

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

Elektrophysiologische und kinematische
Untersuchung zur Beeinträchtigung der
Handmotorik bei Patienten mit Multipler Sklerose
ohne manifeste Parese der Hand

Julia Rüdiger

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad
2. apl. Prof. Dr. Chr. Bischoff

Die Dissertation wurde am 06.05.2002 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.06.2002
angenommen.

Meinen geliebten Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	
1.1. Encephalomyelitis disseminata	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Ätiologie und Pathologie	1
1.1.3. Pathophysiologie	3
1.1.4. Klinik und Verlauf	4
1.1.5. Diagnostik	5
1.1.6. Therapie	6
1.2. Grundlagen: Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	7
1.2.1. Physikalische Grundlagen	8
1.2.2. Physiologische Grundlagen	11
1.3. Fragestellung	15
2. Methodik	
2.1. Einschlusskriterien und Sicherheitsfragen	17
2.2. Untersuchte Personengruppen	17
2.2.1. Patienten	17
2.2.2. Gesunde Kontrollpersonen	19
2.3. Klinische Untersuchung der Patienten	19
2.4. Elektrophysiologische Untersuchungen	20
2.4.1. Versuchsaufbau: Beschreibung der verwendeten Stimulationsverfahren	20
2.4.2. Aufzeichnung der magnetisch evozierten Potentiale	20
2.4.3. Untersuchungsprotokoll und -durchführung	21
2.4.3.1. Nicht-fokale transkranielle Magnetstimulation mit der Rundspule	21
2.4.3.2. Zervikale magnetische Wurzelstimulation unter bilateraler Vorinnervation	23
2.4.3.3. Fokale transkranielle Magnetstimulation mit der Achterspule	23
2.4.3.4. Elektrische Stimulation des Nervus supraorbitalis	24
2.5. Bewegungsanalyse	25
2.5.1. Versuchsaufbau	25
2.5.2. Untersuchungsprotokoll und -durchführung	26
2.5.2.1. Zielbewegung	26
2.5.2.2. Repetitive Tipp-Bewegung des Zeigefingers („Zeigefinger-Tapping“)	26
2.5.2.3. Rhythmische Klopf-Bewegung der Hand („Hand-Tapping“)	27
2.5.2.4. Sequentielle Fingerbewegung mit dem Zeigefinger	27
2.5.2.5. Greifen im Präzisionsgriff („GRASP“)	27
2.6. Auswertung	28
2.6.1. Magnetisch evozierte motorische Potentiale	28
2.6.2. Hand-Finger-Bewegungen	31
2.6.3. Statistik	33
3. Ergebnisse	
3.1. Klinische Untersuchung der Patienten mit Multipler Sklerose	34
3.2. Transkranielle Magnetstimulation	35
3.2.1. Routineuntersuchung der Handmuskeln	35
3.2.2. Reizung mit der Rundspule über dem primär-motorischen Handareal während Muskelruhe	38
3.2.3. Magnetstimulation mit der fokalen Spule über dem primär-motorischen Handareal unter Vorinnervation	40
3.2.4. Vergleichende Betrachtung der nicht-fokalen und der fokalen Stimulation	48

3.2.5. Reizung mit der Rundspule zervikal (mit Vorinnervation)	51
3.2.6. Elektrische Reizung des Nervus supraorbitalis	51
3.3. Bewegungsanalyse	53
3.3.1. Zielbewegung	53
3.3.2. Repetitive Tipp-Bewegung des Zeigefingers	53
3.3.3. Klopf-Bewegung der Hand	54
3.3.4. Greifen im Präzisionsgriff	55
3.3.5. Sequentielle Zeigefingerbewegung	56
3.4. Korrelationsanalysen	59
3.4.1. Korrelationen der elektrophysiologischen Kennwerte	59
3.4.2. Korrelationen innerhalb der kinematischen Kennwerte	63
3.4.3. Korrelationen zwischen den neurophysiologischen und kinematischen Untersuchungsergebnissen	65
4. Diskussion	
4.1. Elektrophysiologie	71
4.1.1. Parameter zur Beurteilung der Erregbarkeit des kortikospinalen Systems	71
4.1.2. Parameter der Inhibition	74
4.1.3. Reizung sensorischer Afferenzen (zervikal, fazial)	76
4.1.4. Korrelationen innerhalb der elektrophysiologischen Kennwerte	77
4.2. Motorikanalyse	78
4.3. Beziehung zwischen den elektrophysiologischen und kinematischen Befunden	81
5. Zusammenfassung	84
6. Literaturverzeichnis	86
7. Anhang	
7.1. Glossar	103
7.2. Verzeichnis der Abbildungen	104
7.3. Verzeichnis der Tabellen	106
7.4. Verschiedenes	108
7.4.1. Expanded Disability Status Scale (EDSS; Kurtzke-Skala)	108
7.4.2. Edinburgh-Händigkeitstest	110
7.4.3. Abfolge der sequentiellen Fingerbewegung	111
7.4.4. Standardisierter Untersuchungsbogen	112
7.4.5. Pareseskala nach dem Medical Research Council	113
7.4.6. Einverständniserklärung der Patienten und Probanden	114
8. Danksagung	115
9. Curriculum vitae	116

1. Einleitung

1.1. Encephalomyelitis disseminata

1.1.1. Epidemiologie

Die Encephalomyelitis disseminata (ED, Synonym: Multiple Sklerose) ist in Nord- und Mitteleuropa, den nördlichen USA und dem südlichen Kanada eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 50-100 pro 100.000 Einwohner (Masuhr 1998). In Europa zeigt die Erkrankungshäufigkeit der ED ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit einer höheren Prävalenz in nördlichen Ländern. In 60 % der Fälle liegt das Erkrankungsalter im 20.-40. Lebensjahr, wobei Frauen ungefähr zweimal häufiger erkranken als Männer (Kesselring 1997).

1.1.2. Ätiologie und Pathologie

Obwohl die genaue Ätiologie der ED immer noch ungeklärt ist, spielen sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse bei der Entwicklung dieser Krankheit eine Rolle (Kalman und Lublin 1999, Granieri 2000).

Neuere Studien sprechen dafür, dass es sich bei der Multiplen Sklerose um eine organspezifische Autoimmunerkrankung handelt, die über autoreaktive T-Helfer-Zellen vermittelt wird (Martino und Hartung 1999). Wie allerdings die Bildung autoreaktiver T-Zellen induziert wird, ist bis heute unklar. Ein möglicher krankheitsauslösender Mechanismus liegt darin, dass häufig vorkommende Viren, wie z. B. das Masernvirus, zum Teil die gleichen Epitope besitzen wie postulierte MS-Autoantigene. Eine solche Virusinfektion in der Jugend soll dann nach einer Latenzzeit von ungefähr 15 Jahren über eine Kreuzreaktion zur klinischen Manifestation dieser Erkrankung führen (Giovannoni 1997).

Für die Immunpathogenese der Encephalomyelitis disseminata sprechen auch die pathologisch-anatomischen Befunde, die in akuten Entzündungsstadien gefunden werden.

Charakteristisch sind zahlreiche („multiple“) weiche, grau-rote Herde, die im Verlauf der Krankheit eine derbe Konsistenz („Sklerose“) und eine graue Farbe annehmen. Deshalb wird für Encephalomyelitis disseminata auch das Synonym „Multiple

Sklerose“ verwendet. Die Plaques treten disseminiert vor allem im ventrikelnahen Marklager, im Hirnstamm, im Nervus opticus, im Kleinhirn und im Rückenmark auf (Riede 1993). Das periphere Nervensystem wird von dieser Erkrankung nicht befallen. Histopathologisch ist die Erkrankung gekennzeichnet durch eine diskontinuierliche und herdförmige Entmarkung ohne primäre Axondegeneration, die in verschiedenen Stadien abläuft, wobei alle Stadien gleichzeitig nebeneinander vorliegen können. Im akuten Stadium kommt es zu fokalen entzündlichen Veränderungen mit einer perivenösen Ansammlung reaktiver T-Lymphozyten aus der Blutbahn (Wiethölter 1992). Die Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke durch diese immunkompetenten Zellen führt zur Ausbildung eines lokalen Ödems.

Neben T-Zellen finden sich auch Makrophagen und Plasmazellen in den Plaques: Makrophagen phagozytieren destruiertes Myelin (Stadium des Markscheidenabbaus); die Plasmazellen sezernieren Immunglobuline (v.a. IgG), die bei der Liquoruntersuchung als oligoklonale Banden nachweisbar sind und ein wesentliches diagnostisches Kriterium für die ED bilden (Wiethölter 1992, Frick 1989). Im weiteren Verlauf kommt es im Stadium der gliösen Organisation mit Narbenbildung zu einer Wucherung von Gliazellen (v.a. Astrozyten), der Entmarkungsherd wird mit Fasern durchsetzt, zelluläre Infiltrate fehlen. Die Axone und Nervenzellen bleiben dabei zunächst erhalten, wobei als Folge einer starken Fasergliose auch eine sekundäre Axondegeneration auftritt (Silber 1999).

Offensichtlich besteht auch eine unterschiedliche individuelle Prädisposition für diese Krankheit. Geschwister von betroffenen Patienten erkranken 20-mal häufiger als der Bevölkerungsdurchschnitt, bei eineiigen Zwillingen liegt das Erkrankungsrisiko mit 26 % noch höher (Wiethölter 1992). Bestimmte HLA-Antigene (HLA-DR15, DQ6, Dw2) werden mit dem Auftreten einer ED in Zusammenhang gebracht, wobei eine signifikante Assoziation allerdings nur für Nordeuropa nachgewiesen werden konnte (Kalman und Lublin 1999).

Die geographische Häufigkeitsverteilung und Ergebnisse von Migrationsstudien sprechen auch für einen bis heute unbekanntem Umweltfaktor, der für die Entwicklung einer ED verantwortlich ist (Granieri 2000). Möglicherweise handelt es sich um eine Virusinfektion, wobei zahlreiche Viren (u.a. HHV6 und bestimmte Retroviren) bis

heute als Ursache diskutiert wurden, aber bei den Betroffenen nicht gehäuft nachgewiesen werden konnten.

1.1.3. Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt es durch das entzündliche Ödem in der Frühphase zu einem reversiblen Leitungsblock (Meyer et al. 1988). Die Demyelinisierung der Nervenfasern im weiteren Verlauf der Erkrankung führt zu einer Verlangsamung der zentralen Leitungsgeschwindigkeit. Statt der schnellen, saltatorischen Erregungsleitung entlang myelinisierter Axone kommt es im Bereich der Axone mit geschädigter Markscheide zu einer langsamen, kontinuierlichen Erregungsausbreitung mit Auftreten von Leckströmen (siehe Abb. 1.1), was eine Verminderung der Stromdichte zu Folge hat.

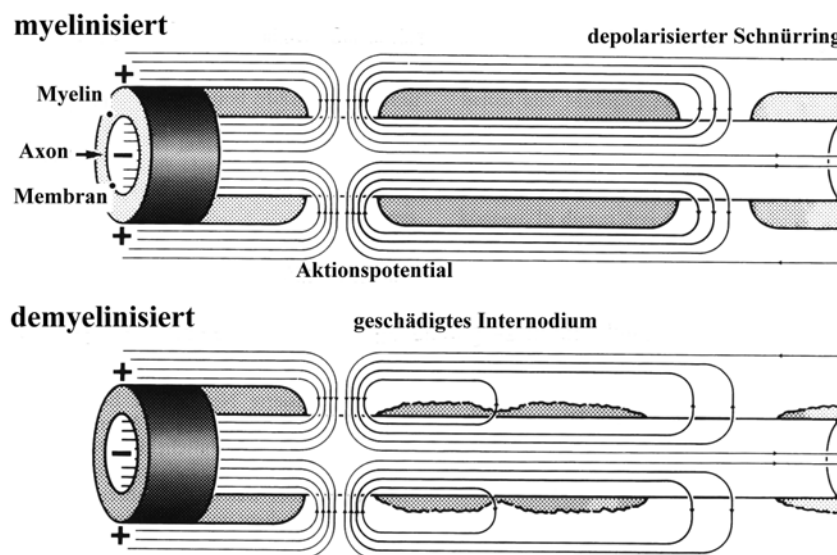


Abb. 1.1.: Darstellung der saltatorischen im Vergleich zur kontinuierlichen Erregungsleitung (nach Kesselring 1997)

Erstreckt sich die Entmarkung über eine längere Strecke, so wird bei fehlender saltatorischer Erregungsleitung die Erregungsschwelle nicht überschritten, und die Nervenleitung ist unterbrochen (Halliday et al. 1977). Sekundär kommt es als Folge einer starken Fasergliose auch zu einem axonalen Untergang im betroffenen Gebiet (Silber 1999). Diese Funktionsstörung der intrazerebralen Leitungsbahnen führt zu den neurologischen Defiziten, wobei hauptsächlich der Axonverlust für die motorischen Defizite verantwortlich gemacht wird (Lee et al. 2000, Pendlebury et al. 2000).

1.1.4. Klinik und Verlauf

Die klinische Manifestation der ED ist vielfältig, wobei praktisch alle zerebralen und spinalen Krankheitszeichen auftreten können (Angstwurm 1993). Ein für die Erkrankung spezifisches Symptom gibt es nicht. Die häufigsten Initialsymptome sind nach Poser (1984) in 50 % motorische wie auch sensible Störungen, in 10-20 % eine Optikusneuritis und in 10-15 % zerebelläre Symptome. Gelegentlich finden sich auch Augenmotilitätsstörungen, vegetative Regulationsstörungen und psychische Auffälligkeiten. Im Gesamtverlauf der Krankheit treten bei 80-90 % der Patienten zentrale Paresen mit unterschiedlich starker spastischer Muskeltonuserhöhung, Pyramidenbahnzeichen (positiver Babinski-Reflex) und gesteigerte Muskeleigenreflexe auf (Frick 1989). Die sensiblen Symptome umfassen Parästhesien, Hemihypästhesien, segmental angeordnete Störungen und selten auch Schmerzen (z.B. im Sinne einer symptomatischen Trigeminalneuralgie). Bei progredientem Verlauf stehen die fortgeschrittene körperliche Behinderung und vegetative Symptome wie Blasenentleerungsstörungen und Mastdarmstörungen und damit die Pflegebedürftigkeit der betroffenen Patienten im Vordergrund.

Bezüglich des Verlaufs unterscheidet man bei der Multiplen Sklerose drei verschiedene Prägnanztypen: a) einen schubförmigen Verlauf, b) einen primär schubförmigen, dann sekundär chronisch-progredienten Verlauf und c) einen primär chronisch-progredienten Verlauf. Dabei ist der primär schubförmige Verlauf am häufigsten. Der Übergang von einem schubförmigen in einen chronisch-progredienten Verlauf kann zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung erfolgen, die Wahrscheinlichkeit für einen Übergang nimmt jedoch mit der Schubanzahl und der Krankheitsdauer zu (Röder 1992).

Zur Beurteilung des Behinderungsgrades hat sich im klinischen Alltag die Kurtzke-Skala, die Expanded Disability Status Scale (EDSS), etabliert (Kurtzke 1983, Wingerchuk et al. 1997). Dabei wird aus der Beeinträchtigung einzelner Funktionssysteme (z. B. pyramidales und zerebelläres System, Hirnstamm, Sensibilität u. a.) die globale Behinderung eingeschätzt und als Zahlenwert angegeben. Die Skala reicht von 0 (keine Beeinträchtigung, keine neurologischen Symptome) bis 10 (Tod durch MS) (siehe Anhang, 7.4.1.).

1.1.5. Diagnostik

Aufgrund der bunten Symptomatologie der ED ist die primäre Diagnosestellung nicht immer möglich. Da bis heute keine spezifischen Labortests für diese Erkrankung existieren, stützt sich die Diagnostik vor allem auf eine genaue Anamneseerhebung und eingehende körperliche Untersuchung. Hilfreich sind hier die von Poser et al. 1983 veröffentlichten und international anerkannten diagnostischen Kriterien. Nach diesen Kriterien liegt eine eindeutige Multiple Sklerose vor, wenn bei schubförmigem Verlauf mindestens zwei Schübe aufgetreten sind, bzw. bei einem primär-chronischen Beginn eine Krankheitsprogredienz über mindestens ein Jahr zu beobachten ist (Kriterium A). Außerdem müssen disseminierte Symptome (Kriterium B) und charakteristische Liquorveränderungen (mäßige Pleozytose, selektive IgG-Erhöhung, oligoklonale IgG-Banden) (Kriterium C) vorliegen. Eine wahrscheinliche Diagnose liegt vor, wenn zwei der oben genannten Kriterien erfüllt sind. Das Vorliegen einer MS ist fraglich, wenn kein Anhalt für eine andere Erkrankung des ZNS gegeben ist, die Symptome jedoch im Sinne der Kriterien A-C nicht für eine MS charakteristisch sind (Poser 1984). In der modifizierten Form der Poser-Kriterien werden auch die wichtigsten Zusatzuntersuchungen miteinbezogen. Dazu zählt neben den pathologischen Befunden der Liquoruntersuchungen auch der Nachweis von multilokulären Läsionen in der weißen Substanz mittels Kernspintomogramm, das bezüglich der Sensitivität allen anderen bildgebenden Methoden überlegen ist (Kesselring 1997). Aufgrund dieser hohen Sensitivität ist das Kernspintomogramm in den neuesten Richtlinien ein wesentlicher Pfeiler für die Diagnosestellung einer MS geworden (McDonald et al. 2001). Zusätzlich kann die Diagnosestellung auch durch die Messung evozierter Potentiale erhärtet werden, da hierdurch häufig eine (subklinische) Polytopie der Erkrankung nachgewiesen werden kann. Vor allem die Ergebnisse der visuell und akustisch evozierten Potentiale (VEP, AEP) sind diesbezüglich aussagekräftig. Daneben wird die Untersuchung der kortikospinalen motorischen Bahnen durch Aufzeichnung der magnetisch evozierten Potentiale (MEP) in der klinischen Routine angewandt (siehe unten; Di Lazzaro et al. 1999, Zeitlhofer et al. 1998, Michels et al. 1993).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Liquoruntersuchung und die Kernspintomographie gerade am Beginn der Krankheit bzw. bei einem Verdacht auf ED für eine frühe Diagnosestellung unverzichtbar sind. Zusätzlich haben die

neuroradiologischen Untersuchungen und auch die evozierten Potentialen ihren Stellenwert im Nachweis eines disseminierten ZNS-Befalls (Frick 1989).

1.1.6. Therapie

Die Therapie der Multiplen Sklerose stützt sich auf drei Säulen: erstens die Behandlung eines akuten Schubes, zweitens die Verminderung der Schubfrequenz und Verhinderung einer Krankheitsprogredienz (Beeinflussung des Verlaufs) und drittens die symptomatische Behandlung der neurologischen Defizite und Reizsymptome.

Es existiert noch keine Therapie, die das Auftreten neuer MS-Schübe vollständig verhindert, aber es gibt einige Therapieansätze, die die Schubfrequenz und –schwere reduzieren.

Die hochdosierte Gabe von Kortikosteroiden ist heute die Standardtherapie des akuten Krankheitsschubes. Dabei beruht die oft sehr schnelle Wirkung der Steroide sowohl auf ihren anti-inflammatorischen Eigenschaften als auch auf der Verbesserung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion (Giovannoni 1999, Rosenblum und Saffir 1999). Mit der Anwendung von Steroiden kann allerdings keine Reduktion der Schubanzahl bzw. keine Verlangsamung der Krankheitsprogredienz erreicht werden. Daher sollte wegen der bekannten unerwünschten Nebenwirkungen von einer Langzeittherapie abgesehen werden (Rosenblum und Saffir 1999).

Zur günstigen Beeinflussung des Verlaufs ist eine Langzeittherapie mit immunmodulatorischen Substanzen erforderlich. Neben schon länger bekannten Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclosporin A, Methotrexat, Mitoxantron und der Plasmapherese (Clarke et al. 1999) stehen auch neuere Therapeutika zur Verfügung. Zu erwähnen sind hierbei vor allem die β -Interferone und Immunglobuline. Mit der Gabe von Interferonen kann eine Abnahme der Schubfrequenz um ein Drittel erreicht werden (Giovannoni 1999, Noseworthy et al. 1999). Ein weiteres Medikament ist Glatiramerazetat (Copolymer 1, Copaxone[®]), durch welches ebenfalls die Schubrate vermindert wird (Comi 2001, Ge 2000). Welche der vorgestellten Substanzen endgültig die wirksamere ist, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Da die Krankheit MS derzeit nicht kurativ behandelbar ist, kommt der symptomatischen Therapie insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener ED ein hoher Stellenwert zu (Metz et al. 1999). Diese umfasst die Beratung, Schulung und Rehabilitation der Patienten und gegebenenfalls medikamentöse oder chirurgische Therapien. Wichtig bei der symptomatischen Behandlung ist eine intensive krankengymnastische und ergotherapeutische Betreuung (Cardini et al. 2000, Solari 1999), u.a. auch Schluck- und Blasentraining. In einigen Fällen ist allerdings auch die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) zur Ernährung von Patienten mit starken Schluckstörungen nötig. Bei fortgeschrittener körperlicher Behinderung der Patienten stehen allgemeine pflegerische Maßnahmen im Vordergrund.

Der Einsatz von Medikamenten gegen motorische Dysfunktionen, wie zum Beispiel Spastik, Schwäche, Tremor und Ataxie, ist aufgrund der unerwünschten Wirkungen (Sedierung, verstärkte Schwäche) limitiert (Rosenblum und Saffir 1999). Bei schwerer Spastik stellt der Einsatz von implantierbaren Baclofen-Pumpensystemen die medikamentöse Therapie der Wahl dar.

1.2. Grundlagen: Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Ende des 19. Jahrhunderts entdeckten Fritsch und Hitzig durch direkte Kortexstimulation am offenen Hundehirn die elektrische Erregbarkeit des motorischen Kortex (Fritsch und Hitzig 1870). In der Folge wurde die elektrische Kortexstimulation intraoperativ vor allem von Neurochirurgen zur Lokalisation von Hirnfunktionen genutzt. Mehr als 100 Jahre später entwickelten erstmals Merton und Morton mit der transkraniellen elektrischen Stimulation eine Methode zur Erregung motorischer Hirnareale durch die intakte Schädeldecke hindurch (Merton und Morton 1980). Diese erwies sich jedoch wegen des hohen elektrischen Widerstands des Schädels als sehr schmerzhaft, so dass die transkranielle elektrische Stimulation keinen Eingang in die klinische Routinediagnostik fand (Merton und Morton 1980, Rothwell 1997). Nur fünf Jahre später wurde von Barker et al. (1985) eine alternative Methode zur nicht-invasiven Hirnrindenstimulation entwickelt: die transkranielle magnetische Stimulation (siehe unten). Aufgrund der weitgehenden Schmerzfreiheit dieser Methode etablierte sich die transkranielle magnetische Stimulation (TMS) rasch als neurophysiologische Routineuntersuchung der zentral motorischen Bahnen (Barker et al. 1985). Das

Verfahren der transkraniellen magnetischen Stimulation wird im folgenden Abschnitt näher beschrieben.

1.2.1. Physikalische Grundlagen

1.2.1.1. Elektromagnetische Induktion

Die magnetische Stimulation des motorischen Kortex beruht auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion (Hess und Ludin 1988). In einer Spule wird für weniger als 1 ms ein Stromfluss von mehreren tausend Ampère erzeugt, der kurzzeitig ein lokales Magnetfeld aufbaut. Dieses Magnetfeld wird durch die Kalotte nicht wesentlich abgeschwächt. Aufgrund der fehlenden Abschwächung des Magnetfeldes durch die knöchernen Strukturen kann der motorische Kortex erregt werden, ohne dass hohe Stromdichten an der Schädeloberfläche notwendig sind, wie dies bei der elektrischen Stimulation der Fall ist. Das hat zur Folge, dass die magnetische Stimulation im Gegensatz zur elektrischen Kortexstimulation nahezu schmerzlos ist (Rothwell 1997). Das sich rasch ändernde Magnetfeld induziert in einem im Magnetfeld liegenden Leiter (hier: Hirngewebe) einen Strom, d.h. das Magnetfeld dient lediglich als Transportmedium, um den Spulenstrom in das Gewebe zu transferieren. Dabei ist der induzierte Gewebstrom der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes proportional (Hess und Ludin 1988). Je größer der die Spule durchfließende Strom ist, desto stärker ist das induzierte Magnetfeld und desto größer ist der im Gewebe induzierte Strom (Barker 1999). Der für die Kortexreizung optimale Magnetfeldpuls sollte einerseits eine hohe Anstiegssteilheit aufweisen, andererseits aber relativ langsam wieder abfallen (monophasischer Puls). So wird im Gewebe ein kurzer Stromstoß induziert, ohne dass in der Abklingphase ein zweiter, entgegengesetzter Stromstoß auftritt (siehe Abb. 1.2.). Dieser monophasische Puls induziert im Kortex einen unidirektionalen Gewebestrom mit einer zur Richtung des applizierten Stromes (= Strom in der Spule) gegenläufigen Stromrichtung.

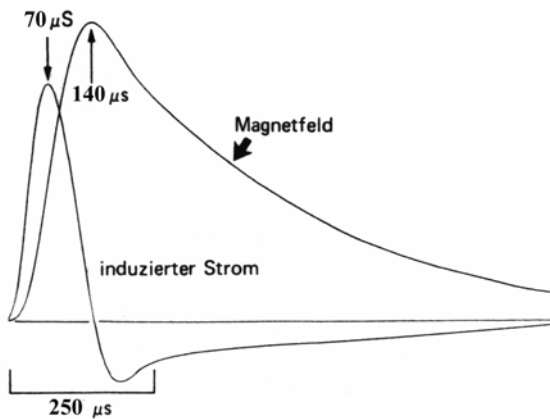


Abb. 1.2.: Zeitlicher Verlauf des Magnetfeldes und des induzierten Stromes eines Magnetstimulators (nach Hess 1988)

Übersteigt der induzierte Gewebsstrom die Reizschwelle, wird in den kortikalen Neuronen ein Aktionspotential ausgelöst.

Die Magnetfeldstärke fällt mit zunehmendem Abstand von der Spule rasch ab, so dass mit der TMS die Gehirnrinde, jedoch keine tiefergelegenen Hirnstrukturen, wie z. B. die Basalganglien, direkt erregt werden (siehe Abb. 1.3.; Hess und Ludin 1988).

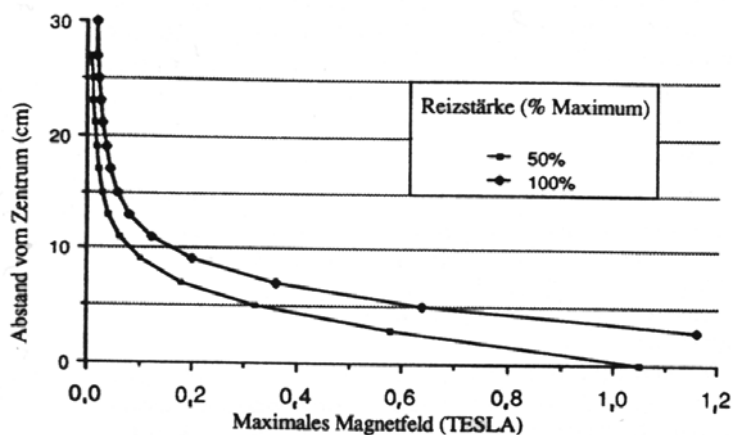


Abb. 1.3.: Magnetfeld in Abhängigkeit des Abstandes von der Reizspule (nach Hess 1988)

Bei monosynaptischen Stimuli ist der im Gewebe induzierte Strom gegenläufig zu der Stromrichtung in der Spule. Dies ist von praktischer Bedeutung, da je nach Flussrichtung des Stromes im Gewebe bevorzugt der motorische Kortex der rechten oder linken Hemisphäre erregt wird (Hess und Ludin 1988).

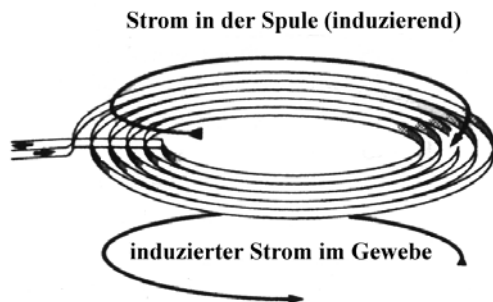


Abb. 1.4.: Schematische Darstellung einer zirkulären Reizspule; der Strom in der Spule fließt in entgegengesetzter Richtung zu dem induzierten Strom in einem darunter liegenden Leiter (z.B. Kortex) (nach Hess 1988)

1.2.1.2. Spulentypen

Im Wesentlichen werden derzeit zwei Spulentypen für die Applikation der Magnetimpulse verwendet: die Rundspule und die achtförmige Spule.

Die Rundspule besteht in ihrem Inneren aus konzentrischen Windungen eines flachen Kupferdrahtes. Darunter weist das induzierte elektrische Feld kreisförmige geschlossene Feldlinien auf, die in einer der Reizspule parallelen Ebene liegen und eine dem induzierenden Strom entgegengesetzte Richtung aufweisen (Abb. 1.4.; Hess und Ludin 1988). Das heißt, dass unter den Spulenwindungen und nicht unter dem Spulenzentrum die größte Reizwirkung erzielt wird. Hierbei sollte für ein optimales Stimulationsergebnis im motorischen Handareal der Spulenstrom über dem zu stimulierenden Areal in anterior-posteriorer Richtung (Meyer 1992), das heißt, der Gewebsstrom von okzipital nach frontal fließen. Die Rundspule ist die in der klinischen Routine am häufigsten verwendete Spulenform, da sie aufgrund ihrer geringen Fokalität der Reizwirkung weniger anfällig für leichte Veränderungen der Spulenposition während der Untersuchung ist.

Mit Hilfe der achtförmigen Spule ist dagegen eine umschriebener Stimulation des Kortex möglich. Der Strom fließt im Spulenzentrum auf den Spulengriff zu (Abb. 1.5.), wobei das Maximum des magnetischen Feldes am Berührungspunkt der beiden Teilspulen (= Zentrum der Acht) liegt, aber auch Nebenmaxima an den lateralen Spulenrändern zu beachten sind (Roth 1991, Barker 1999).

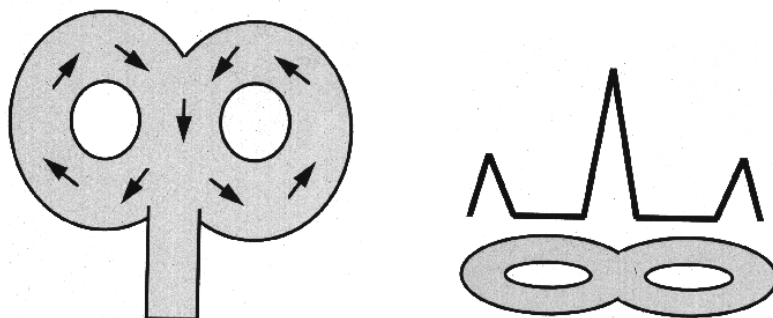


Abb. 1.5.: Schematische Darstellung des Stromflusses in einer achtförmigen Spule (der Strom fließt in beiden Teilspulen auf den Spulengriff zu) und der Maxima des magnetischen Feldes

Der Vorteil dieses Spulentyps liegt in der höheren Fokalität, so dass mit dieser Spule ein umschriebenes Areal gereizt werden kann (Barker 1999). Allerdings muss hier eine sehr genaue Positionierung der Spule während der Magnetstimulation garantiert sein.

1.2.2. Physiologische Grundlagen

1.2.2.1. Stimulation des motorischen Kortex und der Nervenwurzeln

Durch die transkranielle Magnetstimulation des motorischen Kortex wird das descendierende kortikospinale motorische System erregt. Bei überschwelliger Stimulation lässt sich im Zielmuskel ein Muskel-Summenaktionspotential, ein magnetisch evoziertes Potential (MEP), ableiten. Hierbei muss man sich vor Augen halten, dass zur Auslösung eines MEP mehrere Synapsen und Nerven erregt werden müssen (siehe Abb. 1.6.): die Stimulation über dem motorischen Kortex aktiviert kortikospinale Bahnen. Der Impuls wird auf spinaler Ebene an der Vorderhornzelle umgeschaltet und über das periphere Motoneuron zum Zielmuskel weitergeleitet (Meyer 1992).

Wie Patton und Amassian an freiliegenden Hirnen von Tieren zeigten, führt ein einzelner kortikaler Reiz zu hochfrequenten Salven von descendierenden Erregungen schnell leitender Neurone der Pyramidenbahn (Patton und Amassian 1954). Ein entsprechender Mechanismus wird bei der TMS beim Menschen angenommen (Rothwell 1997, Day et al. 1987). Als „Effektoren“ der transkraniellen Reizung sind die schnell leitenden großkalibrigen Pyramidenzellen der Area 4 nach Brodmann (primär motorischer Kortex) anzusehen, die monosynaptische Verbindungen mit den zervikalen Motoneuronen eingehen (Meyer 1992). Man geht davon aus, dass die Pyramidenzellen

durch den Magnetreiz (insbesondere bei niedriger Stromintensität) vorwiegend transsynaptisch erregt werden und eine Serie von absteigenden Impulswellen generieren (I-Wellen = indirekte Wellen) (Hess und Ludin 1988). Dafür sprechen die im Durchschnitt 2 ms längeren Latenzzeiten im Vergleich zu der elektrischen Stimulation des motorischen Kortex, bei der die Pyramidenzellen direkt am Axonhügel oder am ersten Schnürring erregt werden und D-Wellen mit kürzerer Latenz (D = direkte Wellen) hervorgerufen werden (siehe Abb. 1.6.) (Hess und Ludin 1988). Erst bei höheren Reizstärken wird bei der Magnetstimulation des motorischen Kortex die gleiche Latenzzeit wie bei der elektrischen Reizung erreicht. Vermutlich werden die Pyramidenbahnzellen bei höherer Reizstärke auch direkt am Axonhügel aktiviert und daher D- und I-Wellen erzeugt (Day et al. 1989).

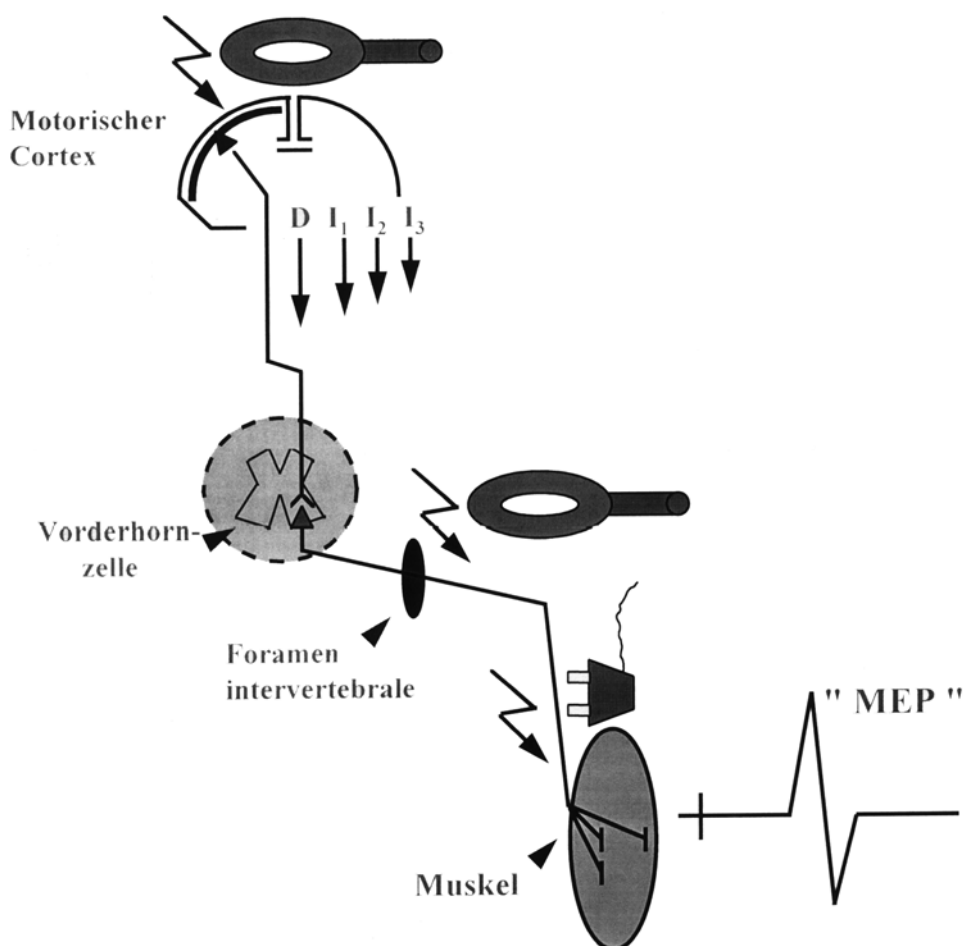


Abb. 1.6.: Schematische Darstellung der Magnetstimulation des primär motorischen Handareals, der proximalen Abschnitte der Spinalnerven und der peripheren elektrischen Stimulation

Die deszendierenden Erregungswellen führen zu einer (vorwiegend) monosynaptischen Erregung der spinalen α -Motoneurone. Da diese einen relativ hohen zeitlichen Summationsbedarf haben, werden mehrere erregende postsynaptische Potentiale benötigt, um diese Motoneurone bis zur Entladungsschwelle zu depolarisieren. Fazilitierende Maßnahmen können diesen Summationsbedarf jedoch deutlich reduzieren und dadurch die Reizantwort des Muskels steigern (siehe unten) (Hess und Ludin 1988). Neben dem motorischen Kortex können auch proximale Abschnitte von Spinalnerven gereizt werden (siehe Abb. 1.6.). Der durch die Magnetstimulation induzierte Gewebestrom wird aufgrund des geringen Widerstandes im Foramen intervertebrale gebündelt. Je stärker die Reizintensität ist, desto weiter distal wird der Nerv erregt (Cadwell 1990). Da diese magnetische Wurzelreizung das Ziel hat, die Leitungszeit über einen möglichst langen Abschnitt eines peripheren Nerven zu erfassen (Meyer 1992), sollte eine geringe Stimulationsstärke gewählt werden, damit der Stimulationsort möglichst nahe am Foramen intervertebrale liegt.

1.2.2.2. Fazilitierung der Reizantworten

Aufgrund der Tatsache, dass zwischen dem Stimulationsort (Kortex) und dem Ableiteort (Muskel) mindestens drei Neurone liegen, ist eine Besonderheit der MEP die Fazilitierung durch willkürliche tonische Kontraktion des Zielmuskels (Hess und Ludin 1988). Das heißt, dass die durch die Kortexstimulation hervorgerufenen Muskelantworten durch eine willkürliche Vorinnervation bei gleichbleibender Reizstärke eine Vergrößerung der Amplituden der MEP zeigen, und gleichzeitig die kortikale Schwelle für eine überschwellige Reizung abnimmt. Auch die Latenzen der Muskel-Summenaktionspotentiale (siehe unter 2.6.1.) werden unter Vorinnervation deutlich kürzer (Hess et al. 1987). Durch diese Vorinnervation lässt sich die Muskelantwort auf den Zielmuskel „fokussieren“. Die Fazilitierung ist vom Ausmaß der willkürlichen Vorinnervation abhängig (Hess und Ludin 1988), erreicht aber ab einer Vorinnervation von etwa 10 % der maximalen Kraft ein Plateau. Daneben lassen sich auch unspezifische Fazilitierungsphänomene beobachten, wobei auch in scheinbaren Ruhebedingungen durch unspezifische Faktoren, wie z. B. Grimassieren, Augenbewegungen oder Imagination einer Bewegung, eine Steigerung der Amplitude erreicht werden kann (Andersen et al. 1999, Kiers et al. 1997, Izumi et al. 1995).

1.2.2.3. Zentrale Inhibitionsphänomene

Mit der transkraniellen magnetischen Stimulation wird das kortikospinale motorische System nicht nur erregt, sondern es lassen sich auch inhibitorische Effekte induzieren, die sich insbesondere unter Vorinnervation nachweisen lassen (Meyer 1992). In der vorliegenden Arbeit wurden zwei der inhibitorischen Effekte der transkraniellen Magnetstimulation näher untersucht: die kortikale postexzitatorische Innervationsstille („silent period“) und die vermutlich transkallosal vermittelte ipsilaterale Innervationsstille.

Bei der postexzitatorischen Innervationsstille führt ein transkranieller Kortexreiz zu einer Hemmung der tonischen Willkürinnervation des kontralateralen Zielmuskels (Meyer 1992, Wassermann et al. 1991). Diese „silent period“ folgt dem Aktionspotential des jeweiligen Muskels, wobei die Dauer der Innervationsstille mit der Reizstärke linear zunimmt (Inghilleri et al. 1993). Verschiedene Studien sprechen dafür, dass der frühe Anteil der postexzitatorischen Inhibitionsstille auf eine verminderte spinale Erregung zurückzuführen ist, der spätere Anteil dagegen kortikalen Ursprungs ist (Inghilleri et al. 1993, Chen et al. 1999) und über die Erregung inhibitorischer (GABA-B-erger) kortikaler Interneurone vermittelt wird (Werhahn et al. 1999, Siebner et al. 1998).

Unter der ipsilateralen Innervationsstille versteht man eine Hemmung der tonischen Muskelaktivität ipsilateraler Handmuskeln durch einen Kortexreiz über dem motorischen Handareal (Meyer 1992). Diese ipsilaterale Inhibition tritt ungefähr 8-10 ms nach dem Beginn der exzitatorischen Antwort im entsprechenden kontralateralen Muskel auf. Dies entspricht in etwa der transkallosalen Leitungszeit. Die Latenz der ipsilateralen Innervationsstille, aber auch Studien an Patienten mit Balkenagenesie oder erworbener Balkenläsion, sowie direkte Messungen der kortikospinalen deszendierenden Volleys (Di Lazzaro et al. 1999) sprechen für eine vorwiegend transkallosal vermittelte Inhibition (Meyer et al. 1995, 1998).

1.2.2.4. Untersuchte Muskeln

Die kleinen Handmuskeln sind für die Magnetstimulation am besten geeignet, da sie ein relativ großes kortikales Repräsentationsgebiet im primär motorischen Kortex aufweisen. Zudem liegt das primär motorische Handareal oberflächlich im Bereich der Hirnkonvexität ca. 4-5 cm lateral und 1 cm anterior vom Vertex und lässt sich so aufgrund der oberflächlichen Lage mit der TMS problemlos stimulieren (Meyer 1992,

Hess et al. 1988). Daneben sind die monosynaptischen Verbindungen vom Kortex zu den Motoneuronen der Handmuskeln besonders gut ausgeprägt.

1.3. Fragestellung

Durch die Einführung der transkraniellen Magnetstimulation in die klinische Routinediagnostik wurden die bisher zur Verfügung stehenden neurophysiologischen Untersuchungstechniken um eine nicht-invasive Methode erweitert, die zur Beurteilung von Funktionsstörungen des absteigenden zentral motorischen Systems herangezogen werden kann. Dies ist für die Diagnostik der Multiplen Sklerose von großem Wert, da bei dieser Krankheit Symptome einer gestörten Motorik oft am Beginn der Erkrankung stehen und im Verlauf das Krankheitsbild dominieren können (Poser et al. 1984, Frick 1989). Dabei ist es möglich, neben klinisch manifesten auch inapparente Affektionen der kortikospinalen Bahnen nachzuweisen und einen polytopen Befall des ZNS zu belegen (Meyer 1992). Die Magnetstimulation ist dabei vor allem sinnvoll, wenn durch Anamnese, Liquoruntersuchung und neurologischen Untersuchungsbefund die Diagnose „Multiple Sklerose“ nicht gesichert werden kann. Daneben eignet sich die TMS auch zur Objektivierung der Symptome und zur Verlaufskontrolle.

Untersuchungen der kortikospinalen motorischen Bahnen mittels Magnetstimulation haben ergeben, dass es zu folgenden pathologischen Veränderungen im MEP von Patienten mit Multipler Sklerose kommen kann (Comi et al. 1999 a und b, Meyer 1992):

- a) Latenzzeitverlängerung mit gleichzeitiger Amplitudenreduktion
- b) alleinige Latenzzeitverlängerung
- c) fehlende Auslösbarkeit eines Antwortpotentials
- d) alleinige Amplitudenreduktion

Als Ursache für diese Veränderungen ist eine Verlangsamung der zentralen Leitungsgeschwindigkeit in demyelinisierten Nervenfasern anzusehen (Benecke und Knur 1992). Dies hat zur Folge, dass die durch die Magnetstimulation hervorgerufenen deszendierenden Erregungswellen (D- und I-Wellen; siehe oben) eine stärkere zeitliche Dispersion aufweisen, wodurch am spinalen α -Motoneuron eine weniger effektive zeitliche und örtliche Summation entsteht (Kukowski 1993, Benecke und Knur 1992). Vor allem eine Amplitudenminderung oder der komplette Ausfall einer Muskelantwort

kann bei der Multiplen Sklerose auch Ausdruck einer sekundären axonalen Faserdegeneration oder eines zentralen Leitungsblocks sein (Adams 1977).

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, mit der TMS neben den obengenannten bekannten Veränderungen der Leitfunktion der kortikalen motorischen Bahnen auch Veränderungen zentraler inhibitorischer Phänomene wie die postexzitatorische Innervationsstille und die (vermutlich) transkallosal vermittelte Inhibition bei Patienten mit Multipler Sklerose im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kontrollpersonen zu untersuchen. Ein weiteres Ziel bestand darin, die Auffälligkeiten in der kortikospinalen Erregbarkeit mit den funktionellen motorischen Defiziten bei ED in Beziehung zu setzen. Deshalb wurde neben der transkraniellen magnetischen Kortexstimulation eine ausführliche kinematische Bewegungsanalyse verschiedener Finger- und Handbewegungen durchgeführt. Die kinematischen Untersuchungen sollten bei Patienten ohne manifeste Handparese subklinische Defizite in der Feinmotorik nachweisen. Hierzu wurden kinematische Kennwerte wie Reaktionszeit, Bewegungszeit, Bewegungsfrequenz, Wiederholungs- und Zielgenauigkeit (siehe unter 2.6.2.), wiederum im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, für die untersuchten feinmotorischen Aufgaben ermittelt.

2. Methodik

2.1. Einschlusskriterien und Sicherheitsfragen

Bei der transkraniellen Magnetstimulation handelt es sich um ein für gesunde Personen sicheres und nebenwirkungsfreies Verfahren, wenn bestimmte Personengruppen aus Sicherheitsgründen von der Untersuchung ausgeschlossen werden (Rossini et al. 1994). Als Ausschlusskriterien gelten: bekannte, schlecht eingestellte Epilepsie mit aktuell erhöhter Anfallsbereitschaft, das Tragen eines Herzschrittmachers oder anderer elektromagnetischer Implantate, Herzrhythmusstörungen und sich im Schädelbereich befindliche Metallteile (z. B. Granatsplitter). Alle oben genannten Ausschlusskriterien wurden in einem Aufklärungsbogen (siehe Anhang, 7.4.6.) abgefragt und bei den untersuchten Probanden und Patienten ausgeschlossen.

Sowohl Patienten als auch Probanden wurden über den genauen Ablauf der Untersuchung, über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der verwendeten Untersuchungstechnik aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Untersuchungen (siehe Anhang, 7.4.6.).

2.2. Untersuchte Personengruppen

2.2.1. Patienten

Im Zeitraum von 1997 - 1999 wurden 13 weibliche und 7 männliche Patienten mit sowohl klinisch anhand der Poser-Kriterien (siehe unter 1.1.5.) als auch liquordiagnostisch und kernspintomographisch gesicherter Multipler Sklerose (McDonald 2001) in die Untersuchung eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 36,2 Jahre (Standardabweichung SD = 11,1 Jahre; 16 bis 61 Jahre), im Durchschnitt betrug die Körpergröße 172 cm (SD = 10 cm). Gemäß des Edinburgh-Händigkeitstests waren alle 20 Patienten konsistente Rechtshänder (Oldfield 1971; siehe Anhang, 7.4.2.). 13 Patienten wiesen einen schubförmigen, 5 Patienten einen primär chronisch-progredienten und 2 Patienten einen primär schubförmigen und sekundär chronisch-progredienten Krankheitsverlauf auf (siehe Tabelle 2.1.). Die Symptomatik bestand zwischen vier Monaten und 28 Jahren (durchschnittlich 6,3 Jahre; SD = 7,9 Jahre).

Patient	Alter	Geschlecht	Verlauf	Dauer	EDSS
1	36	m	2	36	4
2	52	w	1	180	2
3	45	m	1	12	2
4	26	w	1	12	1
5	36	w	1	120	1
6	27	m	2	36	4
7	28	w	1	4	1
8	16	w	1	4	1
9	38	m	1	12	1
10	30	w	1	60	1
11	36	m	1	4	1
12	42	w	1	4	1
13	47	w	2	72	5
14	32	w	2	4	4
15	35	w	1	16	2
16	29	m	1	4	2
17	42	w	3	84	4
18	67	w	3	340	4
19	20	w	1	4	3
20	38	m	2	12	5

Tabelle 1: Patientendaten (Alter: Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung; Geschlecht: m=männlich, w=weiblich; Verlauf: 1=schubförmig, 2=primär chronisch-progredient, 3=sekundär chronisch-progredient; Dauer: Dauer der Erkrankung in Monaten nach Diagnosestellung; EDSS: Expanded Disability Status Scale, 1-10 n. Kurtzke)

An zusätzlichen Erkrankungen bestanden bei einem Patienten ein seit einem halben Jahr bekannter und medikamentös eingestellter Diabetes mellitus und bei einer Patientin eine zum Untersuchungszeitpunkt asymptomatische akut intermittierende Porphyrrie. Eine Erkrankung der peripheren Nerven war bei keinem Patienten bekannt. Der Behinderungsgrad (Expanded Disability Status Scale, EDSS; Kurtzke 1983; siehe Anhang, 7.4.1.) der Patienten reichte von 1,0 bis 5,0 (siehe Abb. 2.1.) und betrug durchschnittlich 2,5. Zwölf Patienten waren durch ihre Erkrankung funktionell leicht eingeschränkt entsprechend eines EDSS-Scores von 2-5. Acht Patienten waren durch ihre Erkrankung nicht eingeschränkt (entsprechend eines EDSS-Scores von 1). Alle Patienten hatten einen normalen Muskeltonus und keine relevante Parese der oberen Extremität.

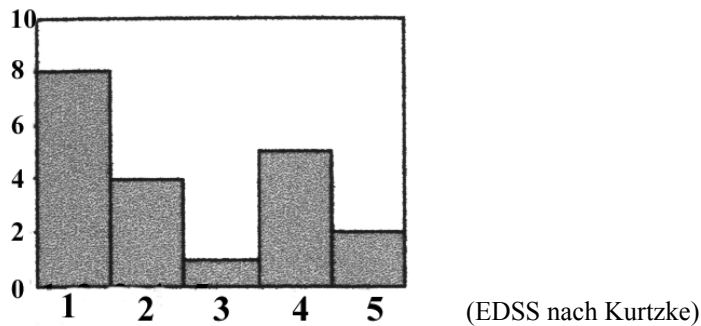


Abb. 2.1.: Darstellung der Verteilung des EDSS der untersuchten Patienten

2.2.2. Gesunde Kontrollpersonen

Als Kontrollgruppe dienten 20 gesunde Personen (12 männlich, 8 weiblich) ohne neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte. Das mittlere Alter der Probanden betrug 32,5 Jahre (SD = 11,4; von 22 bis 61 Jahre), die mittlere Körpergröße 178 cm (SD = 9 cm). Alle Probanden waren Rechtshänder nach dem Edinburgh-Händigkeitstests (Oldfield 1971; siehe auch unter 7.4.2.).

2.3. Klinische Untersuchung der Patienten

Der neurologische Status aller Patienten wurde von einem klinisch erfahrenen Untersucher mit einem standardisierten Befundungsbogen (siehe Anhang, 7.4.4.) erfasst. Die motorische Untersuchung der oberen Extremität umfasste neben Stärke des Faustschlusses und Kraftgrad des Fingerspreizens von Zeige- und Mittelfinger (1-5 n. MRC; siehe Anhang, 7.4.5.), die Erfassung des Reflexniveaus des Bizepssehnen-, Trizepssehnen- und Radiusperiostreflexes. Zusätzlich wurden Vibrations- und Berührungsempfinden an der oberen Extremität geprüft (siehe unter 3.1.).

2.4. Elektrophysiologische Untersuchungen

2.4.1. Versuchsaufbau: Beschreibung der verwendeten Stimulationsverfahren

2.4.1.1. Transkranielle Magnetstimulation

Zur transkraniellen Magnetstimulation wurde ein Einzelreiz-Magnetstimulator (Magstim 200, 2,2 Tesla-Version; Magstim Co., Dyfed, UK) verwendet. Dieser Stimulator erzeugt einen monophasischen Reizimpuls mit einem Maximum nach 100 μ s und einer Gesamtpulsdauer von weniger als 1 ms. Die bei den Untersuchungen verwendete Reizstärke wird in Prozent der maximalen Reizintensität des Gerätes angegeben.

Die Magnetstimulation wurde mit zwei verschiedenen Spulentypen, einer Rundspule und einer achtförmigen Doppelspule, durchgeführt. Bei der Rundspule handelte es sich um eine Spule der Magstim Company (Dyfed, UK) mit einem Außendurchmesser von 11,6 cm: hierbei beträgt die maximale magnetische Flussdichte für den verwendeten Stimulator 1,5 Tesla. Die achtförmige Spule war eine „Double 70 mm Coil“ der Magstim Company (Dyfed, UK). Diese Spule besteht aus zwei Teilspulen mit einem Außendurchmesser einer Halbspule von 7 cm. Die dabei erzeugbare maximale Flussdichte beträgt 2,2 Tesla.

2.4.1.2. Periphere Nervenstimulation

Die periphere Nervenstimulation (maximale Spannung 750 Volt, Impulsbreite 50 μ s) wurde mit einem Elektrostimulator vom Typ Digitimer Stimulator 180D (Digitimer, Welwyn, UK) durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine bipolare Stimulation, wobei die Kathode distal über dem Nerv zu liegen kam.

2.4.2. Aufzeichnung der magnetisch evozierten Potentiale

Die magnetisch evozierten Potentiale (MEPs) wurden an der Hand vom Musculus interosseus dorsalis I abgeleitet. Für die Untersuchung wurde der M. interosseus dorsalis I (innerviert durch den Ramus profundus nervi ulnaris) gewählt, da dieser Muskel relativ isoliert kontrahiert werden kann, was für Untersuchungen unter Vorinnervation von Bedeutung ist. Gleichzeitig wird durch diesen Muskel der Zeigefinger stabilisiert, was für Greif- und Zeigebewegungen wichtig ist.

Zur Ableitung der Muskel-Summenaktionspotentiale wurden Oberflächenelektroden der Firma Dantec (Nr. 13K60; Ag-AgCl-Plättchen, Größe: 6 x 12 x 1,5 mm), die zuvor zur Minderung des Hautwiderstandes mit Elektrodenpaste bestrichen wurden, mittels Pflaster auf der Haut fixiert. Dabei wurde die aktive Elektrode direkt über dem Muskelbauch des Zielmuskels, die Referenzelektrode an der Streckseite des Zeigefingerendglieds platziert. Ein feuchtes Erdungsband wurde am rechten Unterarm angebracht.

Die so registrierten Muskel-Summenaktionspotentiale wurden mittels eines Tönnies Elektromyographen (Bandpassfilter zwischen 10 Hz und 1 kHz; Tönnies Medizinische Elektronik, Freiburg, Deutschland) verstärkt, mit Hilfe eines Analog-Digital-Konverters (Cambridge Electronic Design, CED 1401, Cambridge, UK) in digitale Signale umgewandelt und von einem PC mit dem speziellen Datenspeicherungs- und Datenanalyseprogramm Signal Averager (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) aufgezeichnet. Die Muskelaktivität wurde in einem Zeitfenster von 100 ms vor bis 300-400 ms nach dem Magnetstimulus mit einer Aufzeichnungsrate von 5000 Hz registriert. Die Synchronisation von Magnetstimulation und Datenaufzeichnung erfolgte mit einem Impulsgenerator (Master 8, AMPI, Israel).

2.4.3. Untersuchungsprotokoll und –durchführung

2.4.3.1. Nicht-fokale transkranielle Magnetstimulation mit der Rundspule

Bei allen Untersuchten wurden vor Beginn der Stimulation die Armlängen (Distanz von Processus spinosus C7 bis Processus styloideus ulnae bei 90 Grad Armabduktion) und die Körpergröße dokumentiert.

Die „Routineuntersuchung“ beinhaltete die transkranielle Magnetstimulation mit der nicht-fokalen Rundspule über dem motorischen Armareal gemäß der Methode nach Meyer 1992. Dafür musste zunächst die optimale Spulenposition ermittelt werden. Die Spule für die Stimulation der Handmuskeln kam dabei über dem Vertex zu liegen (Meyer 1992; siehe Abb. 2.2.), wobei diese Spulenpositionen im Einzelfall um bis zu 1 cm variiert wurden, um maximale Muskelantworten bei möglichst niedriger Reizstärke zu erhalten.

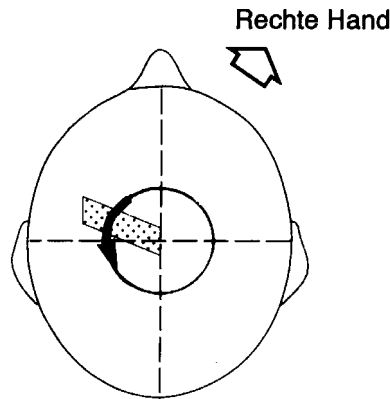


Abb. 2.2.: Platzierung der Rundspule für die Stimulation der rechten Handmuskeln (schwarzer Pfeil: Spulenströme; gepunkteter Balken: Gyrus praecentralis links)

Die so gefundenen optimalen Spulenpositionen wurden mit einem Fettstift auf der Kopfhaut markiert. Bei der Platzierung der Spule wurde darauf geachtet, dass der Spulenstrom von anterior nach posterior (siehe Abb. 2.2.), das heißt, der im Gewebe induzierte Strom von posterior nach anterior floss. Für die Reizung der rechten Hemisphäre wurde die Spule mit „B-down“ (Spulenstrom gegen den Uhrzeigersinn), für die der linken Hemisphäre mit „A-down“ (Spulenstrom im Uhrzeigersinn) über das gekennzeichnete Areal gehalten. Daraufhin wurde die individuelle kortikale Reizschwelle festgelegt. Die Reizschwelle wurde definiert als die Stimulationsintensität, die in völliger Muskelruhe bei wenigstens 5 von 10 applizierten Reizen ein MEP mit einer Amplitude von über 50 μV auslöst. Die Probanden und Patienten wurden nun aufgefordert, durch das Halten eines Plastikzylinders (Durchmesser 3 cm) im Pinzettengriff mit ca. 5-10 % der maximalen Kraft vorzuinnervieren. Das Ausmaß dieser Vorinnervation wurde über akustische und visuelle Rückkopplung der elektromyographischen Aktivität im Zielmuskel gesteuert. Nun erfolgte eine TMS mit 130 % der gefundenen Schwellenintensität und es wurden fünf konsekutive MEPs von jedem Zielmuskel abgeleitet. Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Reizen betrug fünf Sekunden. Die hierbei verwendeten Reizstärken lagen je nach individueller Reizschwelle zwischen 35 und 100 % der maximalen Reizstärke des Stimulators.

Außerdem wurde in Muskelruhe, d.h. während völliger Entspannung des Zielmuskels, eine zervikale magnetische Wurzelstimulation mit der Rundspule entsprechend der Vorgehensweise nach Meyer et al. (1992) durchgeführt. Für diese zervikale Stimulation wurde das Spulenzentrum über den Dornfortsätzen von Halswirbel 5-6 platziert,

während die Probanden und Patienten ihren Kopf leicht nach vorne beugten. Pro Seite wurden drei konsekutive Magnetstimuli im Abstand von zehn Sekunden mit einer Reizstärke appliziert, die gerade noch eine Muskelantwort im Zielmuskel auslöste.

Zum Abschluss der Routineuntersuchung erfolgte eine distale, supramaximale elektrische Nervenstimulation, um ein maximales Muskel-Summenaktionspotential zu erhalten. Diese Reizung fand für den N. ulnaris ulnarseitig an der Beugeseite des Handgelenks mit etwa 7 cm Abstand zum untersuchten Zielmuskel statt.

Während in der „Routineuntersuchung“ die TMS unter einer willkürlichen tonischen Vorinnervation des Zielmuskels durchgeführt wurde, wurden die Probanden/Patienten danach aufgefordert, ihre Arme völlig zu entspannen. Es wurden pro Seite 10 Reize in zwei 5er Serien (Interstimulus-Intervall (ISI) = 10 sec) mit einer Reizstärke, die dem 1,3-fachen der individuellen Reizschwelle entsprach, appliziert und von einem völlig entspannten Zielmuskel zehn konsekutive MEPs abgeleitet.

2.4.3.2. Zervikale magnetische Wurzelstimulation unter bilateraler Vorinnervation

Diese Reizung wurde wie die oben beschriebene zervikale Wurzelstimulation (in Ruhe) durchgeführt, nur wurden die Patienten und Probanden dazu aufgefordert, nun beidseits eine leichte Vorinnervation zu halten. Pro Seite wurden je 10 Reize (ISI = 10 sec) mit der Intensität, die bei der zervikalen Stimulation in Ruhe verwendet wurde, appliziert.

2.4.3.3. Fokale transkranielle Magnetstimulation mit der Achterspule

Auch für diese Stimulation wurde zunächst wieder der optimale Reizort bestimmt und mit einem Fettstift markiert. Diese Stelle liegt bei der achtförmigen Spule etwa 4-6 cm lateral des Vertex auf der Interaurikularlinie kontralateral zum abgeleiteten Muskel (siehe Abb. 2.3.).



Abb. 2.3.: Reizort für die Stimulation der linken Hand bei Stimulation mit der fokalen Achterspule (über dem rechten motorischen Handareal; sagittale Linie in der Kopfmitte: Inion-Nasion-Linie; Vertex: Schnittpunkt der Inion-Nasion-Linie und der Interaurikularlinie; Spulenposition: ca. 4-6 cm lateral vom Vertex, der Spulengriff zeigt nach okzipital)

Deshalb wurde das Spulenzentrum zunächst über dieser Stelle positioniert, und die Spulenposition dann so lange angepasst, bis eine maximale periphere Muskelantwort im Zielmuskel auslösbar war. Nach Positionierung der Spule wurde die Reizschwelle auf die oben beschriebene Weise festgelegt. Unter ca. 10-20%iger tonischer Vorinnervation (bezogen auf die maximal mögliche Kraft) wurden pro Proband und Großhirnhemisphäre jeweils 15 Einzelreize bei einer Schwellenintensität von 110 %, 130 %, 150 % und 170 % über dem motorischen Handareal appliziert. Die einzelnen Reize wurden in 5er Serien mit jeweils einer Pause von 30 Sekunden zwischen den Serien und einem Interstimulusintervall von 10 Sekunden verabreicht. Wie oben ausgeführt, wurden die evozierten Muskel-Summenaktionspotentiale der Mm. interossei dorsales I aufgezeichnet. In der Patientengruppe wurde die fokale TMS lediglich mit einer Intensität von 170 % der Schwellenstärke durchgeführt.

2.4.3.4. Elektrische Stimulation des Nervus supraorbitalis

Diese Untersuchung konnte bei einem Probanden und vier Patienten nicht durchgeführt werden, da die notwendige Reizstärke aufgrund der mit der Elektrostimulation assoziierten Schmerzen nicht toleriert wurde.

Dabei wurde zunächst bei den untersuchten Probanden und Patienten das rechte und das linke Foramen supraorbitale ertastet, markiert und mit einer bipolaren Reizelektrode stimuliert (siehe Abb. 2.4.). Die Kathode dieser bipolaren Reizelektrode wurde direkt über dem supraorbitalen Ast des N. trigeminus, die Anode 2 cm darüber platziert. Dabei wurde ein rechteckiger Reiz mit einer Impulsdauer von 0,1 ms verwendet.

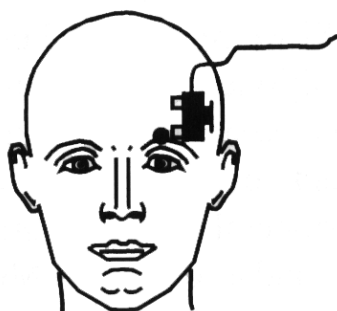


Abb. 2.4.: Elektrische Stimulation des linken N. supraorbitalis

Zunächst wurde die elektrische Reizstärke, die gerade noch wahrgenommen wurde (= sensible Schwelle), und diejenige, die zur Auslösung des Blinkreflex führte (= Reflexschwelle), bestimmt. Danach wurden über jedem N. supraorbitalis 50 elektrische

Einzelreize appliziert. Dafür wurde letztlich eine Stärke von 30 mA gewählt, da hierdurch bei allen Probanden/Patienten ein Blinkreflex auslösbar war. Der zeitliche Abstand zwischen den Einzelreizen wurde zwischen 8 und 12 Sekunden randomisiert, um eine Habituation und eine Antizipation der Stimulation zu vermeiden. Die hervorgerufenen Antworten wurden von beiden Musculi interossei dorsales I abgeleitet und aufgezeichnet. Wie bei der transkraniellen magnetischen Stimulation führten die Probanden/Patienten während der supraorbitalen elektrischen Stimulation im Zielmuskel eine kontinuierliche, ca. 10–20%ige tonische Vorinnervation durch.

2.5. Bewegungsanalyse

Das Ausmaß der Handpräferenz (Händigkeit) wurde vor Beginn dieser Untersuchung mittels Edinburgh-Händigkeitstest (Oldfield 1971; siehe auch Anhang, 7.4.2.) evaluiert. Hierbei wurden die einzelnen Items den Probanden/Patienten gestisch vorgeführt. Nur Probanden/Patienten mit einer eindeutigen Handpräferenz (für Rechtshänder: LQ > 70 %) wurden in die Studie aufgenommen, und die kinematischen Untersuchungen wurden an der dominanten (d.h. rechten) Hand vorgenommen.

2.5.1 Versuchsaufbau

Die Analyse der Handmotorik wurde mittels eines dreidimensionalen Ultraschall-Bewegungsanalysesystems (Zebris, Isny, Deutschland) durchgeführt. Drei Ultraschallmarker der Firma Zebris (Isny, Deutschland) mit einem Durchmesser von 10 mm, einer Höhe von 8 mm und einer Sendefrequenz von 35 kHz wurden an definierten Stellen der Hand (siehe unten) mit rundem, doppelseitigem Klebeband fixiert. Ein Messaufnehmer registrierte die von diesen Markern emittierten Ultraschallsignale. Dieser Detektor war an einem Stativ in einer Höhe von einem Meter mit einer Neigung von 45 Grad zur Horizontalen befestigt. Das Stativ wurde 50 cm hinter dem Tisch, an dem die Versuchsteilnehmer Platz nahmen, aufgestellt. Die registrierten Positionen wurden in ein dreidimensionales Koordinatensystem transferiert und offline mit der speziellen Software 3DA (Zebris, Isny, Deutschland) analysiert.

2.5.2. Untersuchungsprotokoll und –durchführung

Die Probanden und Patienten führten fünf standardisierte motorische Aufgaben mit ihrer dominanten Hand durch.

2.5.2.1. Zielbewegung

Bei dieser Aufgabe wurden drei Marker an der Hand befestigt: Marker 1 wurde am Zeigefingerendgelenk, Marker 2 am Zeigefingergrundgelenk und Marker 3 am Processus styloideus radii der Hand fixiert. Die Patienten und Probanden wurden instruiert, von einer definierten Ausgangsposition aus mit ihrem Zeigefinger auf eine um 12,5 cm erhöhte, 25 cm entfernt stehende Kreisfläche (Zielscheibe) mit einem Durchmesser von 4 cm zu zeigen und anschließend sofort wieder die Ausgangsposition einzunehmen (siehe Abb. 2.5.).

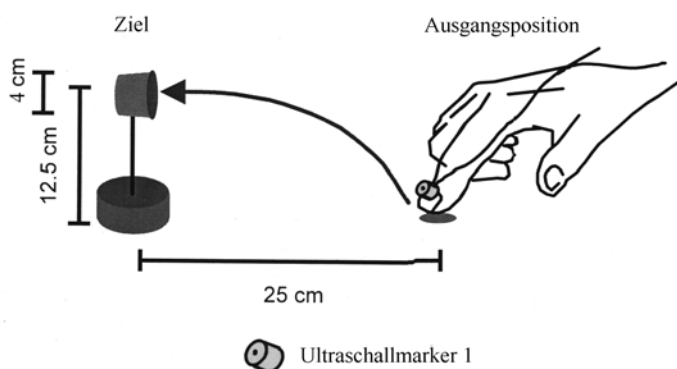


Abb. 2.5.: Darstellung des Versuchsaufbaus zur Zielbewegung

Dabei wurden sie aufgefordert, nach einem Startsignal so schnell wie möglich den Kreis zu treffen, ohne die Zielscheibe umzustößen. Vor Beginn der Aufzeichnung übte jeder Versuchsteilnehmer die Aufgabe 10-20 mal. Nach dieser Übungsphase wurden jeweils 15 konsekutive Bewegungen aufgezeichnet. Zwei Sekunden vor Bewegungsbeginn wurde ein verbales Warnsignal („Achtung“) gegeben. Die Aufzeichnung der Bewegung begann mit einem akustischen Startsignal und dauerte fünf Sekunden. Die Aufzeichnungsfrequenz betrug pro Marker 66 Hz.

2.5.2.2. Repetitive Tipp-Bewegungen des Zeigefingers („Zeigefinger- Tapping“)

Diese Aufgabe bestand darin, mit dem gestreckten Zeigefinger möglichst schnell und rhythmisch unter Einhaltung einer mittleren Bewegungsamplitude auf die Unterlage zu

klopfen, während die übrigen Finger flexiert wurden und das Handgelenk ruhig gehalten wurde. Die Position der einzelnen Marker entsprach der in der „Ziel“-Aufgabe. Die Bewegung wurde zu einem beliebigen Zeitpunkt vom Versuchsteilnehmer gestartet, die Aufzeichnung selbst begann ein paar Sekunden später und dauerte jeweils fünf Sekunden (Frequenz von 66 Hz). Es wurden zwei aufeinander folgende Durchgänge aufgezeichnet.

2.5.2.3. Rhythmische Klopf-Bewegung der Hand („Hand-Tapping“)

Beim „Tapping“ der Hand wurde der Proband/Patient aufgefordert, mit der Hand in Pronationsstellung und mit gestreckten Fingern rhythmisch, schnell und mit mittlerer Amplitude auf die Unterlage zu klopfen, wobei die Handwurzel nicht von der Unterlage abgehoben werden durfte. Alle Einstellungen blieben ansonsten unverändert.

2.5.2.4. Sequentielle Fingerbewegung mit dem Zeigefinger

Die Probanden/Patienten führten bei dieser Aufgabe mit ihrem Zeigefinger bei aufliegender Handwurzel Fingerabduktions- und -adduktionssequenzen durch. Hierbei mussten sie möglichst schnell, jedoch auch fehlerfrei fünf vorgegebene Punkte in bestimmter Reihenfolge berühren (siehe Anhang, 7.4.3.). Die Sequenz wurde auf der Tischplatte solange geübt, bis ein fehlerloser Ablauf sicher möglich war (> 30 Bewegungsdurchgänge). Wie in der „Ziel“-Aufgabe wurden die Probanden/Patienten mit einem verbalen Signal („Achtung“) auf den baldigen Bewegungsstart vorbereitet. Ein akustischer Startton markierte den Aufzeichnungsbeginn. Es wurden 15 konsekutive Bewegungen bei unveränderter Position der drei Ultraschallmarker aufgezeichnet (Aufzeichnungsrate 66 Hz). Die Messdauer eines Durchgangs betrug 10 Sekunden.

2.5.2.5. Greifen im Präzisionsgriff („GRASP“)

Für diese Bewegungsaufgabe mussten zunächst die Positionen der Marker verändert werden. Es wurden nur noch zwei der drei Marker verwendet, von denen der eine (Marker 1) am Zeigefingerendgelenk verblieb, der andere (Marker 2) am Daumenendgelenk befestigt wurde. Die Untersuchten sollten nun aus einer festgelegten Startposition (gestreckter Zeigefinger auf einem markierten Punkt, andere Finger flexiert) heraus so schnell wie möglich einen 25 cm entfernt stehenden Zylinder mit einem Durchmesser von 3 cm und einer Länge von 15 cm, der auf einem Untersatz von

ca. 5 cm Höhe platziert war, nur mit Zeigefinger und Daumen im Präzisionsgriff (oder „Pinzettengriff“) ergreifen, ihn vor dem Untersatz auf der Tischplatte abstellen und mit dem Zeigefinger wieder auf die Startposition zurückkehren. Die übrigen Finger blieben flexiert. Nach 10 Übungsdurchgängen wurde wie bei den übrigen Übungen ein verbales „Achtung“- und ein akustisches Startsignal gegeben. Aufgezeichnet wurden 15 Messungen mit einer jeweiligen Messdauer von 5 Sekunden (Frequenz 100 Hz).

2.6. Auswertung

2.6.1. Magnetisch evozierte motorische Potentiale

Die von beiden Mm. interossei dorsales I aufgezeichneten Muskel-Summenaktionspotentiale wurden jeweils nach den unten aufgeführten Gesichtspunkten ausgewertet. Die Kennwerte zur Auswertung der MEP sind in Abb. 2.6. schematisch dargestellt.

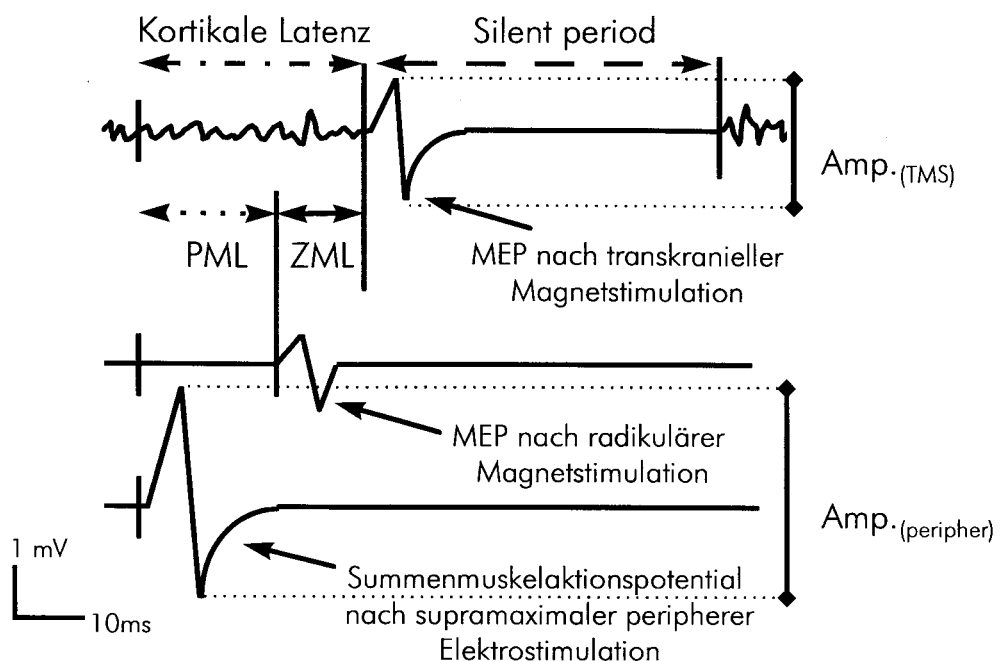


Abb. 2.6.: Darstellung der einzelnen ausgewerteten Parameter der motorisch evozierten Potentiale (obere Kurve: MEP der transkraniellen Stimulation; mittlere Kurve: MEP nach radikulärer Stimulation; untere Kurve: Muskel-Summenaktionspotential nach supramaximaler peripherer Stimulation)

- a) Reizschwelle (in % der maximalen Stimulationsintensität des verwendeten Stimulators): Die Reizschwelle wurde entsprechend der IFCN-Richtlinien als die Stimulationsintensität definiert, die in Muskelruhe in mindestens der Hälfte von 10 konsekutiven Reizen ein abgrenzbares MEP mit einer Amplitude von mehr als 50 μ V hervorruft (Rossini et al. 1994).
- b) Kortikale Latenz (in ms): Alle aufgeführten Latenzzeiten wurden ebenfalls nach den IFCN-Richtlinien bestimmt (Rossini et al. 1994). Die kortikale Latenz ist definiert als das Zeitintervall vom Kortex bis zum Muskel und wird bestimmt durch das Intervall zwischen dem Zeitpunkt des Magnetstimulus und der ersten deutlichen Auslenkung des Potentials von der Nulllinie (siehe Abb. 2.6.). Hierbei wurde das MEP mit der kürzesten kortikalen Latenz herangezogen, da die kortikalen Latenzen bei MEP variabel sind.
- c) Peripher motorische Latenz (PML) (in ms): Unter der peripher motorischen Latenz versteht man die Latenz des MEP nach zervikaler Nervenwurzelstimulation (siehe Abb. 2.6.).
- d) Zentral motorische Latenz (ZML) (in ms): Die zentral motorische Latenzzeit errechnet sich aus der Differenz zwischen kortikaler und peripherer Latenz (siehe Abb. 2.6.).

$$\text{ZML} = \text{kortikale MEP-Latenz} - \text{radikuläre MEP-Latenz (PML)}$$

Zu dieser Berechnung werden die kürzeste kortikomotorische Gesamtlatenz (siehe oben) und die längste periphere Latenz verwendet, um die Erregungsausbreitung entlang eines möglichst langen peripheren Nervenabschnitts festzuhalten. In diese ZML gehen die Ansprechzeit der Kortexzellen, die kortikospinale Leitungszeit, die Ansprechzeit der spinalen Motoneurone und die Impulslaufzeit entlang eines kurzen proximalen Spinalnervabschnittes bis zum Neuroforamen ein (Meyer 1992). Dabei ist die zentral motorische Latenzzeit abhängig von der Körpergröße (v. a. für MEP der Beine) und dem Alter der Untersuchten (relevant ab 60. Lebensjahr) (Tobimatsu 1998).

- e) Amplitude (in mV): Die „Spitze-zu-Spitze“-Amplitude (engl. peak-to-peak) stellt den maximalen positiv-negativen Ausschlag eines MEPs dar. Da die einzelnen Amplituden hohe interindividuelle Unterschiede und eine hohe Variabilität bei wiederholter Ableitung aufweisen, wurde das MEP mit der größten Amplitude zur Auswertung herangezogen, und außerdem zusätzlich ein Amplitudenquotient (in %) aus dem maximalen MEP und der maximalen M-Antwort (= Amplitude

hervorgerufen durch die direkte, supramaximale Reizung der jeweiligen peripheren Nerven) gebildet:

maximale Amplitude nach TMS

Amplitudenquotient (%) = Amplitude der M-Antwort nach peripherer Reizung x100

- f) Postexzitatorische Innervationsstille (in ms) (engl. „silent period“): Die Magnetstimulation des motorischen Kortex führt im tonisch vorinnervierten Muskel nicht nur zu einem MEP, sondern auch zu einer postexzitatorischen Innervationsstille (Meyer 1992). In dieser Hemmphase ist jegliche willkürliche Muskelaktivität unterdrückt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Dauer dieser postexzitatorischen Innervationsstille definiert als die Zeit zwischen dem Beginn des MEP und dem Zeitpunkt, an dem die Hintergrundaktivität des Muskels wieder ungefähr 50 % der Aktivität vor dem Stimulus erreichte (Siebner et al. 1998) (siehe Abb. 2.6.).
- g) Ipsilaterale Innervationsstille: Das Ausmaß der ipsilateralen Innervationsstille wurde mit Hilfe eines Suppressionsfaktors quantifiziert. Dafür wurde die tonische Muskelaktivität vom ipsilateralen M. interosseus dorsalis I abgeleitet und 15 Durchgänge pro Reizstärke rektifiziert und gemittelt. Auf diese Weise konnte die ipsilaterale Innervationsstille als Suppression der durchschnittlichen tonischen Muskelaktivität sichtbar gemacht werden (siehe Abb. 2.7.). Dieser Suppressionsfaktor wurde folgendermaßen berechnet: von dem MEP vor Applikation des Magnetstimulus wurde ein 40 ms langer Abschnitt markiert und mit Hilfe des Analyseprogramms die darunter liegende Fläche bestimmt (Dauer 1 bzw. Fläche 1). Dann wurde der Beginn und das Ende der Suppression ausgemessen und ebenfalls die dazugehörige Fläche festgehalten (Dauer 2 bzw. Fläche 2). Der Suppressionsfaktor wurde somit berechnet:

$$\text{Suppressionsfaktor (SF in \%)} = 1 - \frac{\text{Fläche 2} \times \text{Dauer 1}}{\text{Dauer 2} \times \text{Fläche 1}} \times 100$$

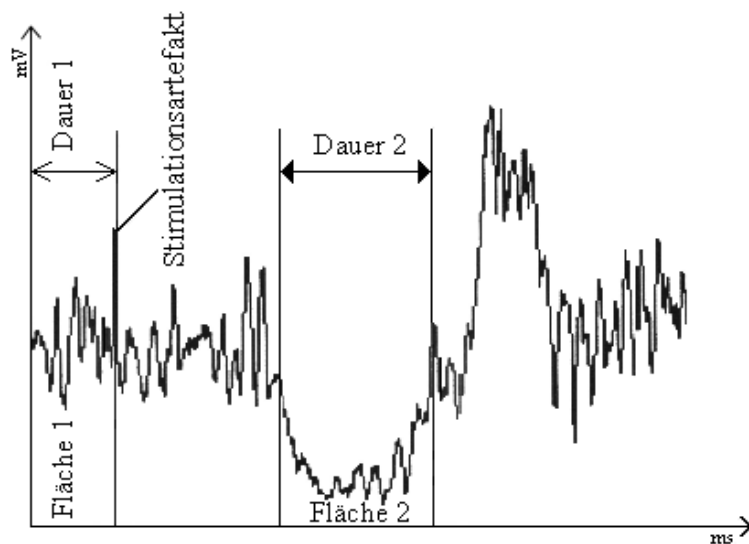


Abb. 2.7.: Schematische Darstellung einer ipsilateralen Innervationsstille

- h) Latenz der ipsilateralen Innervationsstille (in ms): Darunter wurde der Zeitraum zwischen der ipsilateralen Applikation des Magnetstimulus und dem Auftreten der ipsilateralen Innervationsstille verstanden.
- i) Dauer der ipsilateralen Innervationsstille (in ms): Die Dauer der Suppression und damit der ipsilateralen Innervationsstille wurde nach visueller Inspektion mit Hilfe von Markern gemessen.
- j) Persistenz der ipsilateralen Innervationsstille (in %): Die Persistenz bezeichnet die Häufigkeit des Auftretens einer ipsilateralen Innervationsstille. Sie wurde angegeben in Prozent der aufgezeichneten Durchgänge.
- k) Transkallosale Leitungszeit (in ms): Unter der transkallosalen Leitungszeit versteht man die Differenz zwischen der transkallosalen Latenz bei ipsilateraler Reizung (hier mit einer Achterspule, 170 % der Schwellenintensität) und der kortikomotorischen Latenz nach kontralateraler TMS (hier mit einer Achterspule, 170 % der Schwellenintensität) (Boroojerdi et al. 1998).

2.6.2. Hand-Finger-Bewegungen:

Folgende Parameter wurden im Rahmen der Bewegungsanalyse ausgewertet:

- a) Reaktionszeit (in ms): Die Reaktionszeit ist das Intervall zwischen dem akustischen Startsignal (siehe oben) und dem Bewegungsbeginn. Die mittlere Reaktionszeit jedes Versuchsteilnehmers wurde für die Ziel-, Greif- und Sequenzbewegung ausgewertet.

- b) Bewegungszeit (in ms): Die Bewegungszeit umfasst die Zeit vom Bewegungsbeginn bis zum Wiedererreichen der Ausgangsposition. Die mittlere Bewegungszeit jedes Versuchsteilnehmers wurde ebenso für die Ziel-, Greif- und Sequenzbewegung berechnet.
- c) Maximale Geschwindigkeit (in mm/s): Der mittlere Geschwindigkeitsgipfel in der Hauptbewegungsrichtung wurde für alle Bewegungen ermittelt.
- d) Variationskoeffizient der Geschwindigkeitsgipfel: Die Variabilität ist der Quotient aus Standardabweichung der maximalen Geschwindigkeit und dem Mittelwert der maximalen Geschwindigkeit und wurde für die Tipp-Bewegungen des Zeigefingers und der Hand und für die Sequenzbewegung berechnet.
- e) Maximale relative Geschwindigkeit (in mm/s): Die maximale Geschwindigkeit bezogen auf die Bewegungsamplitude wurde für die Tipp-Bewegungen des Zeigefingers und der Hand und für die Sequenzbewegung angegeben.
- f) Zeitpunkt des Geschwindigkeitsgipfels (in %): Der Zeitpunkt des Geschwindigkeitsgipfels bezeichnet den relativen Zeitpunkt des Geschwindigkeitsmaximums bezogen auf die Bewegungsdauer einer Einzelbewegung (berechnet für die Tipp-Bewegungen und die Sequenzbewegung).
- g) Mittlere Bewegungsamplitude (in mm): Die vertikale Amplitude des Zeigefingers bzw. der Hand, die bei der Tipp-Bewegung bzw. der Sequenzbewegung erreicht wird.
- h) Variationskoeffizient der Bewegungsamplitude: Die Variabilität ist der Quotient aus Standardabweichung der Bewegungsamplitude und dem Mittelwert der Amplitude (berechnet für die Tipp-Bewegungen und die Sequenzbewegung).
- i) Geschwindigkeitswechsel: Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Aufwärtsbewegung („VP-Change“) und Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Abwärtsbewegung („VN-Change“) berechnet für die Tipp-Bewegungen und die Sequenzbewegung
- j) Endpunktgenauigkeit der Zielbewegung (in mm): Die Zielgenauigkeit wurde definiert als die mittlere Abweichung des Endpunktes der Bewegung von dem Mittelpunkt der Zielscheibe in der Vertikalen (Y-Achse) und der Tiefe (Z-Achse).
- k) Maximale Öffnungsstrecke von Daumen und Zeigefinger („Öffnungsabstand“) (in mm): Darunter wird der maximale Abstand zwischen Zeigefinger und Daumen verstanden, der zum Ergreifen des Zylinders von den Patienten und Probanden während der Greifbewegung erreicht wurde.

- 1) Bewegungsrate (in Hz): Die mittlere Bewegungsrate wurde für die Klopfbewegung des Zeigefingers und der Hand und die Sequenzbewegung berechnet und bezeichnet die Anzahl der Auf- und Abbewegungen pro Sekunde.

2.6.3. Statistik

Sämtliche Gruppenwerte der elektrophysiologischen und kinematischen Variablen werden im Ergebnisteil als Mittelwert +/- einfache Standardabweichung angegeben.

Die angegebenen Grenzwerte bezogen auf das Normalkollektiv entsprechen jeweils der 95. (oberer Grenzwert) bzw. der 5. (unterer Grenzwert) Perzentile.

Da die untersuchten Kennwerte eine Normalverteilung aufwiesen, wurde zum Vergleich der einzelnen Kennwerte von Probanden- und Patienten-Gruppe (siehe unter: 3. Ergebnisse) eine t-Statistik herangezogen. Die neurophysiologischen Kennwerte wurden mit den kinematischen Kennwerten mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten korreliert. Zur statistischen Auswertung wurde das Statistik-Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 9,0 für Windows, Chicago, Illinois, USA) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Untersuchung der Patienten mit Multipler Sklerose

Alle Patienten wurden nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll (siehe Anhang, 7.4.4.) neurologisch untersucht. Die Ergebnisse dieser klinischen Untersuchung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Pat.	Seite	BSR	TSR	RPR	Tröm.	ZF-Abd.	Faust	Vibr.	Sens.
1	1	1	2	2	1	5	280	7	0
	2	1	2	1	1	5	240	7	0
2	1	2	2	2	1	5	n.u.	7	0
	2	2	2	2	1	5	n.u.	7	0
3	1	1	1	1	0	5	190	5	0
	2	2	2	2	0	5	240	7	0
4	1	1	1	1	1	5	n.u.	7	0
	2	1	1	1	1	5	n.u.	8	0
5	1	1	1	1	1	5	180	8	0
	2	1	1	1	1	5	180	8	0
6	1	3	2	1	2	4+	160	8	0
	2	2	2	1	1	5	210	8	0
7	1	1	1	1	0	4+	130	8	0
	2	1	1	1	0	4+	160	8	0
8	1	2	2	2	1	5	120	8	0
	2	1	1	1	1	5	140	8	0
9	1	2	2	2	1	5	260	8	0
	2	1	1	1	1	5	270	8	0
10	1	2	2	2	1	4+	90	7	0
	2	2	2	2	1	5	110	8	0
11	1	1	1	1	0	5	220	8	0
	2	1	1	1	0	5	210	8	0
12	1	2	2	2	1	5	150	8	0
	2	3	2	3	1	5	160	8	0
13	1	2	2	1	1	4+	160	8	0
	2	3	2	2	2	4+	80	8	0
14	1	3	2	2	1	5	165	8	0
	2	3	2	2	1	5	160	8	0
15	1	1	2	2	0	5	170	8	0
	2	3	3	2	1	5	130	8	1
16	1	2	1	2	1	5	265	8	0
	2	2	1	1	1	5	290	8	0
17	1	2	2	2	1	5	150	6	0
	2	2	2	2	1	5	140	6	0
18	1	2	1	2	1	5	80	6	0
	2	2	1	2	1	5	80	5	0

19	1	2	2	2	2	4+	90	7	0
	2	3	2	3	2	4+	70	6	1
20	1	2	2	2	1	5	220	6	0
	2	3	2	2	1	5	110	7	0

Tabelle 2: Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Patienten mit Multipler Sklerose (Seite: 1 = rechte obere Extremität, 2 = linke obere Extremität; Reflexe: BSR = Bizepssehnenreflex, TSR = Trizepssehnenreflex, RPR = Radiusperiostreflex, Tröm. = Trömnerreflex, 0 = nicht auslösbar, 1 = +, 2 = ++, 3 = +++); ZF-Abd.: Zeigefingerabduktion, Kraftgrad des M. interosseus dorsalis I n. MRC; Faust: maximale Kraft beim Faustschluss in Newton; Vibr.: Vibrationsempfinden über dem Grundgelenk Dig. II im Stimmgabeltest von 0/8 bis 8/8; Sens.: Berührungssensibilität, 0 = ohne pathologischen Befund, 1 = Hypästhesie, 2 = Hyperästhesie; n.u.: nicht untersucht)

Bei keinem der untersuchten Patienten ließ sich eine Tonusänderung im Sinne einer Spastik oder eines Rigors an der oberen Extremität feststellen. Von einer Reflexdifferenz zwischen der rechten und linken Seite wurde ausgegangen, wenn von den 4 untersuchten Reflexen 2 unterschiedlich waren. Dies war bei 7 Patienten (35 %) der Fall. Bei 8 von 36 untersuchten Extremitäten (22 %) fiel eine diskrete Schwäche der Zeigefingerabduktion mit einem Kraftgrad von 4+ auf; die übrigen Extremitäten waren unauffällig. Bei der Prüfung der groben Kraft der dominanten Hand anhand der Faustschlussprobe lagen 5 von 18 untersuchten rechten Extremitäten (27 %) unter dem Grenzwert von 150 N (durchschnittliche Kraft der rechten Hand in der Patientengruppe: 171 N (SD = 60 N), der linken Hand: 166 N (SD = 66 N); durchschnittliche Kraft der dominanten, d.h. rechten Hand in der Probandengruppe: 215 N (SD = 42 N)). Somit wiesen 5 Patienten eine subklinische Parese der dominanten Hand auf. Ein herabgesetztes Vibrationsempfinden am Grundgelenk des Zeigefingers zeigte sich im Stimmgabeltest bei 7 von 40 untersuchten Extremitäten (17,5 %), wobei ein Vibrationsempfinden $\geq 7/8$ als normal angesehen wurde.

3.2. Transkranielle Magnetstimulation

Die elektromyographisch aufgezeichneten Muskelantworten wurden nach den unter 2.6.1. beschriebenen Kriterien ausgewertet.

3.2.1 Routineuntersuchung der Handmuskeln bei Normalpersonen und Patienten mit Multipler Sklerose

Die Routineuntersuchung beinhaltete die transkranielle Magnetstimulation mit der Rundspule über dem motorischen Armareal (wie unter 2.4.3.1. beschrieben). Es

handelte sich hierbei um das im klinischen Alltag zur MEP-Diagnostik verwendete Untersuchungsprotokoll. Bei allen 20 Probanden wurden MEP an beiden Händen über dem Muskelbauch des M. interosseus dorsalis I abgeleitet. Es konnte kein signifikanter Seitenunterschied für die untersuchten MEP-Variablen festgestellt werden. Deshalb wurden im Weiteren die Werte beider Seiten zusammengefasst („gepoolt“).

Aus den Ergebnissen der gesunden Kontrollgruppe ergaben sich für die Variablen der MEP in der Routineuntersuchung die in Tabelle 3 aufgeführten Grenzwerte (95. Perzentile für Reizschwelle, kortikale Leitungszeit, PML, ZML, SP bzw. 5. Perzentile für Amplitude und Amplitudenquotient).

Bei allen 20 Patienten wurden ebenfalls die MEP von den Handmuskeln beider Seiten abgeleitet. Auch in dieser Gruppe wiesen die Variablen der Muskelantworten keinen signifikanten Seitenunterschied auf. Deshalb wurden auch hier die Werte beider Seiten zusammengefasst. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert	n/%
Schwelle (%)	39,7(6,6)	46,6(11,9)	0.000	51,0	12/30
Abs. Amplitude (mV)	12,1(4,3)	7,9(4,5)	0.000	6,65	18/45
Ampl.quotient (% MA)	61,2(18,7)	45,0(20,3)	0.000	35,5	12/30
Kort. Latenz (ms)	19,5(1,1)	22,1(4,0)	0.000	21,3	21/53
PML (ms)	13,1(0,9)	13,7(2,1)	0.125	14,2	5/13
ZML (ms)	6,5(1,1)	8,5(3,4)	0.001	7,8	18/45
SP (ms)	139,9(26,1)	192,9(79,3)	0.000	177,0	17/43

Tabelle 3: Ergebnisse der Routineuntersuchung der Mm. interossei dorsales I der Hand (ID) (untersuchte Muskeln pro Gruppe = 40; in Klammern: Standardabweichung; abs. Amplitude: Peak-to-Peak-Amplitude; Ampl.quotient: Amplitudenquotient; MA: M-Antwort nach peripherer elektrischer Reizung; SP: postexzitatorische Innervationsstille; p-Wert: Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen Probanden- und Patientengruppe; Grenzwerte: 95. bzw. 5. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der untersuchten Muskeln, die eine pathologische Veränderung dieser MEP-Kennwerte zeigten)

Bis auf die peripher motorische Leitungszeit wiesen alle Parameter einen hochsignifikanten Gruppenunterschied zwischen Patienten und Probanden auf.

Abbildung 3.1. zeigt die Verteilung der pathologischen Parameter in der Patientengruppe.

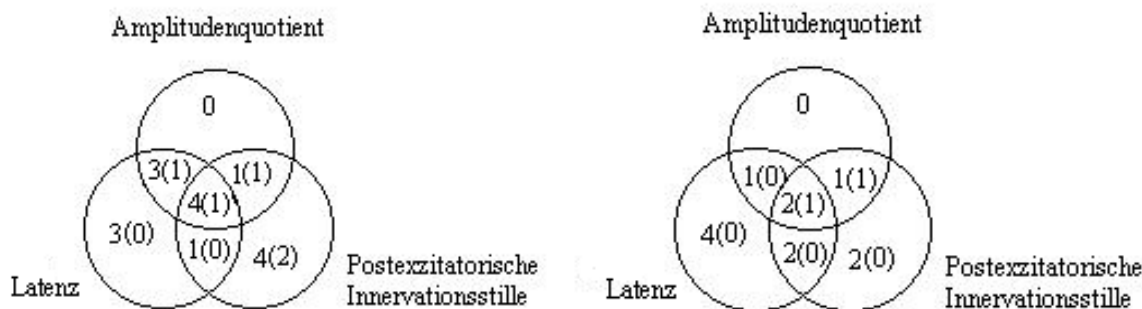


Abb. 3.1.: Verteilung der pathologisch veränderten MEP-Variablen in der Routineuntersuchung für die Patientengruppe (linke Abbildung: linke obere Extremität; rechte Abbildung: rechte obere Extremität; in Klammern: Anzahl der Patienten mit zusätzlich erhöhter Schwelle; Anzahl der Patienten mit isolierter Erhöhung der Schwelle: linke Seite = 2, rechte Seite = 3)

Die in der Abbildung 3.1. dargestellten Häufigkeiten zeigen, dass eine Reihe von Patienten isolierte Auffälligkeiten bezüglich der kortikalen Latenz, der postexzitatorischen Innervationsstille oder der kortikalen Reizschwelle aufwiesen, aber kein Patient eine isolierte Veränderung des Amplitudenquotienten zeigte.

In Tabelle 4 sind die Seitenunterschiede zwischen rechtem und linkem M. interosseus dorsalis I für die ausgewerteten MEP-Kennwerte aufgeführt. Obwohl einzelne Patienten zum Teil deutliche pathologische Seitenunterschiede zeigten, lag die relative Häufigkeit pathologischer Seitendifferenzen für die einzelnen Kennwerte bei den Patienten bis auf die kortikale Reizschwelle unter 40 %. Jedoch zeigten 85 % der untersuchten Patienten eine auffällige Seitendifferenz bezüglich zumindest einem der MEP-Kennwerte (siehe Abb. 3.2a).

Seitenunterschied bzgl.	Probanden (MW SD Max.)			Grenz- Patienten wert (MW SD Max.)				n/%	p-Wert
Schwelle (%)	3,8	2,9	12,0	8,0	8,9	11,4	49,0	10/50	0.000
Abs. Ampl. (mV)	2,5	2,7	9,2	6,8	4	3,8	16,9	3/15	0.173
Ampl.quot. (% MA)	12,2	10,5	44,0	25,0	20,9	19,9	80,2	7/35	0.095
Kort. Latenz (ms)	0,64	0,51	1,8	1,4	1,9	1,9	8,4	7/35	0.007
PML (ms)	0,68	0,46	1,8	1,6	0,79	0,87	2,8	3/15	0.623
ZML (ms)	0,87	0,74	2,4	2,2	1,8	1,9	7,4	7/35	0.040
SP (ms)	19,7	15,3	50,0	45,0	64,9	90	400	7/35	0.033

Tabelle 4: Seitendifferenzen der neurophysiologischen MEP-Variablen zwischen rechtem und linkem M. interosseus dorsalis I in der Gruppe der Probanden und Patienten (untersuchte Muskeln pro Seite und Gruppe = 20; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Max.: maximaler Seitenunterschied; Grenzwert: 95. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der Werte über den Grenzwerten; p-Wert: Signifikanzniveau der Unterschiede der beiden Gruppen; Abs. Ampl.: absolute Amplitude; Ampl.quot.: Amplitudenquotient; SP: postexzitatorische Innervationsstille)

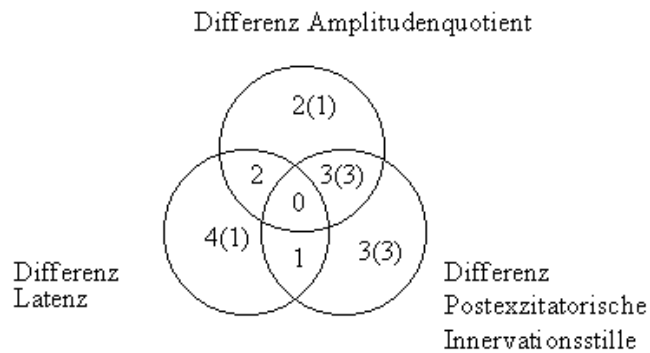


Abb. 3.2a: Häufigkeiten der pathologischen Seitendifferenzen in der Routineuntersuchung für die Patientengruppe (in Klammern: Anzahl der Patienten, die zusätzlich noch eine erhöhte Seitendifferenz der Schwelle aufwies; zwei Patienten wiesen eine alleinige Erhöhung der Seitendifferenz für die Schwellenintensität auf)

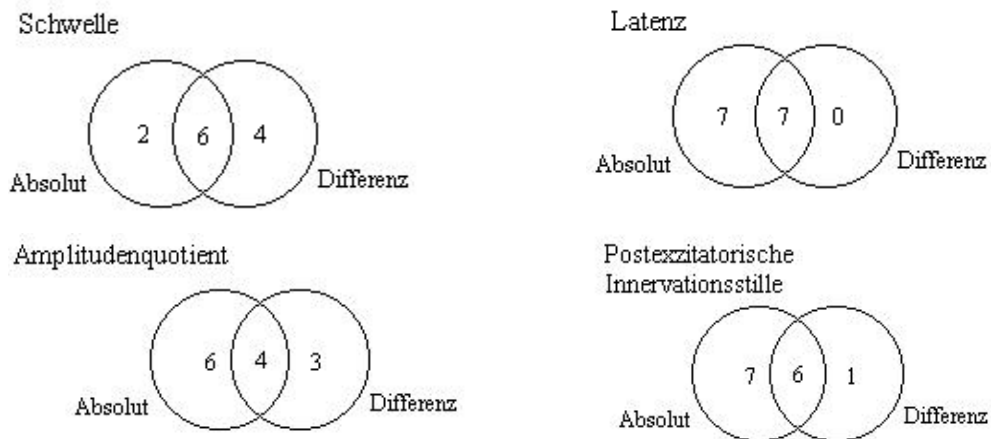


Abb. 3.2b: Zusammenfassende Darstellung der Verteilung der pathologischen Werte in der Patientengruppe (Reizung des motorischen Armareals mit der Rundspule und einer Reizintensität von 130 % der Schwellenintensität)

Die Abbildung 3.2b stellt die Anzahl der Patienten dar, welche bezüglich der MEP-Kennwerte entweder einen pathologischen Absolutwert oder eine pathologische Seitendifferenz aufwies. Insbesondere für die kortikale Reizschwelle und den Amplitudenquotienten erhöhte der Seitenvergleich die diagnostische Sensitivität.

3.2.2. Reizung mit der Rundspule über dem primär-motorischen Handareal während Muskelruhe

Bei diesem Untersuchungsteil wurden bei allen Probanden und Patienten die kortikale Latenz, die absolute Amplitude und der Amplitudenquotient der MEP beider Mm.

interossei dorsales I in Ruhe ausgewertet. Ein signifikanter Seitenunterschied bestand weder in der Gruppe der gesunden Probanden noch in der Gruppe der Patienten.

Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert	n/%
Schwelle (%)	39,7(6,6)	46,6(11,9)	0.000	51,0	12/30
Kort. Latenz (ms)	21,4(1,2)	24,9(4,6)	0.000	23,1	20/50
Abs. Ampl. (mV)	2,6(2,0)	1,4(1,4)	0.000	1,0	23/58
Ampl.quot. (% MA)	13,0(10,0)	10,5(17,1)	0.010	5,4	21/53

Tabelle 5: Ergebnisse der Untersuchung mit der Rundspule über dem motorischen Armareal ohne Vorinnervation (untersuchte Muskeln pro Gruppe = 40; in Klammern: Standardabweichung; p-Wert: Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen Probanden- und Patientengruppe; Grenzwert: 95. bzw. 5. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der untersuchten Muskeln, die eine pathologische Veränderung dieser MEP-Variablen zeigten; Abs. Ampl.: absolute Amplitude; Ampl.quot.: Amplitudenquotient)

Alle neurophysiologischen Parameter wiesen einen signifikanten Gruppenunterschied auf.

Die Seitendifferenzen bezüglich der MEP-Kennwerte (Mittelwerte, Standardabweichung und Maxima) inklusive der errechneten Grenzwerte (95. Perzentile) sind für beide Gruppen in Tabelle 6 dargestellt.

Seitenunterschied	Probanden			Grenz- Patienten				n/%	p-bzgl. Wert
	(MW	SD	Max.)	wert	(MW	SD	Max.)		
Schwelle (%)	3,8	2,8	12,0	8,0	8,9	11,4	49	10/50	0.000
Kort. Latenz (ms)	0,92	0,73	1,9	1,8	3,24	3,13	9,2	13/65	0.000
Abs. Amplitude (mV)	1,7	1,7	4,4	3,9	1,4	1,4	3,5	0	0.076
Ampl.quot. (% MA)	8,6	8,3	26,2	16,0	12,0	21,0	93,6	3/15	0.036

Tabelle 6: Seitendifferenzen der untersuchten Variablen in der Probanden- und Patientengruppe (untersuchte Muskeln pro Seite und Gruppe = 20; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Max.: maximaler Seitenunterschied; Grenzwert: 95. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der Werte über den Grenzwerten; p-Wert: Signifikanzniveau der Unterschiede der beiden Gruppen; Abs. Ampl.: absolute Amplitude; Ampl.quot.: Amplitudenquotient)

Bezüglich der Detektion von Seitenunterschieden in der kortikalen Latenz erwies sich die Stimulation in Muskelruhe (Tabelle 6) gegenüber der Stimulation unter Vorinnervation (Tabelle 4) als sensitiver: so zeigten ohne Vorinnervation 65 % der untersuchten Muskeln einen abnormen Seitenunterschied der kortikalen Latenz, mit Vorinnervation waren es nur 35%. Dagegen zeigten bei der Untersuchung unter Vorinnervation mehr Patienten eine pathologische Seitendifferenz bezüglich des Amplitudenquotienten.

Ein weiterer Unterschied zwischen Probanden- und Patientengruppe betraf das Verhalten konsekutiver MEP-Amplituden innerhalb einer Reizserie (siehe Abb. 3.3.). Hierbei wurden, entsprechend der Arbeit von Nielsen (1996), die MEP-Amplituden ausgelöst von Magnetstimulus 1-4 miteinander verglichen.

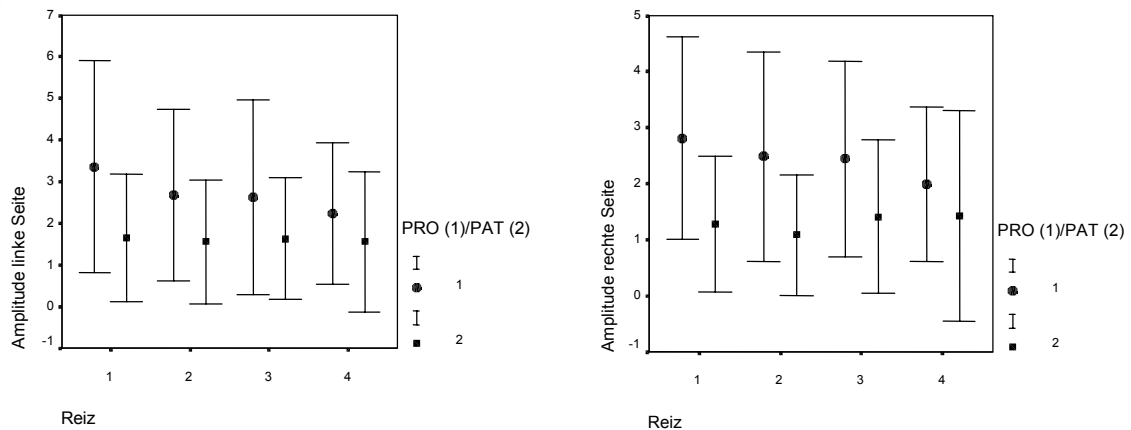


Abb. 3.3.: Verlauf der Amplituden innerhalb der 4er Serien, getrennt nach Kontroll- und Patientengruppen und den beiden Seiten (Kontrollgruppe = ●, Patientengruppe = ■; MW +/- 1 SD)

Wie die Abbildung 3.3. zeigt, hatte die Amplitude innerhalb einer 4er Serie in der Kontrollgruppe mit dem ersten Reiz ihren höchsten Wert und fiel dann bis zum vierten Reiz ab. Das Abnehmen der Amplituden vom ersten bis zum vierten Reiz war in dieser Gruppe („within-subject-effect“) signifikant (ANOVA für Messwiederholungen, $p = 0.05$). In der Gruppe der Patienten war dies nicht zu beobachten. Der Unterschied zwischen Patienten- und Probandengruppe war nahezu signifikant ($p = 0.08$).

3.2.3. Magnetstimulation mit der fokalen Spule über dem primär-motorischen Handareal unter Vorinnervation

3.2.3.1. Reizung mit einer Stimulusintensität von 110 %, 130 %, 150 % und 170 % der individuellen Reizschwelle in der Kontrollgruppe

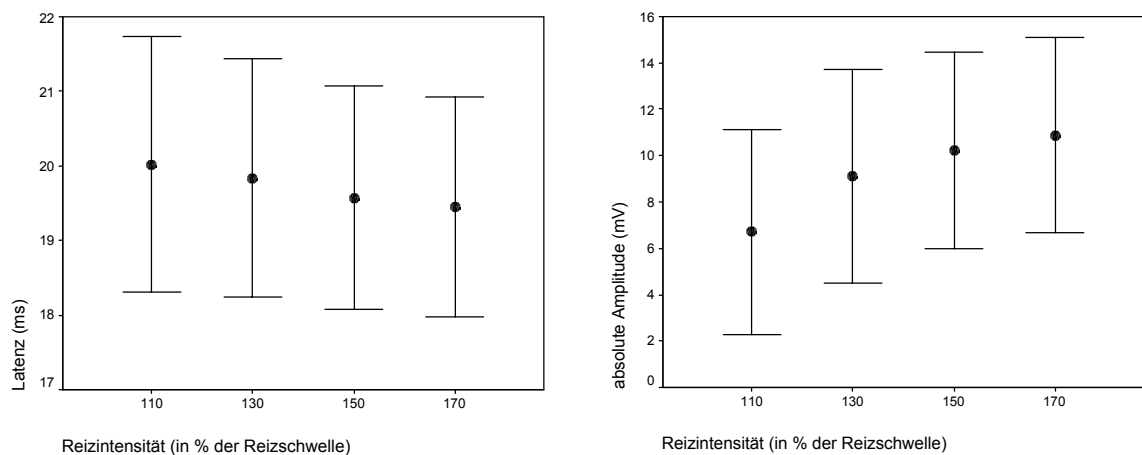
Auch hier gab es in der Gruppe der gesunden Probanden keinen signifikanten Seitenunterschied für die untersuchten Parameter. Die mittlere Reizschwelle betrug $45,3 \% \pm 8,1$ mit einem maximalen Seitenunterschied von 14 %. Der Grenzwert für die Reizschwelle (95. Perzentile) betrug 55 %.

	Reizintensität					
	110 % SI			130 % SI		
	MW(SD)	Grenzwerte		MW(SD)	Grenzwerte	
		Absolut	Differenz		Absolut	Differenz
Latenz (ms)	20,0 (1,7)	21,9	2,0	19,8 (1,6)	21,8	1,7
Ampl. (mV)	6,7 (4,4)	2,8	7,7	9,1 (4,6)	5,3	9,3
Ampl.quot.	34,6 (22,4)	12,7	40,8	46,5 (22,3)	29,8	41,1
SP (ms)	104,0(39,5)	154,5	67,1	138,8(39,7)	193,4	73

	Reizintensität					
	150 % SI			170 % SI		
	MW(SD)	Grenzwerte		MW(SD)	Grenzwerte	
		Absolut	Differenz		Absolut	Differenz
Latenz (ms)	19,6 (1,5)	21,8	2,0	19,5 (1,5)	21,4	1,7
Ampl. (mV)	10,2 (4,2)	6,2	5,7	10,9 (4,2)	5,6	6,1
Ampl.quot.	51,5 (19,2)	32,6	33,5	54,8 (18,2)	32,7	36,1
SP (ms)	166,0(39,8)	206,5	81,0	186,5(41,6)	238,4	79,2

Tabelle 7a: Reizung mit der Achterspule über dem motorischen Handareal (Reizintensitäten 110 % - 170 % der motorischen Ruheschwelle) in der Kontrollgruppe (untersuchte Muskeln = 40; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Absolut: Grenzwerte für Latenz, postexzitatorische Innervationsstille (95. Perzentile), Amplitude und Amplitudenquotienten (5. Perzentile); Differenz: Grenzwerte (95. Perzentile) für die relativen Seitenunterschiede der Parameter; Ampl.: absolute Amplitude; Ampl.quot.: Amplitudenquotient in % der peripheren M-Antwort; SP: postexzitatorische Innervationsstille)

Abbildung 3.4. zeigt die einzelnen Parameter der MEP in der Kontrollgruppe bei den Intensitäten 110 %, 130 %, 150 % und 170 % (siehe auch unter 3.2.3.2.) der individuellen Reizschwelle.



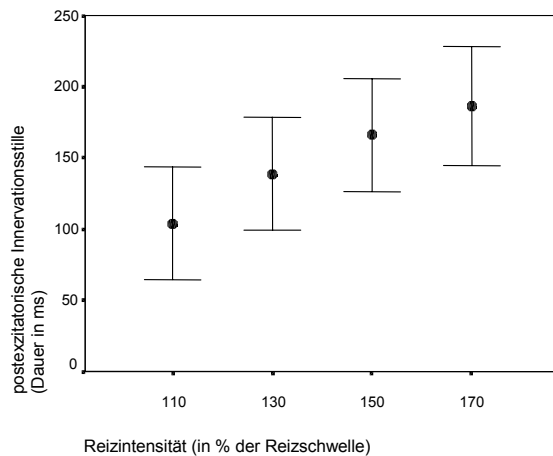


Abb. 3.4.: Parameter der MEP bei Reizung mit der fokalen Spule mit 110-170 % der Reizschwelle (in der Kontrollgruppe; MW \pm 1 SD)

Die Länge der postexzitatorischen Innervationsstille nahm linear mit der Reizintensität zu, die Amplitude zeigt ein ähnliches Muster – allerdings mit einer Sättigung bei hohen Stimulusintensitäten. Die kortikale Latenz nahm mit zunehmender Stimulusintensität ab.

Zusätzlich wurde im Rahmen dieser Untersuchung die ipsilaterale Innervationsstille bestimmt. Dafür wurden ein Suppressionsfaktor (siehe unter 2.6.1.), die Persistenz (Häufigkeit), die Latenz und die Dauer der EMG-Suppression berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7b dargestellt. Es bestand kein signifikanter Seitenunterschied.

Reizintensität	110 %		130 %	
Seite (Reiz u. Abl.)	re	li	re	li
Latenz (ms)	34,5(6,4)	36,5(7,9)	31,6(6,1)	33,6(6,1)
Dauer (ms)	28,4(9,0)	32,4(10,8)	30,5(6,2)	30,4(8,4)
Suppressionsfaktor	38 (44)	30 (17)	39 (16)	40 (13)
Persistenz (%)	42 (1,9)	46 (2,9)	58,6(2,6)	60 (2,8)

Reizintensität	150 %		170 %	
Seite (Reiz u. Abl.)	re	li	re	li
Latenz (ms)	31,6(4,3)	33,6(4,5)	34,3(3,6)	32,4(4,2)
Dauer (ms)	29,6(9,3)	30,7(7,5)	27,4(6,3)	29,4(5,4)
Suppressionsfaktor	50 (13)	50 (14)	57 (10)	52 (10)
Persistenz (%)	70 (2,0)	72 (2,5)	82,7(13,7)	75,3(19,6)

Tabelle 7b: Ipsilaterale postexzitatorische Innervationsstille bei Reizintensitäten 110 % - 170 % der Schwelle in der Kontrollgruppe (untersuchte Muskeln pro Seite = 20; in Klammern: Standardabweichung; Persistenz: Häufigkeit der Suppression in Prozent (von 15 Reizen))

3.2.3.2. Magnetstimulation mit 170 % der individuellen Reizschwelle in der Kontroll- und Patientengruppe

In beiden Gruppen wurde mit einer Intensität von 170 % der individuellen Reizschwelle unter Verwendung der fokalen Spule eine Magnetstimulation des motorischen Handareals während tonischer Vorinnervation durchgeführt (siehe auch unter 3.2.3.1.). Weder in der Kontroll- noch in der Patientengruppe gab es signifikante Seitenunterschiede der untersuchten Parameter. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in den Tabellen 8a und b dargestellt.

Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert	n/%
Schwelle (%)	44,5 (8,3)	52,9 (10,2)	0.000	55	5/25
Kort. Latenz (ms)	19,7 (1,5)	21,9 (4,1)	0.000	22,0	6/30
Abs. Amplitude (mV)	11,5 (4,4)	6,3 (3,5)	0.000	5,1	8/40
Ampl.quot (% MA)	57,5 (20,1)	35,1 (18,1)	0.000	30,2	7/35
SP (ms)	185,2(31,5)	212,0(66,6)	0.000	224,5	9/45

Tabelle 8a: Ergebnisse der Reizung mit der fokalen Spule (170 %) über dem primär-motorischen Areal der rechten Hand in der Probanden- und Patientengruppe (untersuchte Muskeln pro Gruppe = 20; in Klammern: Standardabweichung; Ampl.quot: Amplitudenquotient; SP: postexzitatorische Innervationsstille; p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; Grenzwert: für Schwelle, Latenz und SP (95. Perzentile), für Amplitude und Ampl.quot (5. Perzentile); n/%: absolute/prozentuale Anzahl der untersuchten Muskeln, die eine pathologische Veränderung dieser MEP-Variablen zeigten)

Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert	n/%
Schwelle (%)	46,1 (7,7)	54,3 (12,7)	0.000	59	7/35
Kort. Latenz (ms)	19,2 (1,4)	22,4 (4,8)	0.000	21,2	9/45
Abs. Amplitude (mV)	10,3 (3,8)	6,3 (4,1)	0.000	6,1	10/50
Ampl.quot (%MA)	52,2 (15,7)	44,9 (52,4)	0.022	32,1	10/50
SP (ms)	187,9(49,8)	233,1(56,9)	0.000	246,8	6/30

Tabelle 8b: Ergebnisse der Reizung mit der fokalen Spule (170 %) über dem primär-motorischen Areal der linken Hand in der Probanden- und Patientengruppe (untersuchte Muskeln pro Gruppe = 20; in Klammern: Standardabweichung; Ampl.quot: Amplitudenquotient; SP: postexzitatorische Innervationsstille; p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; Grenzwert: für Schwelle, Latenz und SP (95. Perzentile), für Amplitude und Ampl.quot (5. Perzentile); n/%: absolute/prozentuale Anzahl der untersuchten Muskeln, die eine pathologische Veränderung dieser MEP-Variablen zeigten)

In Abbildung 3.5. ist die Verteilung der pathologischen Parameter in der Patientengruppe dargestellt.

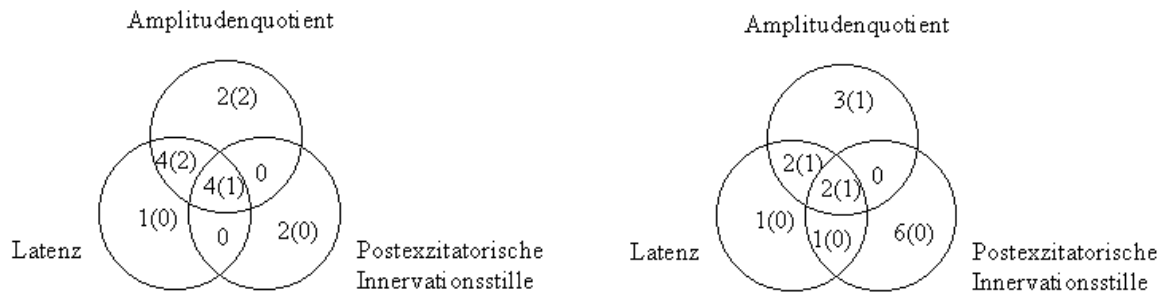


Abb. 3.5.: Verteilung der pathologischen MEP-Parameter in der Patientengruppe nach Reizung mit der fokalen Spule (mit 170 % der motorischen Ruheschwelle unter Vorinnervation) (li: linke obere Extremität; re: rechte obere Extremität; in Klammern: Anzahl der Patienten mit zusätzlich erhöhter Schwelle; alleinige Erhöhung der Schwelle: rechts = 2, links = 2)

Abbildung 3.6. zeigt den Vergleich der einzelnen Parameter der Reizung mit der fokalen Spule in der Patienten- und Kontrollgruppe.

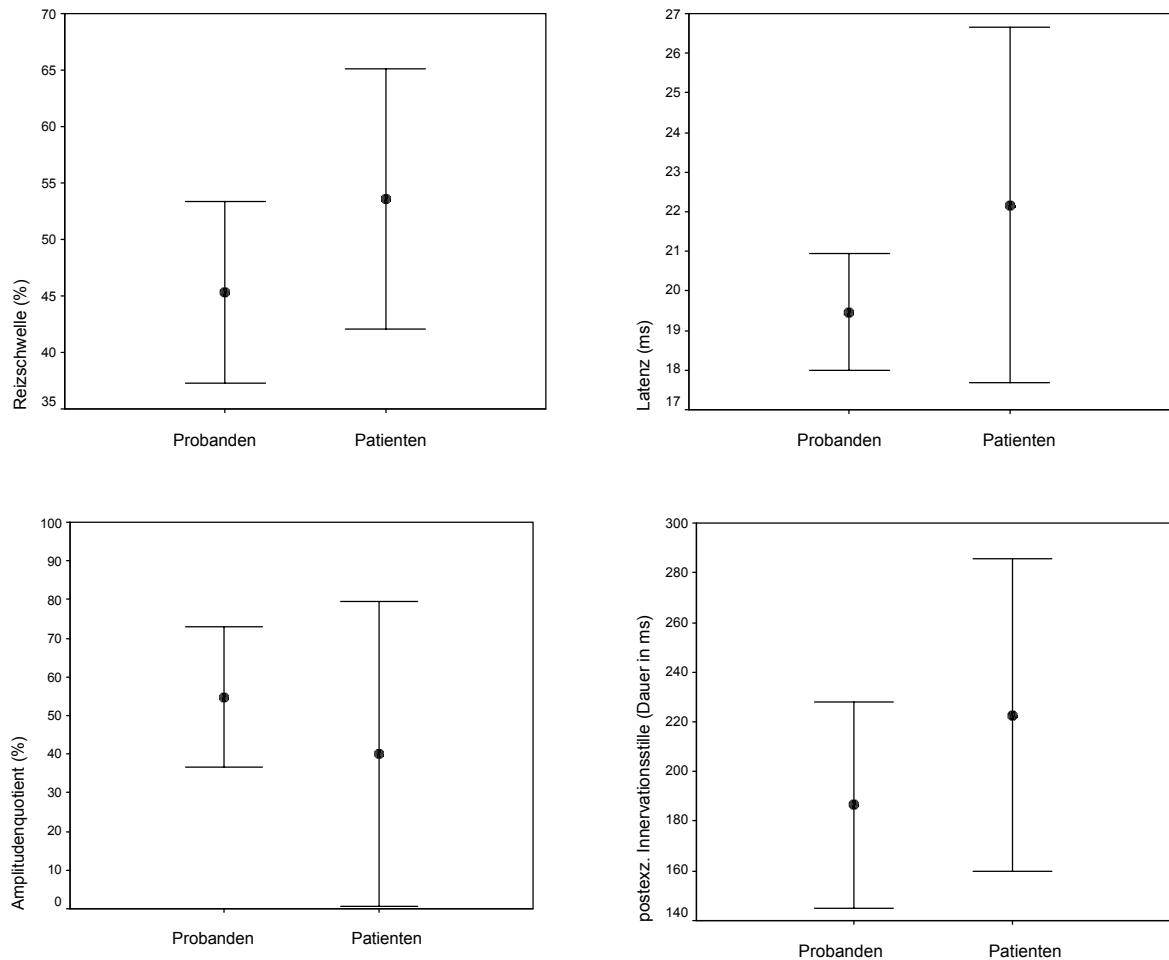


Abb. 3.6.: Darstellung der MEP-Kennwerte des ID re + li nach Stimulation mit der fokalen Spule bei einer Reizintensität von 170 % der Reizschwelle (Vergleich Probanden/Patienten; MW +/- 1 SD)

Weiterhin wurden die Seitendifferenzen für die einzelnen Variablen sowohl in der Kontroll- als auch in der Patientengruppe berechnet. Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zusammen.

Seitenunterschied bzgl.	Probanden (MW/SD/Max.)			Grenz- Patienten wert (MW/SD/Max.)				p- Wert	n/%
Schwelle (%)	5,1	4	14	12	7,9	9,2	37	0.000	5/25
Kort. Latenz(ms)	1	0,82	2	1,7	2,9	3,5	8,6	0.000	11/55
Abs. Amplitude (mV)	3,1	2,5	6,4	6,1	3,6	3,5	10,6	0.029	3/15
Ampl.quot (% MA)	16,1	13,5	40,2	36,1	29,2	48,6	224,6	0.000	4/20
SP (ms)	30,5	25,8	79,7	79,2	62,7	66,1	159,5	0.000	5/25

Tabelle 9: Seitendifferenzen der einzelnen Kennwerte in der Kontroll- bzw. Patientengruppe (untersuchte Muskeln pro Seite und Gruppe = 20; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Max.: maximaler Seitenunterschied; Ampl.quot: Amplitudenquotient; SP: postexzitatorische Innervationsstille; Grenzwert: 95. Perzentile; p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der Werte in der Patientengruppe über den Grenzwerten)

Abbildung 3.7. zeigt die Anzahl der Patienten mit sowohl ein- bzw. beidseitig pathologischen absoluten Untersuchungsergebnissen als auch mit pathologischen Untersuchungsergebnissen bezogen auf die Seitendifferenzen.

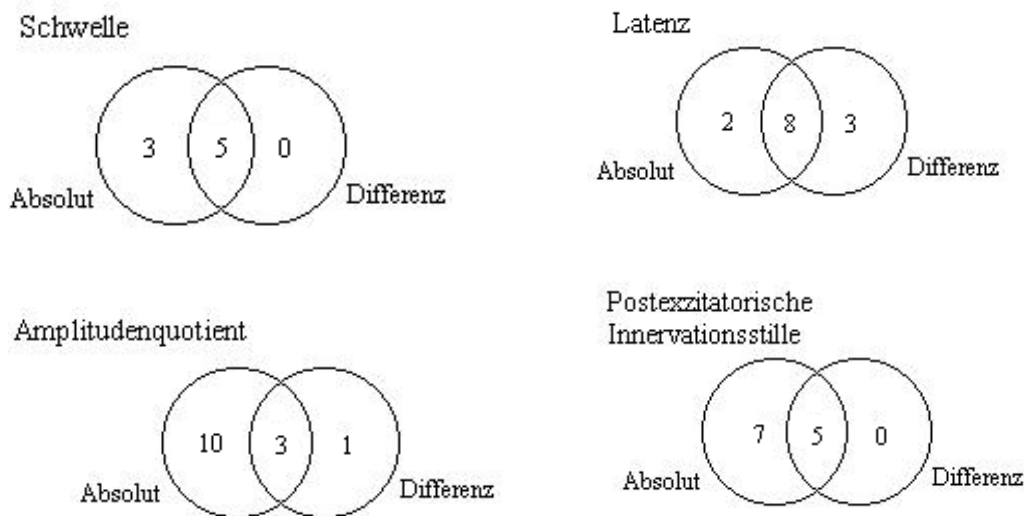


Abb. 3.7.: Zusammenfassende Darstellung der Verteilung der pathologischen Kennwerte in der Patientengruppe (fokale Reizung mit der Achterspule über dem motorischen Armareal bei einer Reizintensität von 170 % der Schwelle)

Interessanterweise ergab sich bei der Stimulation mit der Rundspule (siehe Abb. 3.2b) bei 4 Patienten ein relativer Seitenunterschied bezüglich der Schwelle, der bei Stimulation mit der Achterspule nicht zu beobachten war. Dies könnte daran liegen, dass mit der Achterspule eine bessere Adaptation der Spulenposition an den optimalen Reizort möglich war.

Wie in der Kontrollgruppe für die Reizintensität von 110-170 % der motorischen Ruheschwelle, wurde auch in der Patientengruppe für die Stimulusintensität von 170 % die ipsilaterale Innervationsstille mit Latenz, Dauer, Häufigkeit und Suppressionsfaktor bestimmt.

Stim./ Abl. Seite	Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenz-wert		n/%	
					5.P.	95.P.	≤	≥
rechts	Latenz (ms)	34,3(3,6)	38,2(6,8)	0.034	27,2	39,2	4/20	7/35
	Dauer (ms)	27,4(6,3)	33,6(10,1)	0.027	18,6	36,6	0	4/20
	SF (%)	57 (10)	49 (15)	0.090	41	68	5/25	2/10
	Persistenz (%)	82,7(13,7)	58,3(20,2)	0.000	60	93,3	10/50	0
	TCL (ms)	14,6(3,6)	16,3(4,5)	0.196	8,6	19,0	0	5/25
links	Latenz (ms)	32,4(4,2)	39,0(7,5)	0.001	25,0	37,4	0	8/40
	Dauer (ms)	29,4(5,4)	36,4(10,1)	0.010	22,6	38,0	1/5	6/30
	SF (%)	52 (10)	47 (16)	0.267	31	66,6	3/15	2/10
	Persistenz (%)	75,3(19,6)	53,7(24,4)	0.004	46,7	93,3	6/30	1/5
	TCL (ms)	13,2(4,2)	16,3(4,9)	0.036	5,5	17,9	0	7/35

Tabelle 10 : Ipsilaterale postexzitatorische Innervationsstille bei einer Reizintensität von 170 % der individuellen Reizschwelle (Probanden- und Patientengruppe) (untersuchte Muskeln pro Seite und Gruppe = 20; in Klammern Standardabweichung; Stim.: Stimulation; Abl.: Ableitung des MEP vom M. interosseus dorsalis I der genannten Seite; SF: rel. mittlere EMG-Suppression in Prozent; Persistenz: Häufigkeit der Suppression in Prozent (von 15 Reizen); TCL: transkallosale Leitungszeit; p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; Grenzwert: 95. bzw. 5. Perzentile; n%: absolute/prozentuale Anzahl der untersuchten Muskeln, die eine pathologische Veränderung dieser MEP-Variablen zeigten)

Die transkallosale Leitungszeit zeigte lediglich auf der linken Seite einen signifikanten Unterschied zwischen Probanden- und Patientengruppe.

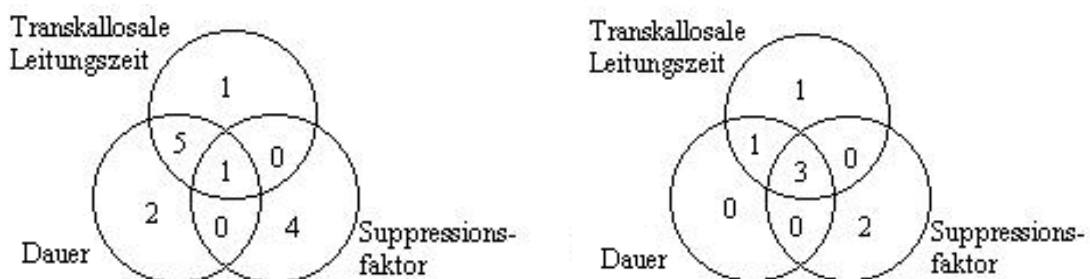


Abb. 3.8a: Verteilung der pathologischen Parameter in der Patientengruppe (Dauer der ipsilateralen Innervationsstille, Suppressionsfaktor und transkallosale Leitungszeit; linke Abbildung: linke obere Extremität; rechte Abbildung: rechte obere Extremität)

Abbildung 3.8a zeigt die Verteilung der pathologischen Parameter der Patientengruppe bei ipsilateraler Reizung mit der Achterspule über dem motorischen Armareal. In den folgenden Abbildungen sind die zusätzlichen pathologischen Variablen der Patienten

mit verlängerter transkallosaler Leitungszeit (Abb. 3.8b), mit pathologischem Suppressionsfaktor (Abb. 3.8c) und mit verlängerter ipsilateraler Innervationsstille (Abb. 3.8d) dargestellt.

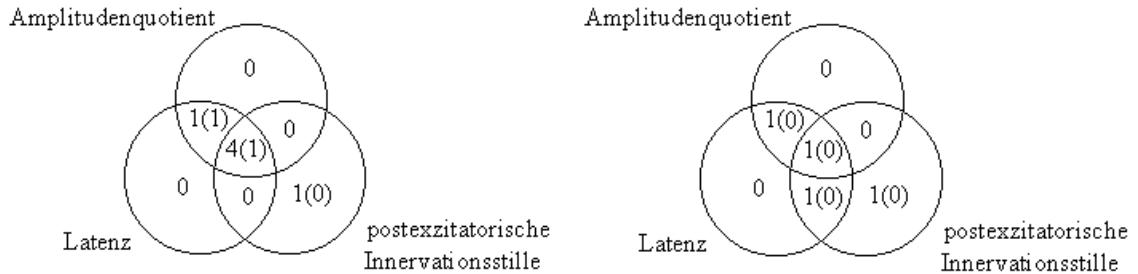


Abb. 3.8b: Verteilung der zusätzlichen pathologischen Kennwerte der Patienten mit verlängerter transkallosaler Leitungszeit (linke Abbildung: linke obere Extremität; rechte Abbildung: rechte obere Extremität; in Klammern: Anzahl der Extremitäten mit zusätzlich erhöhter Schwelle; nur erhöhte Schwelle: links = 1, rechts = 1)

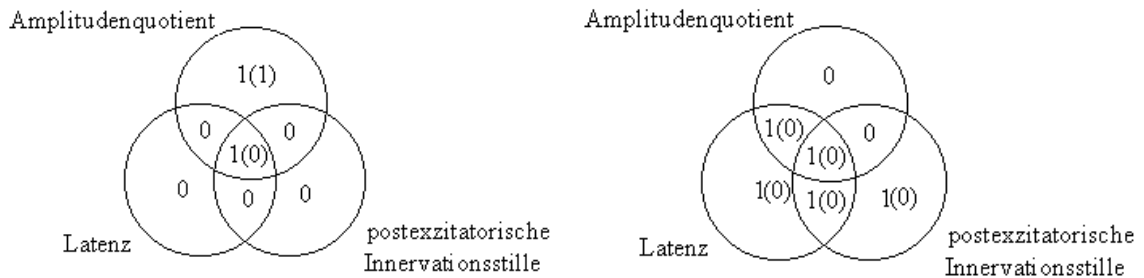


Abb. 3.8c: Verteilung der zusätzlichen pathologischen Kennwerte der Patienten mit pathologischem Suppressionsfaktor (linke Abbildung: linke obere Extremität; rechte Abbildung: rechte obere Extremität; in Klammern: Anzahl der Extremitäten mit zusätzlich erhöhter Schwelle; nur erhöhte Schwelle: links = 1, rechts = 0)

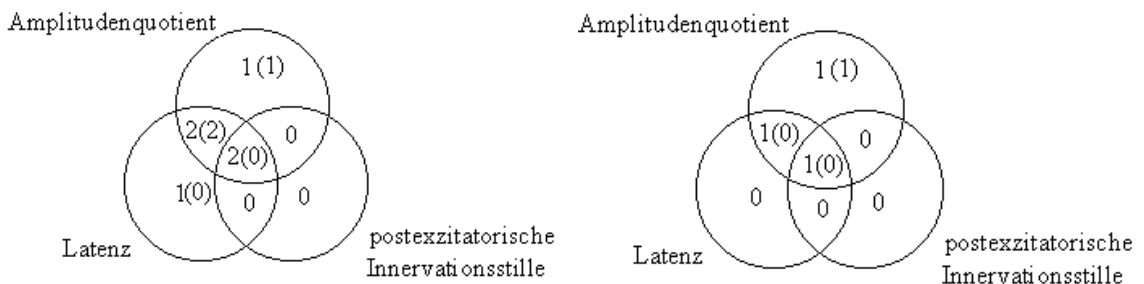


Abb. 3.8d: Verteilung der zusätzlichen pathologischen Kennwerte der Patienten mit verlängerter ipsilateraler Innervationsstille (linke Abbildung: linke obere Extremität; rechte Abbildung: rechte obere Extremität; in Klammern: Anzahl der Extremitäten mit zusätzlich erhöhter Schwelle; nur erhöhte Schwelle: links = 0, rechts = 0; alleinige Erhöhung der ipsilateralen Innervationsstille links = 0, rechts = 1)

Alle Patienten mit verlängerter transkallosaler Leitungszeit und pathologischem Suppressionsfaktor wiesen zusätzliche Auffälligkeiten in den konventionellen MEP-Parametern wie kortikaler Reizschwelle, kortikomotorischer Latenz, postexzitatorischer

Innervationsstille und Amplitudenquotienten auf. Lediglich ein Patient zeigte für die rechte Extremität eine alleinige Verlängerung der ipsilateralen Innervationsstille.

3.2.4. Vergleichende Betrachtung der nicht-fokalen und der fokalen Stimulation

Der Vergleich der Sensitivität der Routineuntersuchung (nicht-fokale Stimulation mit der Rundspule unter Vorinnervation) mit der Sensitivität der fokalen Stimulation zeigte eine höhere Anzahl pathologischer Befunde bezüglich der Amplitudenquotienten bei fokaler TMS, jedoch eine geringere Häufigkeit pathologischer Befunde bezüglich der kortikalen Leitungszeit. Daneben zeigten unter fokaler Stimulation auch mehr Patienten eine alleinige Erhöhung der postexzitorischen Innervationsstille als bei der Reizung mit der Rundspule. Dies ist in Abbildung 3.9. dargestellt.

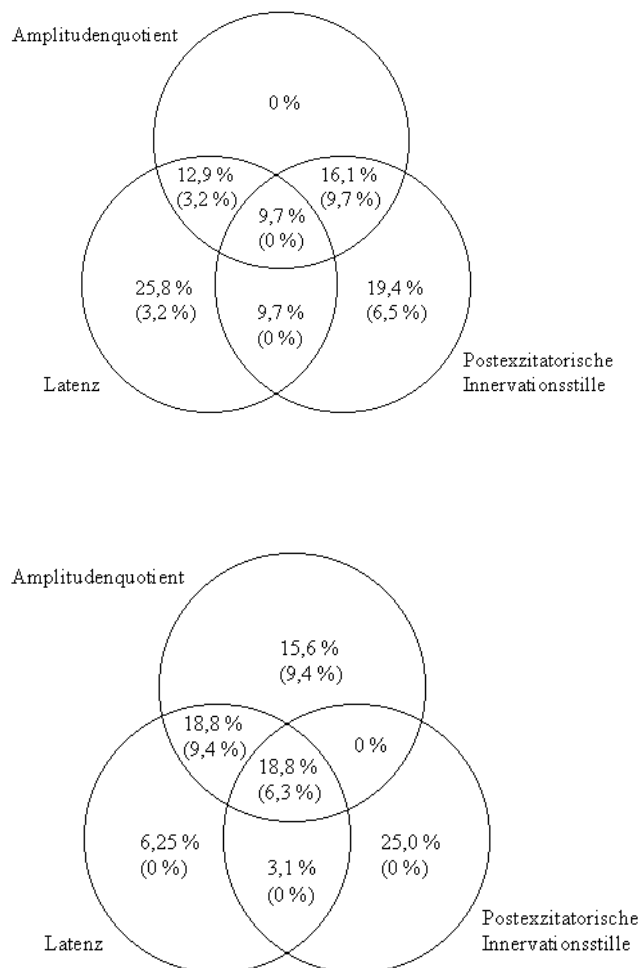


Abb. 3.9.: Darstellung der prozentualen Anzahl der einzelnen pathologischen Kennwerte bezogen auf die Gesamtanzahl aller pathologischen Kennwerte (oben: nicht-fokale Stimulation unter Vorinnervation („Routine“); unten: fokale Stimulation unter Vorinnervation; in Klammern: Anteil der Patienten mit zusätzlich erhöhter Schwelle; isolierte Erhöhung der Schwelle: nicht-fokal 6,5 %, fokal 12,5 %; vgl. auch Abb. 3.1. und 3.5.)

Die Seitendifferenzen bei beiden Stimulationsverfahren (fokal und nicht-fokal) verhielten sich wie folgt: mit der fokalen Stimulation konnte in 55 % eine Seitendifferenz bezüglich der kortikalen Latenz festgestellt werden, mit der nicht-fokalen nur in 35 %. Ein Seitenunterschied bezüglich der Reizschwelle wurde dagegen mit der nicht-fokalen Stimulation häufiger beobachtet (50 % im Vergleich zu 25 % mit der fokalen Spule).

In der folgenden Tabelle werden die in dieser Arbeit verwendeten und oben beschriebenen Verfahren zur magnetischen Stimulation des motorischen Kortex bezüglich der bei den Untersuchungen aufgetretenen pathologischen Kennwerte miteinander verglichen.

patholog. Parameter	nicht-fokal mit VI („Routine“)	nicht-fokal ohne VI	fokal mit VI
Schwelle	8 Pat.	8 Pat.	8 Pat.
Latenz	14 Pat.	15 Pat.	10 Pat.
Amplitudenquotient	10 Pat.	16 Pat.	13 Pat.
Postexzitatorische Innervationsstille	13 Pat.	-	12 Pat.
Transkallosale Leitungszeit	-	-	9 Pat.
Gesamt pathologisch (n/% von 40 Muskeln)	34/85 %	31/77,5 %	32/80 %

Tabelle 11: Darstellung der pathologischen Kennwerte der einzelnen Untersuchungsverfahren im Vergleich

Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, ist die Routineuntersuchung die Methode, die die meisten Auffälligkeiten in der Gruppe der Patienten aufdeckte (85 % der untersuchten Muskeln zeigten pathologische Veränderungen). Wie aber oben schon ausgeführt, ist die Untersuchung in Muskelruhe nicht zu unterschätzen, da diskrete Seitenunterschiede mit dieser Methode besser erfasst werden.

Die folgende Tabelle zeigt einen Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmethoden (unter Einbeziehung der ipsilateralen Ableitung) in bezug auf die prozentuale Anzahl der Patienten mit uni- bzw. bilateral pathologischen Kennwerten.

		nicht-fokal 130 % mit VI („Routine“)	nicht-fokal 130 % ohne VI	fokal 170 % mit VI
ohne	patholog. Kennwert	0	0	5 %
mit	1 patholog. Kennwert	30 %	30 %	30 %
	2 patholog. Kennwerte	30 %	45 %	25 %
	3 patholog. Kennwerte	25 %	25 %	25 %
	4 patholog. Kennwerte	15 %	-	15 %
	5 patholog. Kennwerte	-	-	-

Tabelle 12: Darstellung der prozentualen Anzahl pathologischer Kennwerte der Patienten im Vergleich (Anzahl der Patienten: 20)

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich, wiesen alle Patienten in der Routineuntersuchung pathologische Untersuchungsergebnisse der einen oberen Extremität bzw. beider oberer Extremitäten auf. Dagegen zeigte bei der fokalen Stimulation ein Patient keinerlei pathologische Parameter. Bei der ipsilateralen Ableitung (siehe auch unter 3.2.3.2.) wiesen drei Patienten keinerlei pathologische Parameter auf.

3.2.5. Reizung mit der Rundspule zervikal (mit Vorinnervation) in der Kontroll- und Patientengruppe

Für die zervikale Nervenwurzelreizung wurde ebenfalls der Suppressionsfaktor der ipsilateralen Innervationsstille berechnet, und die Latenz, Dauer und Häufigkeit bestimmt. Es bestand kein signifikanter Seitenunterschied für diese Variablen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Seite	Par.	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert		n/%	
					5. Perz.	95. Perz.	≤	≥
ID re	Latenz	45,2(9,9)	43,7(20,4)	0.922	26,2	58,0	2/10	2/10
	Dauer	42,8(13,8)	36,7(17,5)	0.228	22,4	58,8	5/25	3/15
	SF	45(20)	37(18)	0.185	21	78,0	3/15	0
	Pers.	67,0(21,1)	55,0(19,1)	0.066	40	90	4/20	1/5
ID li	Latenz	45,9(14,2)	41,5(15,0)	0.194	21,6	54,9	1/5	3/15
	Dauer	36,1(15,2)	36,0(15,2)	0.985	16,6	61,6	1/5	2/10
	SF	41(18)	32(14)	0.104	21	62,0	3/15	0
	Pers.	65,5(20,4)	48,0(19,1)	0.008	40	90	6/30	0

Tabelle 13: Ergebnisse der zervikalen Stimulation mit Vorinnervation (untersuchte Muskeln pro Seite und Gruppe = 20; in Klammern = Standardabweichung; Par.: Parameter; Latenz/Dauer: in ms; SF: rel. mittlere EMG-Suppression (%); Pers.: Häufigkeit der Suppression (in % von 10 Reizen); p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; Grenzwert: 95. bzw. 5. Perzentile; n%: absolute/prozentuale Anzahl der untersuchten Muskeln, die eine pathologische Veränderung (≤ bzw. ≥ Grenzwert) dieser MEP-Variablen zeigten)

Ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Patienten und Probanden bestand lediglich für die Persistenz bei Ableitung vom ID li. Bei Ableitung vom ID re war dieser Unterschied nahezu signifikant (p=0.066). Alle übrigen Kennwerte wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

3.2.6. Elektrische Reizung des N. supraorbitalis in der Kontroll- und Patientengruppe

Bei der elektrischen Reizung des N. supraorbitalis wurde das sowohl ipsi- als auch kontralaterale Auftreten einer Suppression in der Muskelaktivität untersucht. Dafür wurde der Suppressionsfaktor berechnet, und die Latenz, die Dauer und die Persistenz (Häufigkeit) der Suppression festgehalten. Diese Untersuchung wurde bei einem der 20 gesunden Probanden und bei drei der 20 Patienten nicht durchgeführt, da die erforderliche Reizstärke schmerzbedingt nicht toleriert wurde.

Stimulation des rechten N. supraorbitalis:								
Abl.	Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert		n/%	
					5.P.	95.P.	≤	≥
ID re	Latenz (ms)	47,4(16,2)	46,6(12,4)	0.871	32,8	56,4	2/10	3/15
	Dauer (ms)	32,3(7,3)	39,6(9,6)	0.015	20,8	43,2	1/5	5/25
	SF (%)	21(10)	24(14)	0.586	5	36,0	1/5	3/15
	Persistenz (%)	35,4(10,99)	31,5(11,0)	0.306	24,0	50,0	5/25	0
ID li	Latenz (ms)	51,1(15,6)	46,8(15,6)	0.415	40,8	56,0	5/25	3/15
	Dauer (ms)	29,9(8,3)	40,7(12,5)	0.004	17,6	44,0	0	8/40
	SF (%)	21(10)	24(2)	0.551	5	31,2	1/5	3/15
	Persistenz (%)	30,7(11,7)	25,1(9,3)	0.130	16,0	48	2/10	0

Stimulation des linken N. supraorbitalis:								
Abl.	Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert		n/%	
					5.P.	95.P.	≤	≥
ID re	Latenz (ms)	47,0(12,6)	45,9(14,4)	0.383	39,6	57,0	6/30	3/15
	Dauer (ms)	30,9(9,7)	37,2(12,9)	0.109	20,4	44,2	2/10	7/35
	SF (%)	20(10)	19(10)	0.756	0,08	31,0	2/10	3/15
	Persistenz(%)	29,6(8,4)	25,8(9,3)	0.210	20,0	44,0	1/5	1/5
ID li	Latenz (ms)	43,9(6,1)	48,2(12,3)	0.186	34,2	52,0	2/10	5/25
	Dauer (ms)	32,6(6,9)	37,4(10,3)	0.111	26,6	42,6	1/5	2/10
	SF (%)	24(12)	23(12)	0.805	0,13	44,1	3/15	1/5
	Persistenz (%)	33,7(11,3)	26,1(11,1)	0.055	22,0	56,0	5/25	0

Tabelle 14: Ergebnisse der elektrischen Reizung des N. supraorbitalis (untersuchte Muskeln pro Seite und Gruppe = 20; in Klammern = Standardabweichung; SF: rel. mittlere EMG-Suppression in Prozent; Persistenz: Häufigkeit der Suppression in Prozent (von 50 Reizen); p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; Grenzwert: 95. bzw. 5. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der untersuchten Muskeln, die eine pathologische Veränderung (≤ bzw. ≥ Grenzwert) dieser MEP-Variablen zeigten)

Ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Patienten- und Probandengruppe bestand für die Dauer der Suppression bei Reizapplikation über dem rechten N. supraorbitalis und Ableitung am M. interosseus dorsalis rechts bzw. links: die Patientengruppe zeigte eine Zunahme der Inhibitionsdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe. Alle übrigen Parameter wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Bezüglich der Latenz lässt sich folgendes feststellen: die Dauer bis zum Auftreten einer EMG-Suppression war bei der Reizung einer Seite und ipsilateraler Ableitung jeweils um 3-4 ms kürzer als bei der Reizung einer Seite und kontralateraler Ableitung (Seitenunterschied bei Reizung über rechtem N. supraorbitalis und Ableitung rechts bzw. links: p = 0.020; Seitenunterschied bei Reizung über linkem N. supraorbitalis und Ableitung rechts bzw. links: p = 0.031). In der Patientengruppe ließen sich keine signifikanten Latenzunterschiede feststellen.

3.3. Bewegungsanalyse

Die kinematischen Kennwerte für die untersuchten Bewegungen wurden wie unter 2.6.2. beschrieben ausgewertet.

3.3.1. Zielbewegung

Die Ergebnisse der Auswertung der kinematischen Variablen für die Zielbewegung in der Probanden- und Patientengruppe sind in Tabelle 15 dargestellt. Zusätzlich sind die Grenzwerte (95. Perzentile für Reaktionszeit, Bewegungszeit und Zielgenauigkeit bzw. 5. Perzentile für die maximale Geschwindigkeit) angegeben.

Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert	n/%
t_{reakt} (ms)	189,7(43,7)	217,9(102,6)	0.000	222,0	7/35
t_{bew} (ms)	414,9(96,9)	624,9(308,6)	0.000	510,2	10/50
V_{max} (mm/s)	948,5(193,3)	762,2(197,4)	0.000	774,0	9/45
EPA (HO)	5,5(2,2)	5,6(5,6)	0.943	10,2	3/15
EPA (TI)	4,4(1,9)	8,33(14,6)	0.246	7,5	5/25

Tabelle 15: Kinematische Kennwerte für die Zielbewegung in der Probanden- und Patientengruppe (in Klammern: Standardabweichung; t_{reakt} : Reaktionszeit; t_{bew} : Bewegungszeit; V_{max} : maximale Geschwindigkeit; EPA: Zielgenauigkeit (englisch: „end-point-accuracy“), EPA (HO): Zielgenauigkeit bezogen auf die Vertikale („Z-Achse“), EPA (TI): Zielgenauigkeit bezogen auf die Tiefe („X-Achse“); p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; Grenzwert: 95. bzw. 5. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der untersuchten Patienten, die eine pathologische Veränderung dieser kinematischen Variablen zeigten)

Der deutlichste Gruppenunterschied ließ sich bezüglich der Geschwindigkeit der Bewegungsausführung feststellen: die Hälfte der Patienten zeigte eine Verlangsamung der Zeigebewegung. Die Zielgenauigkeit war dagegen nur bei wenigen Patienten beeinträchtigt (kein Gruppenunterschied).

3.3.2. Repetitive Tipp-Bewegung des Zeigefingers („Finger-Tapping“)

Die Ergebnisse der Auswertung der kinematischen Kennwerte inklusive der Grenzwerte (95. Perzentile für Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Auf- bzw. Abwärtsbewegung, Variabilität der Amplitude, Variabilität der Geschwindigkeit bzw. 5. Perzentile für Frequenz, Amplitude, absolute maximale Geschwindigkeit und die

relative Geschwindigkeit bezogen auf die Bewegungslänge) sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert	n/%
Freq. (Hz)	5,4 (0,5)	4,6 (0,8)	0.000	4,6	10/50
VP	1,1 (0,1)	1,5 (0,7)	0.07	1,3	7/35
VN	1,0 (0,2)	1,0 (0,3)	0.319	1,1	0
Ampl. (mm)	24,2 (10,0)	25,3 (13,1)	0.761	11,4	2/10
AmplVC	0,17 (0,1)	0,22 (0,2)	0.256	0,4	2/10
absV _{max} (mm/s)	433,3(158,0)	410 (200,6)	0.687	229,6	5/25
V _{max} VC	0,16 (0,1)	0,21 (0,2)	0.212	0,28	4/20
relV _{max} (mm/s)	18,4 (1,9)	16,7 (1,7)	0.004	15,7	3/15
VSPZ-MI(%)	60,3 (6,7)	63,7 (6,8)	0.118		

Tabelle 16: Kinematische Kennwerte für die Tipp-Bewegung des Zeigefingers (in Klammern: Standardabweichung; Freq.: Bewegungsrate; VP: Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Aufwärtsbewegung; VN: Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Abwärtsbewegung; Ampl: Bewegungsamplitude in der Vertikalen („Z-Achse“); AmplVC: Variabilitätskoeffizient der Bewegungsamplitude; absV_{max}: absolutes Geschwindigkeitsmaximum; relV_{max}: Geschwindigkeitsmaximum bezogen auf die Bewegungslänge; V_{max}VC: Variabilitätskoeffizient der absoluten Geschwindigkeitsmaxima; VSPZ-MI: Zeitpunkt der maximalen Geschwindigkeit während einer Aufwärtsbewegung bezogen auf die Bewegungsdauer; p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; Grenzwert: 95. bzw. 5. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der Patienten, die eine pathologische Veränderung dieser kinematischen Variablen zeigten)

Die Hälfte der untersuchten Patienten zeigte eine reduzierte Tipp-Frequenz (d.h. < 4,6 Hz). Daneben zeigte auch die relative Geschwindigkeit einen signifikanten Gruppenunterschied. Die Variabilität der Bewegungsdurchführung (= Wiederholungsgenauigkeit) war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (Variabilitätskoeffizient für Bewegungsamplitude und maximale Geschwindigkeit).

3.3.3. Klopf-Bewegung der Hand („Hand-Tapping“)

Bei dieser Bewegung wurden die gleichen kinematischen Kennwerte herangezogen wie für die Tipp-Bewegung des Zeigefingers (siehe oben). Die Werte sind in Tabelle 17 dargestellt.

Parameter	Probanden		Patienten		p-Wert	Grenzwert	n/%
Freq (Hz)	5,6	(1,99)	4,9	(0,9)	0.028	4,15	2/10
VP	1,0	(0,2)	1,4	(0,6)	0.013	1,13	8/40
VN	1,0	(0,2)	1,0	(0,3)	0.946	1,06	2/10
Ampl. (mm)	35,7	(14,0)	34,4	(17,0)	0.798	19,10	4/20
AmplVC	0,13	(0,2)	0,19	(0,6)	0.013	0,27	3/15
absV _{max} (mm/s)	603,9	(174,1)	549,0	(274,5)	0.454	376,1	6/30
V _{max} VC	0,12	(0,1)	0,18	(0,2)	0.017	0,24	3/15
relV _{max} (mm/s)	17,6	(2,5)	16,3	(1,8)	0.06	13,7	1/5
VSPZ-MI(%)	57,4	(7,3)	60,6	(7,3)	0.176		

Tabelle 17: Kinematische Kennwerte für die Klopf-Bewegung der Hand (in Klammern: Standardabweichung; Freq.: Bewegungsrate; VP: Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Aufwärtsbewegung; VN: Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Abwärtsbewegung; Ampl: Bewegungsamplitude in der Vertikalen („Z-Achse“); AmplVC: Variabilitätskoeffizient der Bewegungsamplitude; absV_{max}: absolutes Geschwindigkeitsmaximum; relV_{max}: Geschwindigkeitsmaximum bezogen auf die Bewegungslänge; V_{max}VC: Variabilitätskoeffizient der absoluten Geschwindigkeitsmaxima; VSPZ-MI: Zeitpunkt der maximalen Geschwindigkeit während einer Aufwärtsbewegung bezogen auf die Bewegungsdauer; p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; Grenzwert: 95. bzw. 5. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der Patienten, die eine pathologische Veränderung dieser kinematischen Variablen zeigten)

Hierbei fielen signifikante Gruppenunterschiede der folgenden Parameter auf: Frequenz des Klopfens, Anzahl der Bewegungswechsel (Automatisierungsgrad) während einer Aufwärtsbewegung, Variabilität der Klopfamplitude und Variabilität der maximalen Geschwindigkeit (Wiederholungsgenauigkeit).

3.3.4. Greifen im Präzisionsgriff

Hier wurde neben Reaktionszeit, Bewegungszeit und maximaler Geschwindigkeit auch der maximale Öffnungsabstand zwischen Daumen und Zeigefinger beim Ergreifen des Zylinders bestimmt. Die angegebenen Grenzwerte entsprechen der 95. Perzentile für Reaktions- und Bewegungszeit und den maximalen Öffnungsabstand bzw. der 5. Perzentile für die maximale Geschwindigkeit. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert	n/%
t_{reakt} (ms)	197,0 (45,6)	224,7 (86,7)	0.000	241,3	6/30
t_{bew} (ms)	452,9 (104,6)	686,0 (241,4)	0.000	572,7	13/65
V_{max} (mm/s)	1128,6 (206,0)	871,0 (191,0)	0.000	893,0	11/55
MÖA (mm)	30,5 (12,0)	32,3 (13,9)	0.091	49,7	2/10

Tabelle 18: Kinematische Kennwerte für das Greifen im Präzisionsgriff (in Klammern: Standardabweichung; t_{reakt} : Reaktionszeit; t_{bew} : Bewegungszeit; V_{max} : maximale Geschwindigkeit; MÖA: maximaler Öffnungsabstand zwischen Dig.I und Dig.II; p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes Probanden/Patienten; Grenzwert: 95. bzw. 5. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der Patienten, die eine pathologische Veränderung dieser kinematischen Variablen zeigten)

Bis auf den Abstand zwischen Daumen und Zeigefinger beim Ergreifen des Zylinders zeigten alle kinematischen Kennwerte einen signifikanten Gruppenunterschied. Besonders deutlich war dieser Unterschied bezüglich der Bewegungsdauer: 65 % der untersuchten Patienten zeigten hier eine Verlangsamung in der Bewegungsausführung.

3.3.5. Sequentielle Zeigefingerbewegung

Die ermittelten Werte und Grenzwerte (95. bzw. 5. Perzentile) sind in Tabelle 19 dargestellt.

Parameter	Probanden	Patienten	p-Wert	Grenzwert	n/%
t_{reakt} (ms)	201,0 (87,8)	221,0 (196,4)	0.11	288,7	3/15
t_{bew1} (ms)	1379 (335,5)	2482,5 (482,5)	0.000	2075,7	10/50
t_{bew2} (ms)	1660,0 (434,99)	2975,2 (1439,3)	0.000	2421,0	12/60
VP	2,1 (0,8)	4,0 (2,8)	0.000	2,9	13/65
VN	2,4 (1,1)	4,1 (2,8)	0.000	3,9	6/30
Amplitude (mm)	22,7 (6,8)	20,2 (6,8)	0.000	16,7	9/45
Ampl.VC	0,39 (0,32)	0,25 (0,24)	0.000	0,76	0
$\text{abs}V_{\text{max}}$ (mm/s)	251,0 (73,9)	196,6 (74,8)	0.000	183,3	13/65
$V_{\text{max}}\text{VC}$	0,28 (0,17)	0,21 (0,14)	0.000	0,49	0
$\text{rel}V_{\text{max}}$ (mm/s)	12,1 (2,1)	10,6 (4,2)	0.000	9,3	5/25
VSPZ-MI (%)	58,1 (10,1)	49,6 (13,1)	0.000		

Tabelle 19: Kinematische Kennwerte für die Bewegungssequenz des Zeigefingers (in Klammern: Standardabweichung; t_{reakt} : Reaktionszeit; t_{bew1} : Bewegungszeit für die erste Hälfte der Bewegungssequenz; t_{bew2} : Bewegungszeit für die zweite Hälfte der Bewegungssequenz; VP: Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Aufwärtsbewegung; VN: Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Abwärtsbewegung; Ampl: Bewegungsamplitude in der Vertikalen („Z-Achse“); AmplVC: Variabilitätskoeffizient der Bewegungsamplitude; $\text{abs}V_{\text{max}}$: absolutes Geschwindigkeitsmaximum für die Aufwärtsbewegung; $\text{rel}V_{\text{max}}$: Geschwindigkeitsmaximum bezogen auf Bewegungslänge der Aufwärtsbewegung; $V_{\text{max}}\text{VC}$: Variabilitätskoeffizient der absoluten Geschwindigkeitsmaxima für die Aufwärtsbewegung; VSPZ-MI: Zeitpunkt der maximalen Geschwindigkeit während einer Aufwärtsbewegung bezogen auf die Bewegungsdauer; p-Wert: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes; Grenzwert: 95. bzw. 5. Perzentile; n/%: absolute/prozentuale Anzahl der Patienten, die eine pathologische Veränderung dieser kinematischen Variablen zeigten)

Bis auf die Reaktionszeit wiesen alle Parameter einen signifikanten Gruppenunterschied auf. In der Gruppe der Patienten ließen sich niedrigere Bewegungsamplituden, längere Abbremsphasen (VSPZ-MI) und eine geringere Variabilität beobachten. Zudem war die Bewegung verlangsamt und weniger automatisiert (Bewegungszeit, VP/VN).

Tabelle 20 gibt eine Übersicht über die kinematischen Kennwerte der motorischen Performance für alle gestellten Bewegungsaufgaben.

	Reaktionszeit in ms (±SD)		Bewegungszeit in ms (±SD)		Frequenz in Hz (±SD)		Amplitude in mm (±SD)		Zielgenauigkeit in mm (±SD)		Öffnungsabstand in mm (±SD)		Anteil pathol. Werte	
	Probanden	Patienten	Probanden	Patienten	Probanden	Patienten	Probanden	Patienten	Probanden	Patienten	Probanden	Patienten	absolut	%
Zielbewegung	189,7 (43,7)	217,9* (102,6)	414,9 (96,9)	624,9* (308,6)					5,4 (3,4)	5,4 (5,4)			10 50	
Greifbewegung	197 (45,6)	224,7* (86,7)	452,9 (104,6)	686* (241,4)							30,5 (12)	32,3 (13,9)	13 65	
Sequenzbewegung	201 (87,8)	221 (196,4)	1660 (435)	2975* (1489)			22,7 (6,8)	20,2* (6,8)					12 60	
Fingertapping					5,4 (0,5)	4,6* (0,8)	24,2 (10,0)	25,3 (13,1)					10 50	
Handtapping					5,6 (2)	4,9 (0,9)	35,7 (14,0)	34,4 (17,0)					4 20	

Tabelle 20: Mittelwerte (SD in Klammern) der kinematischen Kennwerte für die gesunden Probanden (dunkelgraue Spalten) und die Patienten (hellgraue Spalten) (mit * gekennzeichnete Werte: signifikant auf einem Niveau von $p < 0.005$)

3.4. Korrelationsanalysen

3.4.1. Korrelationen der elektrophysiologischen Kennwerte für die motorisch evozierten Potentiale und die Inhibitionsphänomene

3.4.1.1. Fokale Reizung über dem primär-motorischen Armareal mit der Achterspule

Innerhalb der Parameter der fokalen Stimulation mit der Achterspule über dem primär-motorischen Armareal zeigten sich folgende signifikante Korrelationen:

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
SP re	(Probanden)	SP li ($r=0.656, p=0.002$), Latenz re ($r=-0.545, p=0.013$), Latenz li ($r=-0.619, p=0.004$)
	(Patienten)	-
SP li	(Probanden)	SP re ($r=0.656, p=0.002$)
	(Patienten)	Latenz li ($r=0.524, p=0.018$)
Ampl re	(Probanden)	Ampl li ($r=0.675, p=0.001$)
	(Patienten)	Latenz re ($r=-0.561, p=0.010$), Latenz li ($r=-0.452, p=0.045$)
Ampl li	(Probanden)	Ampl re ($r=0.675, p=0.001$)
	(Patienten)	Latenz li ($r=-0.629, p=0.003$)
Latenz re	(Probanden)	SP re ($r=-0.545, p=0.013$), Latenz li ($r=0.892, p=0.000$)
	(Patienten)	Ampl re ($r=-0.561, p=0.010$), Latenz li ($r=0.751, p=0.000$)
Latenz li	(Probanden)	SP re ($r=-0.619, p=0.004$), Latenz re ($r=0.892, p=0.000$)
	(Patienten)	SP li ($r=0.524, p=0.018$), Ampl re ($r=-0.452, p=0.045$), Ampl li ($r=-0.629, p=0.003$), Latenz re ($r=0.751, p=0.000$)
Schwellenintensität re	(Probanden)	Schwellenintensität li ($r=0.696, p=0.001$)
	(Patienten)	-
Schwellenintensität li	(Probanden)	Schwellenintensität re ($r=0.696, p=0.001$)
	(Patienten)	-

Tabelle 21: Korrelationen innerhalb der Kennwerte der fokalen Stimulation mit der Achterspule über dem motorischen Armareal (SP: postexzitatorische Innervationsstille; Ampl: Amplitudenquotient)

In der Gruppe der Probanden korrelierten sowohl die postexzitatorischen Innervationsstillen, die kortikalen Latenzen, die Amplitudenquotienten als auch die Schwellenintensitäten beider Seiten miteinander - in der Gruppe der Patienten lediglich die kortikalen Latenzen. Nur die Patientengruppe zeigte eine negative Korrelation zwischen dem MEP-Amplitudenquotienten und der MEP-Latenz für den rechten und linken M. interosseus dorsalis I. Zwischen dem Amplitudenquotienten und der

postexzitatorischen Innervationsstille bestand weder bei den Probanden noch bei den Patienten eine signifikante Korrelation.

3.4.1.2. Latenzen

Es wurden die MEP-Latenzen (Latenz 1 und 2) mit den Latenzen für die ipsilaterale EMG-Suppression nach kortikaler und zervikaler Stimulation (Latenz 3 und 4) korreliert. Die Latenzen sind in der Legende von Tabelle 22 definiert. Die Latenzen 1, 3 und 4 wurden unter leichter tonischer Vorinnervation von 10-15 % der maximalen Muskelkraft, die Latenz 2 in Muskelruhe bestimmt.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Latenz 1 re (in ms)	(Probanden)	Latenz 1 li ($r=0.892, p=0.000$), Latenz 2 re ($r=0.870, p=0.000$), Latenz 2 li ($r=0.611, p=0.004$)
	(Patienten)	Latenz 1 li ($r=0.751, p=0.000$), Latenz 2 re ($r=0.549, p=0.012$), Latenz 2 li ($r=0.716, p=0.000$), Latenz 4 re ($r=0.783, p=0.000$), Latenz 4 li ($r=0.520, p=0.023$)
Latenz 1 li (in ms)	(Probanden)	Latenz 1 re ($r=0.892, p=0.000$), Latenz 2 re ($r=0.752, p=0.000$), Latenz 2 li ($r=0.642, p=0.002$)
	(Patienten)	Latenz 1 re ($r=0.751, p=0.000$), Latenz 2 re ($r=0.635, p=0.003$), Latenz 2 li ($r=0.974, p=0.000$), Latenz 4 re ($r=0.745, p=0.000$), Latenz 4 li ($r=0.774, p=0.000$)
Latenz 2 re (in ms)	(Probanden)	Latenz 1 re ($r=0.870, p=0.000$), Latenz 1 li ($r=0.752, p=0.000$), Latenz 2 li ($r=0.684, p=0.001$)
	(Patienten)	Latenz 1 re ($r=0.549, p=0.012$), Latenz 1 li ($r=0.635, p=0.003$), Latenz 2 li ($r=0.608, p=0.004$), Latenz 4 re ($r=0.479, p=0.033$)
Latenz 2 li	(Probanden)	Latenz 1 re ($r=0.611, p=0.004$), Latenz 1 li ($r=0.642, p=0.002$), Latenz 2 re ($r=0.684, p=0.001$)
	(Patienten)	Latenz 1 re ($r=0.716, p=0.000$), Latenz 1 li ($r=0.974, p=0.000$), Latenz 2 re ($r=0.608, p=0.004$), Latenz 4 re ($r=0.697, p=0.001$), Latenz 4 li ($r=0.709, p=0.001$)
Latenz 3 re	(Probanden)	-
	(Patienten)	-
Latenz 3 li	(Probanden)	-
	(Patienten)	-

Latenz 4 re	(Probanden)	-
	(Patienten)	Latenz 1 re ($r=0.783, p=0.000$), Latenz 1 li ($r=0.745, p=0.000$), Latenz 2 re ($r=0.479, p=0.033$), Latenz 2 li ($r=0.697, p=0.001$), Latenz 4 li ($r=0.742, p=0.000$)
Latenz 4 li	(Probanden)	-
	(Patienten)	Latenz 1 re ($r=0.520, p=0.023$), Latenz 1 li ($r=0.774, p=0.000$), Latenz 2 li ($r=0.709, p=0.001$), Latenz 4 re ($r=0.742, p=0.000$)

Tabelle 22: Korrelationen der Latenzen (Latenz 1: MEP-Latenz nach Stimulation mit der Achterspule und 170 % der Schwellenintensität unter Vorinnervation; Latenz 2: MEP-Latenz nach Stimulation mit der Rundspule und 130 % der Schwellenintensität ohne Vorinnervation; Latenz 3: Latenz für die ipsilaterale EMG-Suppression nach zervikaler Magnetstimulation mit Vorinnervation; Latenz 4: Latenz für die ipsilaterale EMG-Suppression nach transkortikaler Magnetstimulation mit der Achterspule und 170 % Reizintensität unter Vorinnervation)

Sowohl die Probanden als auch die Patienten zeigten eine positive Korrelation zwischen den kortikalen Latenzen. In der Gruppe der Patienten traten zwischen den Latenzen der kontralateralen MEP und den Latenzen der ipsilateralen Innervationsstille hochsignifikante Korrelationen auf. In der Gruppe der Probanden ließen sich keinerlei Korrelationen zwischen den MEP-Latenzen und der Latenz der ipsilateralen Innervationsstille nachweisen. Die Latenz nach zervikaler Wurzelstimulation unter Vorinnervation (Latenz 3) war weder in der Patienten- noch in der Probandengruppe mit den Latenzen nach kortikaler Stimulation korreliert.

3.4.1.3. Inhibitionsphänomene

Bei dieser Korrelationsanalyse wurden die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille bei der fokalen Reizung mit der Achterspule und Reizintensität von 170 % mit der Dauer und dem Suppressionsfaktor der ipsilateralen EMG-Suppression nach zervikaler Magnetstimulation unter Vorinnervation (3) und nach fokaler transkortikaler Magnetstimulation unter Vorinnervation (4) korreliert.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
SP re	(Probanden)	SP li ($r=0.656, p=0.002$)
	(Patienten)	SF 4 li ($r=0.459, p=0.048$)
SP li	(Probanden)	SP re ($r=0.656, p=0.002$)
	(Patienten)	SF 3 re ($r=-0.572, p=0.008$), SF 4 re ($r=-0.591, p=0.006$)
Länge 3 re	(Probanden)	SF 4 re ($r=0.515, p=0.020$)
	(Patienten)	-
Länge 3 li	(Probanden)	SF 3 re ($r=0.566, p=0.009$), SF 3 li ($r=0.571, p=0.008$), Länge 4 re ($r=0.500, p=0.025$)
	(Patienten)	SF 4 re ($r=0.477, p=0.033$)
SF 3 re	(Probanden)	Länge 3 li ($r=0.566, p=0.009$), SF 3 li ($r=0.609, p=0.004$)
	(Patienten)	SP li ($r=-0.572, p=0.008$)
SF 3 li	(Probanden)	SF 3 re ($r=0.609, p=0.004$), Länge 3 li ($r=0.571, p=0.008$)
	(Patienten)	SF 4 li ($r=0.557, p=0.013$)
Länge 4 re	(Probanden)	Länge 3 li ($r=0.500, p=0.025$), Länge 4 li ($r=0.513, p=0.021$)
	(Patienten)	-
Länge 4 li	(Probanden)	Länge 4 re ($r=0.513, p=0.021$)
	(Patienten)	-
SF 4 re	(Probanden)	Länge 3 re ($r=0.515, p=0.020$)
	(Patienten)	SP li ($r=-0.591, p=0.006$), Länge 3 li ($r=0.477, p=0.033$)
SF 4 li	(Probanden)	-
	(Patienten)	SP re ($r=0.459, p=0.048$), SF 3 li ($r=0.557, p=0.013$)

Tabelle 23: Korrelationsanalyse der Inhibitionsphänomene (SP: postexzitatorische Innervationsstille; Länge: Dauer der Suppression; SF: Suppressionsfaktor; (3): nach zervikaler Magnetstimulation unter Vorinnervation; (4): nach fokaler transkortikaler Magnetstimulation unter Vorinnervation)

In der Gruppe der Probanden waren sowohl die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille als auch die Dauer der ipsilateralen Suppression der EMG-Aktivität beider Mm. interossei dorsales I nach fokaler TMS des motorischen Handareals jeweils positiv korreliert. Dies war in der Patientengruppe nicht zu beobachten. Dagegen war in der Patientengruppe eine Korrelation zwischen der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille nach fokaler TMS und dem Suppressionsfaktor nach ipsilateraler Stimulation mit der Achterspule nachweisbar. Dabei war die postexzitatorische Innervationsstille der rechten Seite positiv mit dem Suppressionsfaktor der linken Seite und die postexzitatorische Innervationsstille der linken Seite negativ mit dem Suppressionsfaktor der rechten Seite korreliert.

3.4.2. Korrelationen innerhalb der kinematischen Kennwerte

3.4.2.1. Zielbewegung

Innerhalb der Variablen der Zielbewegung kam es zu folgenden Korrelationen:

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Reaktionszeit	(Probanden)	-
	(Patienten)	Bewegungszeit ($r=0.831, p=0.000$), V_{\max} ($r=-0.644, p=0.002$)
Bewegungszeit	(Probanden)	EPA Tiefe ($r=-0.610, p=0.004$), EPA Höhe ($r=-0.659, p=0.002$), V_{\max} ($r=-0.551, p=0.012$)
	(Patienten)	Reaktionszeit ($r=0.831, p=0.000$), V_{\max} ($r=-0.759, p=0.000$)
EPA Tiefe	(Probanden)	Bewegungszeit ($r=-0.610, p=0.004$), EPA Höhe ($r=0.550, p=0.012$)
	(Patienten)	-
EPA Höhe	(Probanden)	Bewegungszeit ($r=-0.659, p=0.002$), EPA Tiefe ($r=0.550, p=0.012$), V_{\max} ($r=0.795, p=0.000$)
	(Patienten)	-
V_{\max}	(Probanden)	Bewegungszeit ($r=-0.551, p=0.012$), EPA Höhe ($r=0.795, p=0.000$)
	(Patienten)	Reaktionszeit ($r=-0.644, p=0.002$), Bewegungszeit ($r=-0.759, p=0.000$)

Tabelle 24: Darstellung der Korrelationen innerhalb der Kennwerte der Zielbewegung (EPA Tiefe bzw. Höhe: end point accuracy, d.h. Zielgenauigkeit des Endpunktes bezogen auf Tiefe bzw. Höhe; V_{\max} : maximale Geschwindigkeit)

Wie aus der Tabelle 24 ersichtlich ist, korrelierte die Reaktionszeit in der Patientengruppe sowohl mit der Bewegungszeit als auch mit der maximalen Geschwindigkeit, was in der Probandengruppe nicht zu beobachten war. Nur die Probanden zeigten mit zunehmender Schnelligkeit der Bewegungsausführung (d.h. mit kürzerer Bewegungsdauer) eine Abnahme der Zielgenauigkeit (EPA Tiefe bzw. Höhe) im Sinne eines sog. „speed accuracy trade off“ (Smyrnis et al. 2000, Plamondon und Alimi 1997).

3.4.2.2. Sequenzbewegung des Zeigefingers

Im Weiteren werden die Korrelationen der Kennwerte der Sequenzbewegung aufgeführt.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Reaktionszeit	(Probanden)	Bewegungszeit ($r=0.578, p=0.008$), Amplitude ($r=-0.609, p=0.004$)
	(Patienten)	Bewegungszeit ($r=0.640, p=0.002$), Frequenz ($r=-0.589, p=0.006$)
Bewegungszeit	(Probanden)	Reaktionszeit ($r=0.578, p=0.008$), Amplitude ($r=-0.604, p=0.005$), V_{\max} ($r=0.493, p=0.027$), Frequenz ($r=0.906, p=0.000$)
	(Patienten)	Reaktionszeit ($r=0.640, p=0.002$), Amplitude ($r=-0.470, p=0.37$), Frequenz ($r=-0.947, p=0.000$)
Amplitude	(Probanden)	Reaktionszeit ($r=-0.609, p=0.004$), Bewegungszeit ($r=-0.604, p=0.005$), Variabilität der Amplitude ($r=0.720, p=0.000$) bzw. der Geschwindigkeit ($r=0.589, p=0.006$)
	(Patienten)	Bewegungszeit ($r=-0.470, p=0.37$), V_{\max} ($r=0.601, p=0.005$), Frequenz ($r=0.492, p=0.028$)
Variabilität der Amplitude	(Probanden)	Amplitude ($r=0.720, p=0.000$), Variabilität der Geschwindigkeit ($r=0.887, p=0.000$)
	(Patienten)	Variabilität der Geschwindigkeit ($r=0.793, p=0.00$)
V_{\max}	(Probanden)	Bewegungszeit ($r=0.493, p=0.027$), Frequenz ($r=0.653, p=0.002$)
	(Patienten)	Amplitude ($r=0.601, p=0.005$), Frequenz ($r=0.537, p=0.015$)
Variabilität von V_{\max}	(Probanden)	Amplitude ($r=0.589, p=0.006$), Variabilität der Amplitude ($r=0.887, p=0.000$)
	(Patienten)	Variabilität der Amplitude ($r=0.793, p=0.00$)
Frequenz	(Probanden)	Bewegungszeit ($r=-0.906, p=0.000$), V_{\max} ($r=0.653, p=0.002$)
	(Patienten)	Reaktionszeit ($r=0.589, p=0.006$), Bewegungszeit ($r=-0.947, p=0.000$), Amplitude ($r=0.492, p=0.028$), V_{\max} ($r=0.537, p=0.015$)

Tabelle 25: Darstellung der Korrelationen innerhalb der Kennwerte der Sequenzbewegung des Zeigefingers (V_{\max} : maximale Geschwindigkeit)

Das Muster an Korrelationen war für Patienten und Kontrollpersonen weitgehend identisch: die Reaktionszeit korrelierte mit der Bewegungszeit, und die Variabilität der Bewegungsamplitude mit der Variabilität der maximalen Geschwindigkeit.

3.4.2.3. Greifen im Präzisionsgriff

Die folgende Tabelle zeigt die Korrelationen innerhalb der Untersuchungsergebnisse der Greifbewegung.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Reaktionszeit	(Probanden)	max. Fingeröffnung ($r=-0.515, p=0.020$)
	(Patienten)	Bewegungszeit ($r=0.654, p=0.002$), V_{\max} ($r=-0.662, p=0.001$)
Bewegungszeit	(Probanden)	V_{\max} ($r=-0.881, p=0.000$), max. Fingeröffnung ($r=-0.713, p=0.000$)
	(Patienten)	Reaktionszeit ($r=0.654, p=0.002$), V_{\max} ($r=-0.925, p=0.000$)
V_{\max}	(Probanden)	Bewegungszeit ($r=-0.881, p=0.000$), max. Fingeröffnung ($r=0.677, p=0.001$)
	(Patienten)	Reaktionszeit ($r=-0.662, p=0.001$), Bewegungszeit ($r=-0.925, p=0.000$)
max. Fingeröffnung	(Probanden)	Reaktionszeit ($r=-0.515, p=0.020$), Bewegungszeit ($r=-0.713, p=0.000$), V_{\max} ($r=0.677, p=0.001$)
	(Patienten)	-

Tabelle 26: Darstellung der Korrelationen innerhalb der Kennwerte der Greifbewegung (max. Fingeröffnung: maximale Öffnung von Zeigefinger und Daumen beim Ergreifen des Zylinders; V_{\max} : maximale Geschwindigkeit)

Bei den Probanden zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen der maximalen Fingeröffnung und der Reaktions- und Bewegungszeit im Sinne eines „speed-accuracy/efficiency-trade-off“: je größer die Fingeröffnung während des Greifens, desto schneller die Greifbewegung. Dieser Zusammenhang war bei den Patienten nicht zu erkennen. Bei den Patienten korrelierten Reaktions- und Bewegungszeit.

3.4.3. Korrelationen zwischen den neurophysiologischen und kinematischen Untersuchungsergebnissen

Zur Korrelation der elektrophysiologischen Befunde mit den kinematischen Befunden wurden folgende MEP-Kennwerte herangezogen: Latenz und Amplitude des MEPs, Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille, kortikale Reizschwelle sowie die Kennwerte für die ipsilaterale Suppression (Latenz 2, Dauer, Suppressionsfaktor und Persistenz) nach fokaler Magnetstimulation mit der Achterspule über dem motorischen Handareal. Es wurden nur die elektrophysiologischen Kennwerte der dominanten Seite für die Korrelationsanalysen verwendet.

3.4.3.1. Korrelationen zwischen MEP-Kennwerten und der Kraft

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Korrelationen zwischen den oben aufgeführten MEP-Kennwerten und der gemessenen Kraft.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Maximale Kraft (Faustschluss)	(Probanden)	-
	(Patienten)	SP ($r=0.706, p=0.001$), Latenz 2 ($r=0.520, p=0.027$), SF ($r=-0.511, p=0.03$)

Tabelle 27: Darstellung der Korrelationen zwischen MEP und der Kraft (SP: postexzitatorische Innervationsstille; Latenz 2: Latenz der ipsilateralen EMG-Suppression; SF: Suppressionsfaktor)

Während bei den Probanden die gemessene Kraft mit keinem der MEP-Kennwerte korrelierte, zeigte die Kraft in der Patientengruppe positive (SP, Latenz bis zum Auftreten der ipsilateralen Inhibition) und negative (Suppressionsfaktor) Korrelationen mit Kennwerten der Inhibition.

3.4.3.2. Korrelationen zwischen MEP-Kennwerten und der Zielbewegung

Folgende Tabelle zeigt die Korrelationen zwischen den Kennwerten der MEPs und den Kennwerten der Zielbewegung.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Reaktionszeit	(Probanden)	SF ($r=0.447, p=0.048$)
	(Patienten)	-
Bewegungszeit	(Probanden)	-
	(Patienten)	-

Tabelle 28: Darstellung der Korrelationen zwischen MEP und Zielbewegung (SF: Suppressionsfaktor, Magnetstimulation Kortex re - Ableitung M. interosseus dorsalis I re)

Keiner der Kennwerte für die Exzitabilität (Schwelle, Amplitudenquotient, Latenz) und der Inhibition (SF, Latenz, Dauer und Persistenz der ipsilateralen Innervationsstille) des kortikospinalen motorischen Systems korrelierte in der Patientengruppe mit der motorischen Performance. In der Gruppe der Probanden korrelierte lediglich die Reaktionszeit mit dem Suppressionsfaktor der ipsilateralen Suppression.

3.4.3.3. Korrelationen zwischen MEP-Kennwerten und der Tippbewegung des Zeigefingers

Im Folgenden werden die Korrelationen zwischen den oben genannten MEP-Parametern und den Ergebnissen der repetitiven Tipp-Bewegung des Zeigefingers aufgezeigt.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Frequenz	(Probanden)	SF ($r=0.637, p=0.003$), Persistenz ($r=0.610, p=0.004$)
	(Patienten)	-
Bew.-Amplitude	(Probanden)	-
	(Patienten)	-
rel. V_{\max}	(Probanden)	MEP-Amplitudenquotient ($r=-0.496, p=0.026$), SF ($r=0.664, p=0.001$), Persistenz ($r=0.702, p=0.001$)
	(Patienten)	-

Tabelle 29: Darstellung der Korrelationen zwischen MEP und der Tippbewegung des Zeigefingers (rel. V_{\max} : maximale Geschwindigkeit bezogen auf die Bewegungsamplitude; Bew.-Amplitude: Bewegungsamplitude; SF: Suppressionsfaktor)

In der Gruppe der Probanden korrelierte die Tipp-Frequenz des Zeigefingers positiv mit dem Suppressionsfaktor und der Persistenz der ipsilateralen SP und negativ mit dem Amplitudenquotienten. Auch die maximale Geschwindigkeit bezogen auf die Bewegungsamplitude zeigte bei den Probanden eine positive Korrelation mit dem Suppressionsfaktor und der Persistenz der ipsilateralen Suppression sowie eine negative Korrelation mit dem Amplitudenquotienten. In der Patientengruppe zeigte sich keine Korrelation zwischen Kinematik- und MEP-Variablen.

3.4.3.4. Korrelationen zwischen MEP-Kennwerten und der Klopfbewegung der Hand

Die folgende Tabelle zeigt die Korrelationen zwischen den oben genannten MEP-Kennwerten und den Kennwerten der repetitiven Klopfbewegung der Hand.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Frequenz	(Probanden)	Latenz 2 ($r=0.491, p=0.028$), Dauer ($r=-0.463, p=0.040$)
	(Patienten)	-
Bew.-Amplitude	(Probanden)	Latenz ($r=0.529, p=0.017$), Dauer ($r=0.463, p=0.040$)
	(Patienten)	SP ($r=0.483, p=0.031$)
rel. V_{\max}	(Probanden)	Latenz 2 ($r=0.488, p=0.029$), Dauer ($r=-0.453, p=0.045$)
	(Patienten)	-

Tabelle 30: Darstellung der Korrelationen zwischen MEP und der Klopfbewegung der Hand (rel. V_{\max} : maximale Geschwindigkeit bezogen auf die Amplitude; Latenz: kortikale Latenz nach TMS; Latenz 2: Latenz der ipsilateralen EMG-Suppression; Dauer: Länge der ipsilateralen EMG-Suppression; Bew.-Amplitude: Bewegungsamplitude)

Bei den Probanden zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Latenz der ipsilateralen Suppression und der Frequenz des Klopfens sowie der relativen maximalen

Geschwindigkeit. Ebenfalls positiv korrelierte die MEP-Latenz mit der Bewegungsamplitude. Die Dauer der ipsilateralen Suppression korrelierte dagegen negativ mit der Klopf-Frequenz und der relativen maximalen Geschwindigkeit und positiv mit der Bewegungsamplitude. In der Gruppe der Patienten fiel lediglich eine positive Korrelation der postexzitorischen Innervationsstille mit der Bewegungsamplitude auf.

3.4.3.5. Korrelationen zwischen MEP-Kennwerten und der Greifbewegung

Zwischen den MEP-Parametern und den Ergebnissen der Greifbewegung kam es zu den folgenden Korrelationen.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Reaktionszeit	(Probanden)	Amplitudenquotient ($r=-0.510, p=0.021$)
	(Patienten)	SF ($r=-0.459, p=0.042$)
Bewegungszeit	(Probanden)	Reizschwelle ($r=0.606, p=0.005$)
	(Patienten)	-
V_{\max}	(Probanden)	Latenz ($r=-0.536, p=0.015$), Reizschwelle ($r=-0.540, p=0.014$)
	(Patienten)	-
max. Fingeröffnung	(Probanden)	Reizschwelle ($r=-0.523, p=0.018$)
	(Patienten)	-

Tabelle 31: Darstellung der Korrelationen zwischen MEP und der Greifbewegung (max. Fingeröffnung: maximale Öffnung von Zeigefinger und Daumen beim Ergreifen des Zylinders; V_{\max} : maximale Geschwindigkeit; SF: Suppressionsfaktor)

Die Reaktionszeit der Greifbewegung korrelierte bei den Probanden negativ mit dem Amplitudenquotient, bei den Patienten negativ mit dem Suppressionsfaktor. Die Bewegungszeit zeigte eine positive lineare Beziehung mit der kortikalen Reizschwelle in der Probandengruppe. Die maximale Geschwindigkeit der Bewegung zeigte ebenfalls nur in der Probandengruppe eine negative Korrelation mit der Latenz des MEP und der Reizschwelle.

3.4.3.6. Korrelationen zwischen MEP-Kennwerten und der Sequenzbewegung des Zeigefingers

Die Korrelationen zwischen den oben genannten Parametern der Magnetstimulation und der Sequenzbewegung des Zeigefingers sind in Tabelle 32 aufgeführt.

Parameter	(Gruppe)	korreliert mit
Reaktionszeit	(Probanden)	SP ($r=-0.666, p=0.001$)
	(Patienten)	Latenz 2 ($r=0.469, p=0.037$)
Bewegungszeit	(Probanden)	Latenz ($r=0.558, p=0.011$), SP ($r=-0.564, p=0.010$), Latenz 2 ($r=0.580, p=0.007$)
	(Patienten)	-
Amplitude	(Probanden)	SP ($r=0.528, p=0.017$)
	(Patienten)	-
Frequenz	(Probanden)	Latenz ($r=-0.449, p=0.047$), SP ($r=0.486, p=0.030$), Latenz 2 ($r=-0.500, p=0.025$)
	(Patienten)	-

Tabelle 32: Darstellung der Korrelation zwischen MEP und der Sequenzbewegung des Zeigefingers (SP: postexzitatorische Innervationsstille; Latenz: kortikale Latenz nach TMS; Latenz 2: Latenz der ipsilateralen EMG-Suppression)

Auffällig war hierbei, dass in der Patientengruppe nur die Reaktionszeit eine Korrelation mit einem MEP-Parameter (Latenz der ipsilateralen Suppression) zeigte, während sich in der Gruppe der Probanden mehrere Korrelationen feststellen ließen: die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille korrelierte negativ mit der Reaktions- und der Bewegungszeit und positiv mit der Bewegungsamplitude und der Bewegungsfrequenz.

3.4.3.7. Zusammenfassende Betrachtung der wichtigsten Korrelationen zwischen elektrophysiologischen und kinematischen Kennwerten in der Probandengruppe

In der folgenden Tabelle werden die wichtigsten Korrelationen zwischen den untersuchten kinematischen und elektrophysiologischen Kennwerten in der Probandengruppe dargestellt. Die in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten zeigten keinerlei Korrelationen zwischen den feinmotorischen Defiziten und den mittels TMS nachweisbaren Funktionsstörungen in den kortikospinalen Bahnen, weshalb sie in dieser Zusammenfassung unberücksichtigt bleiben.

Bewegung	Parameter	korreliert mit
Zielbewegung	Reaktionszeit	Suppressionsfaktor ($r=0.447, p=0.048$)
Tippbewegung (Zeigefinger)	Frequenz	Suppressionsfaktor ($r=0.637, p=0.003$), Persistenz ($r=0.610, p=0.004$)
	rel. V_{\max}	MEP-Amplitudenquotient ($r=-0.496, p=0.026$), Suppressionsfaktor ($r=0.664, p=0.001$), Persistenz ($r=0.702, p=0.001$)
Klopfbewegung (Hand)	Frequenz	Latenz 2 ($r=0.491, p=0.028$), Dauer ($r=-0.463, p=0.040$)
	Bewegungsamplitude	Latenz ($r=0.529, p=0.017$), Dauer ($r=0.463, p=0.040$)
Greifbewegung	Reaktionszeit	Amplitudenquotient ($r=-0.510, p=0.021$)
	Bewegungszeit	Reizschwelle ($r=0.606, p=0.005$)
	V_{\max}	Latenz ($r=-0.536, p=0.015$), Reizschwelle ($r=-0.540, p=0.014$)
	max. Fingeröffnung	Reizschwelle ($r=-0.523, p=0.018$)
Sequenzbewegung	Reaktionszeit	SP ($r=-0.666, p=0.001$)
	Bewegungszeit	Latenz ($r=0.558, p=0.011$), SP ($r=-0.564, p=0.010$), Latenz 2 ($r=0.580, p=0.007$)
	Bewegungsamplitude	SP ($r=0.528, p=0.017$)
	Frequenz	Latenz ($r=-0.449, p=0.047$), SP ($r=0.486, p=0.030$), Latenz 2 ($r=-0.500, p=0.025$)

Tabelle 33: Zusammenfassende Betrachtung der wichtigsten Korrelationen zwischen elektrophysiologischen und kinematischen Kennwerten in der Gruppe der gesunden Probanden (rel. V_{\max} : maximale Geschwindigkeit bezogen auf die Amplitude; Latenz 2: Latenz der ipsilateralen EMG-Suppression; Latenz: kortikale Latenz nach TMS; V_{\max} : maximale Geschwindigkeit; SP: postexzitatorische Innervationsstille)

Auffällig hierbei ist, dass sowohl für die Tippbewegung des Zeigefingers als auch für die Klopfbewegung der Hand Korrelationen zwischen der motorischen Performance und den Kennwerten der ipsilateralen Suppression bestehen. Für die Zielbewegung lässt sich eine nur schwache Korrelation feststellen. Die Kennwerte der Greifbewegung korrelieren als einzige kinematische Kennwerte ausschließlich mit Kennwerten der MEP-Routineuntersuchung (Amplitudenquotient, Reizschwelle, Latenz). Nur die Kennwerte der Sequenzbewegung korrelieren mit der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille (SP).

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Gegenstand, die Handmotorik bei Patienten mit Multipler Sklerose ohne manifeste Parese der oberen Extremität zu untersuchen. Hierfür wurden zwei Methoden angewandt: zum einen die transkranielle magnetische Stimulation (TMS) des motorischen Kortex als eine in der klinischen Routine etablierte elektrophysiologische Funktionsdiagnostik der kortikospinalen motorischen Bahnen und zum anderen die 3D-Bewegungsanalyse mittels Ultraschall als kinematische Untersuchungsmethode zur Einschätzung der manuellen Geschicklichkeit.

Die Hauptergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: die TMS zeigte in einem hohen Prozentsatz der Patienten Abnormalitäten im kortikospinalen motorischen System (pathologische Befunde in über 80 % unter Nutzung aller Kennwerte). Dabei wurde die Sensitivität bei Berücksichtigung aller Kennwerte durch die transkallosale Inhibition nicht erhöht. Mit Hilfe der 3D-Bewegungsanalyse konnten insbesondere bei komplexen Bewegungen bei der Mehrzahl der Patienten kinematische Defizite festgestellt werden, wobei diese feinmotorischen Defizite allerdings eine schlechte Korrelation mit den beobachteten MEP-Auffälligkeiten zeigten. Die frühzeitige funktionelle Beeinträchtigung der Patienten trotz erhaltener grober Kraft ist für die Einschätzung der Arbeitsfähigkeit der Patienten insbesondere bei solchen Berufen von Relevanz, die eine intakte Feinmotorik erfordern.

4.1. Elektrophysiologie

Die TMS ist eine weit verbreitete neurophysiologische Untersuchungsmethode zur Beurteilung von Funktionsstörungen und Aufdeckung subklinischer Läsionen kortikospinaler motorischer Leitungsbahnen (Di Lazzaro 1999). Besonders in der Diagnostik der Multiplen Sklerose hat sich dieses Untersuchungsverfahren im klinischen Alltag etabliert (Comi 1999 a und b).

4.1.1. Parameter zur Beurteilung der Erregbarkeit des kortikospinalen Systems (Reizschwelle, kortikospinale Latenz, zentral motorische Leitungszeit, MEP-Amplitude)

Bei der Reizung mit der Rundspule und unter Vorinnervation von 10-15 % der maximalen Kraft konnten wir in der Gruppe der Patienten beobachten, dass im

Vergleich zu den gesunden Probanden Reizschwelle, Latenz und zentral motorische Leitungszeit signifikant erhöht, Amplitude und Amplitudenquotient signifikant vermindert waren. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren, die ebenfalls die magnetisch evozierten Potentiale (MEP) bei Patienten mit Multipler Sklerose untersucht haben (Kukowski 1993, Ravnborg et al. 1992, Boniface et al. 1991, Britton et al. 1991, Caramia et al. 1991, Kandler et al. 1991, Mayr et al. 1991, Schubert et al. 1991, Ingram et al. 1988, Hess et al. 1987). Mit einer relativen Häufigkeit von 58 % aller untersuchten Muskeln war eine verlängerte kortikomotorische Latenz in unserer Untersuchung der häufigste pathologische Befund, was die Ergebnisse von Benencke und Knur (1992) bestätigt. Die bei der Multiplen Sklerose gefundenen pathologischen MEP-Veränderungen sind Ausdruck einer Verlangsamung der zentralen Leitungsgeschwindigkeit in demyelinisierten Nervenfasern (Benecke und Knur 1992), einer sekundären axonalen Faserdegeneration oder eines zentralen Leitungsblocks (Adams 1977).

Die Sensitivität der TMS konnte durch Vergleich der Kennwerte beider Seiten deutlich erhöht werden (Abb. 3.2b). Dabei zeigten vor allem die kortikale Reizschwelle und der Amplitudenquotient häufig einen pathologischen Seitenunterschied. Lediglich für die kortikale Latenz ließ sich kein Zugewinn bezüglich der Sensitivität erzielen.

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen bei Multipler Sklerose (Colombo et al. 2000, Boniface et al. 1991, Mayr et al. 1991) wurden die Patienten mit der TMS auch in Muskelruhe mit der Rundspule transkraniell stimuliert. In Muskelruhe war eine Erniedrigung des Amplitudenquotienten häufiger nachweisbar (53 %) als unter Vorinnervation (30 %). Das liegt vermutlich daran, dass eine diskrete Abnahme der Anzahl erregbarer kortikospinaler Neurone durch Vorinnervation partiell kompensiert werden kann. Bezüglich der Detektion von Seitenunterschieden der kortikalen motorischen Latenz erwies sich die Untersuchung in Muskelruhe ebenfalls als sensitiver: hier zeigte sich bei 65 % der untersuchten Patienten ein erhöhter Wert für den Seitenunterschied, unter Vorinnervation war dies nur bei 35 % der untersuchten Patienten zu beobachten. Diese Daten zeigen, dass eine Vorinnervation während einer transkraniellen magnetischen Stimulation nicht immer die diagnostische Sensitivität erhöht, da dadurch leichte Seitenunterschiede der kortikalen Latenz und eine leichte Abnahme der MEP-Amplitude mitunter maskiert werden.

Eine weitere Auffälligkeit betraf das Verhalten der MEP-Amplituden in Ruhe während einer Serie von vier konsekutiven Reizen. In der Gruppe der Probanden ließ sich die

größte Amplitude nach dem ersten Reiz beobachten - wie bereits von Nielsen et al. (1996) beschrieben. Die Höhe der nachfolgenden Amplituden nahm bis zum vierten Reiz hin ab (siehe Abbildung 3.3.). Dies ist durch eine länger anhaltende, durch die TMS induzierte Hemmung im kortikospinalen System zu erklären, welche zu einer Abnahme der MEP-Amplitude führt und deren Ursache derzeit noch ungeklärt ist (Nielsen 1996). In der Gruppe der Patienten ließ sich diese Amplitudenabnahme nicht beobachten. Der Gruppenunterschied zwischen gesunden Probanden und Multiple-Sklerose-Patienten war nahezu signifikant ($p=0.08$). Eine mögliche Erklärung für das Fehlen dieses inhibitorischen Effektes in der Patientengruppe ist, dass das kortikospinale motorische System primär geschädigt ist und deshalb eine kompensatorische „Desinhibition“ aufweist. Somit ist das gesamte System weniger empfänglich für eine durch einzelne Magnetimpulse induzierte, länger anhaltende Hemmung (Nielsen 1996).

Die fokale magnetische Stimulation mit der Achterspule wurde für die Probanden unter Vorinnervation bei zunehmender Reizintensität durchgeführt. Man konnte bei steigenden Reizintensitäten eine Abnahme der kortikalen Latenz, eine Zunahme des Amplitudenquotienten mit einer Sättigung bei hohen Stimulusintensitäten und eine lineare Zunahme der postexzitatorischen Innervationsstille beobachten (siehe Abbildung 3.4.). Dies steht im Einklang mit Untersuchungsergebnissen zu Reiz-Antwort-Beziehungen anderer Autoren (Romeo et al. 2000, Ridding et al. 1997, Van der Kamp et al. 1996).

Die fokale TMS wurde in der Patientengruppe nur mit einer Intensität von 170 % der Reizschwelle durchgeführt. Dabei waren wie bei der Reizung mit der Rundspule Reizschwelle und kortikale Latenz im Vergleich zur Probandengruppe signifikant erhöht, absolute Amplitude und Amplitudenquotient dagegen signifikant erniedrigt (Tabellen 8a und 8b).

Vergleicht man die verschiedenen Untersuchungsverfahren miteinander (Reizung mit der Rundspule mit und ohne Vorinnervation, Reizung mit der Achterspule), so ist die Reizung mit der Rundspule unter Vorinnervation („Routineuntersuchung“) die Methode, die die meisten Auffälligkeiten in der Gruppe der Patienten aufdeckte (85 % der untersuchten Muskeln zeigten pathologische Veränderungen; siehe Tabelle 11). Wie

aber oben erwähnt, ist die Ableitung der MEP in Muskelruhe aber im Einzelfall besser geeignet, subtile Seitenunterschiede zu erfassen.

4.1.2. Parameter der Inhibition (postexzitatorische Innervationsstille, ipsilaterale Inhibition)

Die transkranielle Stimulation des motorischen Kortex während willkürlicher Vorinnervation des Zielmuskels induziert nicht nur ein MEP als „Positivphänomen“, sondern auch ein „Negativphänomen“, die postexzitatorische Innervationsstille (engl. „silent period“) (Meyer 1992). Die frühe Phase der SP ist zurückzuführen auf spinale inhibitorische Mechanismen, während die späte Phase auf kortikalen inhibitorischen Prozessen beruht (Inghilleri et al. 1993, Ziemann et al. 1993). Neuropharmakologische Befunde legen nahe, dass die Dauer der SP durch die Erregung intrakortikaler GABA-B-erger Interneurone bestimmt wird (Werhahn et al. 1999, Siebner et al. 1998).

Beim Vergleich der SP der Patientengruppe mit der SP der Probandengruppe fällt sowohl in der Untersuchung mit der Rundspule („Routineuntersuchung“) als auch in der Untersuchung mit der Achterspule (fokale Stimulation) eine in der Patientengruppe signifikant verlängerte SP auf. Dies wurde auch schon von anderen Autoren beschrieben (Desiato und Caramia 1997, Haug und Kukowski 1994). Nach Stimulation mit der Rundspule war eine Verlängerung der SP fast genauso oft zu beobachten wie eine verlängerte zentral motorische Leitungszeit (43 % bzw. 45 %). Nach der fokalen Stimulation machte eine alleinige Verlängerung der SP sogar 25 % aller pathologischen Kennwerte aus, was allerdings auch auf die höhere Stimulationsintensität zurückzuführen sein kann. Die Ursache für die Verlängerung der SP bei Patienten mit Multipler Sklerose könnte sein, dass eine Wiederaufnahme der Willküraktivität durch Demyelinisierungsherde in kortikokortikalen frontoparietalen Assoziationsbahnen verzögert ist.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung kann man sagen, dass mit der postexzitatorischen Innervationsstille ein weiterer sensitiver TMS-Parameter zur Diagnostik der Multiplen Sklerose zur Verfügung steht, der bisher bezüglich der MS-Diagnostik noch wenig Beachtung gefunden, sich aber bei anderen neurologischen Krankheitsbildern (z. B. bei dem ischämischen Hirninfarkt) schon etabliert hat (Ahonen et al. 1998).

Ein weiteres inhibitorisches Phänomen der TMS stellt die ipsilaterale Suppression der motorischen Willküraktivität dar. Diese ipsilaterale Inhibition tritt ungefähr 8-10 ms nach dem Beginn der exzitatorischen Antwort im homologen kontralateralen Muskel auf (Meyer et al. 1998, Wassermann et al. 1991). Sowohl die Latenz der ipsilateralen Innervationsstille, als auch Studien an Patienten mit Balkenagenesie oder erworbenen Balkenläsionen sprechen für eine vorwiegend transkallosal vermittelte Inhibition (Meyer et al. 1995, 1998), wobei die entsprechenden Bahnen durch die hintere Hälfte des Truncus corporis callosi ziehen sollen (Meyer et al. 1998).

In der Gruppe der gesunden Probanden war bei der fokalen Stimulation mit einer Intensität von 110 % eine leichte ipsilaterale Suppression zu beobachten, die mit zunehmender Reizstärke immer deutlicher wurde (Tabelle 7b). Die Latenz bis zum Auftreten der ipsilateralen Suppression nahm bei einer Reizstärke von 110 % bis 130 % ab, blieb dann aber konstant. Die Dauer der Suppression war für alle Stimulusintensitäten ungefähr gleich. Dieses Verhalten der Suppression wurde auch schon von Meyer et al. 1995 beschrieben. Des Weiteren zeigten der rechte und der linke M. interosseus dorsalis I eine annähernd gleiche Modulation.

Der Vergleich der ipsilateralen Innervationsstille der Patientengruppe mit den Probanden nach ipsilateraler TMS mit 170 % Reizintensität erbrachte keine wesentlichen Gruppenunterschiede. Die Stärke der ipsilateralen EMG-Suppression (Suppressionsfaktor) zeigte keinen signifikanten Unterschied. Sowohl die Latenz bis zum Auftreten der ipsilateralen EMG-Suppression als auch die Dauer der Suppression war in der Patientengruppe signifikant verlängert, die Persistenz signifikant geringer (siehe Tabelle 10), wobei die verlängerte Dauer bei den Patienten am ehesten auf eine Desynchronisation der Aktivitätsleitung im Corpus callosum durch Demyelinisierungsherde zurückzuführen ist (Höppner et al. 1999). Im Wesentlichen stehen diese Ergebnisse im Einklang mit der Studie von Meyer et al. (1999) bei Patienten mit MS in einem frühen Stadium und geringem EDSS. Allerdings fanden Meyer et al. (1999) häufiger eine erniedrigte Suppression und seltener eine verlängerte Latenz bis zum Auftreten der Suppression, was an der von ihm gewählten stärkeren Vorinnervation und Stimulationsintensität liegen kann. Meyer betont die höhere Sensitivität der ipsilateralen Inhibition im Vergleich zu kontralateralen MEP. Er geht allerdings nicht darauf ein, ob die Patienten mit auffälliger ipsilateraler Inhibition zusätzlich Auffälligkeiten der kontralateralen MEP zeigten. Dagegen bestätigen die Untersuchungsergebnisse von Boroojerdi die auch bei uns gefundene, relativ geringere

Sensitivität der ipsilateralen Inhibition im Vergleich zur kortikomotorischen Latenz und SP (Borojerdj et al. 1998). Der relative Nutzen der Bestimmung der ipsilateralen Innervationsstille kann nur in der Zusammenschau mit anderen elektrophysiologischen Kennwerten beurteilt werden.

Die transkallosale Leitungszeit war bei 9 Patienten (entspricht 45 % der untersuchten Patienten) ein- oder beidseitig verlängert. Jedoch zeigte keiner dieser Patienten eine isolierte Verlängerung dieser Leitungszeit ohne zusätzliche Auffälligkeiten der kontralateralen MEP-Kennwerte oder der postexzitatorischen Innervationsstille. Zusätzlich war mindestens einer der folgenden Parameter pathologisch verändert: Reizschwelle, kortikale Latenz, Amplitudenquotient bzw. postexzitatorische Innervationsstille. Auch für die übrigen Kennwerte der ipsilateralen EMG-Inhibition gilt, dass keiner der Patienten isoliert pathologische Ergebnisse bei der ipsilateralen Ableitung zeigte. Zusätzlich lag mindestens einer der Kennwerte der kontralateralen MEP unter bzw. über den in der Probandengruppe ermittelten Grenzwerten. Drei Patienten wiesen keinerlei Auffälligkeiten bezüglich der ipsilateralen Innervationsstille auf, davon ein Patient mit pathologischen Veränderungen aller Kennwerte bei der kontralateralen Ableitung. Damit konnte die von Schmierer et al. gefundene, im Vergleich zu kortikospinalen Antworten höhere Sensitivität der transkallosalen Inhibition nicht bestätigt werden (Schmierer et al. 2000). Allerdings untersuchte Schmierer vor allem Patienten mit einer nachgewiesenen Läsion im Corpus callosum (Schmierer et al. 2000), so dass es sich hierbei um eine vorselektionierte Patientengruppe handelte und mit dem Nachweis einer verlängerten transkallosalen Leitungszeit lediglich ein vorbekannter radiologischer Befund bestätigt wurde.

4.1.3. Reizung sensorischer Afferenzen (zervikal, fazial)

Die Kennwerte der EMG-Suppression nach zervikaler Stimulation unter tonischer Vorinnervation waren in der Patientengruppe im Wesentlichen unauffällig. Die zervikale Stimulation ist daher nicht geeignet, frühzeitige Auffälligkeiten im kortikospinalen System zu erfassen. In der Gruppe der Patienten war lediglich die Persistenz der EMG-Suppression reduziert (Tabelle 13). Dies kann als Hinweis auf eine reduzierte Erregbarkeit der inhibitorischen Neurone auf spinaler, also subkortikaler Ebene, welche die EMG-Suppression vermitteln, gewertet werden.

Zusätzlich wurde der N. supraorbitalis elektrisch gereizt, und das Auftreten einer ipsi- und kontralateralen Suppression der Muskelaktivität untersucht (Siebner et al. 1999). Diese Inhibition findet auf subkortikaler Ebene statt, wobei das genaue anatomische Substrat (z. B. retikulospinale Hemmung) bislang ungeklärt ist (Siebner et al. 1999). Sowohl die gesunden Probanden als auch die Patienten zeigten beidseits eine EMG-Suppression nach unilateraler supraorbitaler Reizung, wie diese auch schon von anderen Autoren beschrieben wurde (Siebner et al. 1999). Nach Stimulation über dem rechten N. supraorbitalis war in der Patientengruppe nur die Dauer der Suppression beidseits signifikant verlängert. Nach Stimulation über dem linken N. supraorbitalis zeigte sich lediglich ein Trend in Richtung einer verlängerten Suppressionsdauer. Die Suppression nach elektrischer Stimulation des N. supraorbitalis zeigt somit eine deutlich geringere diagnostische Sensitivität als die TMS-bedingte ipsilaterale EMG-Suppression.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die kortikal vermittelte Hemmung der EMG-Aktivität frühzeitig und häufig bei Multipler Sklerose verändert ist, jedoch die subkortikale, durch sensorische Reize induzierte Hemmung der EMG-Aktivität bei Patienten mit fehlendem relevantem neurologischem Defizit weitgehend unbeeinträchtigt bleibt.

4.1.4. Korrelationen innerhalb der elektrophysiologischen Kennwerte

Nach fokaler Reizung über dem primär-motorischen Armareal korrelierten in der Gruppe der Probanden die Schwellenintensitäten, die kortikalen Latenzen, die Amplitudenquotienten und auch die postexzitatorischen Innervationsstillen beider Seiten miteinander, in der Gruppe der Patienten war dies lediglich für die kortikalen Latenzen der Fall (siehe Tabelle 21). Es lässt sich also feststellen, dass die Probanden eine gute Rechts-links-Korrelation zeigten, die bei den Patienten nahezu aufgehoben war. Dies kann als Hinweis auf eine funktionale Entkoppelung des linken und rechten motorischen Handareals durch subkortikale Demyelinisierungsherde in der Patientengruppe gewertet werden. Weder bei den Probanden noch bei den Patienten bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Amplitudenquotienten und der postexzitatorischen Innervationsstille – wie auch von Wilson beschrieben (Wilson et al. 1993).

Die kortikalen Latenzen nach fokaler Stimulation mit 170 % Reizintensität und Vorinnervation und nach nicht-fokaler Stimulation mit 130 % Reizintensität ohne Vorinnervation wurden mit den Latenzen der ipsilateralen Suppression nach zervikaler Stimulation und nach fokaler TMS mit 170 % Reizintensität korreliert. Dabei fiel in der Patientengruppe eine hochsignifikante Korrelation zwischen den MEP-Latenzen und der Latenz der ipsilateralen EMG-Suppression nach transkortikaler Stimulation auf (siehe Tabelle 22), was dafür spricht, dass beide Phänomene über die schnellleitenden kortikospinalen Bahnen vermittelt werden. Diese Korrelation ließ sich in der Probandengruppe nicht nachweisen. Dies deutet darauf hin, dass bei Gesunden die Latenz der ipsilateralen Inhibition vorwiegend durch die „transkallosale Komponente“ bestimmt wird, die der Patienten dagegen zumindest teilweise durch die „kortikospinale Komponente“. Auffällig war weiterhin, dass die Latenz der Suppression nach zervikaler Stimulation keinerlei Korrelationen mit den übrigen Parametern zeigte. Dies belegt, dass eine EMG-Inhibition nach zervikaler Stimulation über andere inhibitorische Regelkreise vermittelt wird als eine EMG-Inhibition nach ipsilateraler TMS oder elektrischer Stimulation des N. supraorbitalis.

Betrachtet man die Inhibitionsphänomene, wiesen die Probanden eine gute Rechts-links-Korrelation auf, nicht nur bezüglich der postexzitatorischen Innervationsstille, sondern auch bezüglich des Suppressionsfaktors nach zervikaler Stimulation und der Länge der ipsilateralen EMG-Suppression nach fokaler TMS (siehe Tabelle 23). Das zeigt, dass die individuelle Erregbarkeit dieser inhibitorischen Netzwerke keine Seitenunterschiede aufweist. Dagegen war in der Probanden- wie in der Patientengruppe keine enge Kopplung der unterschiedlichen inhibitorischen Systeme zu beobachten. Lediglich in der Gruppe der Patienten war eine Korrelation zwischen der Länge der postexzitatorischen Innervationsstille und dem ipsilateralen Suppressionsfaktor nach fokaler Stimulation zu beobachten.

4.2. Motorikanalyse

Mit Hilfe der dreidimensionalen Bewegungsanalyse von Finger- und Handbewegungen war es möglich, ein Profil der feinmotorischen Auffälligkeiten bei Patienten mit Multipler Sklerose zu erstellen. Obwohl die Patienten in der klinischen Untersuchung einen normalen Muskeltonus und keine relevanten Paresen der oberen Extremität aufwiesen, zeigte über die Hälfte der Patienten eine subklinische Beeinträchtigung der

Geschicklichkeit der Hand. Bisher gab es keine systematischen Studien zur motorischen Kompetenz der Hand bei klinisch unauffälligen Multiple Sklerose-Patienten, aber die Ergebnisse in unserer Patientengruppe verdeutlichen die Notwendigkeit solcher Untersuchungen.

4.2.1. Schnelle Klopfbewegungen

Schnelle repetitive Klopfbewegungen („Tapping“) des Zeigefingers waren bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verlangsamt und vermehrt variabel (siehe Tabelle 16). Eine verminderte Tappingfrequenz wurde auch von Lee im Rahmen seiner Untersuchung zu funktionalen adaptiven Veränderungen des motorischen Kortex bei Multiple Sklerose-Patienten gefunden, allerdings zeigten diese Patienten bereits eine unterschiedlich starke Beeinträchtigung der oberen Extremität (Lee et al. 2000).

Bei Klopfbewegungen der Hand waren zusätzlich zur Klopf-Frequenz auch die Variabilität der Bewegungsamplitude und die Anzahl der Bewegungswechsel während der Handextension gestört (siehe Tabelle 17). Die Anzahl der Bewegungswechsel während der Handbeugung (Abwärtsbewegung mit der Schwerkraft) lag dagegen im Normbereich. Somit bestand eine selektive Beeinträchtigung des Automatisierungsgrades für die repetitive Handextension (Aufwärtsbewegung gegen die Schwerkraft).

4.2.2. Ballistische Zeige- und Greifbewegung

In der ballistischen Zielbewegung zeigten die Patienten eine signifikant längere Reaktionszeit und Bewegungszeit, aber sie waren bezüglich der Treffgenauigkeit im Vergleich zu den Probanden nicht schlechter (Tabelle 15). Wie bei der Zielbewegung war in der Patientengruppe die Greifbewegung (Reaktions- und Bewegungszeit, maximale Geschwindigkeit) verlangsamt, die Öffnungsweite zwischen Daumen und Zeigefinger beim Ergreifen des Zylinders zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen (Tabelle 18). Es gibt zwei mögliche Erklärungen für diese Befundmuster:

- Die Patienten haben Schwierigkeiten, einfache ballistische Programme zu aktivieren und auszuführen. Die verlangsamten Tippbewegungen sind mit dieser Erklärung gut vereinbar.
- Die Bewegungen sind per se nicht verlangsamt, aber die Patienten benötigen mehr Zeit für die sensomotorischen Integration, welche eine akkurate Durchführung der Aufgabe gewährleistet. Verlangsamte sensomotorische Integrationsprozesse könnten z. B. durch Läsionen im frontoparietalen Marklager bedingt sein. Für diese Annahme spricht die Tatsache, dass nur die gesunden Probanden – nicht aber die Patienten – sowohl für die Zeige- als auch für die Greifbewegung eine umgekehrt lineare Beziehung zwischen Schnelligkeit der Bewegung und Präzision der Ausführung zeigen. Der fehlende „trade-off“ zwischen Geschwindigkeit und Genauigkeit (Smyrnis et al. 2000, Plamondon und Alimi 1997) bei den Patienten belegt, dass diese über eine Verlangsamung der Bewegungsinitiierung und -ausführung die Zielgenauigkeit sicherstellen. Hierdurch kommt es zu einer weniger variablen Bewegungsausführung und zu einer Hinwendung zu einem kontrollierten Modus der Bewegungsdurchführung. Dieses Phänomen wurde auch von Schenk im Rahmen von Untersuchungen zur Handmotorik von Multiple Sklerose-Patienten beim Schreiben beschrieben (Schenk et al. 2000). Demnach führen Patienten die Bewegungen langsamer aus, um eine genaue Ausführung (Zielgenauigkeit) aufrechtzuerhalten.

Am ehesten ist davon auszugehen, dass bei den Patienten beide Störungen in jeweils individuell unterschiedlich ausgeprägtem Ausmaß vorliegen.

Die Patienten wiesen im Gegensatz zu den Normalpersonen eine positive Korrelation zwischen Reaktions- und Bewegungszeit auf. Dies zeigt, dass bei den Patienten Bewegungsinitialisierung und -ausführung gleichsinnig durch die Krankheit beeinträchtigt werden.

4.2.3. Sequentielle Fingerbewegung

Die sequentiellen Zeigefingerbewegungen wiesen in der Patientengruppe neben einer verlängerten Bewegungszeit eine längere Abbremsphase, eine geringere Variabilität und eine reduzierte Automatisierung der Bewegung auf (Tabelle 19). Die Patienten waren somit bei der Durchführung dieser komplexeren, sequentiellen Bewegung sowohl im

zeitlichen Ablauf als auch in der Bewegungsausführung (Bewegungsamplitude) beeinträchtigt.

Zusammenfassend erbrachte die kinematische Analyse folgendes Befundmuster: ein hoher Anteil der Patienten wies trotz klinisch unauffälliger oberer Extremität eine quantifizierbare Beeinträchtigung der Handmotorik auf. Dabei waren relativ „einfache“ Aufgaben („Tapping“) entweder nicht oder nur diskret gestört, „komplexere“ Aufgaben, die eine visomotorische Integration (Zeige-, und Greifbewegung) oder einen sequentiellen Bewegungsablauf (Sequenzbewegung) erforderten, waren zwar in der räumlichen Ausführung (Zielgenauigkeit, Öffnungsabstand) nicht beeinträchtigt, in der Durchführung (Reaktion und Bewegung) aber häufig (60 %, 65 % bzw. 50 %; siehe Tabelle 20) verlangsamt.

Die Ergebnisse dieser Motorikanalyse erfordern ein Umdenken in der Einschätzung motorischer Fähigkeiten bei Patienten mit Multipler Sklerose und fehlendem „motorischen Defizit“. Zudem unterstreichen die vorliegenden Daten, dass die dreidimensionale Bewegungsanalyse eine sensitive Methode zur Verlaufskontrolle bezüglich der Handfunktion und somit auch zur Evaluation neuer Therapieansätze darstellt.

4.3. Beziehung zwischen den elektrophysiologischen und kinematischen Befunden

Die Kraft des Faustschlusses korrelierte in der Patientengruppe positiv mit der postexzitatorischen Innervationsstille und der Latenz bis zum Auftreten der ipsilateralen Inhibition und negativ mit dem ipsilateralen Suppressionsfaktor. Es fand sich jedoch keine Korrelation mit dem Amplitudenquotienten oder der kortikospinalen Leitungszeit. Dies zeigt, dass ein hoher Amplitudenquotient nicht mit „mehr Kraft“ gleichzusetzen ist.

Auffällig in der Probandengruppe war ein unterschiedliches Muster der Korrelationen zwischen den kinematischen und elektrophysiologischen Kennwerten in Abhängigkeit von der Art der Bewegung.

Da die Zeigebewegung eine Bewegung proximaler Armmuskeln darstellt (Zeigefinger und Hand bleiben während der ganzen Bewegung in einer Position), ist eine insgesamt

schwache Korrelation zwischen den elektrophysiologischen und kinematischen Kennwerten nicht verwunderlich.

Die Tippbewegung des Zeigefingers und die Klopfbewegung der Hand sind stereotype repetitive Bewegungen, die umso besser ausgeführt wurden, je größer die tonische Hemmung von der Gegenseite (transkallosale Inhibition) war.

Die Greifbewegung ist eine Bewegung, die sowohl eine proximale (Ausstrecken des Armes) als auch eine distale (Ergreifen des Zylinders) Komponente besitzt. Die distale Komponente ist am ehesten dafür verantwortlich, dass die kinematischen Kennwerte dieser Bewegung als einzige mit den MEP-Routineparametern (Reizschwelle, Latenz und Amplitudenquotient), welche den Funktionszustand der schnell leitenden Pyramidenbahnanteile wiedergeben, korrelieren.

Die Kennwerte der Sequenzbewegung (rasch hintereinander folgende Bewegungen des Zeigefingers) korrelieren sehr gut mit der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille (SP). Dieser Befund deutet daraufhin, dass die Erregbarkeit inhibitorischer kortikaler Interneurone eine kritische Rolle für die schnelle Durchführung unabhängiger Fingerbewegungen spielt. Die Bedeutung dieses Zusammenhangs für die feinmotorische Kontrolle der Hand wurde auch schon von Classen et al. (1997) in einer Untersuchung an Patienten mit akuter Hemiparese aufgezeigt.

Insgesamt zeigten die Probanden eine negative lineare Beziehung der kinematischen Kennwerte (Reaktions- und Bewegungszeit, Bewegungsrate und -amplitude) mit den Inhibitionsphänomenen der MEP (mit der ipsilateralen und der kontralateralen Innervationsstille). Je stärker die Inhibition ausgeprägt war, desto besser war die motorische Performance der Probanden. Besonders deutlich war dies für die Tippbewegung des Zeigefingers, an welcher der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Zielmuskel (M. interosseus dorsalis I) direkt beteiligt ist. Diese Korrelationen bestätigen, dass das Ausmaß der kortikalen Inhibition einen guten Indikator für den präferenziellen Handgebrauch und die manuelle Geschicklichkeit bei gesunden Probanden darstellt (Meyer et al. 2000, Netz et al. 1995). Der Zusammenhang zwischen transkallosaler Inhibition und Kinematik war in der Patientengruppe nicht mehr nachweisbar.

Zudem zeigten die Patienten keinerlei Korrelationen zwischen den feinmotorischen Defiziten und den mittels TMS nachweisbaren Funktionsstörungen in den

kortikospinalen Bahnen. Auf den ersten Blick widerspricht dies zahlreichen Studien, die eine gute Korrelation zwischen MEP-Befunden und motorischer Symptomatik fanden und die Eignung der TMS zum Monitoring des Verlaufes bei Multipler Sklerose betonen (Fuhr et al. 2001, Fuhr und Kappos 2001, Cruz-Martinez et al. 2000, Comi et al. 1999, O'Connor et al. 1998). Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich jedoch relativ einfach auflösen, wenn man berücksichtigt, dass die vorliegende Untersuchung ausschließlich eine Patientengruppe ohne relevantes neurologisches Defizit des Armes untersucht hat, frühere Arbeiten jedoch Patientengruppen mit deutlichen Unterschieden in der Ausprägung der motorischen Defizite einschlossen. In einer solchen „inhomogenen“ Patientengruppe werden die MEP eine gute Korrelation mit den Symptomen und dem Schweregrad der Erkrankung zeigen, da sich mit zunehmendem Paresegrad ausgeprägtere Auffälligkeiten in den MEP nachweisen lassen. Die vorliegenden Daten erweitern diese Befunde, in dem sie zeigen, dass diese gute Korrelation zwischen MEP-Befund und klinischem Zustand nicht vorhanden ist, wenn man Patienten untersucht, die entweder gar keine oder nur milde motorische Defizite aufweisen.

Unsere Daten relativieren auch die von Liu et al. formulierte Hypothese, dass ein verzögerter Bewegungsbeginn die verzögerte Leitung motorischer Bahnen aufgrund der bei der Multiplen Sklerose vorhandenen Demyelinisierung reflektiert (Liu et al. 1997). Vielmehr lassen die Ergebnisse dieser Arbeit den Rückschluss zu, dass die Ursachen der Feinmotorikdefizite auch auf andere Ursachen, z. B. auf eine gleichzeitige kognitive Beeinträchtigung bei MS (Krupp et al. 2000, Andrade et al. 1999, Dujardin et al. 1998) oder eine beeinträchtigte sensomotorische Integration zurückzuführen sind und somit auf einer „höheren“ Ebene innerhalb des motorischen Systems zu suchen sind.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Patienten mit Multipler Sklerose ohne manifeste Parese der Hand mit Hilfe der transkortikalen magnetischen Stimulation neben den bereits bekannten Veränderungen der Leitfunktion kortikaler motorischer Bahnen (verlängerte Latenzzeit, verminderte Amplitude) auch Informationen über eine mögliche Veränderung inhibitorischer motorischer Phänomene (postexzitatorische Innervationsstille, transkallosale Inhibition) zu gewinnen. Des Weiteren sollte mit einer Ultraschall-gestützten 3D-Bewegungsanalyse untersucht werden, ob bei Patienten trotz fehlender Parese der Hand schon Defizite in der Feinmotorik bestehen. Außerdem wurde der Frage nachgegangen, ob Korrelationen zwischen den elektrophysiologischen und den kinematischen Kennwerten der Handmotorik existieren.

Sowohl in einem Kollektiv gesunder Vergleichspersonen als auch in einer Gruppe von Patienten mit Multipler Sklerose wurde die kortikomotoneurale Verbindung zum M. interosseus dorsalis I mit unterschiedlichen transkraniellen Stimulationsverfahren untersucht. Die abgeleiteten Muskel-Summenaktionspotentiale wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet: Reizschwelle, kortikale Latenz, Amplitude bzw. Amplitudenquotient und postexzitatorische Innervationsstille. Zur Beurteilung der ipsilateralen, transkallosal vermittelten Inhibition wurden die mittlere EMG-Suppression (mittels eines Suppressionsfaktors), die Dauer, die Persistenz, die Latenz (bis zum Auftreten) der Suppression und die transkallosale Leitungszeit herangezogen.

Die transkranielle Magnetstimulation erwies sich als sensitive Methode, subklinische Funktionsstörungen im kortikospinalen motorischen System nachzuweisen. Die Patienten wiesen typischerweise Muskelantwortpotentiale mit verlängerter Latenz und verminderter Amplitude bzw. vermindertem Amplitudenquotienten bei erhöhter Reizschwelle auf. Die postexzitatorische Innervationsstille war signifikant verlängert. Bei der ipsilateralen Inhibition zeigten sie eine insgesamt verminderte Suppression mit erhöhter Latenz und verlängerter Dauer der Suppression. Auch die transkallosale Leitungszeit war verlängert. Allerdings erhöhen die Kennwerte der ipsilateralen transkallosalen Inhibition nicht die Sensitivität der TMS bei Patienten mit Multipler Sklerose. Als sensitivste Untersuchungstechnik erwies sich die transkranielle Stimulation mit der Rundspule (nicht-fokal) bei einer Reizintensität von

130 % der individuellen Schwellenreizstärke unter Vorinnervation, wobei allerdings beide Seiten untersucht und eventuell auftretende Seitenunterschiede in die Auswertung miteinbezogen werden müssen.

Durch die dreidimensionale Bewegungsanalyse konnten diskrete funktionelle motorische Beeinträchtigungen bei Patienten mit Multipler Sklerose ohne relevante Handparese erfasst werden. Aufgrund der hohen Sensitivität eignet sich das vorgestellte Untersuchungsprotokoll der Handmotorik zur individuellen Verlaufskontrolle, z. B. im Rahmen einer immunsuppressiven Langzeittherapie.

Es ließ sich für die jeweiligen Bewegungen ein spezielles Muster an kinematischen Auffälligkeiten nachweisen: schnelle repetitive Tipp- bzw. Klopfbewegungen („Tapping“) waren bei den Patienten verlangsamt und vermehrt variabel. Die Bewegungsanalyse ballistischer unimanueller Bewegungen (Zielbewegung, GRASP) zeigte eine verlangsamte Bewegungsinitialisierung und –ausführung bei erhaltener Zielgenauigkeit im Sinne eines Shifts hin zu einem kontrollierten Modus der Bewegungsausführung. Dagegen waren die Patienten bei der Durchführung komplexerer, sequentieller Bewegungen (Zeigefingersequenz) sowohl im zeitlichen Ablauf als auch in der Bewegungsausführung (Bewegungsamplitude) beeinträchtigt.

Die Resultate der Bewegungsanalyse belegen somit, dass eine beeinträchtigte Feinmotorik der Hand auch bei nicht-paretischen Patienten mit Multipler Sklerose häufig anzutreffen ist und bei der Einschätzung des Behinderungsgrades bezüglich des Berufes und des alltäglichen Lebens berücksichtigt werden muss.

Lediglich in der Probandengruppe bestand eine Korrelation zwischen dem Ausmaß inhibitorischer Phänomene und der Leistung in der Bewegungsausführung. In der Patientengruppe zeigte sich keine Korrelation zwischen elektrophysiologischen und kinematischen Kennwerten. Somit lässt sich feststellen, dass die transkranielle magnetische Stimulation des primär-motorischen Handareals bei Patienten mit Multipler Sklerose ohne relevantes motorisches Defizit des Armes zwar in einem hohen Prozentsatz eine (subklinische) Dysfunktion im deszendierenden kortikospinalen motorischen System belegt, diese elektrophysiologischen Auffälligkeiten jedoch keine enge Beziehung zu der vorhandenen funktionellen Beeinträchtigung unimanueller Bewegungen aufweist.

6. Literaturverzeichnis

Adams CWM. Pathology of Multiple Sclerosis: Progression of the lesion. *Br Med Bull* 33 (1977) 15-20

Ahonen JP, Jehkonen M, Dastidar P, Molnár G, Häkkinen V. Cortical silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109 (1998) 224-229

Andersen B, Rosler KM, Lauritzen M. Non-specific facilitation of responses to transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 22 (1999) 857-863

Andersson PB, Goodkin DE. Outcome measures in multiple sclerosis clinical trials. *Baillieres Clin Neurol* 6 (1997) 409-428

Andrade VM, Bueno OFA, Oliveira MGM, Oliveira ASB, Oliveira EML, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arq Neuro Psiquiatr* 57 (1999) 775-783

Angstwurm H, Hohlfeld R. Multiple Sklerose. In: "Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen", Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.), Kohlhammer-Verlag 1993, 2. Auflage, 550-564

Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, Suppl.* 51 (1999) 3-21

Barker AT, Garnham CW, Freeston IL. Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Supp* 43 (1991) 227-237

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1 (1985) 1106-1107

Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 5 (1999) 283-286

Benecke R, Hess ChW. Transkranielle magneto-elektrische Stimulation. *Z EEG-EMG* 19 (1988) 207-208

Benecke R, Knur R. Encephalomyelitis disseminata. In: „Die Magnetstimulation des Nervensystems“, Meyer BU (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin 1992, 243-258

Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Fornarelli M, Accornero N, Manfredi M. Stimulation of motor tracts in Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 51 (1988) 677-683

Berardelli A, Inghilleri M, Gilio F, Romeo S, Pedace F, Currà A, Manfredi M. Effects of repetitive cortical stimulation on the silent period evoked by magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 125 (1999) 82-86

- Bertasi V, Bertolasi L, Frasson E, Priori A. The excitability of human cortical inhibitory circuits responsible for the muscle silent period after transcranial brain stimulation. *Exp Brain Res* 132 (2000) 384-389
- Bever CT Jr, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in multiple sclerosis: targets of therapy or markers of injury? *Neurology* 53 (1999) 1380-1381
- Bischoff C, Lisic R, Meyer BU, Machetanz J, Conrad B. Magnetically elicited blink reflex: an alternative to conventional electric stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 33 (1993) 265-269
- Blackwell Wissenschaft. „Taschenbuch Multiple Sklerose“ Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-/Wien 1996
- Boniface SJ, Mills KR, Schubert M. Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain* 114 (1991) 643-662
- Boniface SJ, Schubert M, Mills KR. Suppression and long latency excitation of single spinal motoneurons by transcranial magnetic stimulation in health, multiple sclerosis, and stroke. *Muscle Nerve* 17 (1994) 642-646
- Boroojerdi B, Hungs M, Mull M, Töpper R, Noth J. Interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109 (1998) 230-237
- Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg). „Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen“, Kohlhammer-Verlag 1993, 2. Auflage
- Bravin JH, Kinsella GJ, Ong B, Vowels L. A study of performance of delayed intentions in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsych* 22 (2000) 418-429
- Britton TC, Meyer BU, Benecke R. Variability of cortically evoked motor responses in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81 (1991) 186-194
- Bühler R, Magistris MR, Truffert A, Hess CW, Rösler KM. The triple stimulation technique to study central motor conduction to the lower limbs. *Clin Neurophysiol* 112 (2001) 938-949
- Cadwell J. Principles of magnetolectric stimulation. In: “Magnetic stimulation in clinical neurophysiology”, Chokroverty S (ed.), Butterworth, Boston 1990, 13-32
- Caramia MD, Cicinelli P, Paradiso C, Mariorenzi R, Zarola F, Bernardi G, Rossini PM. Excitability changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81 (1991) 243-250
- Cardini RG, Crippa AC, Cattaneo D. Update on multiple sclerosis rehabilitation. *J Neurovirol* 6 (2000) Suppl 2, S179-S185
- Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 9 (2000) S26-S32

- Chen R, Tam A, Bütefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 80 (1998) 2870-2881
- Chen T, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 128 (2000) 539-542
- Chiappa KH. Pattern shift visual, brainstem auditory, and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 30 (1980) 110-123
- Clanet GM, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 13 (2000) 263-270
- Clarke WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlonde P, Anderson D, Sutton DM. Therapeutic plasma exchange: An update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 131 (1999) 453-462
- Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, Werhahn KJ, Kim YS, Kessler KR, Benecke R. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparesis. *Brain* 120 (1997) 605-619
- Claus D, Weis M, Jahnke U, Plewe A, Brunhölzl C. Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human. *J Neurol Sci* 111 (1992) 180-188
- Colombo B, Boneschi FM, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, Comi G. MRI and motor evoked potential findings in non-disabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol* 247 (2000) 506-509
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS, European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 49 (2001) 209-297
- Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, Rossi P. Evoked potentials in diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol Suppl* 49 (1999a) 13-18
- Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, Rossi P. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 5 (1999b) 263-267
- Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 248 (2001) 174-179
- Cook S. Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 55 (1998) 421-423
- Cruz-Martinez A, Gonzalez-Orodea JI, Lopez Pajares R, Arpa J. Disability in multiple sclerosis. The role of transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 40 (2000) 441-447

- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: Surface EMG and single motor unit response. *J Physiol* 412 (1989) 449-473
- Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Dick JPR, Cowan JMA, Berardelli A, Marsden CD. Motor cortex stimulation in intact man: 2. Multiple descending volleys. *Brain* 110 (1987) 1191-1209
- Desiato MT, Caramia MD. Towards a neurophysiological marker of amyotrophic lateral sclerosis as revealed by changes in cortical excitability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105 (1997) 1-7
- De Souza LH, Ashburn A. Assessment of motor function in people with multiple sclerosis. *Physiotherapy Res Int* 1 (1996) 98-111
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Saturno E, Pilato F, Tonali P. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 110 (1999) 1297-1307
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124 (1999) 520-524
- Doble SE, Fisk JD, Fisher AG, Ritvo PG, Murray TJ. Functional competence of community-dwelling persons with multiple sclerosis using the assessment of motor and process skills. *Arch Phys Med Rehabil* 75 (1994) 843-851
- Dujardin K, Donze AC, Hauteceur P. Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 5 (1998) 61-66
- Facchetti D, Mai R, Micheli A, Marciano N, Capra R, Gasparotti R, Poloni M. Motor evoked potentials and disability in secondary progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 24 (1997) 332-337
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Colebatch J, Day BL, Marsden CD. Trans-callosal effects on motor cortical excitability in man. *J Physiol* 429 (1990) 38P
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453 (1992) 525-546
- Frick E. „Multiple Sklerose“, Edition Medizin, VCH 1989, 2. Auflage (Praktische Neurologie; Bd. 3)
- Frith J. Is it MS? Presenting symptoms and diagnosis of multiple sclerosis. *Aust Fam Physician* 28 (1999) 903-906
- Fritsch G, Hitzig H. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Arch Anat Phys Wiss Med* (1870) 300-332
- Frzovic D, Morris ME, Vowels L. Clinical tests of standing balance: performance of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 81 (2000) 215-221

- Fuhr P, Borggrefe-Chappius A, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain* 124 (2001) 2162-2168
- Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 112 (2001) 2185-2189
- Garvey MA, Ziemann U, Becker DA, Barker CA, Bartko JJ. New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112 (2001) 1451-1460
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Fulton J, Constantinescu CS, Gonzales-Scarano F, Babb JS, Mannon LJ, Kolson DL, Cohen JA. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 54 (2000) 813-817
- Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 510 (1998) 249-259
- Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain* 121 (1998) 1695-1709
- Giovannoni G. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Baillieres Clin Neurol* 6 (1997) 387-407
- Giovannoni G, Miller DH. Multiple sclerosis and its treatment. *J R Coll Physicians Lond* 33 (1999) 3315-322
- Granieri E. Exogenous factors in the aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovir* 6 (2000) Suppl 2, S141-S146
- Guerit JM, Monje Argiles A. The sensitivity of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis. A comparison with magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70 (1988) 230-238
- Halliday AM, McDonald WI. Pathophysiology of demyelinating disease. *Br Med B* 33 (1977) 21-27
- Hallpike JF. „Multiple sclerosis“, Chapman and Hill, Cambridge 1983
- Haug B, Kukowski B. Latency and duration of the muscle silent period following transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis, cerebral ischemia, and other upper motoneuron lesions. *Neurology* 44 (1994) 936-940
- Heckl RW. „Multiple Sklerose: Klinik, Differentialdiagnose, Behandlung“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1994
- Hess CW, Ludin HP. Die transkranielle Kortextstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen. *Z EEG-EMG* 19 (1988) 209-215

Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Entladungscharakteristika der durch transkranielle Kortexreizung aktivierten motorischen Einheiten in den Handmuskeln des Menschen. *Z EEG-EMG* 19 (1988) 216-221

Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Measurement of central motor conduction in multiple sclerosis by magnetic brain stimulation. *Lancet* 8503 (1986) 355-358

Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388 (1987) 397-419

Hess CW, Mills KR, Murray NMF, Schriefer TN. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 22 (1987) 744-752

Ho KH, Lee M, Nithi K, Palace J, Mills KR. Changes in motor evoked potentials to short-interval paired transcranial magnetic stimuli in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 110 (1999) 712-719

Hoenig H, McIntyre L, Hoff J, Samsa G, Branch LG. Disability fingerprints: patterns of disability in spinal cord injury and multiple sclerosis differ. *J Gerontol Med Sci* 54A (1999) M613-M620

Höppner J, Kunesch E, Buchmann J, Hess A, Großmann A, Benecke R. Demyelination and axonal degeneration in corpus callosum assessed by analysis of transcallosally mediated inhibition in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 110 (1999) 748-756

Hoshiyama M, Kakigi R. Shortening of the cortical silent period following transcranial magnetic brain stimulation during an experimental paradigm for generating contingent negative variation. *Clin Neurophysiol* 110 (1999) 1394-1398

Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 466 (1993) 521-534

Ingram DA, Thompson AJ, Swash M. Central motor conduction in multiple sclerosis: evaluation of abnormalities revealed by transcutaneous magnetic stimulation of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 (1988) 487-494

Iriarte J, Katsamakis G, de Castro P. The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 5 (1999) 10-16

Izumi S, Findley TW, Ikai T, Andrews J, Daum M, Chino N. Facilitatory effects of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *Am J Phys Med Rehabil* 74 (1995) 207-213

Jacobson DM, Moster ML, Eggenberger ER, Galetta SL, Liu GT. Isolated trochlear nerve palsy in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 30 (1999) 877-879

Jasper HH. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10 (1958) 370-375

- Jaspert A, Kotterba S, Tegenthoff M, Malin JP. Transkranielle Magnetstimulation im Hirnnervenbereich bei Encephalomyelitis disseminata. *Z EEG-EMG* 21 (1991) 123
- Jörg J, Hielscher H (Hrsg). „Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis (Eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P300 und PAP)“, Springer-Verlag, Berlin 1993, 3.Auflage, 348-384
- Jones SM, Streletz LJ, Raab VE, Knobler RL, Lublin FD. Lower extremity motor evoked potentials in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 48 (1991) 944-948
- Kalman B, Lublin FD. The genetics of multiple sclerosis. A review. *Biomed Pharmacother* 53 (1999) 358-370
- Kamida T, Fujiki M, Hori S, Isono M. Conduction pathway of motor evoked potentials following transcranial magnetic stimulation: a rodent study using a „figure-8“ coil. *Muscle Nerve* 21(6) (1998) 722-731
- Kandler RH, Jarrat JA, Davies-Jones GA, Gumpert EJ, Venables GS, Sagar HJ, Zeman A. The role of magnetic stimulation as a quantifier of motor disability in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 106 (1991) 31-34
- Kandler RH, Jarratt JA, Gumpert EJ, Davies-Jones GA, Venables GS, Sagar HJ. The role of magnetic stimulation in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 106 (1991) 25-30
- Kazis A, Vladikidis N, Xafenias D, Papanastasiou J, Pappa P. Fever and evoked potentials in multiple sclerosis. *J Neurol* 227 (1982) 1-10
- Kesselring J. „Multiple Sklerose“, Kohlhammer Verlag, Stuttgart 1997, 3., überarb. und erw. Auflage
- Kesselring J, Thompson AJ. Spasticity, ataxia and fatigue in multiple sclerosis. *Brillieres Clin Neurol* 6 (1997) 429-445
- Kiers L, Clouston P, Chiappa KH, Cros D. Assessment of cortical motor output: compound muscle action potential versus twitch force recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97 (1995) 131-139
- Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89 (1993) 415-423
- Kiers L, Fernando B, Tomkins D. Facilitatory effect of thinking about movement on magnetic evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105 (1997) 262-268
- Kieseier BC, Archelos JJ, Storch M, Gold R, Hartung HP. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. A survey of recent advantages and implications for future therapy. *Wien Klin Wochenschr* 111 (1999) 728-737

- Kinnman J, Andersson U, Wetterquist L, Kinnman Y, Andersson U. Cooling suit for multiple sclerosis: functional improvement in daily living? *Scand J Rehab Med* 32 (2000) 20-24
- Krämer G. „Multiple Sklerose: Informationen für Betroffene, Angehörige und alle, die sich über das Krankheitsbild informieren wollen“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1989, 2. Auflage
- Kraft GH, Richards TL, Heide AC. Correlations of evoked potentials with MR imaging and MR spectroscopy in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 9 (1998) 525-536
- Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 55 (2000) 934-939
- Kukowski B. Duration, configuration and amplitude of the motor response evoked by magnetic brain stimulation in patients with multiple sclerosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 33 (1993) 295-299
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471 (1993) 501-519
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33 (1983) 1444-1452
- Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiology Reviews* 6 (1993) 382-427
- Laguëny A, Arnaud A, Le Masson G, Burbaud P, Deliac Ph, Marthan R. Study of central and peripheral conduction to the diaphragm in 22 patients with definite multiple sclerosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 38 (1998) 333-342
- Lee MA, Blamire AM, Pendlebury S, Ho KH, Mills KR, Styles P, Palace J, Matthews PM. Axonal injury or loss in the internal capsule and motor impairment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 57 (2000) 65-70
- Lee MA, Reddy H, Johansen-Berg H, Pendlebury S, Smith S, Palace J, Matthews PM. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 47 (2000) 606-613
- Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P, Martinelli V, Comi G. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement – EEG evidence. *Neuroim* 13 (2001) 1186-1192
- Liepert J, Dettmers C, Terborg C, Weiller C. Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clin Neurophysiol* 112 (2001) 114-121
- Liu X, Miall C, Aziz TZ, Palace JA, Haggard PN, Stein JF. Analysis of action tremor and impaired control of movement velocity in multiple sclerosis during visually guided wrist-tracking tasks. *Mov Disord* 12 (1997) 992-999

- Lowitzsch K, Maurer K, Hopf HC, Tackmann W, Claus D. „Evozierte Potentiale bei Erwachsenen und Kindern: VEP, ERG, AEP, P300, SEP, MEP“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1993, 2.Auflage, 278-365
- Maertens de Noordhout A. Applications de la stimulation magnétique corticale. *Neurophysiol Clin* 28 (1998) 9-30
- Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Landis T, Hess CW. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain* 122 (1999) 275-279
- Martino G, Hartung HP. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: the role of T-cells. *Curr Opin Neurol* 12 (1999) 309-321
- Masuhr KF, Neumann M. „Neurologie“, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1998, 4. Auflage, 280-289
- Masur H et al. „Quantifizierung neurologischer Defizite in Forschung und Praxis“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1995
- Mathis J, Hess CW. Motor-evoked potentials from multiple target muscles in multiple sclerosis and cervical myelopathy. *Eur J Neurol* 3 (1996) 567-573
- Matthews PM. Axonal loss and demyelination in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 (1999) 708-709
- Mayr N, Baumgartner C, Zeitlhofer J, Deecke L. The sensitivity of transcranial cortical magnetic stimulation in detecting pyramidal tract lesions in clinically definite multiple sclerosis. *Neurol* 41 (1991) 566-569
- Mc Donald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50 (2001) 121-127
- Meinl E. Concepts of viral pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 12 (1999) 303-307
- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285 (1980) 227
- Metz LM, Patten SB, McGowan D. Symptomatic therapies of multiple sclerosis. *Biomed Pharmacother* 53 (1999) 371-379
- Meyer BU (Hrsg.). „Die Magnetstimulation des Nervensystems“, Springer-Verlag, Berlin 1992
- Meyer BU, Benecke R, Göhmann M, Zipper S, Conrad B. Möglichkeiten und Grenzen der Bestimmung zentraler motorischer Leitungszeiten beim Menschen. *Z EEG-EMG* 18 (1987) 165-172

- Meyer BU, Britton TC, 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 BU, Rörich S. Callosally and corticospinally mediated motor responses induced by transcranial magnetic stimulation in man originate from the same motor cortex region. *J Physiol* 491P (1996) 119-120
- Meyer BU, Rörich S, Gräfin von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 118 (1995) 429-440
- Meyer BU, Rörich S, Schmierer K, Irlbacher K, Meierkord H, Niehaus L, Grosse P. First diagnostic applications of transcallosal inhibition in diseases affecting callosal neurones (multiple sclerosis, hydrocephalus, Huntington's disease). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, Suppl.* 51 (1999) 233-242
- Meyer BU, Rörich S, Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 43 (1998) 360-369
- Meyer BU, Rörich S, Woiciechowsky C, Brandt SA. Interhemispheric inhibition induced by transcranial magnetic stimulation: localization of involved fibres studied in patients after partial callosotomy. *J Physiol* 487P (1995) 68
- Meyer BU, Voss M. Delay of the execution of rapid finger movement by magnetic stimulation of the ipsilateral hand-associated motor cortex. *Exp Brain Res* 134 (2000) 477-482
- Meyer BU, Zipper S, Conrad B, Benecke R. Veränderungen multilokal abgeleiteter Muskelantworten nach Kortextstimulation bei Patienten mit Multipler Sklerose. *Z EEG-EMG* 19 (1988) 241-246
- Michels R, Wessel K, Klohn S, Kompf D. Long-latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89 (1993) 235-241
- Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Origin of the secondary increase in firing probability of human motor neurons following transcranial magnetic stimulation. *Brain* 114 (1991a) 2451-2463
- Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. The firing probability of single motor units following transcranial magnetic stimulation in healthy subjects and patients with neurological disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43 (1991b) 100-110
- Mills KR, Murray NMF. Corticospinal tract conduction time in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 18 (1985) 601-605
- Mills KR, Murray NMF, Hess CW. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurg* 20 (1987) 164-168

- Mummenthaler M, Mattle H. „Neurologie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1997, 10. Auflage
- Netz J, Ziemann U, Homberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 104 (1995) 527-533
- Nielsen JF. Standardization of facilitation of compound muscle action potentials using a modified myometer during magnetic stimulation in healthy volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93 (1994) 75-79
- Nielsen JF. Improvement of amplitude variability of motor evoked potentials in multiple sclerosis patients and in healthy objects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101 (1996) 404-411
- Nielsen JF. Frequency dependent conduction delay of motor-evoked potentials in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 20 (1997) 1264-1274
- Nielsen JF, Sinkjær T. Long lasting depression of soleus motoneurons excitability following repetitive magnetic stimuli of the spinal cord in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 3 (1997) 18-30
- Noseworthy JH, Gold R, Hartung HP. Treatment of multiple sclerosis: recent trails and future perspectives. *Curr Opin Neurol* 12 (1999) 279-293
- Novak KE, Miller LE, Houk JC. Kinematic properties of rapid hand movements in a knob turning task. *Exp Brain Res* 132 (2000) 419-433
- O'Connor P, Marchetti P, Lee L, Perera M. Evoked potential abnormality scores are a useful measure of disease burden in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 44 (1998) 404-407
- Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovir* 6 (2000) Suppl 2, S10-S14
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1971) 97-113
- Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Basser PJ, Hallett M. Relevance of stimulus duration for activation of motor and sensory fibres: implications for the study of H-reflexes and magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85 (1992) 22-29
- Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17 (1954) 345-363
- Patzold U. Multiple Sklerose. In: „Neurologie in Praxis und Klinik“ (Band 1), Schliack H, Hopf HC, Poeck K, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1992, 2. Auflage, 9.25-9.31
- Pelletier J, Habib M, Lyon-Caen O, Salamon G, Poncet M, Khalil R. Functional and magnetic resonance imaging correlates of callosal involvement in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 50 (1993) 1077-1082

- Pelletier J, Suchet L, Witjas T, Habib M, Guttmann CRG, Salamon G, Lyon-Caen O, Ali Chérif A. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 58 (2001) 105-111
- Pendlebury ST, Lee MA, Blamire AM, Styles P, Matthews PM. Correlating magnetic resonance imaging markers of axonal injury and demyelination in motor impairment secondary to stroke and multiple sclerosis. *Magn Res Im* 18 (2000) 369-378
- Petajan JH, White AT. Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Med* 27 (1999) 179-191
- Petajan JH, White AT. Motor-evoked potentials in response to fatiguing grip exercise in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 111 (2000) 2188-2195
- Plamondon R, Alimi AM. Speed/accuracy trade-offs in target-directed movements. *Behav Brain Sci* 20 (1997) 279-303
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald I, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13 (1983) 227-231
- Poser S. Klinik der Multiplen Sklerose. *Nervenheilkunde* 3 (1984) 53-58
- Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 5 (1999) 179-183
- Ravnborg M. The role of transcranial magnetic stimulation and motor evoked potentials in the investigation of central motor pathways in multiple sclerosis. *Dan Med Bull* 43 (1996) 448-162
- Ravnborg M, Blinkenberg M, Dahl K. Standardization of facilitation of compound muscle action potentials evoked by magnetic stimulation of the cortex . Results in healthy volunteers and in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81 (1991) 195-201
- Ravnborg M, Liguori R, Christiansen P, Larsson H, Soelberg-Sörensen P. The diagnostic reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 42 (1992) 1296-1301
- Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R, Jenkinson M, Antel J, Matthews PM, Arnold DL. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 123 (2000) 2314-2320
- Ridding MC, Rothwell JC. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105 (1997) 340-344
- Ridding MC, Rothwell JC. Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 126 (1999) 536-544
- Riede UN, Schäfer HE. „Allgemeine und spezielle Pathologie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1993, 3. Auflage, 1069-1071

- Rivera-Quinones C, McGavern D, Schmelzer JD, Hunter SF, Low PA, Rodriguez M. Absence of neurological deficits following extensive demyelination in a class I-deficient murine model of multiple sclerosis. *Nat Med* 4 (1998) 187-193
- Röder R. Multiple Sklerose. In: „Neurologie in Praxis und Klinik“ (Band 1), Schliack H, Hopf HC, Poeck K, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1992, 2. Auflage, 9.9-9.25
- Röricht S, Meyer BU, Kunesch E, Benecke R. Transkraniell magnetische Kortexstimulation: Das Entladungsverhalten einzelner motorischer Einheiten bei Normalpersonen und Patienten mit Multipler Sklerose. *Z EEG-EMG* 21 (1991) 122
- Romeo S, Gilio F, Pedace F, Ozkaynak S, Inghilleri M, Manfredi M, Berardelli A. Changes in the cortical silent period after repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas. *Exp Brain Res* 135 (2000) 504-510
- Rosenblum D, Saffir M. The natural history of multiple sclerosis and its diagnosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 9 (1998a) 537-549
- Rosenblum D, Saffir M. Therapeutic and symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 9 (1998b) 525-536
- Rossini PM, Barker AT, Beradelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91 (1994) 79-92
- Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106 (1998) 180-194
- Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81 (1991) 47-56
- Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Meth* 74 (1997) 113-122
- Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, Suppl* 52 (1999) 97-103
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Dick JPR, Kachi T, Cowan JMA, Marsden CD. Motor cortex stimulation in intact man: 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* 110 (1987) 1173-1190
- Rovaris M, Filippi M. Magnetic resonance techniques to motor disease evolution and treatment trial outcomes in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 12 (1999) 337-344
- Rudick RA. Disease-modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis and future directions for multiple sclerosis therapeutics. *Arch Neurol* 56 (1999) 1079-1084

- Ruohonen J, Virtanen J, Ilmoniemi RJ. Coil optimisation for magnetic brain stimulation. *Ann Biomed Eng* 25 (1997) 840-849
- Salle JY, Hugon J, Tabaraud F, Boulesteix JM, Vallat JM, Dumas M, Poser CM. Improvement in motor evoked potentials and clinical course post-steroid therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 108 (1992) 184-188
- Schenk T, Walther EU, Mai N. Closed- and open-loop handwriting performance in patient with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 7 (2000) 269-279
- Scherer P, Bauer H, Baum K. Alternate finger tapping test in patients with migraine. *Acta Neurol Scand* 96 (1997) 392-396
- Schmierer K, Niehaus L, Rörich S, Meyer BU. Conduction deficits of callosal fibres in early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68 (2000) 633-638
- Schnitzler A, Kessler KR, Benecke R. Transcallosally mediated inhibition of interneurons within human primary motor cortex. *Exp Brain Res* 112 (1996) 381-391
- Schubert M, Mills KR, Boniface SJ, Konstanzer A, Dengler R. Veränderungen der Reizantworten motorischer Einheiten auf transkranielle Magnetstimulation bei Patienten mit multipler Sklerose und zerebralem Insult. *Z EEG-EMG* 22 (1991) 28-36
- Schubert M, Wohlfarth K, Rollnik JD, Dengler R. Walking and fatigue in multiple sclerosis: the role of the corticospinal system. *Muscle Nerve* 21 (1998) 1068-1070
- Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, McDermott MP, Goodman AD. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 53 (1999) 743-750
- Sgro J, Stanton P, Emerson R. Theoretical and practical performance of magnetic stimulation and coils. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Supp* 43 (1991) 279-283
- Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 120 (1997) 299-315
- Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4 diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 121 (1998) 967-975
- Siebner HR. Neues aus der Neurophysiologie: die repetitive transkranielle Magnetstimulation. *Therapeutikum der Zukunft? Nervenheilkunde* 18 (1999) 467-474
- Siebner HR, Auer C, Conrad B. Abnormal increase in the corticomotor output to the affected hand during repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with writer's cramp. *Neurosci Lett* 262 (1999a) 133-136
- Siebner HR, Auer C, Roeck R, Conrad B. Trigeminal sensory input elicited by electric or magnetic stimulation interferes with the central motor drive to the intrinsic hand muscles. *Clin Neurophysiol* 110 (1999b) 1090-1099

- Siebner H, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal Baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21 (1998) 1209-1212
- Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 10 (1999c) 589-94
- Silber E, Sharief MK. Axonal degeneration in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 170 (1999) 11-18
- Smyrnis N, Evdokimidis I, Constantinidis TS, Kastrinakis G. Speed-accuracy trade-off in the performance of pointing movements in different directions in two-dimensional space. *Exp Brain Res* 134 (2000) 21-31
- Solari A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, La Mantia L, Farinotti M, Eoli M, Mendozzi L. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurol* 52 (1999) 57-62
- Steinmetz H, Fürst G, Meyer BU. Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72 (1989) 499-506
- Štětkařová I, Leis AA, Stokić S, Delapasse JS, Tarkka IM. Characteristics of the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Am J Phys Med Rehabil* 73 (1994) 98-102
- Taylor RS. Immunologic aspects of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 9 (1998a) 525-536
- Taylor RS. Multiple sclerosis potpourri. Paroxysmal symptoms, seizures, fatigue, pregnancy, and more. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 9 (1998b) 525-536
- Tobimatsu S, Sun SJ, Fukui R, Kato M. Effects of sex, height and age on motor evoked potentials with magnetic stimulation. *J Neurol* 245 (1998) 256-261
- Topka H, Mescheriakov S, Boose A, Kuntz R, Hertrich I, Seydel L, Dichgans J, Rothwell J. A cerebellar-like terminal and postural tremor induced in normal man by transcranial stimulation. *Brain* 122 (1999) 1551-1562
- Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 12 (1999) 295-302
- Trompetto C, Buccolieri A, Abbruzzese G. Intracortical inhibitory circuits and sensory input: a study with transcranial magnetic stimulation in humans. *Neurosci Lett* 297 (2001) 17-20
- Trompetto C, Buccolieri A, Marinelli L, Abbruzzese G. Differential modulation of motor evoked potential and silent period by activation of intracortical inhibitory circuits. *Clin Neurophysiol* 112 (2001) 1822-1827

- Tselis AC, Lisak RP. Multiple sclerosis. Therapeutic update. *Arch Neurol* 56 (1999) 277-280
- Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor evoked potentials by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81 (1991) 251-256
- Van der Kamp W, Maertens d. Noordhout A, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Correlation of phasic muscle strength and corticomotoneuron conduction time in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 29 (1991) 6-12
- Van der Kamp W, Zwindermann AH, Ferrari MD, van Dijk JG. Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 13 (1996) 164-171
- Van der Werf SP, Jongen PJH, Lycklama à Nijeholt GJ, Barkhof F, Hommes OR, Bleijenberg G. Fatigue in multiple sclerosis: Interrelations between fatigue complaints, cerebral abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 160 (1998) 164-170
- Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Galama JMD, Fennis JFM, Jongen PJH, Hommes OR, v.d. Meer JWM, Bleijenberg G. The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: Development of a model. *J Psychosom Res* 45 (1998) 507-517
- V. NG A, Miller R, Kent-Braun J. Central motor drive is increased during voluntary muscle contractions in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* (1997) 1213-1218
- Wassermann EM, Fuhr P, Cohen LG, Hallett M. Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurology* 41 (1991) 1795-1799
- Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Toro C, Cohen LG, Hallett M. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in hand muscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89 (1993) 424-433
- Weinshenker BG. Therapeutic plasma exchange for acute inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system. *J Clin Apheresis* 14 (1999) 144-148
- Weinstock-Guttman B, Jacobs LD. What is new in the treatment of multiple sclerosis? *Drugs* 59 (2000) 401-410
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 517 (1999) 591-597
- Wiethölter H. Multiple Sklerose. In: „Neurologie in Praxis und Klinik“ (Band 1), Schliack H, Hopf HC, Poeck K, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1992, 2. Auflage, 9.1-9.8
- Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 114 (1993) 216-222

Wingerchuk DM, Noseworthy JH, Weinshenker BG. Clinical outcome measures and rating scales in multiple sclerosis trials. *Mayo Clin Proc* 72 (1997) 1070-1079

Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: implications for trial design. *Curr Opin Neurol* 12 (1999) 345-349

Witt TN, Garner CG, Oechsner M. Zentrale motorische Leitungszeit bei Multipler Sklerose: Ein Vergleich mit visuell und somatosensorisch evozierten Potentialen in Abhängigkeit vom Verlaufstyp. *Z EEG-EMG* 19 (1988) 247-254

Wötzel C, Wehner C, Pöllmann W, König N. „Therapie der multiplen Sklerose - Ein interdisziplinäres Behandlungskonzept“, Richard Pflaum Verlag, München 1997

Yamakawa T, Yoshikawa H, Arai A, Miyazaki T, Ichikawa G. A clinical study on the magnetic stimulation of the facial nerve. *Laryngoscope* 109 (1999) 492-497

Zeitlhofer J, Wöber C. Evozierte Potentiale - Indikationen und klinische Wertigkeit. *Wien Med Wochenschr* 148 (1998) 9-13

Ziemann U, Ishii K, Borgheresi A, Yaseen Z, Battaglia F; Hallett M, Cincotta M, Wassermann EM. Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *J Physiol* 518 (1999) 895-906

Ziemann U, Netz J, Szelényi A, Hömberg V. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 156 (1993) 167-171

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496 (1996) 873-881

7. Anhang

7.1. Glossar

Abb.	Abbildung
Abl.	Ableitung
AEP	akustisch evoziertes Potential
Ampl.	Amplitude
AQ	Amplitudenquotient
ED	Encephalomyelitis disseminata
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Kurtzke-Skala)
GRASP	Greifen im Präzisionsgriff („Pinzettengriff“)
HHV6	Humanes Herpes Virus 6
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ID	Musculus interosseus dorsalis I
IgG	Immunglobulin G
ISI	Interstimulusintervall
INF- β	Interferon- β
LQ	Laterality quotient
M.	Musculus
MA	M-Antwort
MEP	magnetisch evoziertes Potential
MRC	Medical Research Council
MS	Multiple Sklerose
MSAP	Muskel-Summenaktionspotential
MW	Mittelwert
N.	Nervus
Pat.	Patient
Pers.	Persistenz
PML	peripher motorische Leitungszeit
Pro.	Proband der gesunden Kontrollgruppe
R.	Ramus
SD	Standardabweichung
SF	Suppressionsfaktor
SP	postexzitatorische Innervationsstille („silent period“)
TMS	transkranielle magnetische Stimulation
VEP	visuell evoziertes Potential
ZML	zentral motorische Leitungszeit
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2. Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1.1.: Darstellung der saltatorischen Erregungsleitung in der intakten myelinisierten Nervenfasern und der kontinuierlichen Erregungsleitung in einer partiell demyelinisierten Nervenfasern (modifiziert nach: Kesselring J. „Multiple Sklerose“, Kohlhammer Verlag, Stuttgart 1997, 3. Auflage)
- Abb. 1.2.: Zeitlicher Verlauf des Magnetfeldes und des induzierten Stromes eines Magnetstimulators (modifiziert nach: Hess CW, Ludin HP. Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen. Z EEG-EMG 19 (1988) 209-215)
- Abb. 1.3.: Magnetfeld in Abhängigkeit des Abstandes von der Reizspule (nach: Hess CW, Ludin HP. Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen. Z EEG-EMG 19 (1988) 209-215)
- Abb. 1.4.: Schematische Darstellung einer zirkulären Reizspule bestehend aus konzentrischen Windungen eines flachen Kupferdrahtes (modifiziert nach: Hess CW, Ludin HP. Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen. Z EEG-EMG 19 (1988) 209-215)
- Abb. 1.5.: Schematische Darstellung des Stromflusses in einer Achterspule und der Maxima des magnetischen Feldes
- Abb. 1.6.: Schematische Darstellung der Magnetstimulation des motorischen Kortex und der proximalen Abschnitte der Spinalnerven
- Abb. 2.1.: Darstellung der Verteilung des EDSS der untersuchten Patienten
- Abb. 2.2.: Platzierung der Rundspule für die Stimulation der rechten Handmuskeln (nach: Meyer BU (Hrsg.). „Die Magnetstimulation des Nervensystems“, Springer-Verlag, Berlin 1992, Seite 151)
- Abb. 2.3.: Reizort für die Stimulation der linken Hand bei Stimulation mit der fokalen Achterspule (über dem rechten motorischen Handareal) (aus: Siebner HR et al. Trigeminal sensory input elicited by electric or magnetic stimulation interferes with the central motor drive to the intrinsic hand muscles. Clin Neurophysiol 110 (1999) 1090-1099)
- Abb. 2.4.: Elektrische Stimulation des linken N. supraorbitalis (aus: Siebner HR et al. Trigeminal sensory input elicited by electric or magnetic stimulation interferes with the central motor drive to the intrinsic hand muscles. Clin Neurophysiol 110 (1999) 1090-1099)
- Abb. 2.5.: Darstellung des Versuchsaufbaus zur Zielbewegung
- Abb. 2.6.: Darstellung der einzelnen ausgewerteten Parameter der motorisch evozierten Potentiale
- Abb. 2.7.: Schematische Darstellung einer ipsilateralen Innervationsstille
- Abb. 3.1.: Verteilung der pathologisch veränderten MEP-Kennwerte der Routineuntersuchung (Patientengruppe)
- Abb. 3.2a.: Verteilung der pathologischen Seitendifferenzen in der Routineuntersuchung (Patientengruppe)
- Abb. 3.2b.: Zusammenfassende Darstellung der Verteilung der pathologischen Kennwerte der Patientengruppe (Reizung des primär-motorischen Armareals mit der Rundspule und einer Reizintensität von 130 % der Schwellenintensität)

- Abb. 3.3.: Verlauf der Amplitudenquotienten innerhalb der 4er Serien (Rundspule ohne Vorinnervation; MW +/- 1 SD)
- Abb. 3.4.: Darstellung der MEP-Kennwerte bei Reizung mit der fokalen Spule mit Reizintensitäten von 110 %, 130 %, 150 % und 170 % der Reizschwelle in der Kontrollgruppe (MW +/- 1 SD)
- Abb. 3.5.: Verteilung der pathologischen MEP-Kennwerte in der Patientengruppe nach Reizung mit der fokalen Spule (bei 170 % der Reizschwelle)
- Abb. 3.6.: Reizung mit der fokalen Spule (170 %): Vergleich der einzelnen Kennwerte von Probanden und Patienten (MW +/- 1 SD)
- Abb. 3.7.: Verteilung der pathologischen Kennwerte der Patientengruppe bei der fokalen Reizung des motorischen Armareals mit der Achterspule und einer Reizintensität von 170 % der Schwelle
- Abb. 3.8a: Verteilung der pathologischen Kennwerte in der Patientengruppe: transkallosale Leitungszeit, Dauer der ipsilateralen Innervationsstille und Suppressionsfaktor
- Abb. 3.8b: Zusätzliche pathologische Kennwerte der Patienten mit verlängerter transkallosaler Leitungszeit
- Abb. 3.8c: Zusätzliche pathologische Kennwerte der Patienten mit pathologischem Suppressionsfaktor
- Abb. 3.8d: Zusätzliche pathologische Kennwerte der Patienten mit verlängerter ipsilateraler Innervationsstille
- Abb. 3.9.: Prozentuale Anzahl der einzelnen pathologischen Kennwerte bezogen auf die Gesamtzahl aller pathologischer Kennwerte (nicht-fokale und fokale Stimulation unter Vorinnervation)

7.3. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Patientendaten (Alter, Geschlecht, Verlauf und Dauer der Erkrankung, EDSS)
- Tabelle 2: Ergebnisse der klinisch-neurologischen Untersuchung der Patienten mit Multipler Sklerose
- Tabelle 3: Ergebnisse der Routineuntersuchung der Mm. interossei dorsales I der Hand (ID) in Probanden- und Patientengruppe mit Grenzwerten
- Tabelle 4: Seitendifferenzen der neurophysiologischen MEP-Variablen zwischen rechtem und linkem M. interosseus dorsalis I in der Routineuntersuchung der Handmuskulatur in der Kontroll- und Patientengruppe (Maxima, Standardabweichungen und Grenzwerte)
- Tabelle 5: Ergebnisse der Untersuchung mit der Rundspule über dem motorischen Armareal ohne Vorinnervation in der Probanden- und Patientengruppe mit Grenzwerten
- Tabelle 6: Seitendifferenzen zwischen dem rechten und dem linken M. interosseus dorsalis I bei Reizung über dem motorischen Handareal mit der Rundspule ohne Vorinnervation (Maxima, Standardabweichungen und Grenzwerte)
- Tabelle 7a: Reizung mit der fokalen Spule über dem motorischen Armareal (Intensitäten 110 % - 170 %) in der Kontrollgruppe
- Tabelle 7b: Ipsilaterale postexzitatorische Innervationsstille (Intensitäten 110 % - 170 %) in der Kontrollgruppe
- Tabelle 8a: Reizung mit der fokalen Spule (170 % der Reizschwelle) über dem primär-motorischen Areal der rechten Hand in der Probanden- und Patientengruppe
- Tabelle 8b: Reizung mit der fokalen Spule (170 % der Reizschwelle) über dem primär-motorischen Areal der linken Hand in der Probanden- und Patientengruppe
- Tabelle 9: Seitendifferenzen (Maxima, Standardabweichungen und Grenzwerte) der einzelnen Kennwerte in der Kontroll- bzw. Patientengruppe bei Reizung mit der fokalen Spule und einer Intensität von 170 % der Reizschwelle
- Tabelle 10: Ipsilaterale postexzitatorische Innervationsstille bei Reizung mit der fokalen Spule und einer Reizintensität von 170 % der individuellen Reizschwelle (Probanden- und Patientengruppe)
- Tabelle 11: Darstellung der einzelnen Untersuchungsverfahren (kortikale Stimulation) im Vergleich
- Tabelle 12: Darstellung der prozentualen Anzahl pathologischer Kennwerte der Patienten in den verschiedenen Untersuchungsverfahren im Vergleich
- Tabelle 13: Persistenz, rel. mittlere EMG-Suppression und Latenz nach zervikaler Stimulation mit Vorinnervation
- Tabelle 14: Ergebnisse der elektrischen Reizung des N. supraorbitalis
- Tabelle 15: Kinematische Kennwerte für die Zielbewegung in der Probanden- und Patientengruppe
- Tabelle 16: Kinematische Kennwerte für die Tipp-Bewegung des Zeigefingers in der Probanden- und Patientengruppe
- Tabelle 17: Kinematische Kennwerte für die Klopf-Bewegung der Hand in der Probanden- und Patientengruppe
- Tabelle 18: Kinematische Kennwerte für das Greifen im Präzisionsgriff in der Probanden- und Patientengruppe

- Tabelle 19: Kinematische Kennwerte für die Bewegungssequenz in der Probanden- und Patientengruppe
- Tabelle 20: Mittelwerte (und Standardabweichung) der kinematischen Kennwerte für Probanden und Patienten (Zusammenfassung)
- Tabelle 21: Korrelationen innerhalb der Kennwerte der fokalen Stimulation mit der Achterspule über dem primär-motorischen Armareal (170 %)
- Tabelle 22: Korrelationen der Latenzen (Latenz nach Stimulation mit der Achterspule und 170 % Reizintensität, Latenz nach Stimulation mit der Rundspule ohne Vorinnervation, Latenz nach zervikaler Wurzelstimulation mit Vorinnervation, Latenz nach ipsilateraler Stimulation mit der Achterspule)
- Tabelle 23: Korrelationen der Inhibitionsphänomene (postexzitatorische Innervationsstille, Dauer und Häufigkeit der ipsilateralen Suppression, Dauer und Häufigkeit der Suppression nach zervikaler Wurzelstimulation mit Vorinnervation)
- Tabelle 24: Korrelationen innerhalb der Kennwerte der Zielbewegung
- Tabelle 25: Korrelationen innerhalb der Kennwerte der Sequenzbewegung des Zeigefingers
- Tabelle 26: Korrelationen innerhalb der Kennwerte des Greifens im Präzisionsgriff
- Tabelle 27: Korrelationen zwischen MEP und Kraft
- Tabelle 28: Korrelationen zwischen MEP und der Zielbewegung
- Tabelle 29: Korrelationen zwischen MEP und der Tipp-Bewegung des Zeigefingers
- Tabelle 30: Korrelationen zwischen MEP und der Klopf-Bewegung der Hand
- Tabelle 31: Korrelationen zwischen MEP und der Greifbewegung
- Tabelle 32: Korrelationen zwischen MEP und der Sequenzbewegung des Zeigefingers
- Tabelle 33: Zusammenfassende Betrachtung der wichtigsten Korrelationen zwischen den elektrophysiologischen und kinematischen Kennwerten in der Gruppe der gesunden Probanden

7.4. Verschiedenes

7.4.1. Expanded Disability Status Scale (EDSS; Kurtzke-Skala)

Auf der Grundlage der neurologischen Untersuchung wird die Funktionsbeeinträchtigung der Patienten in 6 „Functional Systems“ (FS) ermittelt. Dazu zählen pyramidale Funktionen (0-6 Punkte), zerebelläre Funktionen (0-5 Punkte), Hirnstammfunktionen (0-5 Punkte), sensorische Funktionen (0-6 Punkte), Darm- und Blasenfunktionen (0-6 Punkte), Visus und Gesichtsfeld (0-6 Punkte), geistige Funktionen oder Gehirnfunktionen (0-5 Punkte) und andere Funktionen (0-5 Punkte). Dabei bezeichnen 0 Punkte keine Beeinträchtigung und 5 bzw. 6 Punkte eine maximale Beeinträchtigung in diesem FS.

0	unauffällige neurologische Untersuchung (in allen FS 0, im zerebellären System 1 akzeptabel)
1,0	keine Einschränkung, minimale Symptome in einem FS (d.h. 1 Punkt, außer im zerebellären System)
1,5	keine Einschränkung, minimale Symptome in mehr als einem FS
2,0	minimale Einschränkung in einem FS (ein FS 2 Punkte, die übrigen 0 oder 1 Punkt)
2,5	minimale Einschränkung in zwei FS
3,0	mäßige Einschränkung in einem FS (ein FS 3, die übrigen 0 oder 1) oder milde Einschränkung in drei oder vier FS (drei/vier FS 2, die übrigen 0 oder 1), aber voll gehfähig
3,5	voll gehfähig, aber mit mäßiger Einschränkung (in einem FS 3 Punkte und einem oder zwei FS 2 Punkte ODER zwei FS 3 Punkte ODER fünf FS 2 Punkte, die übrigen 0 oder 1 Punkt)
4,0	voll gehfähig ohne Hilfe, selbstständig, ungefähr 12 Stunden am Tag auf trotz relativ starker Einschränkung (ein FS 4, die übrigen 0-1 ODER Kombinationen geringerer Punktzahl, jedoch über der vorherigen Stufe). Fähigkeit, 500 m ohne Hilfe oder Pause zu laufen
4,5	voll gehfähig ohne Hilfe, die meiste Zeit des Tages auf, fähig den ganzen Tag zu arbeiten, andererseits geringe Einschränkung der vollen Aktivität möglich oder minimale Hilfe nötig (ein FS 4, die übrigen 0-1 ODER Kombinationen geringerer Punktzahl, jedoch über der vorherigen Stufe). Fähigkeit, 300 m ohne Hilfe oder Pause zu laufen
5,0	Fähigkeit, 200 m ohne Hilfe oder Pause zu laufen; Behinderung beeinträchtigt die täglichen Tätigkeiten (z.B. den ganzen Tag normal arbeiten) (ein FS 5, die übrigen 0 oder 1 ODER Kombinationen geringerer Punktzahl, jedoch über der vorherigen Stufe)
5,5	Fähigkeit, 100 m ohne Hilfe oder Pause zu laufen; Behinderung schließt normale tägliche Tätigkeiten aus (ein FS 5, die übrigen 0 oder 1 ODER Kombinationen geringerer Punktzahl, jedoch über der vorherigen Stufe)
6,0	intermittierende oder einseitig ständige Gehhilfe (Stock, Krücke) nötig, um 100 m mit oder ohne Pause laufen zu können (meistens Kombinationen von mehr als zwei FS > 3)
6,5	ständige beidseitige Gehhilfen (Stock, Krücken) nötig, um 20 m mit oder ohne Pause laufen zu können (meistens Kombinationen von mehr als zwei FS > 3)
7,0	unfähig, mehr als 5 m (auch mit Hilfe) zu laufen, auf den Rollstuhl angewiesen; im Rollstuhl alleine mobil; im Rollstuhl ungefähr 12

	Stunden am Tag (meistens Kombinationen von mehr als zwei FS > 4; sehr selten alleine im pyramidalen System 5)
7,5	unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen; auf den Rollstuhl angewiesen; zum teil auf Hilfe im Rollstuhl angewiesen; möglicherweise elektrischer Rollstuhl nötig (meistens Kombinationen von einigen FS > 4)
8,0	bettlägerig oder im Rollstuhl sitzend; eigene Pflege noch möglich; im Allgemeinen Arme noch funktionsfähig (meistens Kombinationen von einigen FS > 4)
8,5	die meiste Zeit des Tages im Bett; Funktion der Arme leicht eingeschränkt; eigene Pflege eingeschränkt möglich (Kombinationen von FS, mit den meisten > 4)
9,0	hilfloser bettlägeriger Patient; sprechen und essen noch möglich (Kombinationen von FS, mit den meisten > 4)
9,5	total hilfloser bettlägeriger Patient; unfähig, zu spreche und zu essen bzw. zu schlucken (Kombinationen von FS, mit fast allen > 4)
10,0	Tod als Folge der Multiplen Sklerose

7.4.2. Edinburgh-Händigkeitstest

Edinburgh-Händigkeitstest

Halten Sie sich für.... rechtshändig linkshändig beidhändig

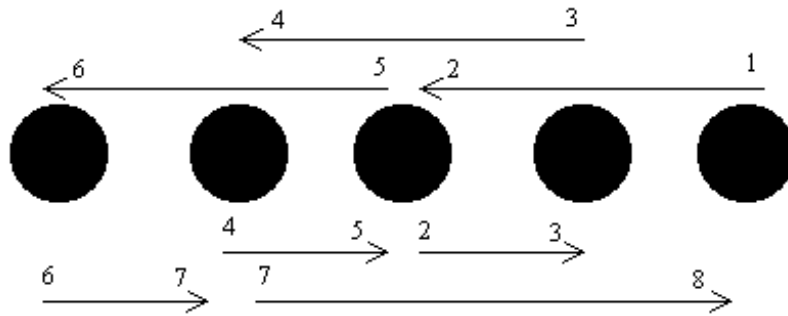
Näme: _____ Untersuchungsdatum: _____
 Geschlecht: _____ Geburtsdatum: _____

Bitte kreuzen Sie in der Tabelle an, welche Hand Sie für die unten genannten Tätigkeit normalerweise benutzen.

	Immer mit der linken Hand	Gewöhnlich mit der linken Hand	Gleich häufig mit rechts oder links	Gewöhnlich mit der rechten Hand	Immer mit der rechten Hand
1. Mit welcher Hand schreiben Sie einen Brief?					
2. Mit welcher Hand malen Sie?					
3. Mit welcher Hand werfen Sie einen Ball?					
4. Mit welcher Hand halten Sie eine Schere beim Schneiden?					
5. Mit welcher Hand halten Sie die Zahnbürste beim Zähneputzen?					
6. Mit welcher Hand halten Sie ein Streichholz beim Anzünden?					
7. Mit welcher Hand halten Sie ein Brotmesser?					
8. Mit welcher Hand halten Sie beim Kehren das obere Ende des Besenstiels?					
9. Mit welcher Hand halten Sie einen Löffel beim Essen?					
10. Mit welcher Hand schrauben Sie den Deckel einer Dose auf?					

Der Laterality Quotient (LQ) eines Probanden/Patienten wird anhand einer Formel berechnet (Oldfield 1970). Lediglich Personen mit einer eindeutigen Händigkeit wurden in die Studie einbezogen ($LQ > +70$ für die rechte Hand).

7.4.3. Abfolge der sequentiellen Fingerbewegung



Die Nummern kennzeichnen die Reihenfolge, in der die Punkte angetippt werden mussten.

7.4.4. Standardisierter Untersuchungsbogen

Klin. Untersuchungsbogen MEP

MS-Studie

Datum:

Patient:

Kraftgrad: (1 - 5 n. MRC)	rechts	links
M.interosseus dorsalis l.		
Fingerspreizen		
Fingerextensoren		
Fingerflexoren		
Ellenbogenstrecker		
Ellenbogenbeuger		
Faustschluß (N)		

Kraftgrad/Beine (1-5 n. MRC)	rechts	links
Hüftbeugung		
Hüftstreckung		
Hüftabduktion		
Hüftadduktion		
Kniebeugung		
Kniestreckung		
Sprunggelenksbeugung		
Sprunggelenksstreckung		

Reflexe: (0,(+),+,++,+++)	rechts	links
Arme		
BSR		
TSR		
RPR		
Trömner		
Beine		
ADR		
PSR		
ASR		
Babinski		

Muskeltonus:A46	rechts	links
Arme		
Ellenbogenflexion		
Ellenbogenextension		
Handgelenksflexion		
Handgelenksextension		
Grundgelenksflexion Dig.II		
Grundgelenksextension Dig.II		
Beine		
Hüftbeugung		
Hüftstreckung		
Hüftabduktion		
Hüftadduktion		
Kniebeugung		
Kniestreckung		
Sprunggelenksbeugung		
Sprunggelenksstreckung		
S= Spastik: 1-5 (n.Ashworth)		
R= Rigor: 0-4 (n.UPDRS)		

Vibration:	re	li
DigII/Grundg		
Sensibilität		
DigII/Grundg		
Trigeminus/I		

Sonstige Bemerkungen:

7.4.5. Pareseskala nach dem Medical Research Council

Diese Skala wird in der klinischen Routine und in wissenschaftlichen Studien zur Prüfung der Muskelkraft angewandt. Der Ergebnisbereich umfasst 6 Stufen (0-5), wobei die Stufe 5 einer normalen Muskelkraft entspricht.

0	Fehlende Muskelkontraktion
1	Eben sichtbare Muskelanspannung
2	Bewegung des Gliedmaßenabschnitts bei Ausschaltung der Schwerkraft
3	Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
4-	Aktive Bewegung gegen leichten Widerstand
4	Aktive Bewegung gegen mäßigen Widerstand
4+	Aktive Bewegung gegen kräftigen Widerstand (jedoch schwächer als auf der Gegenseite)
5	Normale Kraft

7.4.6. Einverständniserklärung der Patienten und Probanden

Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. B. Conrad

Moehlstraße 28,
81675 München

Tel.: (089) / 4140-4661
Fax: (089) / 4140-4867

Aufklärungsbogen Transkranielle Magnetstimulation

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,
bei Ihnen soll eine Untersuchung des motorischen Nervensystems mittels Magnetstimulation durchgeführt werden. Durch wiederkehrende magnetische Impulse, die mit einer Magnetspule erzeugt werden, wird schmerzlos die Hirnrinde stimuliert. Diese Stimulation führt zu einer Bewegung der Arme oder Beine. Mit der Magnetstimulation lassen sich Störungen des motorischen Systems frühzeitig erfassen und unterscheiden.

Das Verfahren der Magnetstimulation wird seit Jahren in der klinischen Routine verwendet. Gesundheitsschädliche Nebenwirkungen durch die Magnetstimulation sind nicht bekannt. Sehr selten kann durch die Magnetstimulation ein cerebraler Anfall ausgelöst werden. Dies betrifft vor allem Patienten mit bekanntem cerebralen Anfallsleiden. Bei Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen implantierten elektrischen Geräten kann die Magnetstimulation eine Funktionsstörung auslösen. Deshalb können diese Patienten nicht mit der Magnetstimulation untersucht werden.

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten:

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

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

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

Mit der Untersuchung bin ich einverstanden.

München, den _____

Unterschrift des Arztes

Unterschrift des Probanden

8. Danksagung

Bei Dr. Hartwig Siebner möchte ich mich für die Überlassung des Themas und für seine stets motivierende Unterstützung und Führung ganz herzlich bedanken. Eine bessere und engagiertere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können.

Ein großer Dank gilt auch Dr. Carola Rossmeier, die mir bei den Untersuchungen immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

9. Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name	Rüdiger, Julia Katharina Christina, geb. Mölle
Geburtsdatum/-ort	14. Februar 1974, München
Konfession	römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Ehemann	Rüdiger, Gregor; Student der Zahnmedizin, Medizinische Hochschule Hannover
Eltern	Möller, Peter; Studiendirektor Möller, Gabriele; Oberstudienrätin
Geschwister	Möller, Verena; Magister der Germanistik Möller, Johannes; Schüler

Schulbildung:

1980 - 1984	Grundschule Haar, Am Jagdfeld
1984 - 1993	Ernst-Mach-Gymnasium Haar (b. München)
Abschluss	Allgemeine Hochschulreife, 08. Juli 1993

Hochschulausbildung:

1993 - 2000	Studium der Medizin
1993 - 1995	Vorklinischer Studienabschnitt Universität Regensburg
September 1995	Ärztliche Vorprüfung
1995 - 2000	Klinischer Studienabschnitt Technische Universität München
August 1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1999 – Mai 2000	Praktisches Jahr
Mai 2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit Oktober 2000	Studium der Zahnmedizin Medizinische Hochschule Hannover