z.B. die proximale Armmuskulatur (Chen et al. 1998).

Die Reizschwelle ist auch davon abhängig, an welchem Punkt am Skalp stimuliert wird. Grundsätzlich ist die Schwelle am sog. „hot spot“, der optimalen Spulenposition für die Stimulation eines bestimmten Muskels, niedriger als in umgebenden Arealen. Trotz einer beträchtlichen Variabilität zwischen Versuchspersonen, bleibt die Schwelle am „hot spot“ bei ein und derselben Person relativ stabil (Chen et al. 1998, Wassermann et al. 2002).

3.8 Prinzip der intrakortikalen Hemmung

Bei einem Interstimulationsintervall von 1-5 ms ist die Hemmung bei einem konditionierenden Stimulus der Intensität zwischen 70-80 % der Reizschwelle maximal. Da es mittlerweile mehrere verschiedene Doppelpulsprotokolle gibt, wird diese konventionelle Form der Inhibition nun genauer als Short interval intracortical inhibition – SICI – bezeichnet. Bei höheren Intensitäten (> 90 %) nimmt die Inhibition ab und geht bei überschwelligem Reizen in eine Fazilitierung über – Short interval intracortical facilitation, SICF. Die Beziehung zwischen der Intensität des konditionierenden Stimulus und der konditionierten MEP-Amplitude ergibt eine U-förmige Kurve (Chen et al. 1998).

Die Intensität des Teststimulus hat keinen so großen Einfluss auf die Hemmung. Bei 120 % der Schwelle war die Hemmung etwas stärker ausgeprägt als bei niedrigeren Intensitäten (Kujirai et al. 1993).

3.9 Prinzip der intrakortikalen Bahnung

Beträgt das Interstimulationsintervall 8-20 ms, ist unabhängig von der Stärke des konditionierenden Stimulus in der Regel keine Inhibition mehr auslösbar. Ab Intensitäten des konditionierenden Stimulus von 80 % der Schwelle trat bei diesen Interstimulationsintervallen eine deutliche Bahnung auf, die mit steigender Intensität des konditionierenden Stimulus zunimmt. Jedoch ist nicht bei allen Personen das Phänomen der Bahnung auslösbar (Wassermann et al. 2002). Die Intensität des Teststimulus zwischen 105 – 120 % hat kaum Einfluss auf die Bahnung (Chen et al. 1998). Darüber hinausgehende Intensitäten führen zu einer weiteren Vergrößerung der Muskelantworten.

3.10 Mechanismen der Bahnung und Hemmung

3.10.1 Hinweise auf kortikalen Ursprung der Bahnung und Hemmung

Mehrere Faktoren weisen darauf hin, dass der Einfluss des konditionierenden Stimulus auf die Amplitude der motorisch evozierten Potentiale auf supraspinaler, vermutlich kortikaler Ebene wirkt.

Im Gegensatz zur transkraniellen Elektrostimulation, die die Pyramidenzellaxone direkt, entweder im initialen Segment der Neurone oder an proximalen Internodien der subkortikalen weißen Substanz erregt, und dadurch D (direkt)-Wellen auslöst, erregt die TMS die Pyramidenzellen transsynaptisch. Dies führt zum Nachweis von mit etwas längerer Latenz auftretenden I (indirekt)-Wellen (Patton und Amassian, 1954).

Ein einzelner magnetischer Teststimulus löst mehrere, über einige Millisekunden anhaltende, absteigende Aktivitätsströme in Form von I-Wellen in Pyramidenzellen aus (Day et al. 1989). Der konditionierende, unterschwellige Reiz konnte bei Messung der deszendierenden Erregungswellen keine erkennbare absteigende Aktivität im Rückenmark auslösen. Wird vor dem Teststimulus ein solcher unterschwelliger konditionierender Stimulus über dem Motorkortex appliziert, werden die späten I-Wellen, vor allem die I-3 Welle, je nach bahnendem oder hemmendem Interstimulationsintervall vergrößert oder verkleinert, während die I-1 Welle stets unbeeinflusst bleibt (Hanajima et al. 1998). Die Tatsache, dass die I-1 Welle von dem konditionierenden Stimulus nicht modifiziert wird, zeigt, dass der konditionierende Reiz nicht direkt die Erregbarkeit der Pyramidenbahnzellen beeinflusst. Dies wiederum macht unwahrscheinlich, dass die Hemmung späterer I-Wellen auf Refraktärität kortikospinaler Axone und/oder Hyperpolarisation im Zellkörper beruht. Die Inhibition ist deshalb wahrscheinlich dem kortikospinalen System vorgeschaltet (Di Lazzaro et al. 1998).

Muskelantworten, die durch anodale elektrische Stimulation erzeugt wurden, konnten nicht durch einen vorherigen magnetischen konditionierenden Stimulus gehemmt werden (Rothwell et al. 1991; Ferbert et al. 1992), da die transkranielle Elektrostimulation direkt das kortikospinale System erregt. Die TMS aktiviert hingegen vor allem transsynaptisch. Demzufolge wird die Hemmung durch synaptische Inhibition im Motorkortex herbeigeführt.

Weitere Experimente mit anodalem elektrischem Teststimulus zeigten statt intrakortikaler Inhibition eher exzitatorische Effekte und machen damit erneut die Refraktärität der Pyramidenbahnzellen bei kurzen Interstimulationsintervallen als Ursache für die Inhibition unwahrscheinlich. Ein weiterer Faktor, der gegen Refraktärität spricht, ist, dass kleine anodale

elektrische konditionierende Stimuli einen magnetischen Teststimulus nicht effektiv unterdrücken konnten (Kujirai et al. 1993).

Gegen spinale Mechanismen spricht ferner, dass H-Reflexe durch unterschwellige kortikale Magnetstimuli nicht beeinflusst wurden (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996c).

3.10.2 Hinweise auf verschiedene Mechanismen der Bahnung und Hemmung

Einige Beobachtungen machen wahrscheinlich, dass Bahnung und Hemmung auf verschiedenen Mechanismen beruhen:

Die Schwellenintensität des konditionierenden Stimulus, die man benötigt, um gerade eine Hemmung auszulösen, ist konstant etwas niedriger als die für Bahnung (Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996c). Man könnte daraus folgern, dass inhibitorische Interneurone eine niedrigere Schwelle haben als exzitatorische.

Der Hemmeffekt ist unabhängig von der Orientierung der Spule, und damit der Richtung des durch den konditionierenden Stimulus ausgelösten zerebralen Stromflusses. Für die Bahnung hingegen spielt die Orientierung der Spule eine entscheidende Rolle (Ziemann et al. 1996c).

Bei Versuchen mit Trippelstimulation zeigte sich, dass, wenn zwei konditionierende Reize – ein hemmender und ein bahnender – hintereinander appliziert werden, sich der Effekt auf das motorisch evozierte Potential annähernd linear verhält. Inhibitorische und exzitatorische Effekte addieren sich als separate Einflüsse auf ein gemeinsames Neuron (Ziemann et al. 1996c). Weiterhin lassen sich Bahnung und Hemmung unabhängig von einander durch zentral wirksame Medikamente beeinflussen und können isoliert bei neurologischen Erkrankungen betroffen sein (Ziemann et al. 1999).

3.10.3 Neurophysiologische Grundlagen der Bahnung und Hemmung

Die Inhibition ist zurückzuführen auf Erregung kortikaler inhibitorischer GABAerger Interneurone (Ridding et al. 1995b). Kortikale Pyramidenzellen erhalten ausgedehnte GABAerge Synapsen (Jones et al. 1993). Medikamente, die GABA verstärken, führten zu einer verstärkten Inhibition (Ziemann et al. 1996a,b). Für die Short interval intracortical inhibition (SICI), wie sie bei der konventionellen magnetischen Doppelstimulation auftritt, wird vor allem die schnelle synaptische Inhibition durch den GABA-A-Rezeptor, einem ligandengesteuerten Chloridkanal, postuliert (Di Lazzaro et al. 2004). Durch Glutamat-Antagonisten wird die intrakortikale Inhibition ebenfalls verstärkt (Liepert et al. 1997, Ziemann et al. 1998). Nach Gabe von Dopaminantagonisten jedoch tritt eine Verstärkung der Fazilitierung auf (Ziemann et al. 1996c, 1997).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dem aktuellen Wissensstand entsprechend, davon ausgegangen werden kann, dass die transkranielle magnetische Doppelstimulation auf separate bahnende und hemmende Interneuronenkreisläufe wirkt, die den efferenten Strom aus dem Motorkortex zum Rückenmark kontrollieren. Die aus diesem Netz von Interneuronkreisen resultierende kortikale Erregbarkeit zeigt sich in der Größe der durch die Doppelstimulation hervorgerufenen EMG-Antworten im stimulierten Muskel.

3.11 Fragestellung

Eine vorausgehende Studie zeigte einen reziproken Konditionierungseffekt der RPMS auf den Muskeltonus und die Gelenkstabilisierung, abhängig davon, ob die RPMS an den Armbeugern oder Armstreckern angewandt wurde. Die Ergebnisse legten eine Beeinflussung der kortikalen Exzitabilität nahe, die in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der transkraniellen magnetischen Doppelpulstechnik geprüft wurde. Dies geschah durch Vergleich der TMS-induzierten motorischen Antworten vor und nach RPMS-Konditionierung. Da sich der Effekt der RPMS am Muskel über die Zeit entwickelt, wurden jeweils zwei TMS-Messzyklen an die Konditionierung mit RPMS in definierten Zeitabständen angeschlossen. Veränderungen der intrakortikalen Inhibition oder Fazilitierung nach RPMS-Stimulation würden aufgrund der Wirkebene der beiden Effekte für eine kortikale Modulation sprechen. Die RPMS-Konditionierung erfolgte zum einen an den Armbeugern (Bizeps), zum anderen an den Armstreckern (Trizeps). Es wurde geprüft, ob sich Unterschiede zwischen der Konditionierung am Bizeps und der Konditionierung am Trizeps zeigten. Zum Vergleich wurde eine nicht RPMS-konditionierte Kontrollgruppe untersucht.

4 Versuchspersonen und Methodik

4.1 Versuchspersonen

Die Messungen wurden an insgesamt 11 gesunden, rechtshändigen Versuchspersonen im Alter von 22 bis 65 Jahren (Mittelwert: 32 Jahre) durchgeführt. Sieben Probanden waren weiblich, vier männlich. Bei keinem der Probanden war eine Kontraindikation gegen TMS vorhanden oder eine neurologische Erkrankung bekannt. Keine Versuchsperson war unter laufender Medikation. Dies ist bei der Untersuchung zu berücksichtigen, da vor allem zentral wirksame Medikamente wie Antidepressiva oder Antiepileptika die kortikale Erregbarkeit beeinflussen können (Hess et al. 1988; Rossini et al. 1994). Die Probanden wurden zuvor ausführlich über den geplanten Versuch informiert und erteilten ihr mündliches Einverständnis. Jeder Proband nahm sowohl an der RPMS Bizepsstimulation als auch an der RPMS Trizepsstimulation und an der Leerwertbestimmung (Kontrollversuch) teil.

4.2 Repetitive periphere Magnetstimulation (RPMS)

Zur repetitiven peripheren Magnetstimulation wurde pro Sitzung sowohl die 90 mm Doppelspule als auch die 130 mm Rundspule verwendet. Als Speisequelle für die repetitiven Stimuli diente ein Gerät, das am Lehrstuhl für elektrische Maschinen und Geräte der Technischen Universität München entwickelt wurde. Die Feldstärke orientiert sich an der des Magstim-Gerätes (Model 200 unit, Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK).

Zur Konditionierung von Bizeps und Trizeps wurden jeweils 100 Stimulationszyklen durchgeführt. Jeder Zyklus besteht aus ca. 50 Einzelstimuli, wobei die Impulse mit einer Frequenz von 20 Hz appliziert werden. Insgesamt resultieren daraus etwa 5000 Einzelstimuli. Um eine Überwärmung der Spule vorzubeugen, wurde nach der Hälfte der Zyklen von der Doppelspule auf die Rundspule gewechselt.

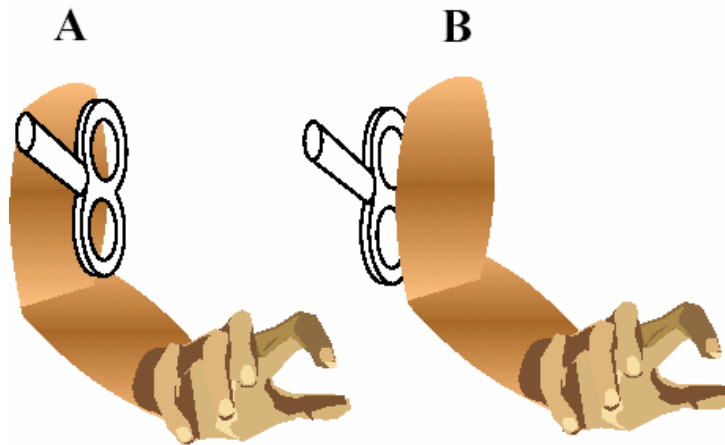


Abb. 4.2. Schematische Darstellung der RPMS an Bizeps (A) und Trizeps (B) mit einer magnetischen Doppelspule

Es wird mit der Spule über der Innervationszone des Muskels stimuliert. Die jeweilige Magnetspule wurde daher direkt auf die entsprechenden Oberarmmuskeln mit einem möglichst festen Kontakt zur Hautoberfläche aufgelegt. Die Doppelspule wurde hierbei in Längsrichtung gehalten, wie in Abbildung 4.2 dargestellt ist. Die Stimulation führt zu repetitiven Kontraktionen und Relaxationen der betroffenen Muskeln. Die Stimulationsintensität wurde so gewählt, dass eine deutliche, aber nicht zu starke Beugebewegung bei Bizepsstimulation bzw. Streckbewegung bei Trizepsstimulation hervorgerufen wurde. Das induzierte, biologisch wirksame elektrische Feld dringt relativ tief in das Gewebe ein und stimuliert verhältnismäßig große Anteile der Muskulatur. Daher wurden zu hohe Intensitäten vermieden, um ein Durchschlagen der Stimulationswirkung auf antagonistische Muskelgruppen zu vermeiden. Abgesehen vom gewünschten Bewegungsausmaß ist die Stimulationsintensität abhängig von der Dicke des Unterhautfettgewebes und der vorhandenen Muskelmasse. Die Magnetstimulation wurde von keinem Probanden als schmerzhaft empfunden.

4.3 Elektromyogramm (EMG)

Vor und nach RPMS-Konditionierung wurde die transkranielle Magnetstimulation durchgeführt. Zur Aufzeichnung der TMS-induzierten Summenaktionspotentiale wurden vorab EMG-Elektroden angebracht. Es wurden bipolare Ag-AgCl-Oberflächenelektroden verwendet. Diese wurden nach Entfetten der Haut mit Alkohol und einer weiteren Reduktion des Hautwiderstandes durch Reiben der Haut mit einem Bimsstein, auf der Hautoberfläche in ca. 2 cm Abstand mit Klebeband an folgenden Muskeln angebracht: Bizeps brachii, Trizeps brachii, Flexor carpi radialis, Extensor carpi radialis. Die Positionierung erfolgte nach dem

„belly-tendon-Prinzip“. Das heißt, eine Elektrode wird über dem jeweiligen Muskelbauch befestigt, die zweite Elektrode 2 cm entfernt in Richtung der entsprechenden Muskelsehne verschoben. Die bestmögliche Ableitstelle wurde zuvor mit einer Suchelektrode ausfindig gemacht, wobei die EMG-Aktivität sowohl akustisch als auch optisch beurteilt werden konnte. Die einzelnen Muskeln wurden dafür so selektiv wie möglich angespannt. Beim Flexor carpi radialis und Extensor carpi radialis wurde jeweils kontrolliert, dass zum einen möglichst keine Aktivität der Fingerbeuger bzw. -strecker mit abgeleitet wurde, zum anderen bei der Ableitung der Antagonist nicht durchschlägt. Zur Rauschunterdrückung wurde der Proband mit dem Verstärkerbezugspotential verbunden (Erdung).

Die elektromyographischen Signale wurden um einen Faktor 2000 verstärkt, mit einer Bandbreite von 3-3000 Hz gefiltert, und mit einem Analog-Digital-Wandler abgetastet (Abtastrate 6250 Hz). Die so aufbereiteten elektromyographischen Signale wurden auf einem PC für die spätere Analyse gespeichert.

Pro Stimulus wurden 1000 ms EMG aufgezeichnet, von denen ca. 400 ms dem Stimulus vorausgehen.

4.4 Versuchsanordnung

Zur Durchführung der transkraniellen Magnetstimulation saßen die Probanden möglichst bequem in einem verstellbaren Zahnarztstuhl. Ihr rechter Unterarm lag auf einer gepolsterten Schiene (siehe Abbildung 4.1).

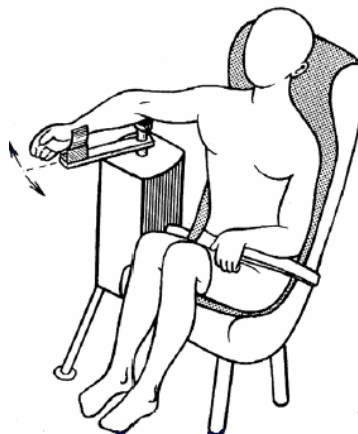


Abb. 4.1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

Die Versuchspersonen wurden dazu angehalten, ihren Unterarm ruhig und entspannt in Pronation auf der Schiene zu lagern. Der Abstand der Schiene vom Stuhl war individuell anpassbar, um eine möglichst entspannte Körperhaltung zu gewährleisten. Dabei war der Arm im Schultergelenk abduziert und antevertiert. Die Schiene war zudem in horizontaler

Richtung drehbar, so dass Beuge- und Steckbewegungen im Ellenbogengelenk möglich waren. Ein eingebauter Winkelmesser gab den Grad der Auslenkung bzw. den Winkel im Ellenbogengelenk an. Der Gelenkwinkel am entspannten Arm wurde als „Nullposition“ bezeichnet und der Winkelmesser wurde in dieser Auslenkung individuell auf Null kalibriert. Pro Messzyklus wurde eine Stimulationsserie in Nullstellung, eine Serie in 25° Beugung (ausgehend von der Nullposition) und eine in 25° Streckung (ausgehend von der Nullposition) durchgeführt.

4.5 Transkranielle Magnetstimulation

Waren die Probanden so positioniert konnte mit der transkraniellen Magnetstimulation begonnen werden. Diese wurde auf dem linken Motorkortex (M1) – kontralateral zum rechten Testarm mit dem Flexor carpi radialis als Zielmuskel – ausgeführt. Motorisch evozierte Potentiale wurden vom Flexor carpi radialis, Extensor carpi radialis, Bizeps brachii und Trizeps brachii aufgezeichnet. Diese Muskeln wurden gewählt, um die Spezifität der Intervention durch RPMS und deren Wirkung auf antagonistische Muskelgruppen beurteilen zu können.

Verwendet wurde Einzelpuls-TMS mit einem Magstim Model 200 unit (Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK), als auch Doppelstimulation mit zwei Magstim Model 200 units, die über ein BiStim Gerät mit einer Stimulationsspule verbunden waren.

Eine Doppelspule mit 90 mm Außendurchmesser wurde tangential zum Skalp mit dem Griff nach posterior zeigend, in einem 45° Grad Winkel zur Mittellinie (Fissura longitudinalis cerebri) gehalten. Auf diese Weise wird ein nach anterior gerichteten Strom induziert, der senkrecht zum Sulcus centralis fließt (Brasil-Neto et al. 1992). Die Spule wurde in dieser Orientierung an der besten Stelle am Skalp positioniert, um MEPs im Zielmuskel Flexor carpi radialis zu erzielen. Simultan wurde auch in den anderen, oben genannten Muskeln die EMG-Aktivität aufgezeichnet.

4.5.1 Bestimmung des Stimulationsortes

Die Versuchspersonen trugen eine eng und möglichst faltenfrei sitzende OP-Haube in Astronautenform, auf der ein Koordinatensystem mit Gittergröße von 0,5 cm x 0,5 cm vorgezeichnet war. Um ein Verschieben der Haube feststellen zu können, bzw. zu verhindern, als auch ein möglichst identisches Sitzen der Haube an den folgenden Versuchstagen zu gewährleisten, wurden folgende Punkte fixiert, markiert oder abgemessen: Die Haube wurde an der Stirn mit Pflaster befestigt und der Abstand zum Nasion notiert. Des weiteren wurde

der Gehörgang und die Verlängerung der Augenbrauen auf der Haube mit Filzstift gekennzeichnet. Die Nasion-Inion Linie und die Interaurale Linie wurden eingezeichnet und dienten als Referenzmarken zur Bestimmung des Scheitels (Vertex) entsprechend dem 10-20 System (Meyer et al. 1991). Sie halfen die Lokalisation des Sulcus centralis besser abschätzen zu können.

Die Spule wurde in 0,5 cm Schritten systematisch in anterior-posteriorer und medio-lateraler Richtung auf dem Gitternetz bewegt, um die optimale Stelle zur Stimulation des Flexor carpi radialis zu finden. Während des Suchvorganges wurden die Probanden aufgefordert, selektiv die Handbeugemuskulatur vorzuinnervieren, indem sie die Hand beugten und die Finger dabei möglichst entspannt ließen. Zunächst wurde die Lokalisation und das Ausmaß der ausgelösten sichtbaren Kontraktion beurteilt. Der Proband wurde zusätzlich gebeten, anzugeben, in welchem Bereich eine Zuckung zu spüren war. Auf diese Weise wurde das Areal ausfindig gemacht, in dem bei Stimulation eine deutliche Beugung im Handgelenk erfolgte, die kleinen Handmuskeln aber, die stark auf dem Motorkortex repräsentiert sind, möglichst unbeteiligt ließ. Bei dem Areal der engeren Wahl wurden an jedem Gitterpunkt drei bis fünf Einzelpulse abgegeben, bis die Stelle feststand, an der mit einem leicht überschwelligem Reiz zuverlässig motorisch evozierte Potentiale der größten Amplitude erreicht werden konnten, dem sog. „hot spot“. Für alle darauffolgenden Testungen wurde die Spule in dieser Position mit einem am Stuhl befestigten 3-Gelenkarm fixiert, der das Eigengewicht der Spule trägt und eine millimetergenaue Einstellung oder Korrektur der Spule erlaubt. An der Haube wurden zwei Spulenkontaktpunkte markiert, die das Wiederauffinden der korrekten Spulenposition ermöglichten. Die Position der Spule wurde während der Versuche anhand der Markierungen regelmäßig überprüft, um sicherzustellen, dass der Ort und Winkel der Stimulation relativ zum Kortex konstant blieb. Eine in Höhe und Kippung individuell anpassbare Kopfstütze aus Kunststoff diente dazu, den Kopf während der Versuche in gleicher Position zu halten. Durch die Schalenform dieser Stütze, die den Hinterkopf umfasst, war eine Rotation bzw. Seitwärtsneigung des Kopfes kaum möglich.

4.5.2 Bestimmung der Reizschwelle

Nachdem die Spule an der optimalen Position fixiert war, wurde die Ruhereizschwelle des Flexor carpi radialis am Probanden bestimmt. Dazu wurde der Arm bequem auf der Armstütze gelagert und der Proband aufgefordert, sich zu entspannen.

Die Reizschwelle am entspannten Flexor carpi radialis als Hauptzielmuskel war die niedrigste erforderliche Intensität des Magnetstimulators, die ein klar zu erkennendes EMG-Potential

von mindestens 50 μV Amplitude in mindestens vier von acht aufeinanderfolgenden Versuchen auslöste. Es wurde sich der Schwelle in immer kleineren Schritten genähert, und diese schließlich mit einer Genauigkeit von ca. 1 % der maximalen Stimulatorleistung angegeben. Die Ruhereizschwelle wurde an jedem Versuchstag neu überprüft. Es traten bei keinem Probanden Schwankungen auf, so dass für die Dauer des gesamten Versuches identische Stimulationsintensitäten verwendet werden konnten. Die Ergebnisse sind damit unmittelbar miteinander vergleichbar.

4.5.3 Parameter der Doppelpulstechnik

Im Rahmen der konventionellen Doppelpulstechnik wurde der unterschwellige, konditionierende Reiz (CS) auf 80 % der Ruhereizschwelle gesetzt, der überschwellige Teststimulus (TS) auf 120 %. Es wurde überprüft, dass der konditionierende Stimulus allein kein MEP auslöste. Der einzeln applizierte Teststimulus und der bei Doppelstimulation verwendete zweite, überschwellige Teststimulus haben jeweils dieselbe Intensität und sind damit vergleichbar.

Zur Auslösung der Inhibition wurde ein Interstimulationsintervall von 3 ms (ISI 3) verwendet, für die Fazilitierung ein Interstimulationsintervall von 13 ms (ISI 13). Für jede Bedingung wurden sieben Reize aufgezeichnet, um das Spektrum an Variabilität in der kortikalen Erregbarkeit in Reaktion auf die TMS zu erfassen. In Ausnahmefällen wurden statt sieben nur fünf oder sechs Versuche aufgezeichnet. Etwa alle zehn Sekunden wurde ein Reiz abgegeben. Bei dieser Stimulationsfrequenz kommt es zu keiner gegenseitigen Beeinflussung der Stimuli, und eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit, wie sie unter bestimmten Bedingungen für die repetitive transkranielle Magnetstimulation beschrieben wurde, tritt nicht auf (Peinemann et al. 2004).

4.6 Versuchsprotokoll

Die transkraniellen magnetischen Reize wurden nach einem festen Stimulationsschema appliziert. Die drei Stimulationsarten, im Folgenden als

- **TS**: Teststimulus als Einzelreiz
- **ISI 3**: Doppelpuls mit einem Interstimulationsintervall von 3 ms
- **ISI 13**: Doppelpuls mit einem Interstimulationsintervall von 13 ms

bezeichnet, wurden abwechselnd nach dem in Abbildung 4.3 dargestellten Schema abgegeben. Pro Stimulationsart wurden insgesamt sieben Werte aufgezeichnet.

Nullstellung (N)	Beugung (B) (analog)	Steckung (S) (analog)
TS	B TS	S TS
TS	B TS	S TS
TS	B TS	S TS
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
ISI 13	B ISI 13	S ISI 13
ISI 13	B ISI 13	S ISI 13
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
ISI 13	B ISI 13	S ISI 13
ISI 13	B ISI 13	S ISI 13
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
ISI 13	B ISI 13	S ISI 13
ISI 13	B ISI 13	S ISI 13
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
ISI 13	B ISI 13	S ISI 13
ISI 13	B ISI 13	S ISI 13
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
ISI 3	B ISI 3	S ISI 3
TS	B TS	S TS
TS	B TS	S TS
TS	B TS	S TS
TS	B TS	S TS

Abb. 4.3. Stimulationsschema entsprechend einem Stimulationszyklus.

Ein solcher Durchgang aus sieben Reizen pro Stimulationsart wird als „Serie“ bezeichnet. Wie aus der Tabelle in Abbildung 4.3 hervorgeht, wurde diese Serie drei mal in unterschiedlichen Armpositionen durchlaufen:

- bei entspanntem Arm in **Nullstellung** (bei einem Gelenkwinkel von ca. 115°)
- bei 25° **Beugung** im Ellenbogengelenk (ausgehend von und bezogen auf die Nullstellung; Gelenkwinkel von ca. 90°)
- bei 25° **Streckung** im Ellenbogengelenk (bezogen auf die Nullstellung; von der Beugstellung ausgehende Extension um 50°; Gelenkwinkel von ca. 140°)

Der Arm wurde ausgehend von der Nullstellung passiv sehr langsam, mit einer Geschwindigkeit von ca. 2–3 °/s, erst in die gebeugte, anschließend in die gestreckte Position

gebracht. Sowohl während der Bewegung als auch in der jeweiligen Endposition war der Arm entspannt. Dies wurde während des gesamten Versuches visuell mit Hilfe des EMGs überprüft. Nach Erreichen der gewünschten Armstellung wurde die Armschiene in dieser Position fixiert und anschließend mit der Stimulationsserie begonnen.

Diese drei Serien (Nullstellung, Beugung, Streckung) zusammen werden als „Zyklus“ bezeichnet. Pro Proband wurden acht Zyklen durchgeführt, die sich in folgende drei Versuchsgruppen gliedern lassen:

	Abkürzung:	
- Leerwert	L1, L2, L3*	(Leerwert 1 , bzw. 2 oder 3 *)
- Bizeps RPMS	vB, nB1, nB2	(vor Bizeps RPMS , nach Bizeps RPMS 1 , bzw. 2)
- Trizeps RPMS	vT, nT1, nT2	(vor Trizeps RPMS , nach Trizeps RPMS 1 , bzw. 2)

* L3 ist bei der Mehrzahl der Versuchspersonen ein konstruierter Wert. Bei denjenigen Probanden, bei denen nicht ein echter Leerwert 3 bestimmt wurde, wurde der im Anschluss gemessene Wert „vor Bizeps RPMS“ oder „vor Trizeps RPMS“ als Leerwert 3 verwendet, je nachdem, welche Messreihe sich anschloss.

Zuerst wurde ein TMS-Stimulationszyklus durchlaufen, um einen Ausgangswert vor RPMS-Konditionierung zu ermitteln. Darauf folgte die repetitive periphere Magnetstimulation am Bizeps oder am Trizeps, die etwa 15 Minuten in Anspruch nahm. 20 und 80 Minuten nach der RPMS wurde wiederum jeweils ein TMS-Stimulationszyklus durchgeführt, um den sich nach RPMS über die Zeit entwickelnden Stimulationseffekt zu erfassen. Obwohl gezeigt wurde, dass sich der Stimulationseffekt der RPMS erst nach zwei bis vier Stunden voll ausgeprägt hat, werden die TMS-Zyklen früher durchgeführt, um die Gesamtdauer des Versuches zu minimieren und auf diese Weise Ermüdungseffekte bei den Probanden so gering wie möglich zu halten.

Um festzustellen, wie hoch die Variabilität zwischen einzelnen Zyklen über die Zeit ohne Konditionierung mit RPMS ist, wurde ein Leerwertversuch durchgeführt. Dabei wurden drei TMS-Zyklen mit einem 30-minütigen Abstand voneinander gemessen, ohne dass RPMS zwischen den Messzyklen erfolgte. Der dritte TMS-Zyklus (L3) war bei den meisten Probanden entweder mit dem Zyklus „vor Bizeps RPMS“ oder „vor Trizeps RPMS“ identisch. Dieser Kontrollversuch ist für die Beurteilung der Versuchsreihe wichtig, da

Vigilanz und kognitive Faktoren innerhalb des mehrstündigen Experiments variieren und die kortikomotoneuronale Erregbarkeit beeinflussen können.

Da alle Probanden an der Bizepsstimulation, der Trizepsstimulation und an der Leerwertbestimmung teilnahmen, wurde bestimmt, dass nach einer RPMS-Konditionierung der nächste Versuchstermin frühestens nach fünf Tagen stattfinden durfte, damit der Konditionierungseffekt der vorhergehenden Stimulation vollständig abgeklungen war.

Der zeitliche Ablauf der Stimulationszyklen gestaltete sich folgendermaßen:

1. Versuchstag:

- L1, danach 30 Minuten Pause
- L2, danach 30 Minuten Pause
- (L3) entsprechend

- vB
- **RPMS am Bizeps**
- nB1: 20 Minuten nach RPMS
- nB2: 80 Minuten nach RPMS

2. Versuchstag: falls am ersten Versuchstag die Trizepsstimulation durchgeführt wurde, fand am zweiten die Bizepsstimulation statt. Bei 5 Probanden wurde die Bizeps RPMS im Anschluss an die Leerwertmessung durchgeführt, bei 6 Probanden die Trizeps RPMS)

- vT
- **RPMS am Trizeps**
- nT1: 20 Minuten nach RPMS
- nT2: 80 Minuten nach RPMS

Zwischen den einzelnen Zyklen an einem Versuchstag war den Probanden erlaubt, sich frei zu bewegen. Die OP-Haube und die EMG-Elektroden aber wurden während eines Versuchstages nicht entfernt. Das Wiederauffinden der ursprünglichen Spulenposition war mit Hilfe der Markierungen auf der Haube und der korrekten Orientierung der Spule gut möglich. Die Spulenposition wurde anschließend noch einmal anhand von drei bis fünf Testimpulsen kontrolliert. Waren die dabei gewonnenen MEPs mit denen der ersten Einstellung vergleichbar, wurde mit dem neuen Stimulationszyklus begonnen.

Ähnlich wurde auch bei dem zweiten Versuchstermin verfahren. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, wurde die Lage der EMG-Oberflächenelektroden nach deren Entfernung mit Filzschreiber markiert, und die Probanden wurden dazu aufgefordert, die

Punkte gegebenenfalls nachzuzeichnen, so dass am darauffolgenden Termin die EMG-Elektroden sehr genau wieder angelegt werden konnten.

Die markierte OP-Haube wiederum wurde am nächsten Versuchstag mit Hilfe des gemessenen Nasion-Stirn-Abstandes, der Augenbrauen- und Gehörgangmarkierung möglichst exakt wieder aufgesetzt. Bei der Einstellung der Spulenposition wurde, wie oben beschrieben, verfahren.

Da Koffein möglicherweise das kortikale Erregungsniveau beeinflusst, wurden die Probanden gebeten, am Versuchstag keinen Kaffee zu trinken. Ferner wurden die Probanden aufgefordert, während der Stimulation nicht zu sprechen, möglichst entspannt zu sitzen und sich nicht zu bewegen. Schwankungen in der kortikalen Exzitabilität sollten dadurch möglichst minimiert werden.

4.7 Auswertung

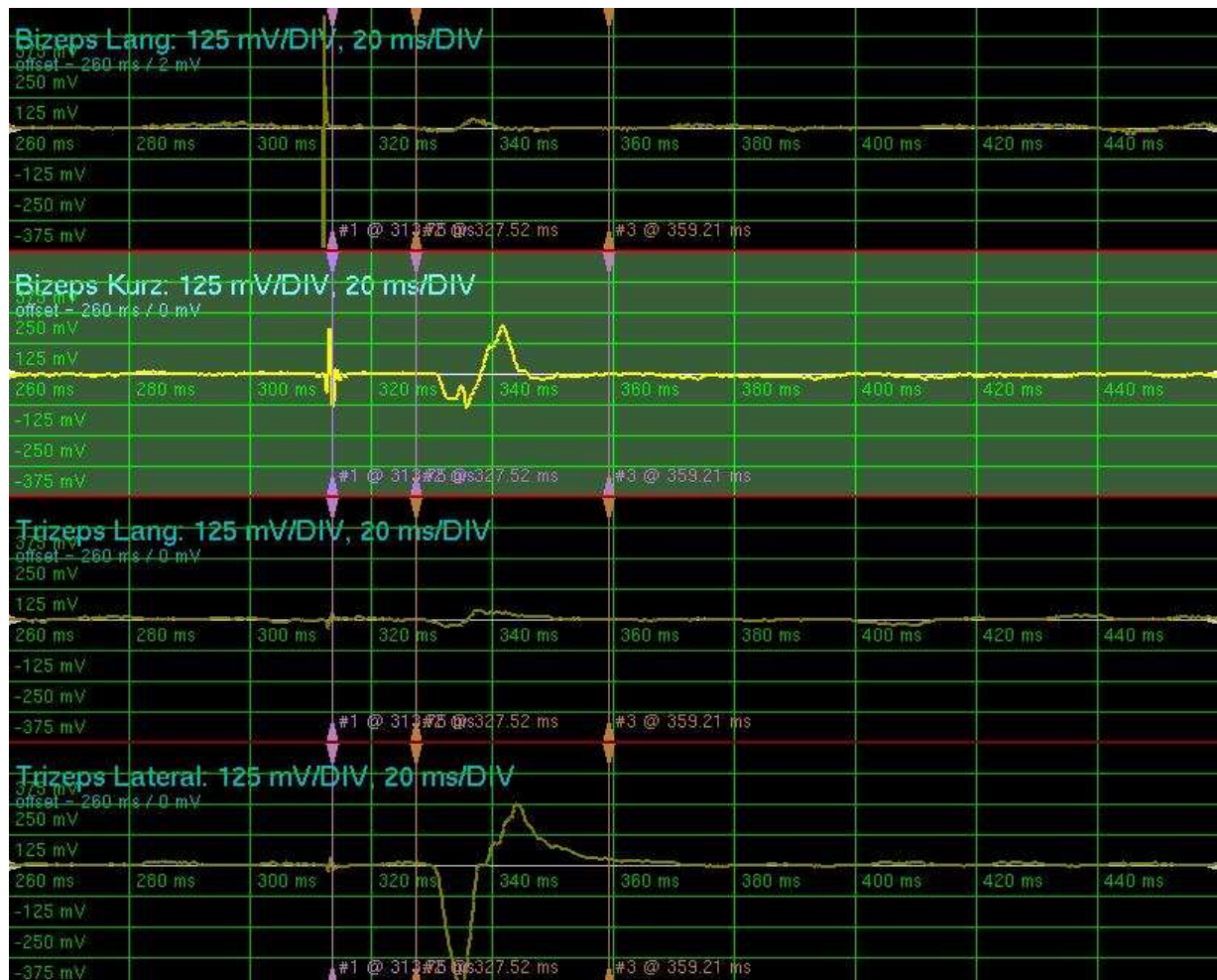


Abb. 4.4. Darstellung der Bildschirmaufzeichnung der 4 EMG-Kanäle. Entgegen der Beschriftung im Diagramm selbst, entspricht das oberste EMG der Ableitung des Bizeps brachii, der zweite Kanal zeigt das EMG des Flexor carpi radialis, der dritte Kanal das EMG des Trizeps brachii, der vierte und unterste Kanal stellt die EMG-Ableitung des Extensor carpi radialis dar. (Exemplarisches EMG einer Versuchsperson auf einen Teststimulus)

Die simultane EMG-Ableitung aus den Muskeln Bizeps brachii, Flexor carpi radialis, Trizeps brachii und Extensor carpi radialis wird in Abbildung 4.4 so dargestellt, wie sie am Bildschirm zu sehen war. Gezeigt wird die Muskelantwort auf einen transkortikalen magnetischen Einzelreiz – den Teststimulus – in den vier verschiedenen Muskeln. Etwa 15 ms vor dem eigentlichen motorisch evozierten Potential (MEP) ist das, durch den kortikal applizierten Magnetstimulus ausgelöste Reizartefakt abgebildet.

Obwohl die Spulenposition und die Stimulationsintensitäten für den Flexor carpi radialis (FCR) bestimmt wurden, waren bei allen Probanden die Parameter auch für den Extensor carpi radialis (ECR) geeignet, und in einigen Fällen lagen die Intensitäten auch über der Reizschwelle für Bizeps und / oder Trizeps. Dies ist ein relativ häufiges Phänomen, dass TMS

motorisch evozierte Potentiale in einer Gruppe von Muskeln hervor ruft (Conforto et al. 2004). Es gibt Hinweise darauf, dass beim Menschen kortikale Repräsentationen für Bewegungen sich weit überlappen (Dechent und Frahm, 2003). Außerdem dringt das durch TMS erzeugte elektrische Feld mehrere Millimeter in den Kortex ein (Classen et al. 1998).

Bei allen Probanden waren daher simultan im FCR und im ECR zuverlässig motorisch evozierte Potentiale abzuleiten. Bei den Muskeln Bizeps und Trizeps folgte jedoch nicht auf jeden transkortikalen Reiz ein deutliches MEP. Unabhängig von der Amplitude der Potentiale wurden alle Antworten auf transkortikale Reize in die Auswertung mit aufgenommen.

Leider existiert aufgrund von technischen Schwierigkeiten bei einigen Probanden kein vollständiger Datensatz für die Bizeps oder Trizeps EMG-Ableitung. Jedoch blieben pro Messzyklus mindestens sieben Probanden übrig.

Die aufgezeichneten und im PC gespeicherten motorisch evozierten Potentiale wurden semiautomatisch ausgewertet. Per Hand wurde der Reizeinbruch, der Anfang und das Ende der MEPs in den aufgezeichneten Daten markiert. Ein von Dipl.-Ing. Bernhard Angerer (TU München, Forschungsgruppe sensomotorische Integration) geschriebenes Programm wertete folgende elektromyographische Parameter aus: die Latenz zwischen transkraniellem Reiz und dem Beginn des MEPs, sowie die Amplitude der MEPs. Die maximale Amplitude wurde automatisch innerhalb des markierten Intervalls als sog. Spitze-zu-Spitze Amplitude bestimmt, definiert als die Potentialdifferenz vom maximal positiven zum maximal negativen Gipfel des MEP.

Die weitere Datenauswertung erfolgte nach Konvertierung der Daten in eine Excel-Tabelle mit dem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel, Version 9.0). Es wurde für jede Person der Mittelwert aus den einzelnen motorisch evozierten Potentialen berechnet. Der Mittelwert der konditionierten MEPs wird in Prozent des gemittelten unkonditionierten Teststimulus-MEPs der jeweiligen Serie angegeben. Die individuellen Mittelwerte wurden im Anschluss zu einem Gruppenmittelwert zusammengefasst, wie in Abbildung 4.5 dargestellt .

Proband	TS		
	vB	nB1	nB2
1	69,34	94,76	160,20
2	139,06	236,08	131,59
3	258,10	172,39	206,12
4	284,46	302,57	194,95
5	498,17	397,15	189,58
6	321,04	395,82	325,89
7	627,51	608,68	511,61
8	334,77	290,70	221,89
9	293,63	365,30	347,59
10	165,46	103,52	84,08
11	152,90	107,60	251,26
MW	285,86	279,51	238,61
SA	117,42	124,21	87,62
VK	0,41	0,44	0,37

Abb. 4.5. Ausschnitt aus der Datentabelle in Microsoft-Excel. Von 1-11 sind die Mittelwerte der einzelnen Probanden aus sieben Teststimulus-MEPs des Flexor carpi radialis gelistet. Darunter wurde pro Zyklus (vB, nB1, nB2) der Gruppenmittelwert (MW) berechnet zusammen mit dessen Standardabweichung (SA) und der aus diesen beiden Werten resultierende Variationskoeffizient (VK).

Da Armbeugung bzw. -streckung keinen Einfluss auf die MEP-Amplitude oder das Ausmaß der Bahnung bzw. Hemmung in Verbindung mit RPMS-Konditionierung hatte, wurden die entsprechenden Werte aus Nullstellung, Beugung und Streckung pro Versuchsperson nochmals gemittelt, und zum sog. „NBS“-Wert zusammengefasst. Diesem Mittelwert liegen nun 21 MEPs zugrunde. Es resultieren nun drei relevante Mittelwerte pro Zyklus – TS, ISI 3, ISI 13. Für alle Gruppenmittelwerte wurde die Standardabweichung (SA) und der aus Mittelwert (MW) und Standardabweichung resultierende Variationskoeffizient (VK) bestimmt (siehe Abbildung 4.5). Der Variationskoeffizient dient dazu, die Schwankungen zu quantifizieren. Er berechnet sich aus Standardabweichung geteilt durch den Mittelwert. In diesem Falle beschreibt er die Variabilität zwischen den Versuchspersonen.

Da in der Literatur nur wenige Daten über die Variabilität bei wiederholten Messungen mit der transkraniellen magnetischen Doppelstimulation an derselben Probandengruppe existieren, kann man die vier Messzyklen – „Leerwert 1“, „Leerwert 2“, „vor Bizeps RPMS“ und „vor Trizeps RPMS“, die ohne Konditionierung an zwei verschiedenen Tagen aufgenommen wurden, zusammenfassen und auf die Variabilität hin untersuchen. Es wurde mit dem Variationskoeffizienten für die intraindividuelle Schwankung ausgewertet, wie stark die mittleren Amplituden der motorisch evozierten Potentiale innerhalb einer Versuchsperson zwischen den Messzyklen variieren. Auch für den Gruppenmittelwert wurden die Schwankungen zwischen den Messzyklen mit dem Variationskoeffizienten errechnet.

4.8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistik-Softwareprogrammes SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 11.5, Illinois, USA).

Zur Prüfung des statistischen Zusammenhanges wurde eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen über die Zeit durchgeführt (entspricht den verschiedenen Messzyklen), mit den weiteren Faktoren Stimulation (ISI 3 vs. ISI 13; TS), Muskel (FCR vs. ECR; Bizeps vs. Trizeps) und Armposition (Nullstellung vs. Armbeugung vs. Armstreckung), unter Einbeziehung von Wechselwirkungen. Die statistische Signifikanz, die zweiseitig getestet wurde, wurde für alle Analysen mit $p < 0,05$ definiert. (Frau Dipl.-Math. R. Busch; Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar)

5 Ergebnisse

5.1 Leerwert

In der Leerwertgruppe wurden alle 11 Probanden untersucht. Es wurden drei Stimulationszyklen im Abstand von ca. 30 Minuten durchlaufen, ohne dass zwischen den Zyklen stimuliert wurde.

Dieser Kontrollversuch wurde durchgeführt, um die auch ohne RPMS-Konditionierung vorhandene Variabilität zwischen den einzelnen Zyklen beurteilen zu können. Es wurde für jeden der vier Muskeln getrennt der Teststimulus (TS), die Hemmung (bei ISI 3) und die Bahnung (bei ISI 13) untersucht.

Die statistische Auswertung nach dem allgemeinen linearen Modell führte zu folgenden Ergebnissen: es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Bahnung bei einem Interstimulationsintervall von 13 ms und Hemmung bei einem Interstimulationsintervall von 3 ms für die Muskeln Flexor carpi radialis, Extensor carpi radialis, Bizeps brachii und Trizeps brachii mit $p < 0,001$.

Bei den motorisch evozierten Potentialen, die durch den Teststimulus hervorgerufen wurden, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Muskeln ECR und FCR mit $p = 0,022$ aufgrund der deutlich höheren Amplituden der Muskelantworten des Extensor carpi radialis (siehe Abbildung 5.1).

Der Faktor Zeit, in den die Unterschiede zwischen den drei Messungen Leerwert 1, 2 und 3 eingehen, war nicht signifikant. Bei Bizeps und Trizeps jedoch, wurde bei den Daten aus Bahnung und Hemmung das Signifikanzniveau mit $p = 0,061$ fast erreicht.

Da in keinem Bereich ein signifikanter Unterschied zwischen den Armpositionen nachweisbar war, also kein Unterschied zwischen den Werten aus den Messungen in Armbeugung bzw. Streckung und den Werten aus dem Nulldurchgang, wurden die Werte aus den drei Armpositionen zu einem gemeinsamen Mittelwert „NBS“ zusammengefasst.

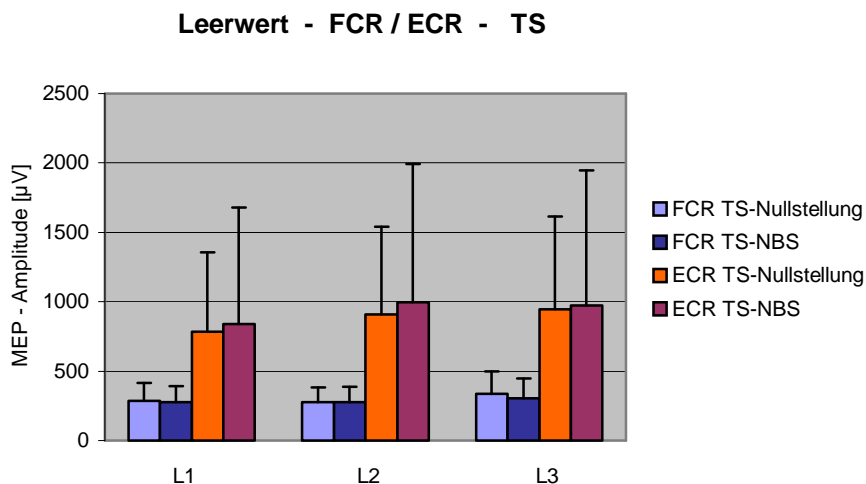


Abb. 5.1. Dargestellt sind die motorisch evozierten Potentiale auf den Teststimulus abgeleitet von den Muskeln Flexor carpi radialis und Extensor carpi radialis zu den Messzeitpunkten Leerwert 1, 2 und 3. Bei jedem Muskel wurden sowohl die Daten aus der Serie in Nullstellung des Armes als auch die aus den drei Armpositionen gemittelten Werte „NBS“ eingetragen. Die Fehlerbalken kennzeichnen die Standardabweichung.

Aus Abbildung 5.1 geht zum einen der deutliche Unterschied zwischen Handbeuger und Handstrecker in der Amplitude der motorisch evozierten Potentiale hervor. Die Zusammenfassung der Werte aus den einzelnen Armpositionen zum „NBS“-Mittelwert führt, wie in Abbildung 5.1 dargestellt, nicht wesentlich zu Veränderungen gegenüber den Werten aus der Nullstellung. Im Folgenden sind aus diesem Grund nur die NBS-Mittelwerte näher beschrieben: Im Flexor carpi radialis ist die Amplitude der Muskelantwort von der ersten Messung (L1) auf die zweite Messung (L2) unverändert bei 277 μV (SA 116 μV), und steigt bei der dritten Messung leicht an, auf 305 μV (SA 141 μV). Der Variationskoeffizient dieser Messungen liegt bei ca. 43 %. Beim Extensor carpi radialis sind die Schwankungen, aber auch die Standardabweichung größer: Der erste Wert liegt bei 839 μV (SA 580), steigt auf 997 μV (SA 697 μV) und verändert sich geringfügig bei der dritten Messung mit 974 μV (SA 727 μV). Die Standardabweichung beträgt insgesamt mehr als 70 % der mittleren Amplitude.

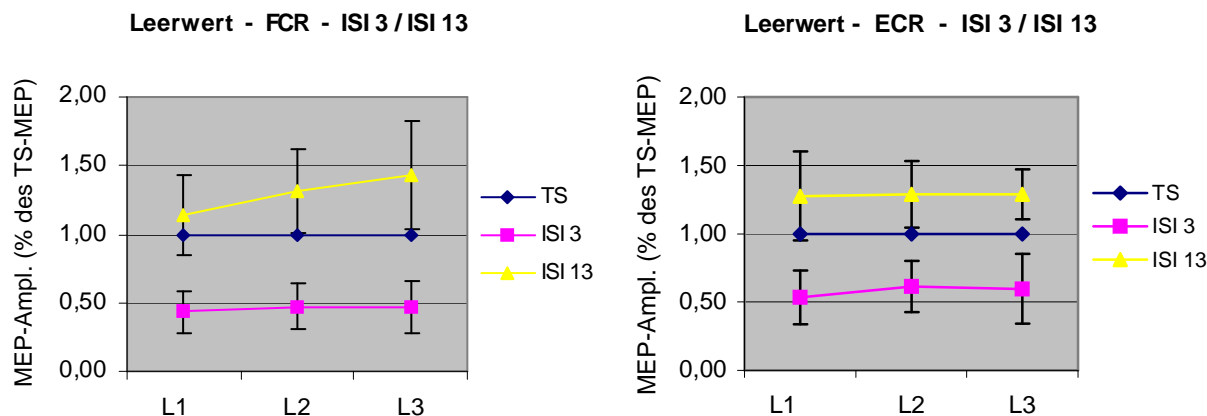


Abb. 5.2. Darstellung der motorisch evozierten Potentiale auf transkranielle Doppelstimulation mit einem Interstimulationsintervall von 3 ms (ISI 3) und 13 ms (ISI 13) abgeleitet vom Flexor carpi radialis (links) und vom Extensor carpi radialis (rechts). Die Amplituden werden in Prozent des entsprechenden Teststimulus-MEP angegeben. Das Teststimulus-MEP ist auf 100% genormt und im Diagramm zur Verdeutlichung mit eingetragen. Die Daten stammen aus den Gruppenmittelwerten (n=11) „NBS“ der Messzyklen Leerwert L1, L2, L3. Für ISI 3 und ISI 13 ist die Standardabweichung nach oben und unten aufgetragen.

In Abbildung 5.2 wird der Unterschied zwischen gebahnten und gehemmten motorisch evozierten Potentialen deutlich. Es wird auch das Ausmaß der Hemmung beim Interstimulationsintervall von 3 ms und der Bahnung beim Interstimulationsintervall von 13 ms im Verhältnis zu dem auf 100 % genormten Teststimulus-MEP ersichtlich. Die Hemmung ist im Flexor carpi radialis deutlicher ausgeprägt als die Bahnung. Die Inhibition variiert zwischen den Messungen kaum. Der Wert schwankt zwischen 0,43 (SA 0,16) und 0,47 (SA 0,17). Die Bahnung zeigt hier stärkere Schwankungen zwischen den Messzyklen, ohne aufgrund der hohen Standardabweichung in signifikante Bereiche zu kommen. Der Wert bewegt sich von 1,14 (SA 0,29) auf 1,31 (SA 0,31) und erreicht schließlich 1,43 (SA 0,40).

Beim Extensor carpi radialis liegt das Niveau der Inhibition im Vergleich zum Flexor carpi radialis 13 Prozentpunkte höher, d.h. die Inhibition ist nicht so stark ausgeprägt. Bei der ersten Messung beträgt sie 0,53 (SA 0,20) und pendelt sich auf einem höheren Niveau von 0,61 (SA 0,19) und 0,60 (SA 0,26) ein. Die Bahnung bleibt beim Handstrecker äußerst stabil. Sie schwankt nur einen Prozentpunkt um den Wert von 1,28 (mittlere SA 0,25).

Die vollständigen Zahlenwerte für die Nullposition, Armbeugung, Armstreckung und den „NBS“-Wert, zusammen mit den jeweiligen Standardabweichungen und den aus Mittelwert und Standardabweichung resultierenden Variationskoeffizienten sind für alle Muskeln im Anhang aufgeführt.

5.1.1 Variabilität der kortikospinalen Muskelantwort

Die Daten können hinsichtlich der Variabilität der kortikospinalen Muskelantwort analysiert werden. Es wird die Schwankungsbreite zwischen den Messzyklen „Leerwert 1“, „Leerwert 2“, „vor Bizeps RPMS“ und „vor Trizeps RPMS“ bei den einzelnen Probanden und den Gruppenmittelwerten untersucht. Darüber hinaus wird die Variabilität zwischen den Versuchspersonen angegeben. Damit findet sowohl ein intra- als auch ein interindividueller Vergleich statt. Der Variationskoeffizient (VK) dient im Folgenden zur Quantifizierung der Variabilität. Es werden die mittleren Variationskoeffizienten für die Messungen in den einzelnen Armpositionen (sieben gemittelte Muskelantworten) und die Variationskoeffizienten der NBS-Werte aufgeführt. Damit kann gezeigt werden, wieweit sich die Variabilität reduzieren lässt, wenn statt sieben Muskelantworten wie bei den NBS-Werten 21 zur Mittelwertbildung dienen.

5.1.1.1 Flexor carpi radialis

Teststimulus (TS)

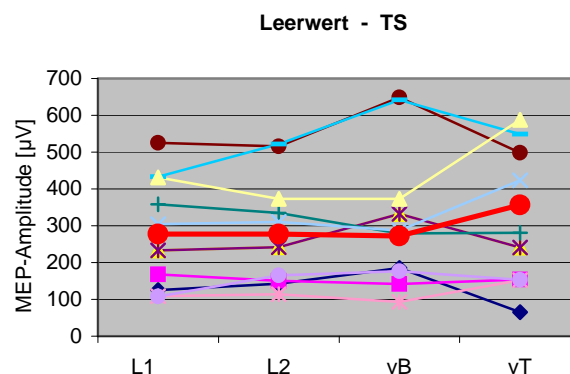


Abb. 5.3. Darstellung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) auf den Teststimulus abgeleitet vom Flexor carpi radialis. Gemessen wurde zu vier Zeitpunkten - „Leerwert 1 und 2“, „vor Bizeps RPMS“ und „vor Trizeps RPMS“. Jede dünne Linie repräsentiert die Werte einer Versuchsperson. Die dickere rote Linie ist der Gruppenmittelwert aus den 11 Versuchspersonen. Verwendet wurden die „NBS“-Mittelwerte.

Die Auswertung der auf den Teststimulus folgenden motorisch evozierten Potentiale, abgeleitet vom Flexor carpi radialis, führte zu folgenden Ergebnissen hinsichtlich der intraindividuellen Variabilität: Graphisch sind die individuellen Verläufe der einzelnen Probanden in Abbildung 5.3 in Form der dünnen Linien dargestellt. Die Schwankung zwischen den vier Messzyklen ist von Proband zu Proband verschieden hoch. Es resultieren Variationskoeffizienten von im Mittel 21,6 % (SA 7,1 %; Spanne 4,0 % – 43,8 %). Der

intraindividuelle Variationskoeffizient beim Mittelwert „NBS“ liegt mit 13,6 % (SA 4,6 %; Spanne 3,4 % – 26,5 %) deutlich niedriger.

Bildet man aus den Werten eines Messzykluses von den 11 Probanden einen Mittelwert, erhält man den sog. Gruppenmittelwert. Dieser kann wiederum darauf geprüft werden, wie stark er zwischen den vier Messungen schwankt. Für die Messungen in den einzelnen Armpositionen liegt der Variationskoeffizient bei 11,2 %, für den „NBS“-Gruppenmittelwert bei 10,1 %. Dieser ist in Abbildung 5.3 in Form der dickeren roten Linie dargestellt.

Leider ist vor allem die Variabilität zwischen den einzelnen Probanden sehr hoch. In Abbildung 5.3 erkennt man dies an der Streuung der dünnen Kurven entlang der y-Achse. Der Variationskoeffizient liegt im Mittel bei 47,5 %, bei „NBS“ beträgt er 45,7 %.

Intrakortikale Inhibition bei einem Interstimulationsintervall von 3 ms (ISI 3)

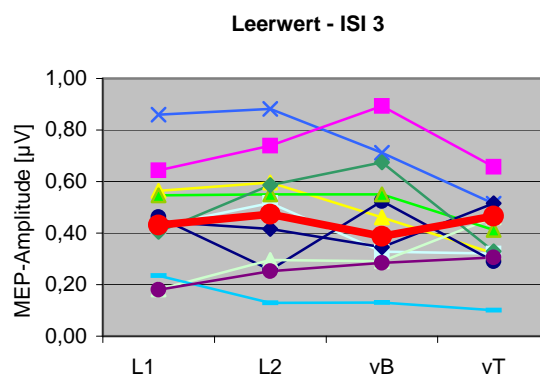


Abb. 5.4. Darstellung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) auf einen transkraniellen magnetischen Doppelreiz mit einem Interstimulationsintervall von 3 ms (ISI 3), abgeleitet vom Flexor carpi radialis. Gemessen wurde zu vier Zeitpunkten - „Leerwert 1 und 2“, „vor Bizeps RPMS“ und „vor Trizeps RPMS“. Jede dünne Linie repräsentiert die Werte einer Versuchsperson. Die dickere rote Linie ist der Gruppenmittelwert aus den 11 Versuchspersonen. Es wurden die „NBS“-Werte der drei Armpositionen verwendet.

Abbildung 5.4 soll bezogen auf die Werte der intrakortikalen Inhibition, einen Eindruck vermitteln, wie groß zum einen die Schwankung innerhalb eines einzelnen Probanden ist, dargestellt im Verlauf der dünnen Linien, zum anderen die Variabilität des dickeren roten Gruppenmittelwertes zeigen. Das von Proband zu Proband beträchtlich variierende Ausmaß der Inhibition wird durch den Abstand zwischen den Linien verdeutlicht.

Die Auswertung der Daten der Inhibition bei einem Interstimulationsintervall von 3 ms hinsichtlich der intraindividuellen Schwankung über die vier Messzyklen ergab für sieben gemittelte Muskelantworten einen mittleren Variationskoeffizienten von 28,0 % (SA 6,7 %;

Spanne 4,5 % – 62,1%). Für „NBS“ ist der VK wiederum niedriger und liegt bei 20,5 % (SA 6,8 %; Spanne 11,3 % – 34,5 %).

Die Inhibition beträgt im Gruppenmittelwert 0,44 des Teststimulus-MEP (SA 0,04). Dieser Gruppenmittelwert schwankt zwischen den Messzyklen mit einem Variationskoeffizienten von 9,2 %. Dies gilt für sieben gemittelte Muskelantworten, bei dem „NBS“-Wert liegt der VK bei 6,4 %.

Die interindividuelle Variabilität wiederum ist sehr hoch. Die Variationsbreite zwischen den Probanden reicht von sehr starker Inhibition von 0,07, bei der das Teststimulus-MEP fast vollständig unterdrückt wird, bis hin zu vereinzelt Bahnungsphänomenen und damit fehlender Inhibition bei zwei der elf Probanden. Für die einzelnen Armpositionen errechnet sich ein Variationskoeffizient von 41,2 % zwischen den Probanden, und für „NBS“ ein VK von 34,8 %.

Intrakortikale Fazilitierung bei einem Interstimulationsintervall von 13 ms (ISI 13)

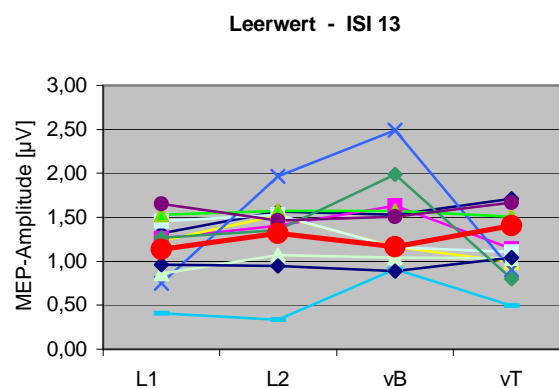


Abb. 5.5. Darstellung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) auf einen transkraniellen magnetischen Doppelreiz mit einem Interstimulationsintervall von 13 ms (ISI 13), abgeleitet vom Flexor carpi radialis. Gemessen wurde zu vier Zeitpunkten - „Leerwert 1 und 2“, „vor Bizeps RPMS“ und „vor Trizeps RPMS“. Jede dünne Linie repräsentiert die Werte einer Versuchsperson. Die dickere rote Linie ist der Gruppenmittelwert aus den 11 Versuchspersonen. Es wurden die „NBS“-Werte verwendet.

Analog zu Abbildung 5.4 stellt Abbildung 5.5 die Werte für die intrakortikale Fazilitierung dar und soll wiederum durch die graphische Darstellung der Messwerte dem besseren Verständnis der im Folgenden erläuterten Zahlenwerte dienen.

Bei dem Phänomen der Bahnung, gemessen mit einem Interstimulationsintervall von 13 ms, resultiert eine intraindividuelle Schwankung zwischen den vier Messzyklen von im Mittel 21,2 % (SA 10,9 %; Spanne 7,9 % – 61,1 %), bei den „NBS“-Werten nur 14,9 % (SA 10,3%; Spanne 1,7 % – 46,0 %). Die Bahnung erreicht im Gruppenmittelwert (n=11) das 1,24-fache

des Teststimulus-MEPs (SA 0,11). Dieser Gruppenmittelwert schwankt zwischen den Messungen mit einem Variationskoeffizient von 9,0 %. Bei „NBS“ beträgt die Bahnung das 1,26-fache des Teststimulus-MEP, der Variationskoeffizient liegt bei 8,4 %. Das Ausmaß der Bahnung schwankt erheblich zwischen den Probanden. Bei 8 der 11 Probanden war in manchen Zyklen keine Bahnung auslösbar. Die Bahnung erreichte einen maximalen Wert von 3,6. Bei den einzelnen Zyklen errechnet sich ein Variationskoeffizient von im Mittel 30,6 %, und für den „NBS“-Wert ein Variationskoeffizient von 26,1 %, jeweils für die Schwankungen zwischen den Probanden.

5.1.1.2 Extensor carpi radialis

Teststimulus (TS)

Die Muskelantworten auf die Teststimuli, abgeleitet vom Extensor carpi radialis, schwanken innerhalb einer Versuchsperson zwischen den Messzyklen „Leerwert 1“, „Leerwert 2“, „vor Biceps RPMS“ und „vor Trizeps RPMS“ mit einem mittleren Variationskoeffizient von 21,5% (SA 6,2 %) und einer Spannweite von 9,3% - 42,6%. Diese Werte gelten für sieben gemittelte Muskelantworten aus den Daten der einzelnen Armpositionen. Fasst man die Messungen aus den drei Armpositionen Nullstellung, Beugung und Streckung zum gemeinsamen Mittelwert „NBS“ zusammen, erhält man einen niedrigeren intraindividuellen Variationskoeffizienten von 17,1 % (SA 5,8 %; Spanne 6,7 % - 29,4 %).

Der Gruppenmittelwert (n=11) schwankt zwischen den Messungen nicht so stark wie die intraindividuellen Werte. Für die Messungen in den verschiedenen Armstellungen beträgt der Variationskoeffizient 6,4 %, für den „NBS“-Wert 5,9 %.

Umso höher fällt die Variabilität zwischen den Probanden pro Messzyklus aus. Der Variationskoeffizient erreicht bei sieben gemittelten Muskelantworten 72,7 %, bei dem „NBS“-Wert 71,5 %.

Intrakortikale Inhibition bei einem Interstimulationsintervall von 3 ms (ISI 3)

Die intrakortikale Inhibition bei einem Interstimulationsintervall von 3 ms beträgt im Extensor carpi radialis im Durchschnitt 0,59 mit einer Standardabweichung zwischen den Zyklen von 0,05 und einem Variationskoeffizienten von 8,1 %. Für den „NBS“-Wert ist der Variationskoeffizient mit 4,3 % wiederum niedriger.

Die Schwankung innerhalb der Probanden über die vier Messzyklen liegt im Mittel bei 26,1 % (SA 9,8 %; Spanne 5,2 % - 53,2 %) und konnte durch Zusammenfassung zu den „NBS“-Werten auf 18,3 % reduziert werden (SA 7,8 %; Spanne 4,2 % - 39,2 %).

Die interindividuelle Schwankung ist geringer als für den Teststimulus, und beträgt 41,9 % (VK), für „NBS“ 34,7 % (VK).

Intrakortikale Fazilitierung bei einem Interstimulationsintervall von 13 ms (ISI 13)

Die intraindividuellen Schwankungen der gebahnten Muskelantworten zwischen den Messzyklen liegen im Mittel bei 17,1 % (SA 6,1 %; Spanne 5,5 % - 32,8 %). Indem man 21 Muskelantworten pro Zyklus mittelt, liegt der Variationskoeffizient nur noch bei 12,2 % (SA 4,6 %; Spanne 4,2 % - 25,1 %).

Der Gruppenmittelwert der intrakortikalen Fazilitierung liegt bei 1,30. Der Variationskoeffizient in Bezug auf die Schwankung zwischen den Messungen beträgt 3,8 %. Dieser lässt sich durch den Zusammenschluss zum „NBS“-Wert bei gleicher Bahnung auf 3,0 % reduzieren. Die Variabilität zwischen den Probanden pro Messzyklus ist mit 27,3 % für die Werte der einzelnen Armpositionen, und mit 20,3 % für den „NBS“-Wert geringer, als für die intrakortikale Inhibition.

5.2 Bizeps RPMS

Im Anschluss an einen ersten TMS-Messzyklus „vor Bizeps RPMS“ wurde die RPMS am Bizeps brachii durchgeführt. 20 Minuten, bzw. 80 Minuten später wurde der TMS-Messzyklus wiederholt, mit der Absicht, die durch RPMS-Konditionierung herbeigeführten Veränderungen zu erfassen.

Die statistische Auswertung zeigte einen Effekt der transkraniellen Doppelstimulation abhängig vom Interstimulationsintervall, der an allen Muskeln deutlich erkennbar ist. Das heißt, es herrscht ein signifikanter Unterschied zwischen Bahnung bei einem Interstimulationsintervall von 13 ms und Hemmung bei einem Interstimulationsintervall von 3 ms vor: Flexor carpi radialis und Extensor carpi radialis mit $p < 0,001$, Bizeps brachii und Trizeps brachii mit $p = 0,001$.

Bei den Muskeln besteht zwischen FCR und ECR ein signifikanter Unterschied, sowohl bei ISI 3 und ISI 13, als auch beim Teststimulus ($p = 0,026$, bzw. $p = 0,023$), da beim Extensor carpi radialis die Muskelantworten wesentlich größer waren.

Zwischen Bizeps und Trizeps ist kein signifikanter Unterschied ($p \geq 0,19$) vorhanden.

Ein Effekt der Armposition zwischen Nullstellung, Beugung und Streckung war bei FCR und ECR für Bahnung und Hemmung nachweisbar ($p = 0,012$). Eine Signifikanz von $p = 0,035$ zeigt die Armbeugung von 25° gegenüber der Nullposition des Armes. Die Armstreckung von -25° wies keinen Unterschied gegenüber der Nullposition auf. Eine Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Position war jedoch nicht vorhanden, und damit auch keine Beeinflussung durch die Bizeps RPMS. Bei den Einzelreizen wurde keine Signifikanz bezüglich der Armposition erreicht ($p = 0,1$). Bizeps und Trizeps zeigten ebenfalls keinen solchen Effekt.

Leider konnte in keinem Bereich ein Effekt der Zeit, und damit kein Unterschied von vor auf nach Bizeps RPMS nachgewiesen werden ($p \geq 0,2$).

Auch bei den Messzyklen der Bizeps RPMS-Reihe zeigte sich eine starke Variabilität zwischen den Probanden. Neben diesen deutlichen interindividuellen Schwankungen bestehen auch intraindividuelle Schwankungen. Prüft man die individuellen Verläufe, lässt sich jedoch keine einheitliche oder mehrheitliche Tendenz feststellen. Die Bizeps RPMS führt bei einigen Probanden zu einer Erhöhung der MEP-Amplituden, bei anderen wiederum zu einer Erniedrigung. Die Mittelwerte errechnen sich damit aus einer sehr breit gestreuten Basis.

Im Folgenden sind die Veränderungen der aus Armbeugung, Armstreckung und Nullstellung errechneten „NBS“-Gruppenmittelwerte von „vor Bizeps RPMS“ auf 20 bzw. 80 Minuten nach Bizeps RPMS an den Werten des Flexor carpi radialis und des Extensor carpi radialis genauer ausgeführt:

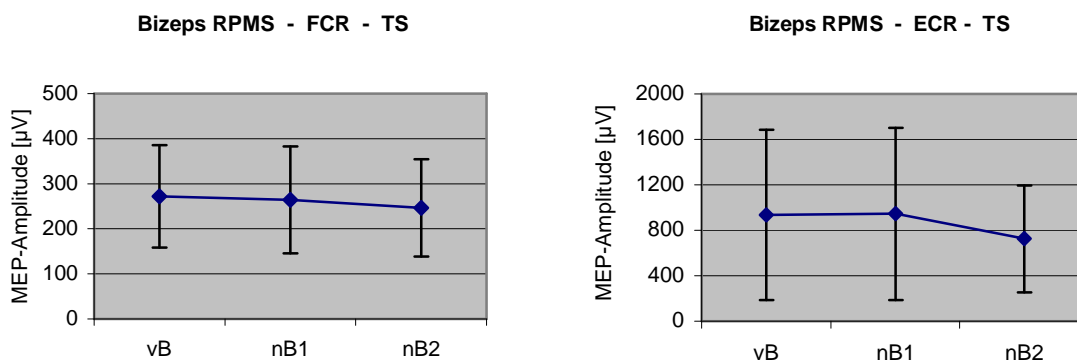


Abb. 5.6. Dargestellt werden die Teststimulus-Amplituden des Flexor carpi radialis links und des Extensor carpi radialis rechts. Die Daten entstammen den Messzyklen vor und nach Bizeps RPMS 1 und 2. Die Fehlerbalken entsprechen jeweils nach oben und nach unten der Standardabweichung.

Wie in Abbildung 5.6 aus dem linken Diagramm zu entnehmen, fällt das Teststimulus-MEP im Flexor carpi radialis von der Messung „vor Bizeps RPMS“ auf die Messungen „nach Bizeps RPMS 1 und 2“ ab. Der Ausgangswert vor Konditionierung betrug 272 µV (SA 114 µV) und sank bei der ersten Messung nach RPMS auf 264 µV (SA 119 µV) und schließlich auf 247 µV (SA 108 µV). Bei den durch den Teststimulus gewonnenen Daten beträgt der Variationskoeffizient im Mittel 44 %.

Die Amplitude der motorisch evozierten Potentiale, ausgelöst durch einen transkraniellen Teststimulus, bleibt im Extensor carpi radialis von „vor Bizeps RPMS“ auf die Messung „nach Bizeps RPMS 1“ konstant bei ca. 940 µV (SA 750 µV; Abbildung 5.6, rechtes Diagramm). Bei der Messung nach Bizeps RPMS 2“ fällt die MEP-Amplitude auf 725 µV (SA 470 µV) ab.

Aufgrund der hohen Standardabweichung, bedingt durch die starken Schwankungen zwischen den Probanden, bleiben diese Veränderungen ohne Bedeutung.

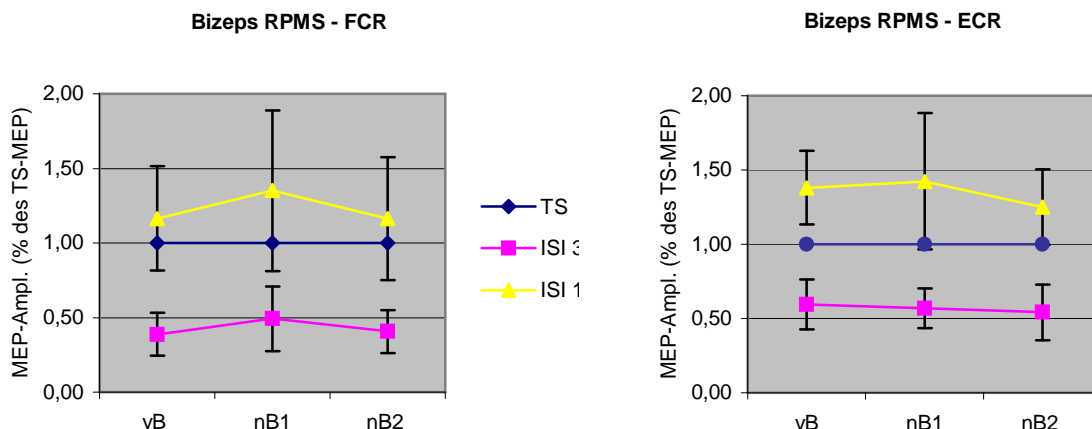


Abb.5.7. Darstellung des Verlaufes der intrakortikalen Inhibition bei einem Interstimulationsintervall von 3 ms (ISI 3) sowie der Fazilitierung bei einem Interstimulationsintervall von 13 ms (ISI 13) über die Stimulationszyklen vor Biceps RPMS (vB), nach Biceps RPMS 1 und 2 (nB1, nB2). Im linken Diagramm sind die Messwerte des Flexor carpi radialis dargestellt, im rechten Diagramm die Daten des Extensor carpi radialis. Inhibition und Fazilitierung werden in Prozent des Teststimulus-MEPs angegeben. Dieses ist als fester Bezugspunkt mit eingetragen und beträgt definitionsgemäß 100%. In den Fehlerbalken wurde nach oben und nach unten die Standardabweichung aufgetragen.

In Abbildung 5.7 sind die Messergebnisse der transkraniellen Doppelimpulse mit Interstimulationsintervall von 3 ms (ISI 3) und 13 ms (ISI 13) des Flexor carpi radialis im linken Diagramm zusammen mit der Standardabweichung graphisch aufgetragen.

Im Flexor carpi radialis folgen im Vergleich zum Ausgangswert der Inhibition von 0,39 (SA 0,14) 20 Minuten nach Biceps RPMS-Konditionierung größere motorisch evozierte Potentiale mit einem Mittelwert von 0,49 (SA 0,21). Ein Anstieg bedeutet eine Verminderung der Inhibition. Für die zweite Messung 80 Minuten nach Biceps RPMS kehrte die Inhibition wieder auf 0,41 (SA 0,14) und damit in Richtung des Wertes vor Stimulation zurück. Der mittlere Variationskoeffizient beträgt 39 %.

Die Biceps RPMS führte bei dem Interstimulationsintervall von 13 ms unabhängig von der Armposition in der ersten Messung 20 Minuten nach Biceps RPMS zu einer Erhöhung und damit einer stärker ausgeprägten Bahnung, die von ursprünglich 1,16 (SA 0,35) auf 1,35 (SA 0,54) stieg, während bei der zweiten Messung 80 Minuten nach RPMS wieder der Ausgangswert von 1,16 (SA 0,41) erreicht wurde. Der Variationskoeffizient beträgt bei ISI 13 im Mittel 22 %.

Der Variationskoeffizient bezüglich der interindividuellen Schwankungen ist beim Flexor carpi radialis für den Teststimulus, ISI 3 und ISI 13 bei der Messung „nach Biceps RPMS 1“ jeweils am höchsten.

In Abbildung 5.7 ist im rechten Diagramm der Verlauf der intrakortikalen Inhibition bei ISI 3 und der intrakortikalen Fazilitierung bei ISI 13 des Extensor carpi radialis für die Messungen vor und nach Bizeps RPMS dargestellt. Die Messwerte der Inhibition fallen nach Stimulation stetig ab, von 0,59 (SA 0,17) vor RPMS, auf 0,54 (SA 0,19) 80 Minuten nach Bizeps RPMS. Unter Berücksichtigung der Standardabweichung hat dies jedoch keine Bedeutung. Auch bei der Bahnung finden sich nur geringfügige Veränderungen von 1,38 (SA 0,25) vor Konditionierung auf 1,42 (SA 0,46) 20 Minuten, und einem leichten Abfall auf 1,25 (SA 0,26) 80 Minuten nach RPMS.

Eine post hoc-Analyse der Daten des Flexor carpi radialis zeigt, dass für eine Power von 80% mit einem Alpha-Fehler von 5% mit den gemessenen Daten Veränderungen hätten nachgewiesen werden können, die – am Beispiel der Inhibition bei ISI 3 – von der Messung „vor Bizeps RPMS“ auf die Messung „nach Bizeps RPMS 2“ etwa vier mal so groß hätten sein müssen (mittlere Differenz real 0,057, benötigte Differenz 0,2). Dies gilt bei bestehender Standardabweichung und Anzahl von Probanden. Umgekehrt wäre bei gegebener Differenz eine Fallzahl von 125 Probanden nötig gewesen, um den Unterschied nachweisen zu können. Für die Bahnung bei ISI 13 wäre der benötigte Unterschied noch viel größer gewesen. Die Messwerte „vor Bizeps RPMS“ und „nach Bizeps RPMS 2“ hätten sich ca. 20 Mal stärker unterscheiden müssen, als dies real der Fall ist (mittlere Differenz real 0,02, benötigte Differenz 0,41).

Die vollständigen Zahlenwerte für Nullposition, Armbeugung und Armstreckung, als auch für den gemittelten „NBS“-Wert, zusammen mit den jeweiligen Standardabweichungen und den resultierenden Variationskoeffizienten sind für alle Muskeln dem Anhang zu entnehmen.

5.3 Trizeps RPMS

Nach einem als Ausgangswert dienenden Messzyklus „vor Trizeps RPMS“ wurde die repetitive periphere Magnetstimulation am Trizeps durchgeführt. 20 bzw. 80 Minuten nach der RPMS-Konditionierung wurden erneut TMS-Messzyklen aufgezeichnet, um die durch RPMS induzierten Veränderungen aufzuzeichnen.

Das statistische Verfahren des allgemeinen linearen Modells zeigte einen Effekt der transkraniellen Doppelstimulation, der an allen Muskeln hoch signifikant ist ($p < 0,001$). Das heißt, dass sich Bahnung bei ISI 13 und Hemmung bei ISI 3 deutlich von einander unterscheiden. Bei den Daten des Teststimulus besteht ein deutlicher Unterschied in der Amplitude der Muskelantworten zwischen den Muskeln Flexor carpi radialis und Extensor carpi radialis ($p = 0,018$). Die motorisch evozierten Potentiale des Extensor carpi radialis sind wesentlich größer. Für die Muskeln ECR und FCR ist bei den Daten der Doppelpulse mit Interstimulationsintervallen von 3 und 13 ms bei der Armposition gerade ein Effekt nachweisbar ($p = 0,059$). Es unterscheidet sich vor allem die Armstreckung von der Nullstellung des Armes ($p = 0,049$). Eine Wechselwirkung von Armposition und Zeit, und damit Konditionierung durch Trizeps RPMS ist jedoch nicht vorhanden. Auch ein alleiniger Effekt der Zeit war nicht nachzuweisen, und damit keine Veränderung von „vor Trizeps RPMS“ auf die Messungen „nach Trizeps RPMS 1 und 2“.

Es zeigte sich auch bei der Messreihe der Trizeps RPMS eine starke Variabilität zwischen den Probanden, die zu sehr hohen Standardabweichungen der Gruppenmittelwerte führt. Bei den bestehenden intraindividuellen Schwankungen lässt sich wiederum keine eindeutige Tendenz der Veränderungen feststellen.

Im Folgenden sind die Veränderungen der „NBS“-Gruppenmittelwerte von „vor Trizeps RPMS“ auf 20 bzw. 80 Minuten nach Trizeps RPMS am Beispiel der Werte des Flexor carpi radialis und des Extensor carpi radialis genauer erläutert:

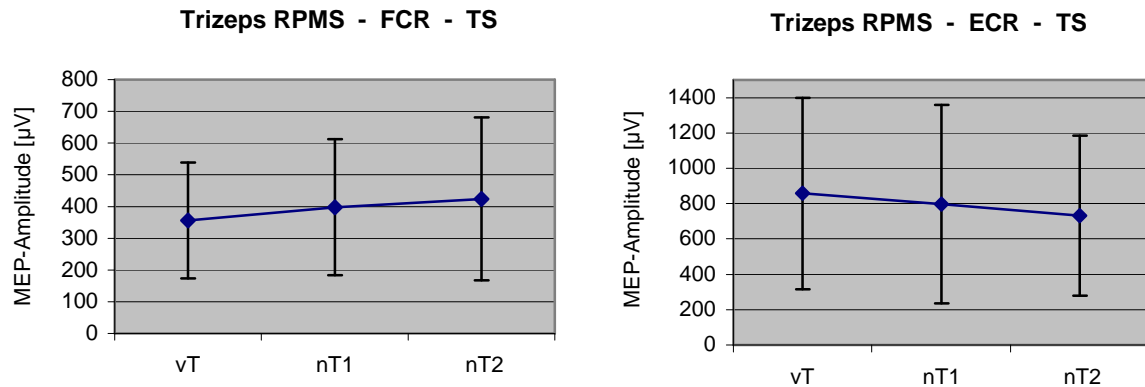


Abb. 5.10. Dargestellt werden die Teststimulus-Amplituden des Flexor carpi radialis im linken Diagramm und des Extensor carpi radialis im rechten Diagramm. Die Daten entstammen den Aufzeichnungen aus den Messzyklen vor und nach Trizeps RPMS 1 und 2. Die Fehlerbalken entsprechen jeweils nach oben und nach unten der Standardabweichung.

In Abbildung 5.10 ist im linken Diagramm der Verlauf des Teststimulus-MEP des Flexor carpi radialis in der Messreihe der Trizeps RPMS gezeigt. Die Amplitude der Muskelantwort steigt von 356 µV (SA 183 µV) auf 398 µV (SA 215 µV) und schließlich bei der zweiten Messung 80 Minuten nach RPMS auf 424 µV (SA 257 µV) an. Da die Standardabweichung mehr als 50 % der Amplitude beträgt, fällt dieser Anstieg nicht ins Gewicht.

Im Gegensatz zum Verlauf der Teststimulus-MEP im Flexor carpi radialis, haben die motorisch evozierten Potentiale im Extensor carpi radialis eine fallende Tendenz (Abbildung 5.10 rechtes Diagramm). Vor Trizeps RPMS beträgt die MEP-Amplitude 857 µV (SA 542 µV), nach RPMS 797 µV (SA 560 µV) und zuletzt 732 µV (SA 454 µV). Die Standardabweichung beträgt in etwa zwei Drittel des Gruppenmittelwertes.

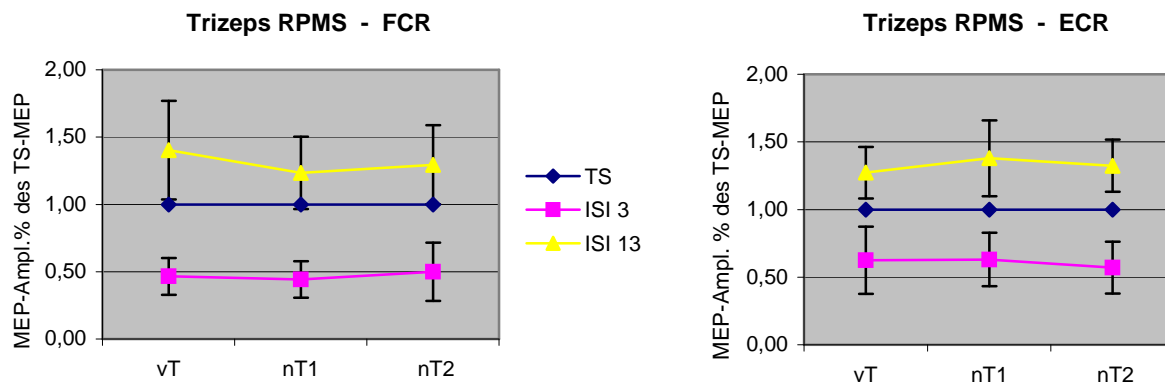


Abb.5.11. Darstellung des Verlaufes der intrakortikalen Inhibition bei einem Interstimulationsintervall von 3 ms (ISI 3) und der intrakortikalen Fazilitierung bei einem Interstimulationsintervall von 13 ms (ISI 13) über die drei Stimulationszyklen vor Trizeps RPMS (vT), nach Trizeps RPMS 1 und 2 (nT1, nT2). Im linken Diagramm sind die Daten des Flexor carpi radialis, im rechten die des Extensor carpi radialis dargestellt. Inhibition und Fazilitierung werden in Prozent des Teststimulus-MEPs angegeben. Das TS-MEP ist als fester Bezugspunkt mit eingetragen und beträgt definitionsgemäß 100%. In den Fehlerbalken wurde nach oben und nach unten die Standardabweichung aufgetragen.

Die Muskelantworten, die auf Doppelstimulation mit Interstimulationsintervall von 3 ms folgen, bleiben relativ konstant. Sie schwanken im Flexor carpi radialis nach Konditionierung 0,03 um den Ausgangswert der Inhibition von 0,47, wobei die Veränderungen nur etwa ein zwanzigstel der Standardabweichung (vT, nT1: SA 0,14; nT2: SA 0,22) betragen.

Die Werte der Bahnung bei dem Interstimulationsintervall von 13 ms fallen im FCR unwesentlich ab, von 1,40 (SA 0,37) vor RPMS auf 1,23 (SA 0,27) bei der ersten Messung, und 1,29 (SA 0,29) bei der zweiten Messung nach Trizeps RPMS.

Im Extensor carpi radialis bleiben die inhibierten Muskelantworten von 0,62 (SA 0,25) „vor Trizeps RPMS“ auf 0,63 (SA 0,20) „nach Trizeps RPMS 1“ konstant, und fallen bei der Messung „nach Trizeps RPMS 2“ minimal auf 0,57 (SA 0,19) ab. Die gebahnten Muskelantworten sind bei der ersten Messung nach Trizeps RPMS mit 1,38 (SA 0,28) größer als der Ausgangswert von 1,27 (SA 0,19), und liegen bei der zweiten Messung bei 1,32 (SA 0,19). Insgesamt sind die Veränderungen sehr gering und unter Berücksichtigung der Standardabweichung ohne Bedeutung.

Die vollständigen Zahlenwerte für Nullposition, Armbeugung, Armstreckung und für den gemittelten „NBS“-Wert, zusammen mit den jeweiligen Standardabweichungen und den ermittelten Variationskoeffizienten, die die interindividuelle Schwankungsbreite quantifizieren, sind für alle Muskeln im Anhang aufgelistet.

5.4 Vergleich der Bizeps RPMS, Trizeps RPMS und des Leerwertes

Für die statistische Auswertung dieser Fragestellung wurde ebenfalls das allgemeine linear Modell für wiederholte Messungen angewandt. Es wurden jeweils die entsprechenden Wertepaare der drei Serien miteinander verglichen: es wurde „Leerwert 2“ mit „nach Bizeps 1“ und mit „nach Trizeps 1“ verglichen, analog dazu „Leerwert 3“ mit „nach Bizeps 2“ und „nach Trizeps 2“. Das statistisch signifikante Niveau von $p < 0,05$ wurde nicht erreicht. In der Regel war $p > 0,1$. Diese Gegenüberstellung findet sich in Abbildung 5.14.

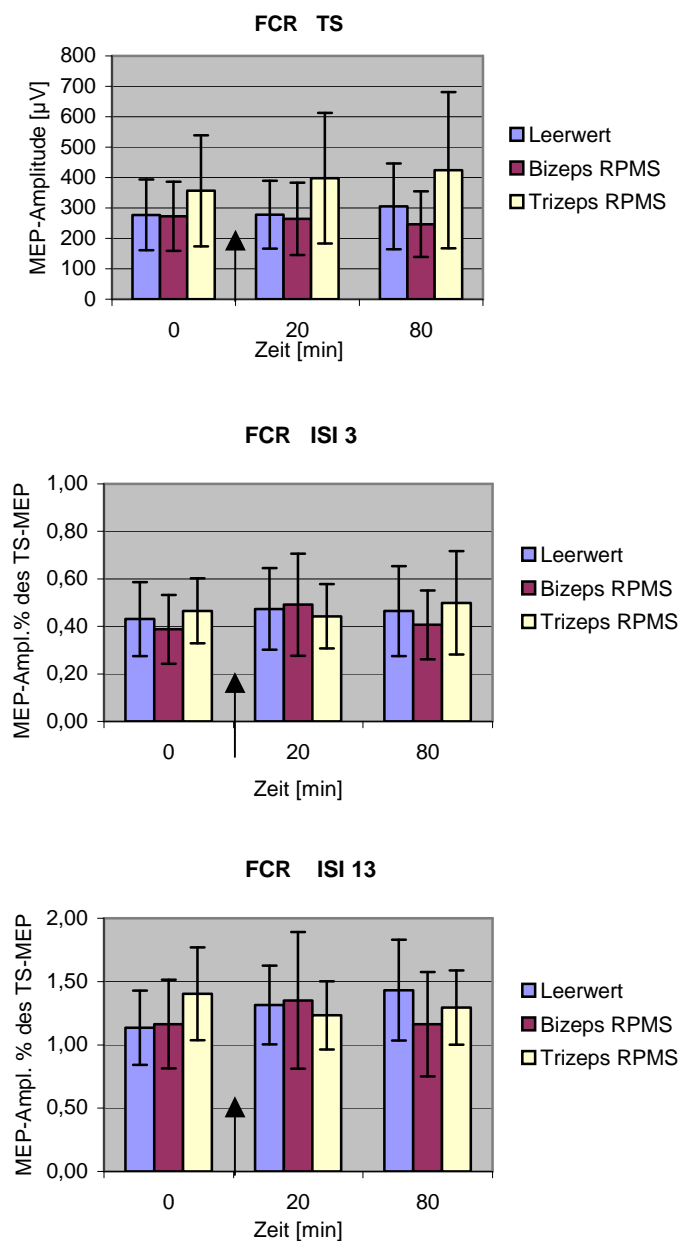


Abb. 5.14. Darstellung der Messergebnisse von der Reihe Bizeps RPMS, Trizeps RPMS und Leerwert. Die Werte auf der y-Achse sind die Gruppenmittelwerte der motorisch evozierten Potentiale abgeleitet vom Flexor carpi radialis. Auf der x-Achse aufgetragen sind jeweils die drei Messzeitpunkte mit ihrem zeitlichen Abstand. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung nach oben und nach unten an. Der schwarze Pfeil markiert den Zeitpunkt der RPMS-Konditionierung.

6 Diskussion

Von früheren Studien war auszugehen, man könne mittels der transkraniellen magnetischen Doppelstimulation den Nachweis erbringen, dass die durch RPMS herbeigeführte Veränderung des Muskeltonus und der Gelenkstabilität auf kortikalen Regelmechanismen beruht. Ferner erwartete man je nachdem ob die RPMS an den Armbeugern oder den Armstreckern angewandt wird eine reziproke Beeinflussung im Sinne einer funktionalen kortikalen Regelung – im Gegensatz zu den reziproken inhibitorischen spinalen Regulationsmechanismen. Bei der vorliegenden Versuchsreihe ließ sich jedoch keine signifikante Veränderung der motorisch evozierten Potentiale zwischen den Messungen vor RPMS und den Messungen nach RPMS zeigen, unabhängig davon, ob die RPMS am Bizeps oder Trizeps appliziert wurde. Es war kein eindeutiger Unterschied in den Konditionierungseffekten zwischen Bizeps und Trizeps feststellbar. Die eigentliche Zielsetzung ließ sich damit in dieser experimentellen Untersuchungsreihe nicht nachweisen, weil die Variabilität der Messungen so stark ist, dass die Veränderungen sehr groß hätten sein müssen, um signifikant zu werden. Damit lässt sich mit der Methodik der transkraniellen magnetischen Doppelstimulation keine bindende Aussage darüber machen, in wieweit und auf welche Art kortikale Regelmechanismen bei RPMS-Anwendungen eine Rolle spielen.

Jedoch liefert diese Arbeit erstmals wertvolle Daten bezüglich der bei wiederholten TMS-Messungen an einer Probandengruppe auftretenden Variabilität, da die Daten unter konventionellen Standards entsprechenden Bedingungen erhoben wurden.

6.1 *Diskussion des Versuchskonzeptes*

Bisher in Studien gezeigte Konditionierungseffekte traten in erster Linie an den stimulierten Muskeln auf. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde in Vorversuchen analog zu der am Bizeps durchgeführten RPMS, auch bei der transkraniellen Magnetstimulation der Bizeps brachii als Zielmuskel gewählt. Es ist durchaus möglich, bahnende und hemmende Phänomene der transkraniellen magnetischen Doppelpulstechnik am Bizeps auszulösen (Chen et al. 1998, Abbruzzese et al. 1999), jedoch sind diese Effekte am Bizeps quantitativ nicht ausreichend gut zu erzeugen, um sie als Basis für weitergehende Untersuchungen und Analyse quantitativer Veränderungen heranzuziehen. Es zeigte sich, dass bei vielen Versuchspersonen die Schwierigkeit bestand, vom Bizeps zuverlässig MEPs abzuleiten. Die erhaltenen MEP-Amplituden waren relativ klein bzw. bei Hemmung unter einem ISI von 3 ms in vielen Fällen nicht mehr eindeutig als MEPs von der Ruhe-EMG-Aktivität

abzugrenzen. Dies ist auch bei Chen et al. 98 belegt. Die MEP-Amplitude kann auch nur geringfügig durch höhere Stimulationsintensitäten vergrößert werden (Rekrutierung). Da die Reizschwelle für den Bizeps relativ hoch ist, liegen die verwendeten Intensitäten von vorneherein im oberen Bereich der maximalen Stimulatorleistung. Teststimuli noch höherer Intensität wären in Anbetracht der Länge des Versuches und der Anzahl der nötigen Stimuli den Probanden nicht zuzumuten.

Wie Chen et al. 98 zeigten, sind Reizschwelle und MEP-Rekrutierung abhängig von der kortikospinalen Projektion zu den jeweiligen Muskeln. Muskeln mit einer starken kortikospinalen Projektion wie z.B. die kleinen Handmuskeln, haben niedrigere Reizschwellen und steilere MEP-Rekrutierungen als Muskeln mit einer schwachen Projektion, wie der Bizeps brachii.

Diese Arbeit zielte darauf ab, einen Nachweis über den kortikalen Einfluss bei der durch RPMS gezeigten Modulation der Gelenkstabilisierung im Ellenbogen zu erbringen. Da am Bizeps brachii wie beschrieben MEPs für quantitative Analysen unzureichend ausgelöst werden können, wurde der Flexor carpi radialis (FCR) als Zielmuskel gewählt. Von ihm sind MEPs wesentlich stabiler abzuleiten. Dies erscheint uns gerechtfertigt, da bei kortikalen Regulationen eher funktionelle Muster im Vordergrund stehen. Es kann davon ausgegangen werden, dass nicht nur das Ellenbogengelenk, sondern auch die Stabilität des Handgelenkes auf analoge Weise moduliert wird. Bei Greifbewegungen oder Haltearbeit ist sowohl eine Stabilisierung im Ellenbogen- als auch im Handgelenk von Nöten. Da außerdem auch die RPMS muskelübergreifende Wirkung zeigt, erschien der Flexor carpi radialis als Repräsentant der Handbeugemuskeln ebenso geeignet, den Versuch bei ansonsten unveränderten und wie genannten Bedingungen durchzuführen.

6.2 Einsatz der TMS in früheren Studien

Literaturrecherchen nach dem bisherigen Einsatz der transkraniellen Magnetstimulation bzw. der Doppelstimulation ergaben, dass, neben zahlreichen Abhandlungen zur Methodik, Studien die transkranielle Doppelstimulation auch als Nachweismethode verwendeten. Allerdings gibt es derzeit nur sehr wenige mir bekannte Experimente mit im zeitlichen Verlauf wiederholten Messungen an Probanden und vor allem wenig aussagekräftige Beurteilungen über die der transkraniellen Magnetstimulation eigenen methodologischen Probleme (Aimonetti et al. 2001; Wassermann et al. 2002). Die transkranielle Magnetstimulation, speziell die Doppelpulstechnik, wurde häufig dazu eingesetzt, den Einfluss somatosensorischen Feedbacks auf die Exzitabilität kortikospinaler Bahnen zu untersuchen. Bei Rosenkranz et al.

2003 wurde der Einfluss der Propriozeption auf die motorkortikale Erregbarkeit beurteilt. Dies geschah mittels niedrigamplitudiger Muskelvibration von 80 Hz am Flexor carpi radialis verglichen zum entspannten und kontrahierten Zustand des Muskels. Als Nachweismethode diente die transkranielle Doppelstimulation. Es ließ sich ein Anstieg der Erregbarkeit spezifisch für den vibrierten Muskel nachweisen, der sich in einem Absinken der Schwelle, einer Steigerung der MEP-Amplituden, einer reduzierten Hemmung und einer Steigerung der Bahnung äußerte. Lewis et al. 2001 applizierten transkranielle Doppelpulse, während die Probanden passive Flexions-Extensionsbewegungen im kontralateralen Handgelenk ausführten. Die Stimuli wurden in 8 Phasen der Bewegung abgegeben. Dies wurde bei drei verschiedenen Bewegungsfrequenzen und unter statischen Bedingungen getestet. Es zeigte sich eine Modulation der Erregbarkeit in den MEP-Amplituden im Flexor carpi radialis. Die MEPs waren im Vergleich zu den statischen Werten entweder gehemmt oder gebahnt, je nach Bewegungsphase. Dieser Effekt war nur bei höheren Bewegungsfrequenzen deutlich.

Diese beiden Studien haben jedoch gemeinsam, dass der Konditionierungseffekt unmittelbar eintritt, und somit die TMS-Messungen zeitgleich mit der Konditionierung durchgeführt werden konnten. Daher ist bei diesen Arbeiten zu bedenken, dass keine über den zeitlichen Verlauf wiederholten Messungen benötigt wurden, die Versuchsdauer damit sehr kurz war, und Änderungen der Vigilanz bei den Probanden zu vernachlässigen sind. Ein weiterer entscheidender Aspekt dieser Arbeiten ist, dass die Spulenposition vor Beginn angepasst und im Versuchsablauf nicht verändert wurde.

Mehrfach wurde mittels transkranieller Magnetstimulation die Wirkung von durch periphere elektrische Nervenstimulation induzierte Muskelafferenzen auf kortikospinale Projektionen zu agonistischen und antagonistischen Muskeln geprüft:

Bertolasi et al. 1998 untersuchten die Wirkung von Medianus-Stimulation auf die Amplituden von nach einem kurzen Intervall abgeleiteten motorisch evozierten Potentialen. Die MEPs wurden vom Flexor carpi radialis und Extensor carpi radialis abgeleitet. Magnetische Teststimuli, die 13-19 ms nach Medianus-Stimulation abgegeben wurden, führten zu signifikant verkleinerten Muskelantworten im antagonistischen Extensor carpi radialis. Ein analoger Effekt zeigte sich auch 15-17 ms nach Radialis-Stimulation.

Aimonetti et al. 2001 konnten diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren. Das Ziel deren Studie war, den Effekt der peripheren Nervenstimulation auf die intrakortikale Inhibition und Fazilitierung in den kortikalen Repräsentationsarealen für die Handbeuger (FCR)- und Handstrecker-muskulatur (ECR) zu untersuchen. Bei ihnen stellte sich erst ca. 40 ms nach Medianus oder Radialis Stimulation eine deutlich Modulation der MEPs ein. Antagonistische

Nervenstimulation führte sowohl im Handbeuger, als auch im Handstrecker zu einer Abnahme der Inhibition und zu einer Zunahme der Fazilitierung, im Sinne einer gesteigerten Erregbarkeit. Im Gegensatz dazu hatte homonyme Nervenstimulation keinen Effekt auf Bahnung und Hemmung. Veränderungen des Teststimulus-MEP wurden nicht festgestellt.

Bei diesen Arbeiten wurde zwar nicht zeitgleich konditioniert und gemessen, jedoch lagen zwischen der konditionierenden peripheren Nervenstimulation und den Messungen mittels transkranieller Magnetstimulation nur wenige Millisekunden bis zu einer Sekunde, bzw. war zwischen den Messungen „vor Stimulation“, die als Basiswerte dienten, und den Messungen „nach Stimulation“ kein großer zeitlicher Abstand. Kontrollversuche wurden nicht durchgeführt.

Bei Ridding et al. 2000 bestanden zwischen den Messungen „vor Konditionierung“ und „nach Konditionierung“ ein etwa zweistündiges Intervall. Sie untersuchten, in wieweit eine zweistündige, repetitive Nervenstimulation des Ulnaris zu einer Veränderung der motorkortikalen Exzitabilität führt. Die MEPs auf magnetische Einzelreize wurden von den Handmuskeln Abductor digiti minimi (ADM), Dorsalis interosseus I (FDI) und Abductor pollicis brevis (APB) abgeleitet. Die MEPs wurden vor der Phase der Nervenstimulation und im Anschluss an die Nervenstimulation gemessen. Nach Stimulation war die Fläche der MEPs bei den Ulnaris-innervierten Muskeln FDI und ADM signifikant vergrößert, nicht aber im Medianus-innervierten Muskel APB.

2001 wiederholten Ridding et al. das Experiment, um reorganisatorische Prozesse im sensomotorischen Kortex nachzuweisen. Diesmal wurde eine statistisch signifikante Vergrößerung der MEPs nur für den FDI gezeigt. Hier wurde im Gegensatz zu den vorausgehend beschriebenen Studien erstmals auch eine Kontrollgruppe untersucht.

Kaelin-Lang et al. führten 2002 dieses Experiment fort um die Mechanismen aufzudecken, die für die gesteigerte kortikomotoneuronale Erregbarkeit zu den stimulierten Körperbereichen ursächlich sind. Wiederum wurden vor und nach einer Periode zweistündiger Ulnaris-Nervenstimulation MEPs des Abductor pollicis brevis (APB), Dorsalis interosseus I (FDI) und des Abductor digiti minimi (ADM) abgeleitet. Kaelin-Lang et al. verwendeten nicht nur Teststimuli wie Ridding et al., sondern auch die Methode der transkraniellen Doppelstimulation. Die somatosensorische Stimulation erhöhte die MEPs nur im ADM und auch hier zeigte sich Signifikanz nur bei der sehr hohen Stimulationsintensität von 140 % der Ruheschwelle. Im Kontrollexperiment war diese Veränderung nicht nachzuweisen. Genauere Betrachtung des in ihrer Veröffentlichung dargestellten Diagrammes

in Abbildung 3D lässt vermuten, dass die Signifikanz in einem hohen Maß auf einem Ausreißer beruht.

Bei der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung hingegen trat in keinem Bereich eine Veränderung ein. Post-hoc Analyse ihrer Daten zeigte, dass für die Hemmung eine Veränderung von 35 % und für die Bahnung eine Veränderung von 115 % nötig gewesen wäre, um eine Veränderung nachweisbar zu machen. Die Variabilität zwischen den Messungen bei denselben Probanden, die an drei bis sechs Messungen teilnahmen, reichte von 9,8 % bis 49,8 % (Mittelwert 28,3%, n = 5).

Bei diesem etwa zweistündigen Experiment können durchaus Veränderungen in der Vigilanz für die Schwankungen der Messergebnisse mit verantwortlich gemacht werden. Die Probanden verließen jedoch während der Nervenstimulation den Untersuchungsstuhl nicht. Damit war ein erneutes Aufsuchen der Spulenposition nicht erforderlich.

Peinemann et al. 2004 führten methodisch betrachtet eine zu unserem Experiment vergleichbare Studie durch. Mittels transkranieller Magnetstimulation und der konventionellen Doppelpulstechnik wurde die durch eine längere Phase hochfrequenter repetitiver transkranieller Magnetstimulation induzierte Änderung der kortikalen Exzitabilität untersucht. Motorisch evozierte Potentiale wurden vom Dorsalis interosseus I und dem Abductor digiti minimi abgeleitet. Für die Muskelantworten auf die transkraniellen Doppelpulse ließ sich weder für die Inhibition noch für die Fazilitierung eine Veränderung durch die rTMS-Konditionierung feststellen.

Einzig konnte für die TMS-Einzelreize eine signifikante, über etwa 30 Minuten anhaltende Änderung im Anschluss an die rTMS nachgewiesen werden. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass die durch die TMS-Einzelreize erzeugten Muskelantworten in den kleinen Handmuskeln bei jedem Probanden auf etwa 1 mV angepasst werden konnten. Damit wird die interpersonale Variabilität reduziert und die motorisch evozierten Potentiale sind besser miteinander vergleichbar. Dies ist jedoch bei dem im Vergleich zu den kleinen Handmuskeln schlechter stimulierbarem Flexor carpi radialis nicht durchgehend möglich.

Das vorliegende Experiment geht in der Zahl der Messungen und im Versuchsablauf erstmals in einigen Punkten über oben erläuterte Studien hinaus. Dadurch ergeben sich u.a. folgende Schwierigkeiten: Zum einen muss der Faktor Vigilanz bei dem mehrstündigen Experiment berücksichtigt werden. Zum anderen war den Probanden erlaubt, zwischen den TMS-Zyklen

den Stuhl zu verlassen. Dies war nötig, um die RPMS-Konditionierung durchzuführen. Daraus resultieren jedoch auch bei großer Sorgfalt Schwankungen in der Spulenposition.

6.3 Mögliche Ursachen für die Variabilität bei TMS Untersuchungen

Zu analysieren gilt es, welche Faktoren für die beobachtete Variabilität ursächlich sein könnten. Variabilität spielt eine Rolle von Stimulus zu Stimulus, zwischen Messzyklen und zwischen einzelnen Probanden. Es lassen sich unterschiedliche Einflussfaktoren für die Variabilität eruieren.

Die Größe der durch TMS ausgelösten Muskelantwort ist prinzipiell von der Erregbarkeit der Pyramidenzellen und von der Aktivität intrakortikaler Interneurone abhängig, die wiederum die Pyramidenzellen beeinflussen. Ein wichtiger Faktor für die starken Schwankungen zwischen den einzelnen transkraniellen Magnetimpulsen ist das asynchrone Feuern von motorischen Einheiten mit Phasenauslöschung, die für die Variabilität der MEP-Amplitude und Form verantwortlich gemacht werden kann (Magistris et al, 98). Auch die atemabhängigen Relativbewegungen des Gehirns können zur Variabilität zwischen den Impulsen beitragen, wie auch andere noch unbekannte physiologische Quellen.

Die Schwankungen von Messzyklus zu Messzyklus bei den einzelnen Probanden spielt eine große Rolle. Für die Variabilität zwischen den Messzyklen ist zum einen die Vigilanz eine wichtige Größe. Es wurde in diesem Versuch nicht bewusst darauf geachtet, dass die Versuchspersonen an den verschiedenen Versuchstagen zur selben Tageszeit untersucht wurden. Zum anderen unterliegen auch Hormonspiegel und andere Faktoren, die die neuronale Erregbarkeit beeinflussen können, einer zirkadianen Rhythmik (Wassermann et al. 2002). Aber auch die Messzyklen, die am selben Versuchstag durchgeführt wurden, sind den Schwankungen der Vigilanz über die mehrstündige Versuchsdauer hinweg unterworfen. Neben der Vigilanz können auch verschiedene psychologische Faktoren Einfluss nehmen, wie z.B. Nervosität oder gar Angst vor der unbekanntem Methode. Dies könnte in den ersten Zyklen das kortikale Erregungsniveau beeinflusst haben. Außerdem werden Schwankungen in der mentalen Aktivität in die Messungen eingegangen sein. Lefebvre et al. 2004 konnten zeigen, dass während kontrollierter mentaler Aktivität die Amplituden der MEPs um 26,6 % anstiegen. Dieser Effekt war bei geschlossenen Augen deutlich größer als bei offenen. Wie Lefebvre vorschlägt, hätte man versuchen können diese Größe bei dem Versuch konstanter zu halten, indem man Außenreize von den Probanden abschirmt und sie mit leichten Aufgaben wie Rückwärtszählen oder einfachen Rechenaufgaben beschäftigt, um damit eine möglichst konstante mentale Aktivität zu erzeugen.

Natürlich machen sich bei der Variabilität zwischen den Messzyklen auch Veränderungen in der Spulenposition bemerkbar. Während die Spulenposition mit Hilfe der Markierungen auf der OP-Haube und der Fixierung mit dem 3-Gelenkarm relativ gut konstant zu halten war, konnte trotz allem der Aufschlagewinkel nicht sicher kontrolliert werden. Der Kippwinkel der Spule ist jedoch eine entscheidende Größe, und wenige Grad Veränderung können die Messergebnisse beeinflussen (Conforto et al. 2004). Diese Veränderungen in der Vigilanz und im Spulenkipwinkel zeigen sich vor allem in der intraindividuellen Variabilität zwischen den Zyklen mit einem Variationskoeffizienten von 10 - 20 %.

Für die massive Schwankungsbreite der Daten zwischen den Versuchspersonen spielen zum einen diejenigen Faktoren eine Rolle, die bei der Variabilität zwischen den Zyklen aufgeführt sind, zum anderen haben natürlich interindividuelle Unterschiede großen Einfluss. Dazu zählen Aspekte wie Unterschiede in der Haarmenge, verschieden dicke Kalotte und dadurch verursachte unterschiedliche Abstände zwischen Spule und Kortex. Es handelt sich wahrscheinlich aber auch um Unterschiede in den intrinsischen neuronalen Eigenschaften der einzelnen Probanden. Alter und Geschlecht der Versuchspersonen dürfte einen zu vernachlässigenden Einfluss haben. Wassermann et al. 2002 stellten keinen signifikanten Einfluss dieser Faktoren auf die kortikale Erregbarkeit fest.

6.4 Vergleich der ermittelten Schwankungen mit Daten aus der Literatur

Da die Ergebnisse der unter 6.2 beschriebenen Studien teilweise im Widerspruch zueinander stehen, oder nicht reproduziert werden konnten, sollte die Methode der transkraniellen Magnetstimulation bezüglich ihrer Validität und Reproduzierbarkeit hinterfragt werden. Dies ist bisher nur unzureichend geschehen. Im Folgenden sind die Arbeiten beschrieben, die mir aus der Literatur bekannt sind, und die die transkranielle magnetische Doppelpulstechnik hinsichtlich der Variabilität untersucht haben.

Borojerdi et al. 2000 prüften als erste die Variabilität zwischen den Personen und zwischen verschiedenen Messungen. Vier Probanden wurden an drei verschiedenen Tagen jeweils zur selben Tageszeit untersucht. Es wurden 13 verschiedene Interstimulationsintervalle (ISIs) verwendet. Für jedes dieser ISIs wurden 20 MEPs gemittelt. Bei den Teststimulus-MEPs wurde sogar aus 60 MEPs der Mittelwert gebildet. Zusätzlich wurden die Daten aus den kurzen ISIs (1,5; 2; 2,5; 3 ms) und aus den langen ISIs (8; 10; 12; 15; 20 ms) nochmals gemittelt. Die Variabilität wird in Form des Variationskoeffizienten (VK) beschrieben: Trotz dieser breiten Basis war die Variabilität bei den kurzen ISIs zwischen den Messungen bei 37,1 % VK, zwischen den Personen bei 67,3 % VK. Wurden nur fünf MEPs zur

Mittelwertbildung verwendet, lag der Variationskoeffizient zwischen den drei Messungen bei 62,2 %. Daraus kann geschlossen werden, dass bei einer erhöhten Zahl an gemittelten MEPs sich der Variationskoeffizient reduzieren lässt.

Für die Gruppe der langen ISIs besteht die Basis aus je 20 MEPs und die Variabilität zwischen den Messungen liegt bei 22,7 %. Insgesamt resultierte für die Bahnung ein niedrigerer Variationskoeffizient als für die Hemmung.

Als wichtig erscheint für die Interpretation dieser Daten, dass die Spule mit der Hand gehalten wurde. Die Spulenposition wurde bei den wiederholten Messungen jeweils neu aufgesucht, als Hilfestellung wurde der Stimulationsort nur in Relation zum Scheitelpunkt festgehalten. Damit sind diese Daten wenig geeignet, um mit den Ergebnissen aus anderen Studien verglichen zu werden, die wesentlich mehr Wert auf eine konstante Spulenposition gelegt haben und dazu z.B. die Spule technisch befestigten.

Maeda et al. 2002 untersuchten in Anlehnung an Boroojerdi et al. 2000 noch einmal die Reproduzierbarkeit von intrakortikaler Inhibition und Fazilitierung bei verschiedenen Messungen. Es wurden zehn Probanden an zwei verschiedenen Terminen untersucht. Für verschiedene Interstimulationsintervalle, die im Rahmen der Auswertung wieder zu Gruppen zusammengefasst wurden, wurden jeweils zehn MEPs gemittelt. Maeda et al. begnügten sich jedoch damit, dass keine signifikanten Veränderungen zwischen den zwei Messungen auftraten und erklärten die Daten, die mittels der Doppelpulstechnik erzeugt werden als reproduzierbar. Die Spannbreite der gemittelten Daten war jedoch nach ihren eigenen Aussagen ziemlich groß.

Orth et al. 2003 veröffentlichten die bisher weitaus größte Studie bezüglich der Variabilität der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung der Doppelpulstechnik, da bei Boroojerdi et al. die Zahl der Probanden gering war und bei Maeda et al. die Anzahl der Messungen. Orth et al. untersuchten abermals die Variabilität zwischen den Versuchspersonen, zwischen den Messungen und zwischen zehn einzelnen MEPs, abgeleitet vom entspannten Dorsalis interosseus I. Im Rahmen der Experimente mit der Doppelpulstechnik wurden 14 Probanden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Pro Tag wurden drei Messzyklen im Abstand einer halben Stunde durchlaufen, insgesamt liegen also die Daten aus sechs Messzyklen vor. Die Auswertung ergab, dass der Variationskoeffizient bzgl. der Schwankung zwischen den Messungen für die intrakortikale Inhibition (ICI) größer war, als für die intrakortikale Fazilitierung (ICF), (ICI 31 %; ICF 20 %). Abermals konnte keine signifikante Änderung zwischen den Messungen nachgewiesen werden. Die Werte des Variations-

koeffizienten für die Schwankung zwischen den Versuchspersonen betragen für ICI 44,7 % und für ICF 23,7 %.

Die Spule wurde allerdings auch hier mit der Hand gehalten. Die optimale Spulenposition war mit einem Filzstift markiert, was ein relativ genaues Wiederauffinden der ursprünglichen Spulenposition ermöglicht.

Die beschriebenen Daten bezüglich der Variabilität sind unter Abbildung 6.1 tabellarisch zusammengefasst.

VARIABILITÄT – Group - intersession			ICI	ICF	TS
Boroajerdi (MEPs vom FDI)	Inter-session (3)	20 MEPs	37,1 %	22,7 %	
		5 MEPs	62,2 %		
Orth (MEPs vom FDI)	Inter-session (6)	10 MEPs	31 %	20 %	
Will (MEPs vom FCR)	Inter-session (4)	7 MEPs	9,2 %	9,0 %	11,2 %
		21 MEPs	6,4 %	8,4 %	10,1 %
Will (MEPs vom ECR)	Inter-session (4)	7 MEPs	8,1 %	3,8 %	6,4 %
		21 MEPs	4,3 %	3,0 %	5,9 %

Abb. 6.1. Tabellarische Auflistung der, bei den einzelnen Autoren ermittelten Variationskoeffizienten bzgl. der Variabilität zwischen den Messungen (= inter-session). In Klammer ist vermerkt um wieviele Messzyklen es sich handelte. Auch die zur Mittelwertbildung verwendete Anzahl der motorisch evozierten Potentiale ist angegeben. Bei der Variabilität zwischen den Messungen handelt es sich um die Schwankung der Gruppenmittelwerte zwischen den Messzyklen. Die Variationskoeffizienten sind getrennt für die intrakortikale Inhibition (ICI), die intrakortikale Fazilitierung (ICF) und den Teststimulus (TS) angegeben.

Vergleicht man die von Boroajerdi ermittelten Variationskoeffizienten mit denen aus der vorliegenden Studie, kann man eine eindeutige Reduktion des Variationskoeffizienten feststellen. Für die intrakortikale Inhibition liegt der VK bei Boroajerdi bei 37,1 %, in unserer Studie wesentlich niedriger – bei 6,4 % für den Flexor carpi radialis, und bei 4,3 % für den Extensor carpi radialis. Ähnlich verhält es sich bei der intrakortikalen Fazilitierung. Boroajerdi ermittelte einen VK von 22,7 %, während in unserer Studie die Werte nur bei 8,4 % für den FCR und bei 3,0 % für den ECR liegen.

Diese Verbesserung gegenüber der Studie von Boroajerdi im Sinne geringerer Schwankungen resultiert wahrscheinlich aus dem exakteren Vorgehen beim Wiederauffinden der verwendeten Spulenposition von Messung zu Messung und der Fixierung der Spule.

Gegenüber Orth konnten die Werte ebenfalls verbessert werden. Boroajerdi und Orth stellten die Intensität des Teststimulus so ein, dass die motorisch evozierten Potentiale in etwa 500 – 1500 μ V erreichten. Aufgrund des ähnlicheren Amplitudeniveaus der motorisch evozierten

Potentiale mit etwa 800 μV beim Extensor carpi radialis ist dieser ein geeigneterer Vergleichsmuskel als der Flexor carpi radialis. Deshalb gelten folgende Angaben für den ECR. Für die intrakortikale Inhibition berechnete Orth einen Variationskoeffizienten von 31 %. Die verwendeten Mittelwerte basieren auf 10 MEPs. In der vorliegenden Studie resultierte ein niedrigerer VK von 9,2 %. Bei der intrakortikalen Fazilitierung ermittelte Orth einen Variationskoeffizienten von 20 %, der sich in unserer Studie auf 3,8 % reduzieren ließ (für eine Mittelwertbildung aus 7 MEP).

Diese Verbesserungen sind wahrscheinlich wiederum in der besseren Methodik begründet. Zwar wurde die Spulenposition bei Orth relativ genau markiert, und ist vergleichbar mit der in dieser Studie verwendeten Markierung der OP-Haube, dennoch sind die Schwankungen größer, wohl aufgrund dessen, dass die Spule mit der Hand gehalten wurde. Die Verbesserung von mehr als 70-80 % gegenüber Orth et al. könnten damit aus der technischen Fixierung der Spule mit einem 3-Gelenkarm resultieren.

Selbst wenn man die von Borojerdi und Orth ermittelten Variationskoeffizienten der Gruppenmittelwerte mit den Variationskoeffizienten der mittleren intraindividuellen Schwankungen dieser Studie vergleicht, sind letztere immer noch um einige Prozentpunkte niedriger.

Diese Daten zeigen weiterhin: Es konnte die von anderen Autoren gemachte Beobachtung bestätigt werden, dass die intrakortikale Inhibition stärker variiert als die intrakortikale Fazilitierung. Man könnte argumentieren, dass sich bei den kleineren inhibierten Antworten Schwankungen stärker auswirken. Ferner bestätigt sich, dass je mehr motorisch evozierte Potentiale gemittelt werden, desto niedriger wird in der Regel der Variationskoeffizient. Diese Effekte sind bei den intraindividuellen Werten deutlicher zu sehen, als bei den Gruppenmittelwerten.

In wieweit die in Form des Variationskoeffizienten ausgedrückten Schwankungen von der mittleren Amplitudenhöhe der motorisch evozierten Potentiale abhängig sind, oder von Muskel zu Muskeln variieren, ist Vermutungen überlassen.

VARIABILITÄT - Interindividuell		ICI	ICF	TS	
Borojjerdi (MEPs vom FDI)	(n=4)	20 MEPs	67,3 %	21,2 %	
Orth (MEPs vom FDI)	(n=14)	10 MEPs	44,7 %	23,7 %	
Will (MEPs vom FCR)	(n=11)	7 MEPs 21 MEPs	41,2 % 34,8 %	30,6 % 26,1 %	47,5 % 45,7 %
Will (MEPs vom ECR)	(n=11)	7 MEPs 21 MEPs	41,9 % 34,7 %	27,3 % 20,3 %	72,7 % 71,5 %

Abb. 6.2. Tabellarische Auflistung der, bei den einzelnen Autoren ermittelten Variationskoeffizienten bzgl. der Variabilität zwischen den Personen (= interindividuell). In Klammer ist vermerkt um wieviele Probanden (n) es sich handelte. Auch die zur Mittelwertbildung verwendete Anzahl der motorisch evozierten Potentiale ist vermerkt. Die Variationskoeffizienten sind getrennt für die intrakortikale Inhibition (ICI), die intrakortikale Fazilitierung (ICF) und den Teststimulus (TS) angegeben.

Der Faktor der ausgeprägten Variabilität zwischen den Versuchspersonen ist offensichtlich im wesentlichen kaum zu beeinflussen. Abbildung 6.2 zeigt, dass die interindividuelle Variabilität bei intrakortikalen Inhibition mit 41 % (für 7 MEPs) mit der von Orth et al. 2003 vergleichbar ist. Die Variabilität für die intrakortikale Fazilitierung liegt bei allen Autoren niedriger, mit Werten zwischen 20-30 %. Diese insgesamt sehr große interindividuelle Variabilität führt zu hohen Standardabweichungen der Gruppenmittelwerte. Dies wiederum bewirkt, dass Veränderungen sehr groß sein müssten, um sie statistisch nachweisen zu können.

Ein Schluss lässt sich mit hoher Sicherheit aus den ermittelten Variationskoeffizienten ziehen: Dass in der vorliegenden Studie die ursprüngliche Zielsetzung nicht erreicht wurde, liegt nicht an einer ungenauen Versuchsdurchführung und dadurch provozierten Schwankungen. Die konventionellen Standards zum Einsatz der Methode wurden eingehalten. Vielmehr handelt es sich dabei um Probleme, die der Methode der transkraniellen Doppelstimulation inherent sind, und die zweifeln lassen, ob sich diese Methode, auf die Art und Weise wie sie im Moment eingesetzt wird und werden kann, für Untersuchungen mit wiederholten Messungen, vor allem Messungen über eine längere Zeitspanne, eignet. Die vorliegende Studie liefert erstmals gute, für die Planung weiterer Experimente verwertbare Daten in Bezug auf den mit dem Einsatz der Methode bei wiederholten Messungen an einer Probandengruppe auftretenden Variabilität.

6.5 Resümee und Ausblick

Diese Ergebnisse zeigen, dass die transkranielle Magnetstimulation mit Anwendung der Doppelpulstechnik sich nicht dazu eignet, nur gering ausgeprägte Veränderungen von sich gegenseitig verhaltenden Konditionierungseffekten statistisch signifikant zu erfassen.

Die ausgeprägte Variabilität zwischen den Versuchspersonen könnte auch einen entscheidenden Störfaktor darstellen, wenn verschiedene Gruppen von Versuchspersonen oder Patienten untersucht werden (Orth et al. 2003). Ferner wird sich die transkranielle Magnetstimulation, wie in dieser Studie gezeigt wurde, nicht für Untersuchungen, die wiederholte Messungen an derselben Personengruppe erfordern, erfolgversprechend als Nachweismethode einsetzen lassen. Wegen der hohen Standardabweichung, bedingt durch die interindividuelle Schwankungsbreite, und der natürlich vorhandenen Variabilität zwischen den Messzyklen sind kleinere Effekte nicht zu erkennen.

Um mit der transkraniellen Magnetstimulation und der Doppelpulstechnik im speziellen verlässliche und reproduzierbare Werte zu erhalten, sollten zumindest folgende Faktoren erfüllt sein:

Es sollte nicht nur die Spulenposition auf dem Schädel und deren Orientierung konstant gehalten werden, sondern vor allem auch eine Möglichkeit geschaffen werden, den Aufwinklungswinkel zu kontrollieren. Trotz der Tatsache, dass die Rundspule durch die bessere Auflagefläche weniger in der Kippung variiert, überwiegen insgesamt deren Nachteile gegenüber der Doppelpule. Die Rundspule ist in ihren Stimulationseigenschaften wesentlich weniger fokussiert und wird von den Probanden in der Regel schlechter toleriert.

Einen neuen Ansatz stellt das von Bohning et al. 2003 entworfene selbstkontrollierende, integrierte MR-geleitete TMS-System für parallele TMS/fMRI Studien dar. Dieses System sorgt zumindest für eine schnelle und akkurate Auffindung der kortikalen Spulenposition.

Möglichkeiten, die Vigilanz besser zu kontrollieren, wurden bereits in Abschnitt 6.3 ausführlich diskutiert.

Die in der Literatur aufgeworfene Forderung, mehr als die üblichen fünf bis zehn Versuche pro Interstimulationsintervall zu verwenden, dient zwar einer gewissen Reduktion der Variabilität, muss jedoch auch kritisch betrachtet werden. Bei Experimenten mit mehreren Messzyklen wird schnell die Grenze der Zumutbarkeit für die Probanden erreicht, und die positiven Effekte werden vermindert, da Ermüdungserscheinungen in den Vordergrund treten. Bei dem hier verwendeten Versuchsprotokoll, bei dem bis zu 21 Muskelantworten gemittelt wurden, wurden bereits ca. 240 Stimuli für drei Messzyklen und das individuelle Einstellen der Parameter appliziert. Orth et al. 2003 forderten bei Messungen, die als Ausgangswert

dienen, mehrere Zyklen zu wiederholen. Auch hier wiegen die Nachteile, die durch Ermüdungserscheinungen entstehen, die Vorteile auf.

Eine weitere Möglichkeit wäre, die Versuche bei leichter, konstanter Vorinnervation der Zielmuskulatur durchzuführen, da dadurch insgesamt die Erregbarkeit der Motoneurone stabilisiert wird (Lewis et al. 2002). Ein Ausblick wäre der Einsatz der Tripeltechnik (Magistris et al. 1998), die die Variabilität der MEPs, verursacht durch asynchrones Feuern der motorischen Einheiten, beseitigt.

7 Zusammenfassung

Eine frühere Studie zeigte einen reziproken Konditionierungseffekt der RPMS auf den Muskeltonus und die Gelenkstabilisierung, abhängig davon, ob die RPMS an den Armbeugern oder Armstreckern angewandt wurde. Die Ergebnisse legten eine kortikale Beeinflussung nahe, die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden sollte.

Es wurde mit Hilfe der transkraniellen magnetischen Doppelstimulation an 11 gesunden Versuchspersonen der Einfluss der RPMS auf die kortikospinale Erregbarkeit untersucht. Dazu wurde ein TMS-Messzyklus jeweils vor RPMS-Konditionierung, als auch 20 und 80 Minuten nach RPMS durchlaufen. Auf diese Weise sollten durch RPMS induzierte Veränderungen der kortikalen Exzitabilität erfasst werden. Die RPMS wurde an derselben Probandengruppe im Abstand von etwa einer Woche zum einen am Bizeps, zum anderen am Trizeps appliziert. Zusätzlich wurde ein Kontrollversuch durchgeführt, um die auch ohne RPMS-Konditionierung vorhandene Variabilität zwischen den einzelnen Messzyklen festzustellen.

Im Rahmen der transkraniellen magnetischen Doppelstimulation wurde mit einer Doppelspule über dem kortikalen Areal des Flexor carpi radialis stimuliert, und die motorisch evozierten Summenaktionspotentiale von den entspannten kontralateralen Muskeln Flexor carpi radialis, Extensor carpi radialis, Bizeps brachii und Trizeps brachii mittels einer Oberflächen-elektromyographie aufgezeichnet. Für die Doppelreize wurde ein Interstimulationsintervall von 3 ms gewählt, um das Phänomen der intrakortikalen Inhibition zu untersuchen, sowie ein Interstimulationsintervall von 13 ms, um die intrakortikale Fazilitierung zu prüfen. Die Intensität des vorausgehenden, unterschwelligen, konditionierenden Stimulus wurde auf 80 %, die Intensität des darauffolgenden überschwelligem Teststimulus auf 120 % der Ruhereizschwelle abgestimmt. Pro Stimulusart wurden sieben Reize abwechselnd nach einem bestimmten Schema im Abstand von je ca. 10 Sekunden am Kortex appliziert. Dieses Schema wurde in drei verschiedenen Beugstellungen des Ellenbogengelenkes durchlaufen.

Als Maß für die kortikospinale Erregbarkeit wurden die abgeleiteten MEP-Amplituden betrachtet. Die MEP-Amplituden wurden darauf geprüft, ob nach RPMS-Konditionierung Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten auftraten. Dazu wurden pro Versuchsperson die bei einem Messzyklus aufgezeichneten Stimuli gemittelt, jeweils für die Teststimuli, die Doppelreize mit Interstimulationsintervall von 3 ms und 13 ms. Anschließend wurde der Gruppenmittelwert mit Standardabweichung und Variationskoeffizient, kennzeichnend für die interindividuelle Schwankung, berechnet. Zusätzlich wurden bei den Daten aus dem

Kontrollexperiment die intraindividuellen Schwankungen zwischen den Messzyklen, als auch die Schwankungen der Gruppenmittelwerte von Messung zu Messung in Form des Variationskoeffizienten ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde, soweit mir bekannt, die transkranielle magnetische Doppelstimulation erstmals in solch großem Umfang hinsichtlich der Zahl der Messzyklen als Nachweismethode zur Beurteilung von Veränderungen der kortikalen Exzitabilität eingesetzt. Es ließ sich kein Unterschied zwischen den Werten nach Bizeps oder Trizeps RPMS und den Werten vor Konditionierung feststellen. Auch ein Unterschied der Werte aus der Messreihe der Bizeps RPMS von den Werten der Trizeps RPMS war nicht nachweisbar. Problematisch ist die hohe Standardabweichung, bedingt durch die starke interindividuelle Variabilität von im Durchschnitt ca. 40 % des Mittelwertes. Dies bedingt, dass um statistische Signifikanz zu erreichen, die Unterschiede sehr groß sein müssten. Ist die vermutete kortikale Veränderung gering, ist sie nicht mehr von der ohne Konditionierung vorhandenen, und damit in der Methode der transkraniellen Magnetstimulation und ihrer Anwendung liegenden Variabilität abzugrenzen. Zwischen den Messungen tritt ein Variationskoeffizient von 5 % beim Gruppenmittelwert auf. Über die Länge des Versuches und bei wiederholten Messungen mit Wiederauffinden der ursprünglichen Spulenposition gewinnen schwer auszuschaltende Störfaktoren wie Schwankungen in der Vigilanz und der mentalen Aktivität, als auch Veränderungen der Spulenposition und des Spulenwinkels, an Gewicht. Diese bedingen vor allem die intraindividuellen Schwankungen zwischen den Zyklen mit mittleren Variationskoeffizienten von 10-30 %.

Insgesamt erwies sich damit die Methode als wenig geeignet für Untersuchungen, bei denen mehrere Messungen erforderlich werden. Bisher gab es in der Literatur nur sehr wenig Daten über die zwischen Messzyklen auftretende Variabilität bei TMS-Untersuchungen. Bei den von Boroojerdi et al. und Orth et al. durchgeführten Studien wurde jedoch nicht mit der üblichen Genauigkeit bezüglich der Spulenpositionierung vorgegangen. Die verbesserte Handhabung bei unserer Spulenpositionierung zeigt sich an den im Vergleich zu den genannten Autoren deutlich reduzierten Schwankungen.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Daten liefern erstmals zuverlässige Werte für die mit der Methode der TMS einhergehenden Schwankungen zwischen Messzyklen, und können zu einer Verbesserung für den Einsatz der transkraniellen Magnetstimulation führen. Insgesamt sollte die Methode jedoch für die Anwendung bei kortikalen Bahnungs- und Hemmungsphänomenen kritisch beurteilt werden.

8 Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, G., Assini, A., Buccolieri, A., Schieppati, M., Trompetto, C.:
Comparison of intracortical inhibition and facilitation in distal and proximal arm muscles in humans.
J Physiol. 514 (1999): 895-903
- Aimonetti, J-M., Nielsen, J.B.:
Changes in intracortical excitability induced by stimulation of wrist afferents in man.
J Physiol. 534 (2001): 891-902
- Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee, P.J.:
Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 74 (1989): 401-416
- Amassian, V.E., Quirk, G.J., Stewart, M.:
A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 77 (1990): 390-401
- Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L.:
Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.
Lancet. (1985): 1106-1107
- Barker, A.T.:
The history and basic principles of magnetic nerve stimulation.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 51 (1999): 3-21
- Bertolasi, L., Priori, A., Tinazzi, M., Bertasi, V., Rothwell, J.C.:
Inhibitory action of forearm flexor muscle afferents on corticospinal outputs to antagonist muscles in humans.
J Physiol. 511 (1998): 947-956
- Bohning, D.E., Denslow, S., Bohning, P.A., Walker, J.A., George, M.S.:
A TMS coil positioning/holding system for MR image-guided TMS interleaved with fMRI.
Clin Neurophysiol. 114 (2003): 2210-9
- Borojerdj, B., Kopylev, L., Battaglia, F., Facchini, S., Ziemann, U., Muellbacher, W., Cohen, L.:
Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm.
Muscle Nerve. 23 (2000): 1594-1597
- Chen, R., Tam, A., Bütefisch, C., Corwell, B., Ziemann, U., Rothwell, J.C., Cohen, L.G.:
Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex.
J Neurophysiol. 80 (1998): 2870-2881
- Classen, J., Binkofski, F., Kunesch, E., Benecke, R.:
Magnetic stimulation of peripheral and cranial nerves. In press

Classen, J., Knorr, U., Werhahn, K.J., Schlaug, G., Kunesch, E., Cohen, L.G., Seitz, R.J., Benecke, R.:
Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales.
J Physiol. 512 (1998): 163-179

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

Conforto, A.B., Z'Graggen, W.J., Kohl, A.S., Rösler K.M., Kaelin-Lang, A.:
Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation.
Clin Neurophysiol. 115 (2004): 812-819

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

Dechent, P., Frahm, J.:
Functional somatotopy of finger representations in human primary motor cortex.
Hum Brain Mapp. 18 (2003): 272-83

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P.A., Rothwell, J.C.:
The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans.
Clin Neurophysiol. 115 (2004): 255-266

Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., Rothwell, J.C.:
Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits.
Exp Brain Res. 119 (1998): 265-268

Dressler, D., Benecke, R., Meyer, B.U., Conrad, B.:
Die Rolle der Magnetstimulation in der Diagnostik des peripheren Nervensystems.
EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb. 19 (1988): 260-263

Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Colebatch, J.G., Marsden, C.D.:
Interhemispheric inhibition of the human motor cortex.
J Physiol. 354 (1992): 525-546

Gündisch, C.:
Wirkung der RPMS auf den Skelettmuskeltonus beim Gesunden.
M. D. Dissertation, Technische Universität München, Deutschland, 2002

Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Sakai, K.:
Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves.
J Physiol. 509 (1998): 607-618

- Havel, P., Struppler, A.:
Funktionelle Magnetstimulation in einer closed-loop Regelung zur Erzeugung von Arm- und Fingerbewegungen.
Fortschrittsberichte VDI, Reihe 17 Biotechnik/Medizintechnik, Nr.183 (1999): 73
- Havel, P., Struppler, A.:
Induced movements of forearm and fingers via closed-loop controlled functional magnetic stimulation.
Clin Neurophysiol. 110 (1999): 170
- Havel, P., Stuppler, A.:
First steps in functional magnetic stimulation (FMS) – movements of forearm and fingers induced by closed-loop controlled FMS.
Acta Physiol Pharmacol Bulgarica. 26 (2001): 185-188
- Heldmann, B., Kerkhoff, G., Struppler, A., Havel, P., and Jahn, T.:
Repetitive peripheral magnetic stimulation alleviates tactile extinction.
Neuroreport. 11 (2000): 3193-3198
- Hess, C.W., Ludin, H.P.:
Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen.
Z EEG EMG. 19 (1988): 209-215
- Hess, C.W., Mills, K.R., Murray, N.M.:
Magnetic stimulation of the human brain facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observation on an amputee.
Neurosci Lett. 71 (1986): 235-240
- Hufnagel, A., Elger, C.E., Durwen, H.F., Boker, D.K., Entzian, W.:
Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain.
Ann Neurol. 27 (1990): 49-60
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Marchetti, P., Manfredi, M.:
Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans.
Exp Brain Res. 109 (1996): 467-472
- Jones, E.G.:
GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates.
Cereb Cortex. 3 (1993): 361-372
- Kaelin-Lang, A., Luft, A.R., Sawaki, L., Burstein, A.H., Sohn, Y.H., Cohen, L.G.:
Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input.
J Physiol. 540 (2002): 623-633
- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C.D.:
Corticocortical inhibition in human motor cortex.
J Physiol. 471 (1993): 501-519

- Lefebvre, R., Pépin, A., Louis, P.-F., Boucher, J.P.:
Reliability of the motor evoked potentials elicited through magnetic stimulation at three sites.
J Manipulative Physiol Ther. 27 (2004): 97-102
- Lewis, G.N., Byblow, W.D., Carson, R.G.:
Phasic modulation of corticomotor excitability during passive movement of the upper limb:
effects of movement frequency and muscle specificity.
Brain Res. 900 (2001): 282-294
- Lewis, G.N., Byblow, W.D.:
The effects of repetitive proprioceptive stimulation on corticomotor representation in intact
and hemiplegic individuals.
Clin Neurophysiol. 115 (2004): 765-773
- Lewis, G.N., Byblow, W.D.:
Modulations in corticomotor excitability during passive upper-limb movement: is there a
cortical influence?
Brain Res. 943 (2002): 263-75.
- Liedtke, F.:
Effekte somatosensibler Stimulation auf räumliche Leistungen im personalen Raum. Eine
Untersuchung an Gesunden und Patienten mit taktilem Neglect.
Psychologische Diplomarbeit an der katholischen Universität Eichstätt – Ingolstadt, 2004
- Liepert, J., Schwenkreis, P., Tegenthoff, M., Malin, J.P.:
The glutamat antagonist Riluzole supresses intracortical facilitation.
J Neural Transm 104 (1997):1207-1214
- Lotz, B.P., Dunne, J.W., Daube, J.R.:
Preferential activation of muscle fibres with peripheral magnetic stimulation of the limb.
Muscle Nerve. 24 (1989): 568-573
- Magistris, M.R., Rosler, K.M., Truffert, A., Myers, J.P.:
Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A
demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials.
Brain. 121 (1998): 437-450
- Machetanz, J., Bischoff, C., Pichlmeier, R., Riescher, H., Meyer, B.U., Sader, A., Conrad, B.:
Magnetically induced muscle contraction is caused by motor nerve stimulation and not by
direct muscle activation.
Muscle Nerve. 17 (1994): 1170-1175
- Maeda, F., Gangitano, M., Thall, M., Pascual-Leone A.:
Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic
stimulation (TMS).
Clin Neurophysiol. 113 (2002): 376-382
- Meyer, B.U., Britton, T.C., Kloten, H., Steinmetz, H., Benecke, R.:
Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 81 (1991): 38-46

Meyer B.-U.:

Einführung mit methodengeschichtlichen Anmerkungen.

In: Meyer B.-U. (Hrsg.): Magnetstimulation des Nervensystems.

Springer-Verlag., Berlin Heidelberg New York, 1992: 1-5

Müller-Barna, P.:

Repetitive periphere Magnetstimulation als neue Rehabilitationsmethode: Untersuchungen an Probanden und zentral-gelähmten Patienten.

M. D. Dissertation, Technische Universität München, Deutschland, 2000

Nielsen, J.F.:

Improvement of amplitude variability of motor evoked potentials in multiple sclerosis patients and in healthy subjects.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 101 (1996): 404-411

Orth, M., Snijders, A.H., Rothwell, J.C.:

The variability of intracortical inhibition and facilitation.

Clin Neurophysiol. 114 (2003): 2362-2369

Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., Hallett, M.:

Seizure induction and transcranial magnetic stimulation.

Lancet. 339 (1992): 997

Patton, H.D., Amassian, V.E.:

Single- and multiple- unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation.

J Neurophysiol. 17 (1954): 345-363

Peinemann, A., Reimer, B., Loer, C., Quartarone, A., Munchau, A., Conrad, B., Siebner, H.:

Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex.

Clin Neurophysiol. 115 (2004): 1519-26

Puvanendran, K., Pavanni, R.:

Clinical study of magnetic stimulation of peripheral nerves.

Ann Acad Med Singapore. 21 (1992): 349-353

Ridding, M.C., Brouwer, B., Miles, T.S., Pitcher, J.B., Thompson, P.D.:

Changes in muscle response to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects.

Exp Brain Res. 113 (2000): 135-143

Ridding, M.C., Inzelberg, R., Rothwell, J.C.:

Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease.

Ann Neurol. 37 (1995b): 181-188

Ridding, M.C., McKay, D.R., Thompson, P.D., Miles, T.S.:

Changes in corticomotor representations induced by prolonged peripheral nerve stimulation in humans.

Clin Neurophysiol. 112 (2001): 1461-1469

Ridding, M.C., Sheean, G., Rothwell, J.C., Inzelberg, R., Kujirai, T.:
Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal task-specific dystonia.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 590 (1995a): 493-498

Ridding, M.C., Taylor, J.C., Rothwell, J.C.:

The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex.

J Physiol. 487 (1995c): 541-548

Rollnik, J.D., Siggelkow, S., Däuper, J., Moll, C., Kossev, A.R., Dengler, R.:

Die transkranielle magnetische Doppelstimulation zur Beurteilung kortikokortikaler Inhibition und Fazilitierung.

Clin Neurophysiol. 32 (2001): 26-29

Rosenkranz, K., Pesenti, A., Paulus, W., Tergau, F.:

Focal reduction of intracortical inhibition in the motor cortex by selective proprioceptive stimulation.

Exp Brain Res. 149 (2003): 9-16

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

Rothwell, J.C.:

Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex.

J Neurosci Method. 74 (1997): 113-122

Rothwell, J.C., Ferbert, A., Caramia, M.D., Kujirai, T., Day, B.L.:

Intracortical inhibitory circuits studied in humans.

Neurology. 41 (1991): 263

Schäfer, M., Biesecker, J.C., Schulze-Bonhage, A., Ferbert, A.:

Transcranial magnetic double stimulation: influence of the intensity of the conditioning stimulus.

Electroencephal Clin Neurophysiol. 105 (1997): 462-469

Schulze-Bonhage, A., Knott, H., Ferbert, A.:

Effect of carbamazepine on cortical excitatory and inhibitory phenomena: a study with paired transcranial magnetic stimulation.

Electroencephal Clin Neurophysiol. 99 (1996): 267-273

Spiegel, S., Bartenstein, P., Struppler, A., Havel, P., Drzezga, A., Schwaiger, M.:

Zentrale Bewegungsverarbeitung bei spastisch-paretischen Patienten nach repetitiver peripherer Magnetstimulation (RPMS): Eine PET-Studie mit H₂O-15.

Nuklearmedizin. 39 (2000): 37-55

- Struppler, A., Angerer, B., Gündisch, C.:
Modulatory effect of RPMS on the skeletal muscle tone on healthy subjects: stabilization of the elbow joint.
Exp brain res. 157 (2004): 59-66
- Struppler, A., Angerer, B., Havel, P.:
Modulation of sensorimotor performances and cognition abilities induced by RPMS: clinical and experimental investigations.
Suppl Clin Neurophysiol. 56 (2003): 358-67
- Struppler, A., Havel, P., Müller-Barna, P., Lorenzen, H.-W.:
Eine neue Methode zur Rehabilitation zentraler Lähmungen von Arm und Hand mittels peripherer Magnetstimulation.
Neurol Rehabil. 3 (1997): 145-158
- Struppler, A., Havel, P., Müller-Barna, P.:
Facilitation of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) – a new approach in central paresis.
Neuro Rehabilitation. 18 (2003b): 69-82.
- Struppler, A., Havel, P., Müller-Barna, P.:
Facilitation of sensorimotor performances of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) – cognitive aspects.
IOS Press, Amsterdam, 2001, Vol. 326, 57-64.
- Struppler, A., Jakob, C., Müller-Barna, P., Schmid, M., Lorenzen, H.-W., Prosiegel, M., Paulig, M.:
Eine neue Methode zur Frührehabilitation zentralbedingter Lähmungen von Arm und Hand mittels Magnetstimulation.
Z EEG EMG. 27 (1996): 151-157
- Wassermann, E.M.:
Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population.
Clin Neurophysiol. 113 (2002): 1165-71
- Zhu, Y., Starr, A.:
Magnetic stimulation of muscle evokes cerebral potentials.
Muscle Nerve. 14 (1991): 721-732
- Ziemann, U.:
Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 51 (1999):127-36
- Ziemann, U., Chen, R., Cohen, L.G., Hallett, M.:
Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex.
Neurology. 5 (1998) 1:1320-4

Ziemann, U., Tergau, F., Bruns, D., Baudewig, J., Paulus, W.:
Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs.

Electroenceph Clin Neurophysiol. 105 (1997): 430-437

Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W.:
The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man.

Exp Brain Res. 109 (1996a): 127-135

Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W.:
Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study.

Ann Neurol. 40 (1996b): 367-378

Ziemann, U., Rothwell, J.C., Ridding, M.C.:
Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex.

J Physiol. 469 (1996c): 873-881

9 Anhang

Daten aus der Messreihe der Bizeps RPMS

FCR	vB			nB1			nB2		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	286	117	41%	280	124	44%	239	88	37%
Beugung	233	121	52%	237	112	47%	254	131	51%
Streckung	297	140	47%	276	168	61%	247	134	54%
NBS	272	114	42%	264	119	45%	247	108	44%
ICI in % des TS									
Null	0,41	0,14	34%	0,37	0,16	42%	0,35	0,13	36%
Beugung	0,44	0,18	40%	0,44	0,14	33%	0,44	0,22	50%
Streckung	0,32	0,14	44%	0,67	0,47	71%	0,43	0,17	39%
NBS	0,39	0,14	37%	0,49	0,21	44%	0,41	0,14	36%
ICF in % des TS									
Null	1,12	0,30	26%	1,31	0,47	36%	1,10	0,34	31%
Beugung	1,32	0,44	33%	1,47	0,76	52%	1,27	0,55	43%
Streckung	1,05	0,44	42%	1,27	0,48	38%	1,11	0,43	39%
NBS	1,16	0,35	30%	1,35	0,54	40%	1,16	0,41	35%

ECR	vB			nB1			nB2		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	931	631	68%	1106	907	82%	735	459	62%
Beugung	899	795	88%	760	652	86%	710	545	77%
Streckung	979	818	84%	966	796	82%	710	526	74%
NBS	936	748	80%	944	756	80%	725	469	65%
ICI in % des TS									
Null	0,59	0,25	42%	0,57	0,17	30%	0,59	0,24	40%
Beugung	0,67	0,27	41%	0,72	0,33	46%	0,55	0,17	31%
Streckung	0,53	0,22	43%	0,41	0,16	39%	0,48	0,18	38%
NBS	0,59	0,17	28%	0,57	0,13	24%	0,54	0,19	34%
ICF in % des TS									
Null	1,21	0,37	31%	1,37	0,38	28%	1,20	0,42	35%
Beugung	1,62	0,56	34%	1,83	0,80	44%	1,40	0,47	33%
Streckung	1,32	0,32	24%	1,07	0,36	34%	1,15	0,27	24%
NBS	1,38	0,25	18%	1,42	0,46	32%	1,25	0,26	20%

ANHANG

Bizeps	vB			nB1			nB2		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in µV									
Null	84,2	77,2	92%	166,0	154,7	93%	68,6	55,7	81%
Beugung	100,6	70,3	70%	130,0	101,0	78%	112,2	82,5	74%
Streckung	83,1	96,6	116%	59,6	57,8	97%	54,9	50,3	92%
NBS	89,3	78,2	88%	118,5	99,1	84%	78,6	62,4	79%
ICI in % des TS									
Null	0,46	0,23	50%	0,36	0,24	67%	0,48	0,32	65%
Beugung	0,27	0,14	53%	0,61	0,51	83%	0,42	0,20	47%
Streckung	0,51	0,27	52%	0,51	0,32	62%	0,53	0,21	39%
NBS	0,41	0,14	35%	0,49	0,28	57%	0,48	0,18	38%
ICF in % des TS									
Null	1,29	0,85	66%	1,09	0,70	64%	2,42	2,47	102%
Beugung	0,96	0,49	51%	1,10	0,79	72%	1,47	0,64	43%
Streckung	1,22	0,71	58%	1,30	0,54	41%	1,14	0,56	50%
NBS	1,16	0,47	40%	1,17	0,48	42%	1,68	1,13	67%

Trizeps	vB			nB1			nB2		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in µV									
Null	39,2	17,4	44%	60,3	37,1	62%	41,2	20,9	51%
Beugung	47,1	26,3	56%	38,3	19,0	49%	59,9	42,7	71%
Streckung	68,6	44,2	64%	41,0	18,7	46%	53,8	38,6	72%
NBS	51,6	26,5	51%	46,6	22,5	48%	51,6	33,6	65%
ICI in % des TS									
Null	4,71	5,43	115%	5,15	6,11	119%	4,94	5,81	118%
Beugung	3,72	4,38	118%	7,29	8,77	120%	4,95	5,75	116%
Streckung	4,90	5,87	120%	6,85	8,62	126%	4,33	5,18	120%
NBS	4,44	5,23	118%	6,43	7,75	121%	4,74	5,58	118%
ICF in % des TS									
Null	1,97	1,81	92%	2,72	3,36	123%	2,64	3,15	119%
Beugung	2,12	2,33	110%	2,93	3,46	118%	2,56	2,85	111%
Streckung	1,81	1,84	102%	2,63	3,10	118%	1,69	1,78	105%
NBS	1,97	1,99	101%	2,76	3,31	120%	2,30	2,59	113%

Daten aus der Messreihe der Trizeps RPMS

FCR	v T			nT1			nT2		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	331	130	39%	376	197	52%	430	264	61%
Beugung	381	212	56%	403	218	54%	406	211	52%
Streckung	357	223	62%	414	247	60%	436	300	69%
NBS	356	183	51%	398	215	54%	424	257	61%
ICI in % des TS									
Null	0,47	0,20	42%	0,41	0,15	37%	0,56	0,34	62%
Beugung	0,44	0,18	40%	0,47	0,21	44%	0,42	0,13	30%
Streckung	0,49	0,10	21%	0,44	0,16	37%	0,52	0,23	45%
NBS	0,47	0,14	29%	0,44	0,14	31%	0,50	0,22	43%
ICF in % des TS									
Null	1,33	0,34	25%	1,26	0,35	28%	1,25	0,30	24%
Beugung	1,34	0,46	34%	1,25	0,29	23%	1,29	0,34	27%
Streckung	1,53	0,48	31%	1,19	0,33	28%	1,34	0,52	39%
NBS	1,40	0,37	26%	1,23	0,27	22%	1,29	0,29	23%

ECR	v T			nT1			nT2		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	873	575	66%	827	583	71%	753	513	68%
Beugung	894	562	63%	820	638	78%	787	531	67%
Streckung	805	520	65%	744	482	65%	658	367	56%
NBS	857	542	63%	797	560	70%	732	454	62%
ICI in % des TS									
Null	0,59	0,24	41%	0,51	0,17	34%	0,53	0,23	44%
Beugung	0,56	0,24	42%	0,72	0,30	43%	0,59	0,22	37%
Streckung	0,72	0,31	43%	0,67	0,24	37%	0,59	0,18	31%
NBS	0,62	0,25	40%	0,63	0,20	31%	0,57	0,19	34%
ICF in % des TS									
Null	1,21	0,28	23%	1,27	0,21	16%	1,11	0,25	22%
Beugung	1,25	0,25	20%	1,45	0,37	25%	1,32	0,22	17%
Streckung	1,35	0,27	20%	1,41	0,34	24%	1,54	0,60	39%
NBS	1,27	0,19	15%	1,38	0,28	20%	1,32	0,19	15%

ANHANG

Bizeps	v T			nT1			nT2		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	151	186	123%	61	45	74%	49	15	32%
Beugung	217	191	88%	100	39	39%	57	25	44%
Streckung	120	130	108%	86	56	66%	31	14	44%
NBS	158	167	106%	82	45	55%	46	15	33%
ICI in % des TS									
Null	0,54	0,31	57%	0,67	0,37	55%	0,37	0,12	32%
Beugung	0,40	0,20	49%	0,54	0,28	52%	0,45	0,17	39%
Streckung	0,52	0,21	40%	0,35	0,22	63%	0,69	0,21	31%
NBS	0,47	0,21	44%	0,54	0,20	37%	0,50	0,11	22%
ICF in % des TS									
Null	1,51	0,70	47%	1,80	0,88	49%	1,01	0,31	31%
Beugung	1,46	0,80	55%	1,47	0,85	58%	1,46	0,85	58%
Streckung	1,08	0,29	27%	1,38	0,98	71%	1,21	0,43	35%
NBS	1,35	0,30	22%	1,55	0,58	37%	1,23	0,30	24%

Trizeps	v T			nT1			nT2		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	47	30	63%	45	30	66%	30	6	21%
Beugung	62	49	63%	50	36	66%	27	9	21%
Streckung	82	69	63%	68	36	66%	39	18	21%
NBS	64	48	63%	54	34	66%	32	9	21%
ICI in % des TS									
Null	3,64	4,49	123%	3,60	4,47	124%	3,14	3,25	103%
Beugung	3,25	3,93	121%	5,77	7,37	128%	4,65	4,87	105%
Streckung	5,10	6,43	126%	6,38	8,54	134%	9,46	10,45	110%
NBS	4,00	4,95	124%	5,25	6,79	129%	5,75	6,19	108%
ICF in % des TS									
Null	1,22	0,39	32%	1,23	0,29	23%	1,03	0,33	32%
Beugung	1,16	0,37	31%	1,10	0,38	34%	1,50	0,45	30%
Streckung	1,20	0,27	23%	0,93	0,36	39%	1,15	0,38	33%
NBS	1,19	0,13	11%	1,09	0,14	13%	1,23	0,23	19%

Daten aus der Messreihe des Kontrollversuches

FCR	L1			L2			L3		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	288	125	43%	279	104	37%	335	164	49%
Beugung	296	109	37%	286	154	54%	296	159	54%
Streckung	248	117	47%	268	94	35%	286	123	43%
NBS	277	116	42%	278	112	40%	305	141	46%
ICI in % des TS									
Null	0,40	0,21	52%	0,42	0,18	42%	0,44	0,18	40%
Beugung	0,41	0,20	48%	0,54	0,24	44%	0,48	0,26	54%
Streckung	0,49	0,23	47%	0,46	0,18	38%	0,47	0,17	37%
NBS	0,43	0,16	36%	0,47	0,17	36%	0,46	0,19	41%
ICF in % des TS									
Null	1,08	0,37	35%	1,20	0,32	27%	1,34	0,38	28%
Beugung	1,07	0,27	25%	1,33	0,39	29%	1,45	0,45	31%
Streckung	1,26	0,33	26%	1,41	0,43	30%	1,51	0,55	36%
NBS	1,14	0,29	26%	1,31	0,31	24%	1,43	0,40	28%

ECR	L1			L2			L3		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	786	569	72%	907	633	70%	946	668	71%
Beugung	846	599	71%	1058	833	79%	1011	774	77%
Streckung	885	618	70%	927	627	68%	933	780	84%
NBS	839	580	69%	997	697	70%	974	727	75%
ICI in % des TS									
Null	0,52	0,28	53%	0,58	0,21	37%	0,59	0,25	42%
Beugung	0,50	0,21	41%	0,64	0,27	42%	0,55	0,26	47%
Streckung	0,57	0,23	41%	0,61	0,18	30%	0,65	0,31	47%
NBS	0,53	0,20	37%	0,61	0,19	31%	0,60	0,26	43%
ICF in % des TS									
Null	1,22	0,42	34%	1,19	0,28	23%	1,27	0,22	17%
Beugung	1,35	0,40	30%	1,30	0,33	26%	1,32	0,21	16%
Streckung	1,26	0,27	22%	1,38	0,43	31%	1,27	0,22	17%
NBS	1,28	0,33	26%	1,29	0,24	19%	1,29	0,18	14%

ANHANG

Bizeps	L1			L2			L3		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	55	30	54%	120	113	95%	96	115	119%
Beugung	75	27	36%	118	100	85%	105	99	95%
Streckung	76	50	67%	163	210	129%	63	61	97%
NBS	69	29	42%	133	141	106%	88	88	100%
ICI in % des TS									
Null	0,44	0,21	49%	0,45	0,26	58%	0,52	0,27	52%
Beugung	0,34	0,20	60%	0,34	0,21	62%	0,44	0,17	40%
Streckung	0,42	0,25	59%	0,58	0,27	46%	0,59	0,21	35%
NBS	0,40	0,19	48%	0,46	0,21	45%	0,51	0,17	34%
ICF in % des TS									
Null	1,81	0,81	45%	1,12	0,66	59%	1,28	0,56	44%
Beugung	0,84	0,33	39%	0,86	0,45	53%	1,49	0,79	53%
Streckung	0,96	0,39	40%	1,56	0,87	56%	1,06	0,28	26%
NBS	1,20	0,23	19%	1,18	0,54	46%	1,28	0,32	25%

Trizeps	L1			L2			L3		
	MW	SA	VK	MW	SA	VK	MW	SA	VK
TS MEP-Ampl. in μV									
Null	37	16	43%	43	13	31%	41	24	57%
Beugung	40	18	43%	43	19	31%	34	18	57%
Streckung	73	38	43%	61	46	31%	51	25	57%
NBS	50	19	43%	49	25	31%	42	20	57%
ICI in % des TS									
Null	6,50	8,26	127%	6,72	8,70	130%	4,66	5,43	116%
Beugung	5,92	7,62	129%	4,56	5,58	122%	3,94	4,57	116%
Streckung	10,06	13,48	134%	5,10	6,33	124%	6,18	7,53	122%
NBS	7,49	9,79	131%	5,46	6,87	126%	4,93	5,84	119%
ICF in % des TS									
Null	1,32	0,52	40%	0,94	0,26	27%	1,02	0,18	17%
Beugung	0,88	0,26	29%	1,10	0,24	22%	1,26	0,36	28%
Streckung	0,85	0,14	17%	1,00	0,38	38%	0,94	0,17	18%
NBS	1,02	0,26	25%	1,01	0,22	21%	1,07	0,15	14%

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. A. Struppler, Professor (em.) für Neurologie und Neurophysiologie, danke ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung und wertvolle Betreuung. Ferner danke ich ihm für sein großes Interesse und seine stete Bereitschaft zur Diskussion.

Herrn Dipl. Ing. Bernhard Angerer danke ich für seinen hilfreichen Rat und seine Unterstützung bei Fragen der elektronischen Datenverarbeitung.

Des weiteren danke ich Frau MTA Bärbel Gebhard für ihren unermüdlichen Einsatz bei der Durchführung der Experimente.

Mein Dank gilt auch Frau Dipl.-Math. R. Busch für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt allen meinen Probanden, die mir während der Untersuchung viel Geduld und Motivation entgegenbrachten.