

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein-

**Einfluss niederfrequenter Transkranieller Magnetstimulation
(TMS)
auf die Erregbarkeit des Motorkortex**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von :
Küpper, Philipp
aus Düsseldorf
2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Knecht

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. W. Bothe MA

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. E.B. Ringelstein -

Referent: Prof. Dr. med. S. Knecht
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. H. W. Bothe MA

ZUSAMMENFASSUNG

Einfluss niederfrequenter Transkranieller Magnetstimulation (TMS) auf die Erregbarkeit des Motorkortex

Küpper

Philipp

Die Transkranielle Magnet Stimulation (TMS) wurde vor 20 Jahren entwickelt und ermöglicht als nicht-invasive Technik die direkte Stimulation zentraler Nervenzellen. Neben diagnostischen Fragestellungen wurde sie in letzter Zeit zur Beeinflussung kortikaler Erregbarkeit eingesetzt. Die neurophysiologischen Mechanismen sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Neben steigernden Effekten durch hochfrequente ($>1\text{Hz}$) wurde auch über hemmende Eigenschaften durch niedrigfrequente ($\leq 1\text{Hz}$) Stimulation berichtet, die für den neurologisch-therapeutischen Einsatz von Interesse sind, z.B. um überaktive Kortexareale zu beeinflussen. Ziel unserer Studien war es, intensitäts- und zeitabhängige Effekte während der Stimulation herauszustellen.

In drei verschiedenen Studiendesigns wurde der motorische Kortex der Probanden jeweils mit 1Hz über 10 oder 20 Minuten transkraniell stimuliert und mögliche Veränderungen der Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) im vorher - nachher Vergleich registriert. Wir diskriminierten in Bezug auf die individuelle motorische Schwelle zwischen verschiedenen über- (110 %) und unterschwelligen (90 %, 70 %, 50 %) Intensitäten und deren Effekte. Im zweiten Paradigma wurde der Einfluss einer verlängerten Stimulationszeit von 20 Minuten bei 70 % Intensität untersucht. Dabei wurde eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen MEP- Amplitude über einen Zeitraum von mindestens 20 Minuten erreicht. Dieses konnte im dritten Paradigma repliziert werden. Darüber hinaus bewirkte eine willkürliche Handbewegung eine weitere deutliche Reduktion der durchschnittlichen Amplitude. Hier zeigten sich Hinweise auf den Effekt der „zentralen Ermüdung“.

Diese Versuchsreihe wies nach, dass die unterschwellige Stimulation kortikaler Bereiche einen hemmenden, andauernden und vor allem replizierbaren Effekt besitzt, der sich in der Reduktion der durchschnittlichen MEP- Amplitude als Ausdruck verminderter kortikaler Erregbarkeit zeigt.

Die für den Patienten schonendere Anwendung ist der bisherigen überschwelligen Applikation in ihrer Wirksamkeit nicht unterlegen. Somit bietet sich die Möglichkeit, die TMS in der Therapie neurologischer Erkrankungen verstärkt in den Bereichen einzusetzen, in denen durch das bisherige belastende Verfahren eine gesicherte Anwendung nicht oder nur schwierig möglich war.

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2007

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Zusammenfassung | |
| 1. Einleitung und Grundlagen | 1 |
| 1.1. Transkranielle Magnetstimulation | 1 |
| 1.1.1. Grundlagen und Geschichte | 1 |
| 1.1.2. Das elektromagnetische Feld | 4 |
| 1.1.3. Technische Voraussetzungen | 7 |
| 1.1.3.1. Generator | 7 |
| 1.1.3.2. Spule | 8 |
| 1.1.4. Sicherheitsaspekte und Richtlinien | 16 |
| 1.1.5. Anwendung der TMS in Forschung und Klinik | 18 |
| 1.2. Zielsetzung und Fragestellung | 25 |
| 2. Methodik | 28 |
| 2.1. Versuchsgrundlagen | 28 |
| 2.1.1. Probanden | 28 |
| 2.1.2. Vorbereitung | 29 |
| 2.1.2.1. Motorische Schwelle | 31 |
| 2.2. Versuchsablauf | 33 |
| 2.2.1. Paradigma I | 33 |
| 2.2.2. Paradigma II | 35 |
| 2.2.2.1. Veränderungen des ursprünglichen Versuchsaufbaus | 36 |
| 2.2.3. Paradigma III | 37 |
| 3. Ergebnisse | 38 |
| 3.1. Paradigma I | 38 |
| 3.1.1. Stimulation mit 110 % der motorischen Schwelle | 38 |
| 3.1.2. Stimulation mit 90 % der motorischen Schwelle | 41 |
| 3.1.3. Stimulation mit 70 % der motorischen Schwelle | 44 |
| 3.1.4. Stimulation mit 50 % der motorischen Schwelle | 46 |
| 3.2. Paradigma II | 49 |
| 3.2.1. Stimulation mit 70 % der motorischen Schwelle | 49 |
| 3.3. Paradigma III | 52 |
| 3.3.1. Stimulation mit 70 % der motorischen Schwelle | 52 |
| 3.3.2. Einfluss durch Faustschluss | 56 |
| 4. Diskussion | 57 |
| 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse | 57 |
| 4.2. Allgemeine Methodische Betrachtung | 58 |
| 4.3.1. Veränderungen Paradigma I | 62 |
| 4.3.2. Veränderungen Paradigma II | 66 |
| 4.3.3. Veränderungen Paradigma III | 68 |
| 4.4. Schlussfolgerung und Ausblick | 73 |
| 5. Referenzen | 75 |
| 6. Anhang | 92 |
| 7. Danksagung | 99 |
| 8. Lebenslauf | 100 |

1. Einleitung und Grundlagen

1.1. Transkranielle Magnetstimulation

1.1.1. Grundlagen und Geschichte

Der Aufbau und die Funktion des menschlichen Gehirns ist seit vielen Jahren Gegenstand der Forschung in neurologischen und psychiatrischen Einrichtungen. Es war lange nur unter großem Aufwand möglich, physiologische Funktionsweisen des Gehirns in vivo zu erforschen. Neben Tierversuchen bedient man sich seit geraumer Zeit der Möglichkeit, die Anatomie durch bildgebende Verfahren sichtbar zu machen. Mit der Computertomographie (CT) und der klassischen Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) stehen zwei radiologische Verfahren zur Verfügung, mit denen man konstante Gegebenheiten beim lebenden Patienten sichtbar machen kann. Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRI) bietet nun auch die Möglichkeit, Änderungen im Aktivierungsniveau einzelner Neuronenverbände sichtbar zu machen.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob es neben der reinen Erfassung von anatomischen Strukturen und von Aktivitätszuständen des Organs möglich ist, aktiv in die elektrophysiologischen Abläufe des Gehirns einzugreifen, diese zu stimulieren oder zu hemmen.

Die Erregung und Erregungsleitung in Nervenzellen basiert auf der transmembranösen Verschiebung elektrischer Ladungsträger. Deshalb lag seit langem die Idee nahe, direkt mit einem induzierten Strom die Nervenzellen zu reizen und somit Effekte in den Zielorganen auszulösen.

Noch bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts ging die Fachwelt von einer ungeordneten Funktionsanordnung im menschlichen Gehirn aus. Erst die klinischen Beobachtungen durch Broca bei Patienten mit links-frontalen Läsionen in Kombination mit Sprachstörungen und durch Jackson bei Patienten mit fokalen Epilepsien gaben Hinweise auf die Einteilung der Gehirnoberfläche in Funktionsareale. Jackson propagierte weiter die Annahme, dass es innerhalb

der motorischen Areale eine Subunterteilung in Bereiche für einzelne Körperregionen und Muskelgruppen geben musste. Nur so konnte eine Ausbreitung von fokalen Anfällen aus der Peripherie in zentrale Körperregionen bis hin zur totalen Epilepsie erklärt werden (Rothwell et al. 1991f).

Bereits 1870 wurden diese Annahmen durch Fritsch und Hitzig bestätigt. Durch die Applikation von direkten Strömen auf den Kortex durch Elektroden war es möglich, auf der kontralateralen Körperseite Muskelzuckungen zu erzeugen.

Im Jahre 1874 wurde von Bartholow am Menschen gezeigt, dass aufgrund der Topographie der Gehirnoberfläche eine selektive Stimulation mit Elektroden möglich ist (Bartholow R 1874). Während einer neurochirurgischen Operation stimulierte er durch in das Gehirn eingebrachte Nadeln den motorischen Kortex und erhielt differenzierte kontralaterale Bewegungen. Auf diese Weise wurde bis zur Jahrhundertwende in vielen neurochirurgischen Versuchen die Gehirnoberfläche kartographiert.

Dennoch war es bis zum Jahre 1980 nicht möglich, beim gesunden und wachen Patienten eine solche Stromstimulation durchzuführen. Eine Applikation von Strom durch die geschlossene Schädeldecke wurde erstmals von Merton & Morton erfolgreich am National Institute of Neurology in London durchgeführt (Merton et al. 1980). Ihr Ansatz war ein einzelner starker Impuls, welcher im Gegensatz zu den bisher genutzten repetitiven Impulsen eine Reduktion der Schmerzintensität bedeutete. Dennoch war die Stimulation auf diesem Weg sehr unangenehm, auch durch die Erregung von motorischen Arealen, welche um die Elektroden herumlagen (Rothwell et al. 1991e). Auch heute wird die Anwendung leichter Ströme noch genutzt, um die Reaktion von selektiven Kortexarealen zu erforschen (Nitsche et al. 2000).

Die direkte Stromstimulation, die seit langem bei der Erforschung des peripheren Nervensystems angewandt wurde, konnte einfach auf der Kopfoberfläche appliziert werden. Der zwischen zwei auf der Kopfoberfläche angebrachten Elektroden fließende Strom durchdringt die Kalotte und Dura und beeinflusst die Aktivität der Nervenzellen des darunter liegenden Kortex. Eindrucksvoll konnten diese Effekte am motorischen Kortex gezeigt werden, wo

durch die kurzzeitige Applikation eines Stromes die Nervenbahnen aus dem Gehirn bis in die Endplatten an der Muskulatur erregt werden konnten (Merton et al. 1982; Marsden et al. 1983). Somit war es möglich, die Durchgängigkeit und den Zustand der Nervenfasern zu testen. Dieses Verfahren war jedoch reich an Nebenwirkungen. Narben oder Veränderungen in der Anatomie des Schädelknochens und des Gehirns verändern den Widerstand des vom Strom durchflossenen Gewebes. Eine Fokussierung an diesen Orten des geringeren Widerstandes hat eine ungleiche Verteilung der Stromdichten zur Folge, was lokal risikoreich hohe Stromstärken erzeugt.

Es war 65 Jahre nach der Entdeckung der magnetischen Felder durch Faraday, dass d'Arsoval im Jahr 1896 bei einem Probanden durch eine Magnetspule Lichtblitze (Phosphene) hervorrufen konnte. Er platzierte den Kopf in eine Spule, die mit einer Frequenz von 42 Hz stimulierte. Diese Erkenntnis wurde in den folgenden Jahren mehrfach repliziert, unter anderem veröffentlicht durch Thompson bei der Royal Society of London im Jahr 1910 (Thompson 1910). Die Phosphene wurden auf die Stimulation des visuellen Kortex zurückgeführt. Unter Berücksichtigung der Größe der Spule scheint aber eine direkte Erregung retinaler Nervenzellen wahrscheinlicher (Barker 1991e). Es dauerte noch einige Jahre, bis es möglich war, kleinere Spulen zu konstruieren, mit denen eine selektive Stimulation möglich war. Barker stellte eine solche in seiner Ph.D. Thesis aus dem Jahre 1976 erstmals vor und konnte sie im Jahr 1981 zum ersten Mal an peripheren Nerven anwenden. Es war möglich, durch den kurzen Impuls einen oberflächlichen Nerven zu stimulieren und das Summenaktionspotential des stimulierten Muskels aufzuzeichnen (Barker 1991d; Cowey et al. 2001).

Als nächster Schritt wurde im Jahr 1985 von Barker und Mitarbeitern am Department of Medical Physics and Clinical Engineering am Royal Hallamshire Hospital in Sheffield/UK die Weiterentwicklung dieser Technik vorgestellt, bei der mit Hilfe einer externen Spule das elektromagnetische Feld in bzw. um das menschliche Gehirn herum aufgebaut wurde. Das Feld durchdringt den intakten Schädelknochen und induziert innerhalb des Kortex einen Stromfluss, der

Nervenzellen, Synapsen oder andere Strukturen aktivieren und beeinflussen kann. Im Gegensatz zur elektrischen Stimulation ist diese Technik nahezu schmerzlos, nicht-invasiv und einfach in der Anwendung. Ein direkter Kontakt mit der Kopfoberfläche oder eine operative Implantation von Elektroden ist nicht notwendig (Barker et al. 1985c; Barker 1991c; Cowey et al. 2001).

Diese Form der Stimulation war damit direkter Vorläufer der heutigen Transkraniellen Magnetstimulation, kurz TMS.

1.1.2. Das elektromagnetische Feld

Im Jahre 1820 entdeckte der Physiker H. Chr. Oersted, dass sich um einen stromdurchflossenen Leiter herum ein Magnetfeld aufbaut. Bereits vier Jahre später konnte M. Faraday zeigen, dass es auch umgekehrt möglich ist, mit einem Magnetfeld in einem Leiter einen Stromfluss zu erzeugen.

Die relevante Größe des Magnetismus ist die magnetische Induktion, auch magnetische Flussdichte oder einfach Magnetfeld genannt.

Die physikalische Formel lautet (Tipler 1991):

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

B: Magnetische Induktion [B] = T (Tesla) = V s m⁻²

μ_r: Permeabilitätszahl, Konstante für fast alle Materialien außer Ferromagnetika

μ₀: magnetische Feldkonstante (oder: Permeabilität im Vakuum)
4π 10⁻⁷ V s A⁻¹ m⁻¹

H: magnetische Feldstärke [H] = A m⁻¹

Bewegt man einen elektrischen Leiter in ein Magnetfeld hinein oder heraus, so kann man messen, dass ein Strom durch diesen Leiter fließt. Dabei ist es für das Zustandekommen der Induktionsspannung gleichgültig, ob das Magnetfeld ruht und das Leiterstück bewegt wird oder ob umgekehrt das Magnetfeld

bewegt wird und das Leiterstück in Ruhe gehalten wird. Es kommt lediglich auf die relative Bewegung an.

Zusammengefasst im dritten Grundgesetz der Elektrodynamik lautet dies:

Wird ein Drahtstück so bewegt, dass es die Feldlinien eines magnetischen Feldes schneidet, so entsteht zwischen seinen Enden eine Induktionsspannung (Höfling 1991).

Dabei ist der Induktionsstrom so gerichtet, dass er die zu seiner Entstehung führende Bewegung zu hemmen sucht. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass eine in gleiche Richtung angelegte Spannung an dem Drahtstück im Magnetfeld eine entgegen gesetzte Bewegung hervorruft.

Ebenso baut sich eine Spannung auf, wenn eine Spule in ein Magnetfeld eingebracht wird. Dabei wird in der Spule eine Spannung induziert, wenn sich der magnetische Fluss durch die Spule ändert. Die induzierte Spannung ist um so größer, je größer die Windungszahl (N) der Spule ist und je schneller die Flussänderung erfolgt. Es ist dabei gleichgültig, auf welche Weise die Änderung des magnetischen Flusses herbeigeführt wird (Höfling 1991).

Hier bedeutet der Umkehrschluss, dass jegliche Spannungsänderung in der Spule ein Magnetfeld erzeugen kann. Dessen Richtung ist beim Einschalten oder Verstärken des Feldspulenstromes derjenigen beim Abschalten bzw. Abschwächen entgegen gesetzt.

Fasst man beide Theorien zusammen, ist es möglich, mit Hilfe von zwei Spulen einen Stromfluss zu übertragen. Die eine stromdurchflossene Spule erzeugt ein Magnetfeld und induziert in der anderen sich in diesem Magnetfeld befindlichen Spule einen weiteren Stromfluss. Nimmt man an, dass Nervenzellen sich aufgrund ihres anatomischen Aufbaus ähnlich verhalten, ist es möglich, so mit Hilfe der Magnetspulen einen Strom entlang dieser zu induzieren (Höfling 1991).

Das Magnetfeld in der Spule ist im Wesentlichen das Feld von n hintereinander angeordneten kreisförmigen Leiterschleifen. Somit hängt die Stärke des Magnetfeldes neben der Stromstärke auch von der Windungszahl und der Länge der Spule ab (Tipler 1991).

$$H = (IN) l^{-1}$$

- H:** magnetische Feldstärke $[H] = A\ m^{-1}$
- I:** Stromstärke $[I] = A$
- N:** Windungszahl der Spule
- l:** Länge der Spule $[l] = m$

Bei der TMS wird über eine solche Spule ein Magnetfeld induziert, welches sich parallel zur Spule und Kopfoberfläche ausbreitet (siehe Abbildung 1). Für das Magnetfeld stellt der Knochen, der einem Stromfluss einen hohen Widerstand entgegensetzt, nahezu kein Hindernis dar. Durch den starken und schnellen Spannungsaufbau und -abfall von 4000 A nach 110 μs kommt es bei einem Magnetfeld von bis zu 2 T (tesla) zu einer Strominduktion im Gewebe unterhalb der Spule (Barker et al. 1985b).

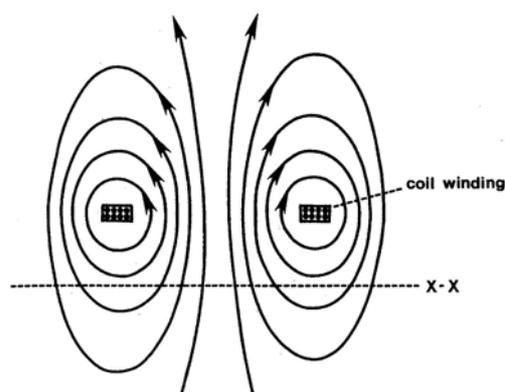


Abbildung 1 Schematische Darstellung von Magnetfeldlinien einer Spule in der Ebene; coil (engl.) = Spule [aus (Barker 1991b)]

Je nach Form und Größe der Spule entlädt sich das Magnetfeld in unterschiedlicher Fokussierung und Tiefe. Dabei verhält sich der Spulenradius antiproportional zum Fokus und proportional zur Eindringtiefe. Eine Fokussierung durch eine Vergrößerung des Radius oder Veränderung des Winkels geht zu Lasten der Intensität, was eine höhere Ausgangsleistung nötig macht. Barker nutzte für seine Versuche eine einfache Spule, die für viele Anwendungen seit einiger Zeit durch eine 8-förmige Doppelspule ergänzt worden ist. Diese produziert das maximale Magnetfeld unterhalb des Schnittpunktes der beiden Radien und erzeugt mit niedriger Energie eine gute Eindringtiefe. Diese Form wird heute besonders für die Explorierung des motorischen Kortex eingesetzt (Rothwell et al. 1991d; Barker 1991a).

1.1.3. Technische Voraussetzungen

Die für die Applikation von Magnetimpulsen über dem menschlichen Kortex notwendige Apparatur setzt sich aus einem Generator und einer Magnetspule zusammen. Der Patient kommt lediglich mit der Spule in Berührung.

Für die Generierung eines Magnetimpulses der benötigten Stärke von ca. 2 T für einen Zeitraum von 100 μ s werden besonders hohe Stromstärken benötigt. So fließen in dieser kurzen Zeit ca. 500 Joule (J) pro Sekunde aus dem Generator in die Magnetspule. Die Energie Joule pro Sekunde entspricht der Einheit Watt. In diesem kurzen Zeitraum fließen somit umgerechnet bis zu 5.000.000 W durch die Spule (Jalinous 1991g; Barker 1991j).

1.1.3.1. Generator

Um diese Energien zu erzeugen, ist ein spezieller Generator notwendig. Vereinfacht ist der Generator wie ein Stromkreis aufgebaut, der sich aus einem Kondensator, einem Hochspannungsschalter der Spule und mehreren Sicherheitseinrichtungen zusammensetzt. Der Kondensator wird nach Vorwahl der Ausgangsleistung aufgeladen und die Energie zwischen den Kondensatorplatten gespeichert. Nach Schluss des Hochspannungsschalters

kann die gespeicherte Ladung durch die Magnetspule fließen. Durch den raschen Spannungsaufbau und -abfall entsteht nach den physikalischen Grundgesetzen das Magnetfeld um die Spule.

1.1.3.2. Spule

Die Spule wird durch ein Kabel mit dem Generator verbunden. Dieses Kabel hat einen großen Durchmesser, um die hohen Ströme aufnehmen zu können. Dazu reduziert der große Durchmesser den Widerstand und damit die Verluste durch den Stromfluss. Die Spule ist durch enge Windungen von Kupferdrähten aufgebaut, die sich zirkulär um einen Hohlraum anordnen. Um die Umgebung und die Spule selbst vor den hohen Strömen zu schützen, ist jede Spule doppelt isoliert.

Einmal sind die Windungen innerhalb der Spule einzeln voneinander abgetrennt. Zusätzlich isoliert das dicke Plastikgehäuse nach außen und schützt vor externen Beschädigungen.

Temperatursensoren im Inneren der Spule sorgen für eine ständige Überwachung und verhindern durch automatisches Abschalten des Generators eine Schädigung der Spule und des Probanden durch Überhitzung. Die Sicherheitsrichtlinien entsprechen bei allen zugelassenen Geräten den Sicherheitsbestimmungen des TÜV (Deutschland), UL (USA) und IEC (international).

Der Aufbau der Spule wird durch verschiedene Eigenschaften und Auswirkungen in der Anwendung bestimmt. Das Material besteht meistens aus Kupfer oder Silber. Kupfer hat einen relativ geringen Widerstand, eine hohe Temperaturkapazität und ist preisgünstig in der Herstellung. Silber dagegen hat zwar in kaltem Zustand einen noch geringeren Widerstand, dieser Effekt wird aber durch die geringe Temperaturkapazität wieder aufgehoben. Die Spule erhitzt sehr schnell unter der Anwendung. Das Problem der Erwärmung bestimmt auch das Design und die Form der Spule. Eine Spule mit einem kleinen Radius erwärmt sich durch die relativ kleinere Kupfermasse und

Oberfläche der Windungen schneller als eine große Spule, letztere kann somit länger mit hohen Ausgangsleistungen genutzt werden.

Eine weitere wichtige Bedingung für den Einsatz der Spule in verschiedenen Fragestellungen ist die Form. Hier gibt es zwei in der Forschung bevorzugt eingesetzte Haupttypen.

Die einfache „single winding coil“ hat einen einzelnen Ring an Kupferwindungen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 90 mm (Barker et al. 1985a). Eliptoide oder rechteckige Spulen konnten keinen vorteilhaften Effekt zeigen. Bei einem Stromfluss wird ein charakteristisches Magnetfeld erzeugt, das sich um die Spule aufbaut.

Ein Problem bei dieser Ausbreitung ist die Schwierigkeit, dieses Feld zu beeinflussen und in seiner Ausbreitung zu fokussieren. Im Gegensatz zu Lichtstrahlen (Photonen) oder Röntgenstrahlen (elektromagnetische Bremsstrahlung durch Auftreffen von Elektronen auf einer Anode), bei denen sich einzelne Partikel linear von einer Quelle ausbreiten und durch diverse Maßnahmen auf einen bestimmten Bereich konzentrieren lassen, ist ein Magnetfeld ohne materielles Korrelat. Eine echte Fokussierung ist dennoch möglich. Durch ein ferromagnetisches Material können die magnetischen Felder abgelenkt und somit auf einen bestimmten Bereich eingestellt werden. Dieses Material ist aber im menschlichen Gehirn nicht vorhanden und müsste für die Anwendung implantiert werden.

Weiter ist es möglich, die Quelle der magnetischen Strahlung in der Weise zu verändern, dass sich die Magnetfelder so ausbreiten, dass an bestimmten Arealen höhere Dichtegrade und somit erhöhte induzierte Stromflüsse auftreten (Cohen et al. 1991f).

Von der Spule ausgehend breitet sich das Magnetfeld symmetrisch aus. Untersuchungen haben ergeben, dass das magnetische Feld auf der Spulenoberfläche ein Maximum an der innersten Windung, also unterhalb der Spule hat. Im Zentrum, somit unterhalb der Öffnung, sowie konzentrisch in der

Peripherie der Spule fällt die Feldstärke dann zunehmend ab. Siehe dazu Abbildung 2.

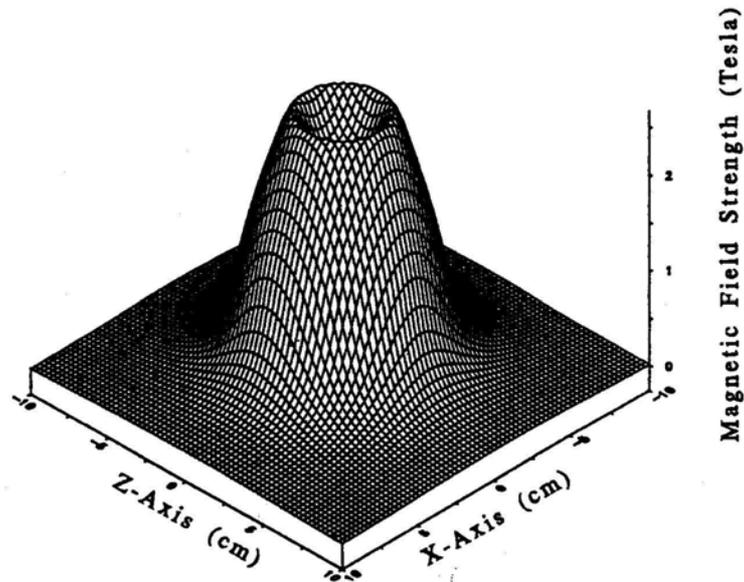


Abbildung 2 Dreidimensionale Abbildung der Magnetischen Felddichte mit symmetrischem Aufbau um die Mittelachse [aus (Jalinous 1991f)]

Mit steigender Entfernung unterhalb der Spule ändert sich das Bild insofern, als das Maximum im Zentrum, unterhalb der Öffnung der Spule liegt und von dort aus konzentrisch nach außen hin abfällt. Weitere periphere Maxima des magnetischen Feldes entstehen je nach Spulentyp bereits ab einer Tiefe von 5 mm nicht mehr (Abbildung 3).

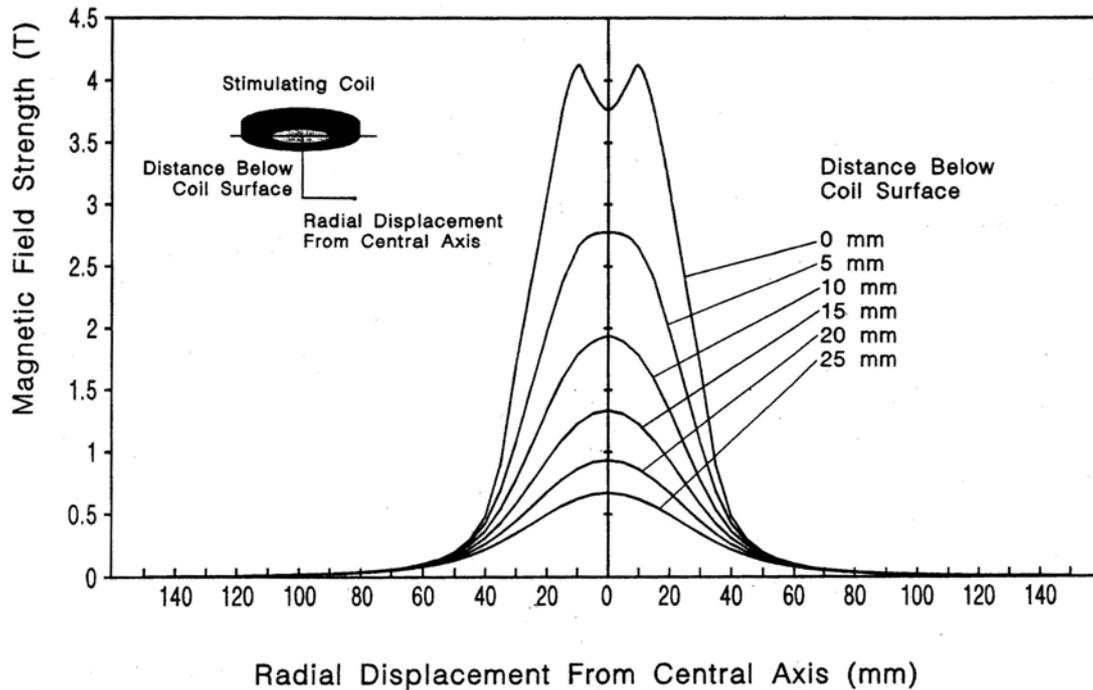


Abbildung 3 Das magnetische Feld der einfachen Spule entwickelt bereits ab einer Tiefe von 5mm nur noch ein Maximum, das sich konzentrisch in die Peripherie abschwächt [aus (Jalinous 1991d)]

Wiederum anders stellt sich das induzierte elektrische Feld (V/m) der einfachen Spule dar. Dies ist der eigentliche Parameter, der innerhalb der kortikalen Schichten die Nervenzellen erregen kann. Hier findet sich im Zentrum, unterhalb der Öffnung der Spule kein Stromfluss, weder auf der Oberfläche der Spule noch in verschiedenen Entfernungen von der Oberfläche entfernt. Das Maximum findet sich in allen Fällen direkt unter den kreisförmigen Windungen der Spule (Abbildung 4).

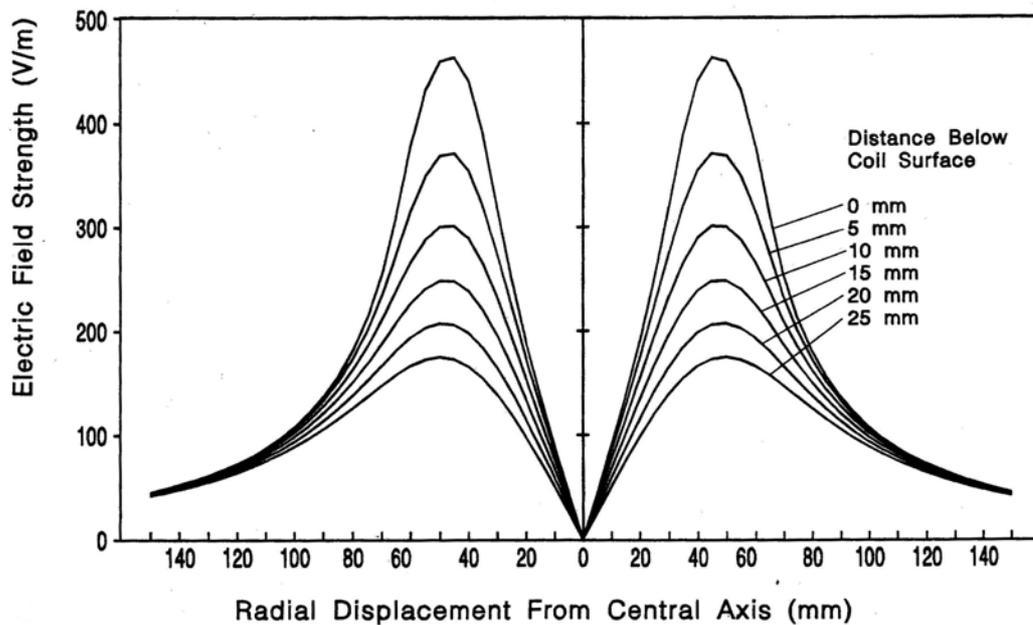


Abbildung 4 Elektrisches Feld induziert durch eine Einzel-Spule. Es wird kein Strom im Zentrum der Spule induziert, die Maxima befinden sich unterhalb der Spulenwindungen und fallen nach außen hin konzentrisch ab [aus (Jalinous 1991c)]

Eine fokale und eng begrenzte Stimulation ist mit dieser Form nur schwer möglich. Einfache große Spulen ermöglichen eine tiefe Stimulation im darunterliegenden Gewebe, während eine kleine Spule eine fokalerer Anwendung in einem oberflächlichen Bereich ermöglicht.

Berechnungen haben gezeigt, dass die magnetischen Feldlinien im Bereich unter der Auflagefläche eine höhere Dichte aufweisen, wenn die Spule senkrecht auf der Kopfoberfläche positioniert wird. Dennoch ist mit einer senkrecht aufgelegten Spule eine höhere Ausgangsleistung notwendig, um in einer bestimmten Tiefe gleichwertig zu stimulieren wie mit einer flach aufgelegten Spule. Die Effektivität, definiert als das Verhältnis von Felddichte am untersuchten Punkt zur verwendeten Stromstärke, ist deutlich geringer. Dies beruht unter anderem auf der Tatsache, dass die Spule nun weiter vom „point of interest“ entfernt ist (Cohen et al. 1991d).

Greift man diese Erkenntnis auf, indem man eine senkrechte Spule in zwei Hälften teilt und diese zur Seite klappt, so dass sie flach auf der Kopfoberfläche

aufliegen, erhält man eine Doppelspule mit einer Verbindungsstelle in der Mitte. Die beiden einzelnen Magnetfelder vereinigen sich zu einem einzelnen, ähnlich zum vorherigen der senkrechten Spule. Dieses liegt aber näher an der Oberfläche auf und kann somit besser innerhalb der Sphäre eine höhere fokale Felddichte aufbauen (Cohen et al. 1991c).

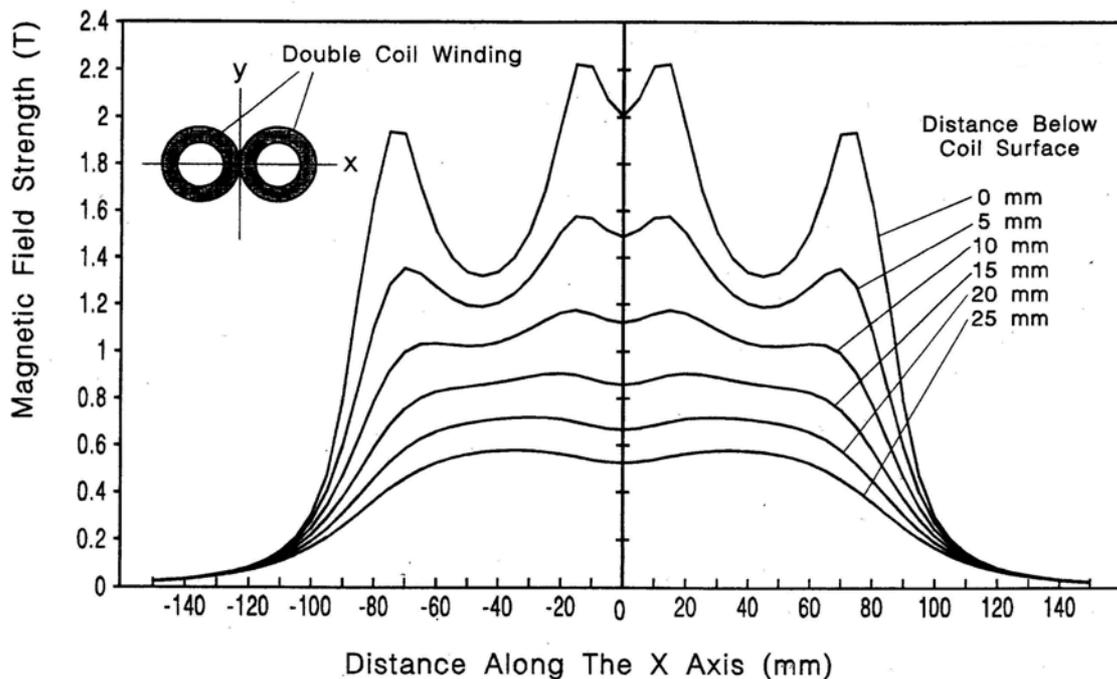


Abbildung 5 Zweidimensionale Abbildung des Magnetfeldes einer Doppelspule. Das Magnetfeld erreicht in der X-Achse sein Maximum sowohl unter der Verbindungsstelle als auch peripher unterhalb der äußeren Spulenwindungen (aus (Jalinous 1991e)).

Diese in der Praxis verwendeten Doppelspulen sind aus zwei einfachen Ringen aufgebaut, welche nebeneinander liegend in einer Ebene verbunden sind. Diese „butterfly“ oder „figure-8“ Spulen haben den Vorteil, dass das Maximum des Magnetfeldes und gleichzeitig des induzierten elektrischen Feldes unterhalb der Verbindungsstelle der beiden Spulen liegt (siehe Abbildung 5). Der stimulierte Bereich ist relativ gesehen klein, und somit ist eine selektive Stimulation eines bestimmten Areals in einer Tiefe von 3-5 cm möglich.

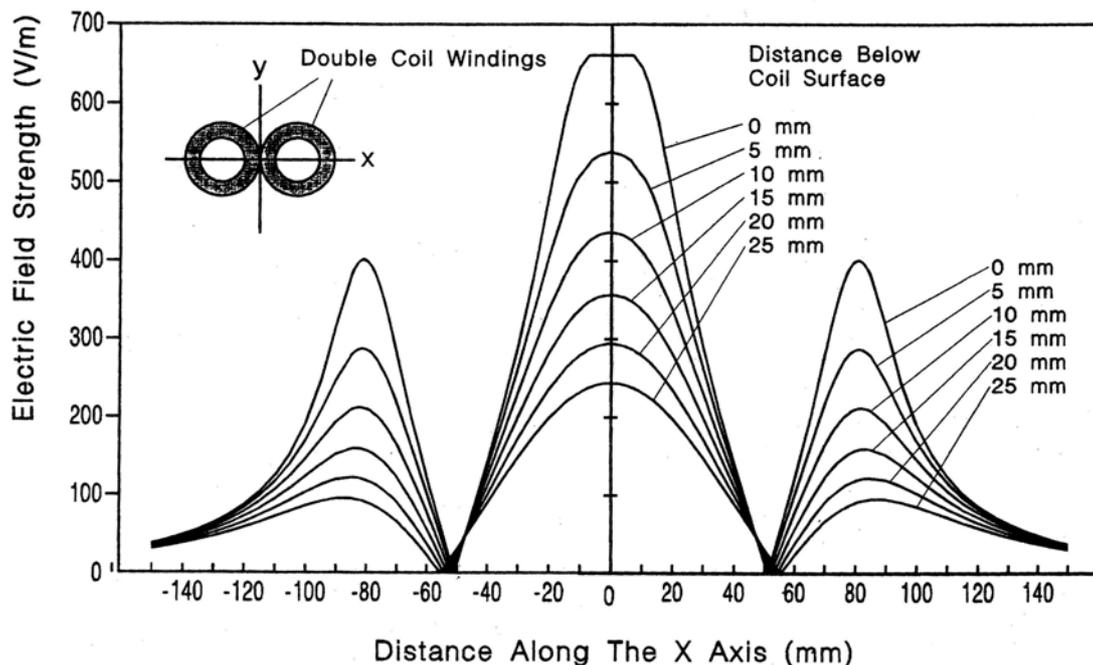


Abbildung 6 Das induzierte elektrische Feld einer Doppelspule besitzt 2 Maxima in der X Achse. Neben dem zentralen Peak unter der Verbindungsstelle werden auch unterhalb der beiden äußeren Spulenanteile Ströme induziert [aus (Jalinous 1991b)]

Zu beachten sind aber bei der Anwendung weitere Maxima des magnetischen Feldes zirkulär zum inneren Maximum. Diese Maxima könnten unbeabsichtigt Nervenzellen in der Umgebung der stimulierten Areale beeinflussen, welche aufgrund einer niedrigeren motorischen Schwelle durch diese kleineren elektrischen Ströme suffizient erregt werden. (Jalinous 1991a)

Generell sollte somit bei der Fokussierung darauf geachtet werden, dass die benachbarten Gewebe, die nicht stimuliert werden sollen, eine deutlich geringere Magnetfeldstärke erhalten (Cohen et al. 1991a).

Die optimale Spule

Die optimale Spule zur fokalen Erregung eines möglichst kleinen Bereiches ist schwierig zu konstruieren. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Reduktion des Durchmessers einer „Figure-8“ Spule eine Verbesserung der Fokussierung bewirkt. Die optimale Größe liegt bei einem Durchmesser von jeweils 1 cm für

eine Stimulation in einer Tiefe von 1,5 cm, also der äußeren kortikalen Strukturen.

Die Reduktion des Durchmessers geht aber zu Lasten der Effektivität der Spule. Bei einer kleinen Spule fällt das induzierte elektrische Feld mit zunehmender Entfernung besonders stark ab.

Somit würden die für eine gleichwertige Stimulation notwendigen Stromstärken eine starke Erhitzung und Deformation der Spule bewirken.

Die optimale Reduktion des Spulendurchmessers ist bis auf eine Größe von 2,5 cm möglich, ohne auf große Schwierigkeiten in der Herstellung und Anwendung einer Spule zu stoßen (Yunokuchi et al. 1991; Cohen et al. 1991b).

Ausbreitung der Magnetfeldlinien innerhalb einer Kugel

Neben der Größe haben insbesondere die Form und die Ausrichtung der Spule Einfluss auf die Ausbreitung der Magnetfeldlinien. Bei einer senkrechten Ausrichtung der Quelle gegenüber einer Kugel entsteht kein Magnetfeld. Als Schlussfolgerung ist es nicht möglich, innerhalb einer Kugel ein Magnetfeld mit radialen Magnetfeldlinien zu erzeugen.

Alle induzierten Ströme müssen somit tangential zur Oberfläche fließen. Senkrecht angeordnete Nervenstrukturen können mit Hilfe der Magnetstimulation kaum erregt werden. Um alle Ausrichtungen der neuronalen Strukturen zu erfassen, bedürfte es einer Stromstimulierung, mit der ein senkrechter Fluss erzeugt werden könnte. Geht man von der Annahme aus, dass Schmerzafferenzen in der Kopfhaut vor allem auf senkrechte Stimulation reagieren, erklärt dieser Sachverhalt auch die weitestgehende Schmerzlosigkeit der TMS-Applikation (Cohen et al. 1991e).

Bezüglich der Frage nach dem genauen Ort der Kortexstimulation gibt es verschiedene Theorien, von denen keine bis zum heutigen Tag bewiesen werden konnte. Im Vergleich zwischen Magnetstimulation und transkranieller Elektrostimulation fällt auf, dass die Latenzen bei der Messung von MEP im

Unterarmbereich um durchschnittlich 1-2 ms differieren. Eine Hypothese ist, dass die beiden Stimulationsverfahren unterschiedliche Zellarten in der Gehirnoberfläche aktivieren und somit unterschiedliche Verarbeitungszeiten hervorrufen. Ein zweiter Erklärungsansatz geht davon aus, dass die Elektrostimulation wesentlich tiefer in zentralen Anteilen des Gehirns stimuliert, hingegen die transkranielle Magnetstimulation lediglich oberflächlich gelegene Nervenzellen erregt (Rothwell et al. 1991c).

Aufgrund der Tatsache, dass nach TMS-Applikation keine Veränderung der Hoffmann-Reflexe zu erkennen ist, scheint die Veränderung mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in spinalen Arealen stattzufinden (Modugno et al. 2001), sondern in höher gelegenen kortikalen Bereichen.

1.1.4. Sicherheitsaspekte und Richtlinien

Obwohl es sich um eine verträgliche Möglichkeit der Forschungstechnik handelt, birgt die transkranielle Magnetstimulation dennoch potentielle Gefahren. Bereits frühzeitig konnte durch Barker et al. an Tierversuchen eine allgemeine Ungefährlichkeit der TMS postuliert werden. So war es ihnen bei Ratten unter anderem nicht gelungen, kardiale Veränderungen wie Kammerflimmern hervorzurufen (Barker 1991f). Dennoch kann eine falsche Anwendung durchaus zu einer Schädigung des Patienten führen. Um diesen Risiken Rechnung zu tragen, wurden durch internationale Kongresse Richtlinien aufgestellt, in denen Erfahrungen bzgl. Nebenwirkungen berücksichtigt wurden (Anand et al. 2002d; Brandt et al. 1997a; Pascual-Leone et al. 1993d; Wassermann 1998d; Wassermann et al. 1996d; Barker 1991g).

Insbesondere der „Workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation“ im Jahre 1996 nannte grundlegende Anwendungsregeln.

Neben der ausführlichen Aufklärung und anschließender schriftlichen Einwilligung des Patienten sollte man Richtlinien zu Dauer und Intensitäten der Stimulation beachten, um unerwünschte Auswirkungen zu vermeiden. Weiter sollte ein Team von erfahrenen Ärzten die Untersuchung durchführen und für eventuelle Notfälle erreichbar sein. In einigen Studien wurde bei der

Verwendung von hohen Intensitäten berichtet, dass vereinzelt epileptische Anfälle ausgelöst wurden. Nach der Veröffentlichung der Sicherheitsrichtlinien sind keine weiteren akzidentellen Fälle mehr berichtet worden.

Ebenfalls wurden in oben genannten Richtlinien absolute und relative Kontraindikationen aufgestellt, die für alle Untersuchungen als Grundlage gelten (Wassermann et al. 1996c; Wassermann 1998c).

Zu den absoluten Kontraindikationen gehören unter anderem implantierte Metalle (außer Zahnfüllungen), wie z. B. nach neurochirurgischen Eingriffen, schwere Herz- und kardiovaskuläre Erkrankungen, Schwangerschaft sowie neurologische Erkrankungen oder Traumata. Insbesondere bei Patienten nach Insult findet sich eine niedrigere Schwelle zur Auslösung von epileptischen Anfällen (Homberg et al. 1989a). Diese Informationen werden in einer genauen Anamnese erhoben.

Relative Kontraindikationen sind Herzschrittmacher und Medikamentenpumpen sowie die Einnahme von Antidepressiva oder Neuroleptika.

Im Fall unserer klinischen Studie wurden alle genannten potentiellen Kontraindikationen als absolute Ausschlusskriterien behandelt, um das Risiko für die Probanden zu minimieren.

Die empfohlenen Grenzwerte für die Stimulation wurden in den von uns durchgeführten Versuchen zu keiner Zeit überschritten.

Die für die Stimulationsintensität angegebene Höchstdauer beträgt 30 Minuten, was bei der Applikation von 1 Hz Impulsen eine Gesamtsumme von 1800 Impulsen ausmacht. Um eine erhöhte Sicherheitsmarge zu erreichen, wurden diese Werte durch die NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) noch einmal um 25 % reduziert. Mit einer maximalen Stimulationsdauer von 10 Minuten und 110 % der Motorischen Schwelle in den von uns angewendeten Paradigmen wurde aber auch dieser Wert mit lediglich 600 Impulsen um mehr als die Hälfte unterschritten (Wassermann 1998b; Pascual-Leone et al. 1993c). In allen weiteren Paradigmen wurde mit Intensitäten unterhalb der motorischen Schwelle stimuliert. Für diesen Bereich sind keine

Maximalwerte formuliert, da bisher keine Nebenwirkungen bekannt geworden sind. Um dennoch eventuelle Risiken auszuschließen, wurden alle Probanden ständig auf außergewöhnliche Reaktionen überwacht.

1.1.5. Anwendung der TMS in Forschung und Klinik

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) entwickelte sich rasch als eine wertvolle und nicht-invasive Methode, das menschliche Gehirn zu studieren. Sie wird heutzutage in vielen Bereichen der neurologisch-psychiatrischen Klinik und Forschung angewandt und ist Gegenstand einer Vielzahl von Publikationen und Reviews (Hallett 2000).

In ihrem Review beschreiben Siebner et al. die drei großen Einsatzgebiete der TMS (Siebner et al. 2003) :

- Aufzeigen von Änderungen im Konnektivitätsmuster innerhalb kortikaler Bereiche, zwischen ihnen sowie ihrer spinalen Projektionen.
- Nachweis von Reorganisation kortikaler Funktionen nach aktiver Beeinflussung durch TMS
- Direkte Förderung von Veränderungen in kortikalen Funktionen durch die repetitive (r-)TMS

Ein insbesondere im letzten Punkt angesprochenes potentiell therapeutisches Ziel wurde durch Pascual-Leone et al. untersucht (Pascual-Leone et al. 1999a; Pascual-Leone et al. 2002). Abbruzzese und Trompetto beschreiben ähnliche Vorteile der TMS gegenüber der direkten elektrischen Stimulation und gehen dabei insbesondere auf die diagnostischen Möglichkeiten der TMS ein (Abbruzzese et al. 2002).

Im **klinischen** Alltag findet die TMS heute bei diversen **diagnostischen Fragestellungen** eine Anwendung. Hier ist insbesondere die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung verschiedener neurologischer Erkrankungen zu nennen, bei denen eine veränderte Nervenleitgeschwindigkeit oder motorische Kopplung

auftritt (z. B. Multiple Sklerose) (Rothwell et al. 1991b). Durch die magnetischen Impulse werden bestimmte Nervenzellen erregt, die z. B. im Verlauf der kortikospinalen Verbindung einen Zielmuskel erregen. Zeichnet man das motorisch evozierte Potential (MEP) dieses Muskels auf und analysiert dieses in Hinblick auf die Latenzzeit vom Zeitpunkt des Magnetimpulses an, lassen sich so Rückschlüsse auf die Funktion und den Zustand der Nervenbahnen ziehen. Dieses Verfahren wird insbesondere in der Verlaufskontrolle der Multiplen Sklerose und Erkrankungen der Motoneurone standardmäßig angewendet. In einem Review fassen Currà et al. die hierbei auftretenden Veränderungen zusammen (Curra et al. 2002g).

So kommt es bei Patienten mit Multipler Sklerose je nach Krankheitsstadium zu einer generellen Verlängerung der „central motor conduction time“ (kurz CMCT) (Hess et al. 1986; Hess et al. 1987), die auf die Degeneration von Myelinscheiden hinweist. Neben der verlängerten Latenz kann es zu einer völligen Hemmung bzw. Abwandlung des Erscheinungsbildes der MEP kommen. Dabei korrelieren die TMS-Abnormalitäten mit dem klinischen Erscheinungsbild und können Hinweise auf das Fortschreiten und die Prognose der Krankheit geben (Curra et al. 2002f).

Bei Erkrankungen der Motoneurone kann es aufgrund von Verlusten von kortikalen Pyramidenzellen ebenfalls zu verlängerten CMCT-Zeiten kommen. Darüber hinaus kommt es zu einem Bild von reduzierten und teilweise deutlich veränderten MEP nach Stimulation (Berardelli et al. 1991b; Triggs et al. 1992; Di Lazzaro et al. 1999b; Curra et al. 2002e).

Je nach Lokalisation und Ausmaß einer Schädigung durch einen Schlaganfall, egal ob auf Grund einer Ischämie oder Blutung, kommt es ebenfalls zu einer Vielzahl von Veränderungen bei der Stimulation mit der TMS (Berardelli et al. 1991a; Di Lazzaro et al. 1999a). Bei einer Vielzahl der Patienten mit kompletter Hemiparese fehlen MEP nach Stimulation vollständig, bei leichteren Fällen kommt es zu reduzierten MEP-Amplituden und einer verlängerten CMCT.

Generell ist die TMS im Bereich der Schlaganfalldiagnostik eine Methode zur Verlaufsbeurteilung (Curra et al. 2002d).

Im Bereich der Epilepsie kommt es bei der Stimulation mit TMS generell zu einer Vergrößerung der MEP-Amplitude und einer Verkürzung der CMCT. Darüber hinaus kann es zu einer Veränderung der motorischen Schwelle kommen, die sich aber nicht einheitlich zeigt. Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass die medikamentöse Therapie einen Einfluss auf die Art der Reaktionen hat. So normalisieren sich die Werte der MEP und der CMCT unter einer effektiven antikonvulsiven Therapie (Hufnagel et al. 1990; Curra et al. 2002c). Eine diagnostische Beurteilung ist somit nur unter Berücksichtigung der Therapie möglich.

Dagegen hat die Anwendung der TMS bei manchen anderen neurologischen Krankheiten eher einen schwächeren Aussagewert. So erzeugt die TMS bei Patienten mit Chorea Huntington in der Regel MEP mit normaler Latenz, Amplitude und CMCT. Auch die Motorische Schwelle ist im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verändert (Curra et al. 2002b).

Des Weiteren ist mit der transkraniellen Magnetstimulation eine Möglichkeit gegeben, verschiedene Areale der Kortexoberfläche gezielt zu stimulieren und anhand der beobachteten Reizantwort zu kartographieren. Das ist auch bei gesunden Probanden möglich, ohne invasive Operationstechniken anwenden zu müssen. So konnte mit Hilfe der TMS die somatotopische Organisation des motorischen Kortex zunächst erfasst und inzwischen vielfach bestätigt werden (Wassermann et al. 1992a).

Müller et al. konnten in Studien nachweisen, dass es bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls zu Schwierigkeiten in der Anwendung und in der Aussagekraft der TMS kommen kann. Sie verweisen auf eine erhöhte motorische Schwelle bei gesunden Kindern im Vergleich zu Erwachsenen und somit auf eine schlechte Vergleichbarkeit (Müller et al. 1992).

Ebenfalls wurde das Verfahren bald nach seiner Einführung in der **Forschung** angewendet, um der **Beeinflussung** der Plastizität neuronaler Strukturen nachzugehen und die Reorganisation nach Läsionen im motorischen System zu demonstrieren (Cohen et al. 1991g).

Während in der klinischen Diagnostik meistens Einzelimpulse (single pulse TMS) angewendet werden, können für diese Fragestellungen auch mehrere Impulse hintereinander abgegeben werden (rapid TMS). Dabei teilt man die Bezeichnungen nach der Frequenz ein. Stimuliert man mit einer Frequenz von mehr als 1 Hz, so bezeichnet man dies als „rapid-“, oder „repetitive transcranial magnet Stimulation“ (rTMS). Bei Frequenzen von 1 Hz oder weniger spricht man von „slow“ oder „low frequency TMS“ (Fitzgerald et al. 2002c).

In Bezug auf die Untersuchung kortikaler Plastizität wurde die TMS bisher vorwiegend in den Bereichen der motorischen und visuellen Kortexareale angewendet. Die Plastizität des Gehirns meint hierbei die morphologische Umwandlung der Neuronenverbände als Antwort auf die wiederholte Applikation von TMS-Impulsen auf ein bestimmtes Areal. Insbesondere im motorischen Kortex war es möglich, die somatotope Organisation zu erfassen (Wassermann et al. 1992b). Darüber hinaus zeigten sich aber auch Effekte der TMS-Einflüsse, die sich durch Veränderungen in der Ausführung bestimmter motorischer Aufgaben nachweisen ließen (Pascual-Leone et al. 1999b).

Die Erregbarkeit des Kortex eines Individuums ist definiert als dessen motorische Schwelle. Dies ist die Ausgangsleistung, die nötig ist, um eine messbare Antwort zu erhalten. Meist sind dies Muskelaktivitäten, die in Form von Summenaktionspotentialen durch Elektromyographen aufgezeichnet werden können. Ebenfalls können Phosphene oder Lichtblitze durch die Bestimmung der Schwellenaktivität im visuellen Kortex bestimmt werden (Marg et al. 1994). Die motorischen Schwellen sind intraindividuell, das heißt bei mehreren Messungen bei einer einzelnen Person, relativ konstant und somit als fixer Parameter zu werten (Mills et al. 1997a).

Die aufgezeichneten Summenaktionspotentiale der Zielmuskulatur werden als motorisch evozierte Potentiale (MEP) bezeichnet. Diese Potentiale korrelieren

in der Amplitudengröße mit der applizierten Ausgangsleistung, auch wenn keine lineare Proportionalität besteht (Devanne et al. 1997). Die Variabilität der MEP bei einer Stimulationsintensität reduziert sich mit steigender Ausgangsleistung (Kamp van der W. et al. 1996c).

Mehrere Beispiele zeigen den direkten Einfluss der TMS-Impulse auf den motorischen Kortex: Nach 15 Minuten Stimulation mit 0,9 Hz (entspricht 1000 Impulsen) und einer Intensität von 115 % der jeweiligen motorischen Schwelle konnten Chen et al. bei den Probanden eine signifikante Hemmung kortikaler Aktivität nachweisen (Chen et al. 1997b; Anand et al. 2002c). Auch Kobayashi et al. konnten kürzlich diese Ergebnisse bestätigen, indem 10 Minuten mit 1 Hz und 90 % der MT stimuliert wurde und ein anhaltender Effekt über die Stimulationszeit hinaus beobachtet werden konnte (Kobayashi et al. 2004a).

Nach einer Stimulation mit r-TMS, also Frequenzen mit mehr als 1 Hz, konnten Chen et al. hingegen eine Steigerung kortikaler Erregbarkeit nachweisen (Chen et al. 1997a; Anand et al. 2002b; Gorsler et al. 2003b).

Gorsler et al. konnten ebenfalls den gegensätzlichen Effekt der unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen nachweisen (Gorsler et al. 2003a).

Auch im Bereich der Erforschung kognitiver Leistungen wird die TMS eingesetzt. Durch die Applikation von Impulsen an verschiedenen Kortexarealen konnte eine Verzögerung in der Aufgabenbewältigung gezeigt werden. So kam es zu Beeinträchtigungen sowohl beim Kurzzeitgedächtnis als auch bei impliziten Lernaufgaben (Grafman et al. 1994).

Nach der Stimulation des Wernicke-Zentrums mit 20 Hz und Intensitäten oberhalb der motorischen Schwelle konnten Sparing et al. nachweisen, dass es zu einer kurzzeitigen Verbesserung der Sprachleistung durch schnellere Benennung von präsentierten Bildern kommen kann (Sparing et al. 2001).

Eine Untersuchung motorischer Funktionen zeigte, dass der Einsatz von TMS die Reaktionszeit bis zur Ausführung von vorgegebenen Handbewegungen deutlich verringern kann (Foltys et al. 2001). Auf der anderen Seite zeigten Ziemann et al., dass es auch zu einer verlängerten Reaktionszeit bei einer

motorischen Aktivierung kommen kann. Dabei konnten sie die Hemmung von prämotorischen Arealen sowie die spinale Inhibition als Ursache ausschliessen (Ziemann et al. 1997).

Auch wenn bis heute nicht genau geklärt ist, auf welche Ursachen diese Effekte zurückzuführen sind, deuten zelluläre Experimente darauf hin, dass unter anderem kurzfristige Veränderungen in der synaptischen Aktivität entstehen (Touge et al. 2001c; Fitzgerald et al. 2002b).

Das Gebiet der induzierten Beeinflussung der Kortexaktivität ist Gegenstand vieler Studien und Publikationen, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden. Im einzelnen werden diese Ergebnisse in der Diskussion besprochen.

Im klinischen Bereich wurde bisher die Auswirkung von TMS auf verschiedene Erkrankungen untersucht. Neben den bereits beschriebenen diagnostischen Möglichkeiten sei hier insbesondere auf die **Therapieansätze** hingewiesen.

Viele Studien über den Einsatz der TMS sind aus dem Bereich der Psychiatrie veröffentlicht. Puri et al. zeigten, dass es bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden zu einer durchschnittlichen Verlängerung der MEP-Latenz kommt (Puri et al. 1996). Darüber hinaus kann es zu einer verlängerten Inhibition der interhemisphären Verbindung kommen, die auf eine Abnormität des Corpus Callosum hinweist (Boroojerdi et al. 1999). Obwohl es schwierig ist, zwischen der Pathophysiologie und der Interaktion verschiedener Medikationen bei der Untersuchung zu differenzieren (Davey et al. 2000), kommt auch die TMS als Marker in der Beurteilung einer medikamentösen Therapie in Frage (Davey et al. 1997). Hoffman et al. zeigten eine signifikante und über Wochen anhaltende Reduktion der auditorischen Halluzinationen bei 12 Patienten nach der Applikation von TMS. Mit dem Ziel, das Wernicke-Zentrum und damit die sensorische Sprachverarbeitung zu beeinflussen, stimulierten sie mit 1 Hz und 80 % der motorischen Schwelle den temporoparietalen Kortex. Auditorische Halluzinationen werden von 50 % der Patienten berichtet und bestehen oftmals aus gesprochener Sprache oder Stimmen

(Hoffman et al. 2000). Feinsod et al. konnten dagegen bei einer präfrontalen Applikation von 1 Hz TMS mit einer Intensität von einem Tesla keine Reduzierung von halluzinatorischen Symptomen berichten. Angstsymptome und Ruhelosigkeit konnten leicht reduziert werden (Feinsod et al. 1998).

In der Therapie der Depression konnte Pascual-Leone et al. 1996 an einer Gruppe von 17 Probanden einen signifikanten Effekt der TMS demonstrieren (Pascual-Leone et al. 1996). Fünf tägliche Behandlungen mit TMS über dem linken dorso-lateralen präfrontalen Kortex zeigten einen antidepressiven Effekt bei 11 von den 17 Probanden. Alle Probanden waren medikamentenresistent. Eine Stimulation des rechten Kortex erbrachte keine Resultate. George et al. konnte diese Ergebnisse replizieren, wobei diese, wie auch bei Pascual-Leone et al., nicht von klinischer Relevanz waren (George et al. 1997). In ihren Reviews gehen deshalb sowohl Wassermann et al. als auch Fitzgerald et al. davon aus, dass Depressionen durch die TMS beeinflusst werden können, auch wenn der klinische Nutzen bisher klein ist. Trotz der Signifikanz der Daten gab es bislang kaum klinische Anwendungsmöglichkeiten. Dennoch kann insbesondere die fokale kortikale Beeinflussung Stimmungsverbesserungen bei den Patienten bewirken (Wassermann et al. 2001b; Fitzgerald et al. 2002a). Eine allgemeingültige und anerkannte Empfehlung für die Anwendung von TMS in der Therapie der Depression existiert jedoch bis heute nicht.

Es ist bekannt, dass man mit der TMS kortikale Verarbeitungsprozesse nicht nur beschleunigen, sondern auch hemmen kann.

Fokale und generalisierte Epilepsien, Krankheitsbilder mit einer gesteigerten neuronalen Aktivität, sind mit der TMS sowohl auszulösen als auch zu unterdrücken. So konnte durch 30 Impulse mit 166 % der MT (motorischen Schwelle) ein epileptischer Anfall kausal getriggert werden (Classen et al. 1995). Mit niederfrequenter TMS kann hingegen die Anfallshäufigkeit bei bekannten Erkrankungen über Wochen gesenkt werden (Wassermann et al. 2001a; Curra et al. 2002a). Die Applikation von 1000 Impulsen mit 0,33 Hz bei 100 % der MT erbrachte bei 7 Patienten eine signifikante Reduktion der Anfälle

pro Woche um zum Teil mehr als 50 %. Die durchschnittliche Anzahl von anfallsfreien Tagen nahm zu (Tergau et al. 1999). Auch Menkes et al. konnten in einem Case Report von einer Reduktion der Anfallshäufigkeit nach Applikation von 0,5 Hz TMS mit 5 % unterhalb der MT berichten (Menkes et al. 2000).

Mit Blick auf die verschiedenen Anwendungsformen der TMS stellen sich einige Fragen, welche insbesondere die systematische Erforschung der verschiedenen Applikationsintensitäten betreffen und die klinische Anwendung der Technik erleichtern sollen.

1.2. Zielsetzung und Fragestellung

Eine Anwendung der TMS in klinischen Studien hat Ergebnisse hervorgebracht, die belegen, dass eine Beeinflussung der Kortexaktivität generell möglich ist. Insbesondere die wiederholte Applikation von längeren Impulsreihen über 15 Minuten und mehr zeigte eine signifikante Reduktion der Amplitude von abgeleiteten motorisch evozierten Potentialen (MEP) (Chen et al. 1997c). Fast alle diese Ergebnisse beruhen auf einer Stimulation oberhalb der individuellen motorischen Schwelle der Probanden, also der Intensität, welche gerade eben noch ein MEP auslösen kann. Bei der wiederholten Applikation der TMS-Impulse kommt es dabei in jedem einzelnen Fall zu einer Muskelkontraktion im Zielmuskel. Neben eventuellen Verspannungen, welche durch die relativ hohe Intensität an der Kopfhaut und den darunter liegenden Muskeln verursacht, ist die ständige unwillkürliche Kontraktion der Handmuskulatur eine Beeinträchtigung für den Probanden.

Des weiteren löst die überschwellige Stimulation bei jedem Impuls eine Muskelkontraktion im Zielmuskel aus. Diese könnte zu einer peripheren Ermüdung im Muskel selbst führen. Dadurch kann nicht mehr zwischen peripheren oder zentralen Ursachen für eine Reduktion der Summenaktionspotentiale unterschieden werden. Eine unterschwellige

Stimulation, wie in unseren Studien durchgeführt, würde durch die fehlenden Muskelkontraktionen eine periphere Ermüdung verhindern.

Für die klinische Anwendung der TMS in seiner hemmenden Komponente wäre eine Reduzierung der Intensität wünschenswert, um die Beeinträchtigung für den Patienten so gering wie möglich zu halten.

Somit stellten wir für das Paradigma I folgende Fragen auf:

1. Ist mit der Applikation von 1 Hz TMS in einer überschwelliger Intensität über dem primären motorischen Kortex eine Veränderung der gemessenen MEP zu erreichen?
2. Wie verhält sich dieser Effekt bei der Applikation von verschiedenen unterschwelligen Intensitäten?
3. Über welchen Zeitraum kann ggf. ein Effekt beobachtet werden?

Wir postulierten folgende Hypothesen:

1. Durch die überschwellige Applikation von 1 Hz TMS lässt sich eine Reduktion der motorischen Aktivität erzielen.
2. Ein möglicher Effekt ist auch bei unterschwelliger Applikation von TMS zu erreichen.
3. Der Effekt lässt sich über einen bestimmten Zeitraum erfassen, dessen Dauer differiert bei den verschiedenen Stimulationsintensitäten.

Die Auswertung der mit unserem ersten Paradigma gemessenen Daten zeigte insbesondere signifikante Effekte nach einer Stimulation mit 70 % der motorischen Schwelle. Hieraus entwickelten wir ein zweites Paradigma.

In diesem Paradigma II stellte sich die Frage nach der Möglichkeit, auch mit geringeren Intensitäten, also 70 % mit 1 Hz zu stimulieren, um eine möglichst große Schonung für den Patienten zu erzielen.

Es wurden folgende Fragen aufgestellt:

1. Ist ein gleicher Effekt wie im ersten Paradigma zu erreichen?
2. Welchen Einfluss hat die Stimulationszeit auf den Effekt?
3. Über welchen längeren Zeitraum lässt sich ein Effekt verfolgen?

Die folgenden Hypothesen wurden aufgestellt:

1. Eine Aktivierung der motorischen Areale äußert sich in einer Zunahme der MEP-Amplitude.
2. Der Effekt verstärkt sich durch die längere Stimulationszeit.

In Paradigma III ging es nun zum einen um die Reproduzierbarkeit der zuvor erzielten Ergebnisse und zum anderen um deren klinische Relevanz. Die Auswirkungen einer mit dem Zielmuskel durchgeführten Willkürbewegung, in diesem Fall ein Faustschluss, auf die ableitbaren MEP wurden betrachtet. Als Idee stand die Frage dahinter, wie mögliche Störfaktoren, z. B. fehlende Entspannung, in der klinischen Anwendung die Ergebnisse beeinflussen könnten.

Folgende Fragen waren mit diesem Vorgehen verbunden:

1. Ist das Ergebnis von Paradigma II mit denselben und zusätzlichen Probanden zu reproduzieren?
2. Wie wirkt sich eine willkürliche Bewegung des stimulierten Muskels auf das Ergebnis im Vergleich zu Paradigma II aus?

Von uns wurden folgende Hypothesen aufgestellt :

1. Das Ergebnis lässt sich unter gleichen Bedingungen reproduzieren.
2. Eine willkürliche Handbewegung hat einen ausgleichenden Einfluss auf den Effekt.

2. Methodik

2.1. Versuchsgrundlagen

2.1.1. Probanden

Die Messungen an allen Probanden wurden in der Klinik für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ausgeführt.

Die Studie war von der Ethikkommission der Universität genehmigt und wurde gemäß den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki (1964) durchgeführt.

Nach den im Vorfeld definierten **Einschlusskriterien** wurden Personen gesucht, die zwischen 20 und 30 Jahren alt waren und nicht an schweren Krankheiten litten. Darüber hinaus führten Erkenntnisse über Gehirnverletzungen mit Krankenhausaufenthalt und größere Operationen in der Anamnese zum Ausschluss.

Ebenfalls wurde die Auswahl gemäß den bereits beschriebenen allgemeinen Sicherheitsrichtlinien für TMS durchgeführt (Anand et al. 2002a; Pascual-Leone et al. 1993b; Wassermann 1998a; Wassermann et al. 1996b; Barker 1991h; Brandt et al. 1997b).

Alle Probanden wurden durch Aushänge an öffentlichen Plätzen (Mensa etc.), Inserate in lokalen Studentenzeitschriften, persönliche Ansprache oder aus einer Probandendatenbank rekrutiert. Im Zeitraum Dezember 2001 bis Juli 2003 wurden an 24 Probanden insgesamt 31 Einzelmessungen mit den drei Paradigmen durchgeführt. Durch das Studiendesign wurden manche Probanden mehrfach in unterschiedlichen Paradigmen gemessen. Es wurden Messungen an 20 weiblichen und 11 männlichen Probanden durchgeführt, das durchschnittliche Alter betrug zum jeweiligen Messzeitpunkt $23 \pm 2,1$ Jahre, die Altersspanne reichte von 21 bis 33 Jahren.

Die Einbestellung erfolgte nach einem ersten z. T. telefonischen Anamnesegespräch, indem die Einschlusskriterien besprochen und mögliche Risikofaktoren erfasst wurden. Vor Versuchsbeginn wurde der Proband durch

den Untersucher über den Ablauf und die möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt. Jeder Proband bekam einen Bogen ausgehändigt, indem der Ablauf der Untersuchung, mögliche Nebenwirkungen und Risiken schriftlich festgehalten waren. Die Kenntnisnahme der Aufklärung wurde durch jeden Probanden vor Versuchsbeginn durch seine Unterschrift bestätigt (siehe Anhang).

Ebenfalls wurden die persönlichen Daten und weitere für die Auswertung erforderlichen Angaben auf einem standardisierten Bogen erfasst (siehe Anhang). Bei allen Messungen war ein mit der Methode und möglichen Nebenwirkungen erfahrener Arzt anwesend.

2.1.2. Vorbereitung

Der Proband wurde zu Beginn jeder Sitzung aufgefordert, alle elektromagnetisch sensiblen Gegenstände wie Uhren, Ketten und Checkkarten während der Messung abzulegen.

Während der Messung saß der Proband bequem und entspannt in einem Spezialstuhl. Dieser einem Zahnarztstuhl ähnliche Stuhl war eigens für die Versuchsreihe modifiziert worden.

An der linken Hand wurden durch den Versuchsleiter die Elektroden zur Ableitung der Summenaktionspotentiale des Musculus abductor pollicis brevis angebracht. Die Elektroden wurden am Daumenendglied (different), über dem Muskelbauch (indifferent) und am linken Unterarm (Erdung) aufgeklebt. Die Aufzeichnung der Summenaktionspotentiale dieses Muskels wurde dann mit einem Notebook der Firma Toshiba durchgeführt. Dieser Computer war mit einem Pentium III-Prozessor sowie dem Programm Keypoint in der Version 3.03 ausgestattet. Der Stimulationsgenerator Magstim Super Rapid wurde von der Magstim Company limited gefertigt und in allen drei Paradigmen verwendet.

In gleicher Weise wurden Elektroden zur Erfassung der Aktivität des Musculus interdigitus primus angebracht. Mit der Aufzeichnung dieser Potentiale konnte die absolute Entspannung der Handmuskulatur überwacht werden. Hierzu

wurden die Elektroden an einen Elektromyographen angeschlossen, der über die gesamte Messung die motorisch evozierten Potentiale der Handmuskulatur anzeigte. Diese parallele Kontrolle ist nötig, da nachgewiesen werden konnte, dass eine willkürliche Aktivierung der Muskulatur die Erregungsschwelle deutlich herabsetzt und somit die Vergleichbarkeit der Messungen beeinflussen kann (Rothwell et al. 1991a).

Nach der Verbindung an die Aufzeichnungsgeräte erfolgte die Positionierung der Magnetspule. Jede Testperson bekam eine gut sitzende Stoffkappe ähnlich einer Badekappe aufgesetzt, auf der die korrekte Spulenposition eingezeichnet wurde. Diese wurde analog zum 10-20-System der EEG-Diagnostik errechnet und ausgemessen (Poeck et al. 1998). Hierfür wurde auf der kontralateralen Seite, somit rechts vom Interhemisphärenspalt, durch Ausmessung der Punkt für die Repräsentation des M. abductor pollicis brevis im primären motorischen Kortex (M1) eingezeichnet. Diese Stelle befindet sich ca. 12 cm rechts lateral vom präaurikulären und naso-okzipitalen Mittelpunkt auf der Kopfoberfläche. Die Doppelspule in 8-er Form wurde nun tangential in einem Winkel von ca. 45° in horizontaler und vertikaler Ebene auf die Kopfhaut bzw. Stoffkappe aufgelegt und durch den Untersucher in gleich bleibender Position gehalten.

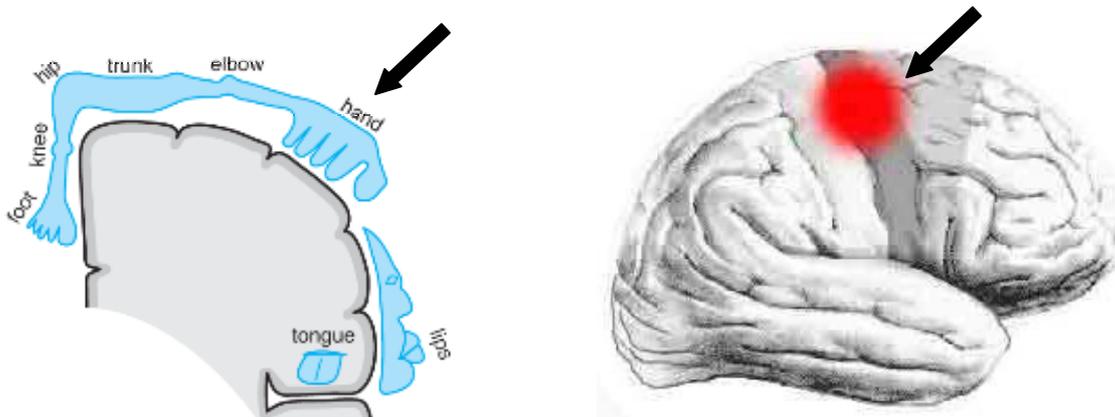


Abbildung 7 Lokalisation des Stimulationsareals im motorischen Kortex. Die Repräsentation des Homunculus in M1 im Frontalschnitt (links) und das anatomische Korrelat in der Lateralansicht [aus (Trepel 1999) (re) und (University of Colorado 2004) (li)]

Nach Applikation einer durchschnittlichen Intensität von ca. 55 % Ausgangsleistung des Generators über der zuvor bestimmten Stelle konnte häufig bereits ein MEP abgeleitet werden. Dieses wurde über das Registrierungsprogramm im MEG sichtbar gemacht (Abbildung 8).



Abbildung 8 Das Summenaktionspotential des M. abductor pollicis brevis der linken Hand zur Bestimmung der Motorischen Schwelle.

Anhand der Amplitude und Form des MEP war es nun möglich, die optimale Position der repräsentativen Stelle auszumachen. Dabei wurde die Ausgangsleistung des Generators an die individuellen Bedingungen angepasst und die Spule durch kleine Positionsänderungen über den Punkt mit den größten und konstantesten MEP-Amplituden gebracht.

In der optimalen Lage wurden danach die Umriss der Spule durch einen Assistenten auf die Stoffkappe gezeichnet, um die ermittelte Stellung zu fixieren. Zusätzlich wurde eine Linie in Verlängerung der Mittellinie der Spule eingezeichnet, um eine etwaige unbemerkte Abweichung in horizontaler Lage zu vermeiden. Die Spule wurde dann in eine spezielle Haltevorrichtung eingespannt und exakt in der zuvor bestimmten Position fixiert. Gleichzeitig wurde die Lage des Kopfes des Probanden durch den Untersucher mit beiden Händen über den gesamten Versuchsverlauf in der optimalen Stellung gehalten.

2.1.2.1. Motorische Schwelle

Aufgrund individueller Unterschiede reagiert jeder Proband unterschiedlich auf verschiedene Intensitäten der TMS-Stimulation. Die Ermittlung dieser

individuellen Reaktion des Gehirns auf die elektromagnetische Stimulation wurde nach den Sicherheitsrichtlinien von 1996 (Anand et al. 2002e; Brandt et al. 1997c; Pascual-Leone et al. 1993a; Wassermann 1998e; Wassermann et al. 1996a; Barker 1991i) durchgeführt. Die motorische Schwelle ist als geringste Intensität definiert, auf welche das Gehirn mit einer messbaren motorischen Reaktion in Form eines MEP reagiert. Nach Pascual-Leone entspricht sie der Membran-Erregbarkeit der horizontalen pyramidalen Neuronen (Pascual-Leone et al. 1998e).

Für die Erfassung wurde durch Einzelimpulse bei gleichzeitiger Aufzeichnung der Oberflächenmyographie am entspannten linken M. abductor pollicis brevis eine möglichst niedrige Stimulationsintensität eingestellt. Bei dieser Intensität sollten ≥ 5 von 10 MEP mit einer Peak-to-Peak-Amplitude von mindestens $50 \mu\text{V}$ ($0,05 \text{ mV}$) registriert werden (Pascual-Leone et al. 1993e). Diese motorische Schwelle (motor threshold) ist Grundlage für alle Berechnungen und für die Anpassung der Ausgangsleistung für alle durchgeführten Messreihen. Mit Hilfe der Motorischen Schwelle ist es möglich, individuelle Ergebnisse zu erzielen, ohne durch zu starke Stimulationsleistung die Gefahr von Nebenwirkungen zu erhöhen. Ebenfalls ist eine statistische Auswertung unter Annahme einer Gleichsetzung der individuellen motorischen Schwellen möglich.

Die motorische Schwelle hat eine recht große interindividuelle Schwankungsbreite, die durch mehrere Studien nachgewiesen werden konnte und auch durch die Werte unserer Probanden bestätigt wurde (Kozel et al. 2000; McConnell et al. 2001). Insbesondere Kozel et al. und McConnell et al. führen diesen Effekt auf die Distanz von Spule zur Kortexoberfläche zurück. Dabei können systematische Unterschiede durch einen sorgfältigen Messungsaufbau ausgeglichen werden, wobei individuelle anatomische Unterschiede lediglich in der Auswertung berücksichtigt werden können. Teilweise ist die Bestimmung der optimalen Position schwierig. Wassermann et al. konnten nachweisen, dass es bei vielen Probanden mehrere Areale gibt, wo eine Auslösung von MEP möglich ist, die untereinander verbunden sind (Wassermann et al. 1993). Die Motorische Schwelle ist dennoch in der Bevölkerung normalverteilt und unabhängig von Alter, Geschlecht und

Hemisphäre (Mills et al. 1997b). Auch aus diesen Gründen wird die motorische Schwelle für jeden Probanden individuell und sorgfältig ermittelt und somit als Grundlage für eine gleichwertige Auswertung angenommen.

2.2. Versuchsablauf

Die hier vorgestellten Daten wurden anhand dreier verschiedener Paradigmen erhoben.

2.2.1. Paradigma I

Ziel des Paradigmas war, den Einfluss einer 10-minütigen Stimulation auf die Erregbarkeit des Motorkortex darzustellen. Die Stimulation sollte mit 4 verschiedenen Intensitäten durchgeführt werden, sowohl über- als auch unterschwellig. Angelehnt wurde der Versuchsablauf an die von Chen et al. und Gangitano et al. beschriebenen Messreihen (Chen et al. 1997d; Gangitano et al. 2002h). In ihnen konnte gezeigt werden, dass es nach unter- bzw. überschwelliger TMS zu andauernden Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit kommt. Zum einen interessierte uns die Frage nach einer Reproduzierbarkeit der Daten, zum anderen, ob sich ähnliche Effekte auch durch die Stimulation geringerer Intensität, somit patientenschonender, erzielen ließen.

Zunächst erfolgte die Aufzeichnung einer **Baseline**, die die Ausgangserregbarkeit des Motorkortex anzeigt. Hierzu wurde 16-mal mit einer Intensität von 110 % der motorischen Schwelle stimuliert und die MEP aufgezeichnet. Diese lagen bei durchschnittlich 300-600 μ V.

Die eigentliche **Stimulation** erfolgte pro Durchgang mit je einer von 4 verschiedenen Intensitäten, nämlich mit 50 %, 70 %, 90 % und 110 % der motorischen Schwelle. Die Applikation erfolgte bei jedem Probanden in einer im Voraus randomisierten Reihenfolge. Durch diese Abfolge wurden alle möglichen Kombinationen der Stimulation auf die einzelnen Probanden verteilt

und systematische Fehler wie Summation oder anhaltende Effekte verringert bzw. ausgeschlossen.

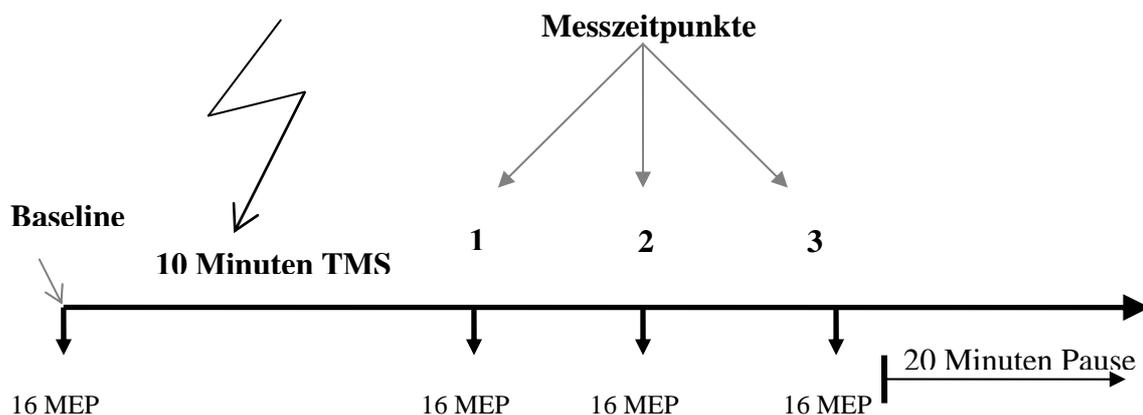
Da es das primäre Ziel war, den Effekt der Stimulation zu erfassen, wurden die MEP der insgesamt 600 einzelnen Impulse nicht aufgezeichnet.

Zum **Messzeitpunkt 1** direkt nach Beendigung der 10-minütigen Stimulation wurden, analog zur Erfassung der Baseline, 16 MEP mit 110 % der Motorischen Schwelle abgeleitet. Somit war der direkte Vergleich der kortikalen Erregbarkeit vor und nach der Stimulation möglich.

Dieses Verfahren wurde zu den weiteren Messzeitpunkten 2 und 3 (nach 5 und 10 Minuten) wiederholt, um einen zeitlichen Verlauf der eventuellen Veränderung zu erfassen.

Zwischen den Stimulationsblocks lagen, unabhängig von der Stimulationsintensität, Pausen von je 20 Minuten, um Überlappungsphänomene auszuschließen.

Zur besseren Übersicht ist der zeitliche Ablauf der Untersuchung in der Grafik 2.1. schematisch dargestellt.



Grafik 2.1. Versuchsablauf Paradigma I (Erläuterungen siehe Text)

Ein einzelner Zyklus dauerte somit ungefähr 50 Minuten inklusive der Pause, die sich an die Aufzeichnung zum dritten Zeitpunkt anschloss.

Die Stimulation mit den jeweils 600 Impulsen pro Durchgang wurde mit Hilfe des Programms „SuperLabPro“ durchgeführt. Mit diesem Computerprogramm war es möglich, über eine Schnittstelle eine getriggerte Abgabe von einzelnen rTMS-Impulsen zu steuern. Die Abgabe erfolgte rechnergesteuert genau im Abstand von einer Sekunde, was eine vollständig vergleichbare Stimulation mit der vorgegebenen Frequenz von 1 Hz sicherstellt.

2.2.2. Paradigma II

In diesem zweiten Paradigma erfolgte die Stimulation ausschließlich mit 70 % der Motorischen Schwelle. Der eigentliche Versuchsablauf ähnelte dem des ersten Paradigmas, lediglich die Stimulationszeit wurde auf 20 Minuten verlängert, aufgeteilt in zwei Blöcke mit jeweils 10 Minuten Stimulation mit 1 Hz. Der Grund für diese längere Dauer der Stimulation war die Annahme, dass die Inkonsistenz der Ergebnisse aus dem ersten Paradigma auf eine zu kurze Stimulation zurückzuführen waren.

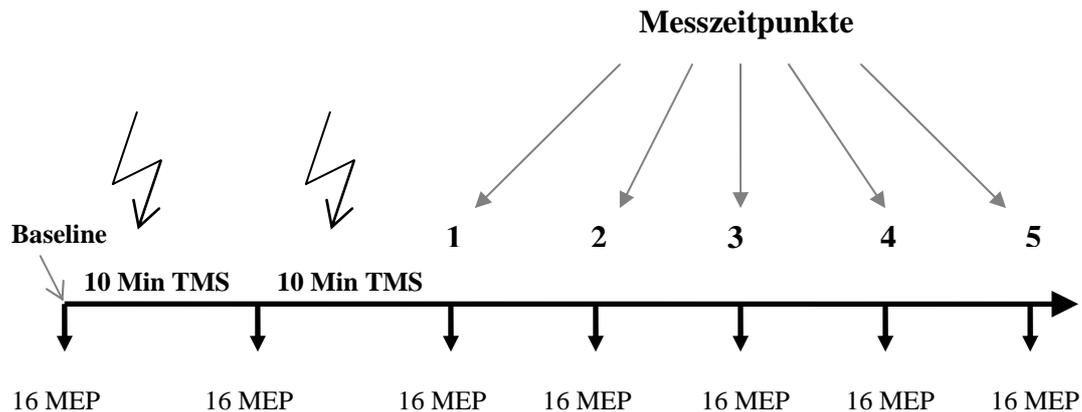
Mit der gleichen Versuchsanordnung sollte es ebenfalls möglich sein, die Ergebnisse aus dem ersten Paradigma für die Stimulationsintensität von 70 % zu reproduzieren.

Unter der Hypothese, dass ein Effekt zu sehen ist, stellte sich die weiterführende Frage, ob und wie lange ein Effekt andauert und welcher somit zu erfassen ist. In früheren Studien konnte mit der Applikation von hochfrequenter und niederfrequenter TMS nachgewiesen werden, dass es Veränderungen der durchschnittlichen MEP-Amplitude gibt, welche über einen längeren Zeitraum andauern (Siebner et al. 2000b; Chen et al. 1997e).

Nach der Erfassung der Baseline wie in Paradigma I wurde für 10 Minuten mit 70 % der MT mit 1 Hz stimuliert. Nach dem ersten Block erfolgte wiederum die Aufzeichnung von 16 MEP. Hiernach wurde erneut für 10 Minuten stimuliert und an 5 in Abständen von 0 Minuten, 5 Minuten, 10 Minuten, 20 Minuten und 30

Minuten nach Ende der Stimulation aufeinanderfolgenden Zeitpunkten (1-5) je ein Block von 16 MEP erfasst.

Im Vergleich zu Paradigma I verlängerten wir also den Beobachtungszeitraum nach Stimulation und konnten somit Aussagen über den zeitlichen Verlauf etwaiger Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit machen.



Grafik 2.2. Versuchsablauf Paradigma II (Erläuterungen siehe Text)

Die durchschnittliche Versuchsdauer pro Proband lag bei ungefähr einer Stunde.

2.2.2.1. Veränderungen des ursprünglichen Versuchsaufbaus

In der zweiten und dritten Messreihe wurden die Probanden in einer anderen Sitzposition untersucht als in der für Paradigma I. Mit Hilfe eines Aluminiumgestells war es möglich, den Kopf des Probanden mit einer Kinnschale und einer Abstützung der Stirn in aufrechter Position nach vorne hin zu fixieren. Ebenfalls am Gestell angebracht war eine Halterung für die Spule. Spule und Kopf konnten also in optimaler Position zueinander fixiert werden, zumal die Spule bei etwaigen Bewegungen von Kopf oder Oberkörper des Probanden in gleicher Weise die Position änderte.

Insgesamt wurde die Messung durch die Veränderungen von den Probanden als wesentlich angenehmer empfunden.

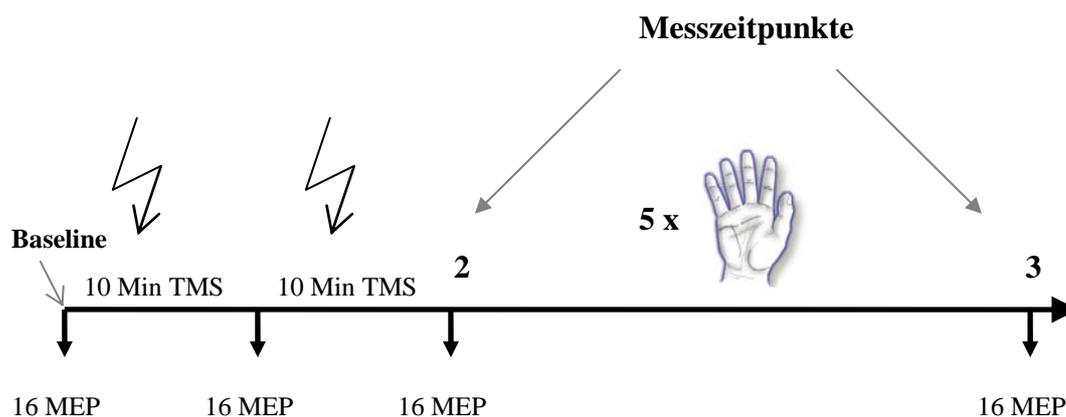
2.2.3. Paradigma III

Nach Abschluss und Vorauswertung der zweiten Messreihe entstand die Frage, ob die nach 20minütiger Stimulation beobachteten Veränderungen ebenfalls reproduziert werden können.

Zudem interessierte uns, ob eine Willkürbewegung derjenigen Muskeln, von denen wir die MEP ableiteten, zu einer Veränderung der Messwerte führt. Die Probanden wurden angehalten, zu einem definierten Zeitpunkt 5 kräftige Faustschlüsse durchzuführen.

Wir lehnten dieses letzte Paradigma weitestgehend an Paradigma II an. Nach Erfassung der Baseline leiteten wir wiederum nach 10 und 20 Minuten TMS je 16 MEP ab. Direkt nach der zweiten Ableitung nach Ende der Stimulation erfolgte jetzt 5-mal ein willkürlicher Faustschluss durch den Probanden, wobei wir auf eine deutliche Abduktion des Daumens bei der Faustöffnung achteten. Somit stellten wir sicher, dass insbesondere der M. abductor pollicis brevis aktiviert wurde, dessen Summenaktionspotential in den Versuchsmessungen durch die Elektroden aufgezeichnet wurde. Nach der Handbewegung wurde direkt wieder ein Block MEP abgeleitet.

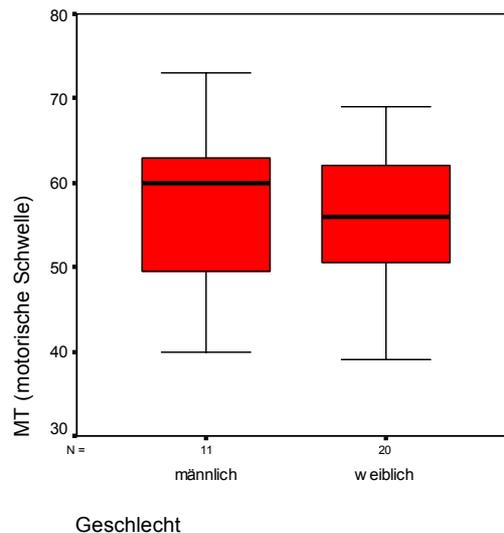
Insgesamt erfassten wir MEP zu 4 Messzeitpunkten.



Grafik 2.3 Versuchsaufbau Paradigma III (Erläuterung siehe Text)

3. Ergebnisse

Insgesamt nahmen 24 Probanden an 31 Messungen teil. Die durchschnittliche motorische Schwelle lag bei 56,7 % (\pm 8,6 %) der maximalen Ausgangsleistung des Generators. Die weiblichen Probanden hatten eine mittlere MT von 56,4 % (\pm 7,8 %, n=20), die männlichen Probanden von 57,2 % (\pm 10,2 %, n =11).



Grafik 3.1 Verteilung der durchschnittlichen Motorischen Schwellen (MT) in % der Ausgangsleistung.

3.1. Paradigma I

An der Messreihe des Paradigma I nahmen 16 Probanden teil. Die Auswertung erfolgte für die vier Stimulationsintensitäten getrennt.

3.1.1. Stimulation mit 110 % der motorischen Schwelle

Tabelle 1 zeigt die Höhe der abgeleiteten MEP zu den Messzeitpunkten 1 bis 3. Ein Wert ergibt sich jeweils aus der Bildung des Mittelwertes aus den 16 zum Messzeitpunkt X abgeleiteten MEP. Die Einheit ist Millivolt (mV).

| ID | Baseline | MZP 1 | MZP 2 | MZP 3 |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| JB150568 | 0,79 | 0,14 | 0,24 | 0,63 |
| KH120480 | 0,29 | 0,44 | 0,4 | 0,24 |
| KB300879 | 0,09 | 0,22 | 0,43 | 0,49 |
| DR160379 | 0,14 | 0,10 | 0,14 | 0,15 |
| MS120579 | 0,11 | 0,10 | 0,11 | 0,09 |
| CS220377 | 0,20 | 0,17 | 0,29 | 0,24 |
| BS150280 | 0,41 | 0,33 | 0,36 | 0,33 |
| JL251279 | 0,15 | 0,04 | 0,05 | 0,03 |
| JR310776 | 0,25 | 0,33 | 0,2 | 0,2 |
| SP061279 | 0,15 | 0,18 | 0,26 | 0,14 |
| SK050380 | 0,15 | 0,24 | 0,3 | 0,16 |
| MH290280 | 0,15 | 0,07 | 0,09 | 0,05 |
| EC030780 | 0,19 | 0,08 | 0,4 | 0,49 |
| AH040479 | 0,14 | 0,16 | 0,28 | 0,19 |
| CW190179 | 0,21 | 0,45 | 0,39 | 0,45 |
| VI260978 | 0,16 | 0,26 | 0,11 | 0,14 |
| Mittelwert | 0,23 | 0,21 | 0,25 | 0,25 |
| Standardabw. | 0,15 | 0,18 | 0,13 | 0,21 |
| Veränderung | 0 | -8,3% | 12,3% | 11,5% |

Tabelle 1 Durchschnittliche MEP-Amplituden (n=16, 110 % MT) zu den einzelnen Messzeitpunkten (Baseline, MZP 1-3), deren Mittelwerte und über alle Probanden gemittelte Veränderung zur Baseline in mV. Standardabweichung der Mittelwerte aller Probanden (Standardabw.). Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Die einfaktorielle **ANOVA** mit dem Faktor Messzeitpunkt ergab keinen signifikanten linearen Trend.

$$F(1,15) = 0,87 \quad p = 0,37$$

Insgesamt zeigen die **durchschnittlichen Amplituden** der MEP nach 10 Minuten Stimulation nur geringe Veränderungen. Direkt nach Beendigung der Stimulation ist die Amplitude um 8,3 % reduziert. Dieser Wert erreicht mit $p=0,7$ (2-seitig) kein Signifikanzniveau. Auch die Zunahme der durchschnittlichen Amplituden um 12,3 % ($p=0,56$) 5 Minuten und 11,5 % ($p=0,52$) 10 Minuten nach Stimulationsende sind statistisch nicht signifikant. (Siehe dazu Tabelle 2)

| | | T | Df | Sig. (2-seitig) |
|--------|-----------------|----------|-----------|------------------------|
| Paar 1 | Baseline – MZP1 | 0,38 | 15 | 0,707 |
| Paar 2 | Baseline – MZP2 | -0,60 | 15 | 0,557 |
| Paar 3 | Baseline – MZP3 | -0,67 | 15 | 0,516 |

Tabelle 2 Daten der Gesamtgruppe (n=16, 110 % MT). Statistischer Vergleich im t-Test mit gepaarten Stichproben der Messzeitpunkte (MZP) 1-3 gegenüber der Baseline.

Anhand der **Weber-Fraction** lässt sich die relative Abweichung des Mittelwertes zum Messzeitpunkt von der jeweiligen Baseline ermitteln.

$$(\text{Mittelwert} - \text{Baseline}) / \text{Baseline} = \text{Weber Fraction}$$

Tabelle 3 zeigt die einzelnen Ergebnisse der Weber-Fraction:

| ID | MZP1 / Baseline | MZP2 / Baseline | MZP3 / Baseline |
|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| JB150568 | -0,82 | -0,69 | -0,2 |
| KH120480 | 0,51 | 0,37 | -0,16 |
| KB300879 | 1,38 | 3,71 | 4,39 |
| DR160379 | -0,28 | 0,03 | 0,04 |
| MS120579 | -0,05 | 0 | -0,15 |
| CS220377 | -0,16 | 0,44 | 0,2 |
| BS150280 | -0,19 | -0,12 | -0,2 |
| JL251279 | -0,71 | -0,65 | -0,83 |
| JR310776 | 0,3 | -0,19 | -0,19 |
| SP061279 | 0,18 | 0,72 | -0,07 |
| SK050380 | 0,59 | 0,95 | 0,01 |
| MH290280 | -0,56 | -0,41 | -0,67 |
| EC030780 | -0,57 | 1,09 | 1,59 |
| AH040479 | 0,1 | 0,93 | 0,32 |
| CW190179 | 1,1 | 0,85 | 1,08 |
| VI260978 | 0,58 | -0,3 | -0,15 |
| Mittelwert | 0,09 | 0,42 | 0,31 |

Tabelle 3 Durchschnittliche Veränderungen der MEP-Amplituden (n=16, 110 % MT) in der Weber-Fraction und deren Mittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten (MZP 1-3). Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Auch diese bereinigten Daten ergeben zu keinem Messzeitpunkt eine statistisch signifikante Abweichung. Messzeitpunkt 1 (MZP1) unterscheidet sich im t-Test mit $p=0,59$ (2-seitig) nicht von 0. Auch zu den Messzeitpunkten 2 und 3

erreichen die Abweichungen mit $p=0,13$ (5 Minuten) und $p=0,327$ (10 Minuten) keine Signifikanz. Siehe dazu Tabelle 4.

| | T | Df | Sig. (2-seitig) |
|-----------------|----------|-----------|------------------------|
| MZP1 / Baseline | 0,55 | 15 | 0,589 |
| MZP2 / Baseline | 1,60 | 15 | 0,130 |
| MZP3 / Baseline | 1,01 | 15 | 0,327 |

Tabelle 4 Daten der Gesamtgruppe (n=16, 110 % MT) in der Weber-Fraction. Statistischer Vergleich der Veränderungen der MZP gegenüber der Baseline (MZPx / Baseline) im t-Test gegen 0 getestet.

Zusammenfassend finden sich nach der Applikation von 10 Minuten TMS mit 110 % der motorischen Schwelle bei 16 Probanden keine signifikanten Änderungen der durchschnittlichen MEP-Amplitude.

3.1.2. Stimulation mit 90 % der motorischen Schwelle

Auch bei der Stimulation mit 90 % der motorischen Schwelle ergab die einfaktorielle **ANOVA** keinen signifikanten Trend.

$$F(1,15) = 0,39 \quad p = 0,66 \text{ (linear)}$$

Tabelle 5 zeigt die Messwerte der **durchschnittlichen MEP-Amplituden** der 16 Probanden.

| ID | Baseline | MZP 1 | MZP 2 | MZP 3 |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| JB150568 | 0,51 | 0,21 | 0,2 | 0,66 |
| KH120480 | 0,39 | 0,37 | 0,46 | 0,48 |
| KB300879 | 0,26 | 0,75 | 0,4 | 0,73 |
| DR160379 | 0,08 | 0,03 | 0,04 | 0,21 |
| MS120579 | 0,1 | 0,05 | 0,14 | 0,09 |
| CS220377 | 0,12 | 0,16 | 0,08 | 0,11 |
| BS150280 | 0,22 | 0,13 | 0,19 | 0,32 |
| JL251279 | 0,17 | 0,03 | 0,1 | 0,06 |
| JR310776 | 0,36 | 0,17 | 0,36 | 0,17 |
| SP061279 | 0,07 | 0,2 | 0,25 | 0,37 |
| SK050380 | 0,27 | 0,22 | 0,22 | 0,22 |
| MH290280 | 0,08 | 0,06 | 0,1 | 0,08 |
| EC030780 | 0,54 | 0,14 | 0,34 | 0,54 |
| AH040479 | 0,12 | 0,1 | 0,15 | 0,16 |
| CW190179 | 0,15 | 0,16 | 0,36 | 0,2 |
| VI260978 | 0,16 | 0,32 | 0,2 | 0,12 |
| Mittelwert | 0,23 | 0,19 | 0,22 | 0,28 |
| Standardabw. | 0,18 | 0,12 | 0,13 | 0,17 |
| Veränderung | | -13,9% | -0,3% | 25,6% |

Tabelle 5 Durchschnittliche MEP-Amplituden (n=16, 90 % MT) zu den einzelnen Messzeitpunkten (Baseline, MZP 1-3), deren Mittelwerte und über alle Probanden gemittelte Veränderung zur Baseline in mV. Standardabweichung der Mittelwerte aller Probanden (Standardabw.). Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Tabelle 6 zeigt die einzelnen Ergebnisse des t-Tests mit gepaarten Stichproben der Messzeitpunkte gegen die Baseline getestet.

| | | T | Df | Sig. (2-seitig) |
|--------|-----------------|-------|----|-----------------|
| Paar 4 | Baseline – MZP1 | 0,62 | 15 | 0,542 |
| Paar 5 | Baseline – MZP2 | 0,01 | 15 | 0,991 |
| Paar 6 | Baseline – MZP3 | -1,45 | 15 | 0,168 |

Tabelle 6 Daten der Gesamtgruppe (n=16, 90 % MT). Statistischer Vergleich im t-Test mit gepaarten Stichproben der Messzeitpunkte (MZP) 1-3 gegenüber der Baseline.

Tabelle 7 zeigt die Berechnung der **Weber-Fraction**. Das Signifikanzniveau wird auch hier nicht erreicht.

| ID | MZP1 / Baseline | MZP2 / Baseline | MZP3 / Baseline |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| JB150568 | -0,58 | -0,61 | 0,3 |
| KH120480 | -0,05 | 0,16 | 0,23 |
| KB300879 | 1,89 | 0,56 | 1,83 |
| DR160379 | -0,69 | -0,52 | 1,52 |
| MS120579 | -0,48 | 0,44 | -0,13 |
| CS220377 | 0,37 | -0,28 | -0,06 |
| BS150280 | -0,4 | -0,12 | 0,44 |
| JL251279 | -0,81 | -0,45 | -0,67 |
| JR310776 | -0,52 | 0 | -0,51 |
| SP061279 | 1,68 | 2,38 | 3,94 |
| SK050380 | -0,19 | -0,17 | -0,18 |
| MH290280 | -0,16 | 0,3 | 0,1 |
| EC030780 | -0,74 | -0,37 | 0 |
| AH040479 | -0,21 | 0,21 | 0,3 |
| CW190179 | 0,04 | 1,34 | 0,27 |
| VI260978 | 1,05 | 0,28 | -0,26 |
| Mittelwert | 0,01 | 0,20 | 0,45 |

Tabelle 7 Durchschnittliche Veränderungen der MEP-Amplituden (n=16, 90 % MT) in der Weber-Fraction und deren Mittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten (MZP 1-3). Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Im t-Test der einzelnen Stichproben gegen 0 (Tabelle 8) wird ebenfalls das Signifikanzniveau nicht erreicht.

| | T | df | Sig. (2-seitig) |
|-----------------|------|----|-----------------|
| MZP1 / Baseline | 0,07 | 15 | 0,948 |
| MZP2 / Baseline | 1,04 | 15 | 0,316 |
| MZP3 / Baseline | 1,56 | 15 | 0,139 |

Tabelle 8 Daten der Gesamtgruppe (n=16, 90 % MT) in der Weber-Fraction. Statistischer Vergleich der Veränderungen der MZP gegenüber der Baseline (MZPx / Baseline) im t-Test gegen 0 getestet.

Zusammenfassend finden sich auch nach 10 Minuten TMS mit einer Intensität von 90 % der MT keine signifikanten Veränderungen in der Amplitudengröße der nach Stimulation evozierten MEP.

3.1.3. Stimulation mit 70 % der motorischen Schwelle

Bei der Stimulation mit 70 % der motorischen Schwelle ergibt die einfaktorielle ANOVA folgenden linearen Trend:

$$F(1,15) = 9,94 \quad p = 0,007$$

Das Signifikanzniveau wird hier erreicht.

Die einzelnen **Mittelwerte** der aufgezeichneten Daten der 16 gemessenen Probanden sind in der Tabelle 9 zusammengefasst.

| ID | Baseline | MZP1 | MZP2 | MZP3 |
|--------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| JB150568 | 0,28 | 0,31 | 0,69 | 0,52 |
| KH120480 | 0,36 | 0,44 | 0,21 | 0,64 |
| KB300879 | 0,23 | 0,41 | 0,16 | 0,18 |
| DR160379 | 0,18 | 0,09 | 0,15 | 0,15 |
| MS120579 | 0,16 | 0,18 | 0,15 | 0,19 |
| CS220377 | 0,13 | 0,22 | 0,29 | 0,12 |
| BS150280 | 0,38 | 0,5 | 0,53 | 0,44 |
| JL251279 | 0,05 | 0,33 | 0,47 | 0,5 |
| JR310776 | 0,24 | 0,21 | 0,29 | 0,36 |
| SP061279 | 0,22 | 0,15 | 0,67 | 0,56 |
| SK050380 | 0,22 | 0,38 | 0,33 | 0,4 |
| MH290280 | 0,1 | 0,16 | 0,16 | 0,12 |
| EC030780 | 0,16 | 0,55 | 1,04 | 0,67 |
| AH040479 | 0,06 | 0,25 | 0,21 | 0,13 |
| CW190179 | 0,21 | 0,21 | 0,22 | 0,31 |
| VI260978 | 0,18 | 0,37 | 0,25 | 0,34 |
| Mittelwert | 0,20 | 0,30 | 0,36 | 0,35 |
| Standardabw. | 0,09 | 0,14 | 0,25 | 0,19 |
| Veränderung | | 50,6% | 84,2% | 78,2% |

Tabelle 9 Durchschnittliche MEP-Amplituden (n=16, 70 % MT) zu den einzelnen Messzeitpunkten (Baseline, MZP 1-3), deren Mittelwerte und über alle Probanden gemittelte Veränderung zur Baseline in mV. Standardabweichung der Mittelwerte aller Probanden (Standardabw.). Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Direkt nach Beendigung der Stimulation findet sich eine durchschnittliche Amplitudenvergrößerung um 50,6 %. Diese Veränderung erreicht im t-Test mit gepaarten Stichproben eine Signifikanz von $p=0,008$ (2-seitig). Zum

Messzeitpunkt 2 der Untersuchung wächst die durchschnittliche Amplitude auf über 84 % gegenüber der Baseline. Auch dieser Wert erreicht mit $p=0,021$ (2-seitig) im Vergleich zur Baseline statistische Signifikanz. 10 Minuten nach Beendigung der Stimulation ist das Ergebnis von 78 % Zunahme gegenüber der Kontrolle mit $p=0,003$ statistisch ebenfalls signifikant (siehe Tabelle 10).

| | | T | df | Sig. (2-seitig) |
|--------|-----------------|----------|-----------|------------------------|
| Paar 7 | Baseline – MZP1 | -3,05 | 15 | 0,008 |
| Paar 8 | Baseline – MZP2 | -2,58 | 15 | 0,021 |
| Paar 9 | Baseline – MZP3 | -3,60 | 15 | 0,003 |

Tabelle 10 Daten der Gesamtgruppe ($n=16$, 70 % MT). Statistischer Vergleich im t-Test mit gepaarten Stichproben der Messzeitpunkte (MZP) 1-3 gegenüber der Baseline.

Tabelle 11 zeigt die bereinigten Werte der **Weber-Fraction**.

| ID | MZP1 / Baseline | MZP2 / Baseline | MZP3 / Baseline |
|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| JB150568 | 0,11 | 1,44 | 0,84 |
| KH120480 | 0,22 | -0,43 | 0,78 |
| KB300879 | 0,8 | -0,31 | -0,2 |
| DR160379 | -0,51 | -0,18 | -0,19 |
| MS120579 | 0,12 | -0,08 | 0,16 |
| CS220377 | 0,61 | 1,16 | -0,13 |
| BS150280 | 0,32 | 0,37 | 0,14 |
| JL251279 | 5,63 | 8,32 | 9,12 |
| JR310776 | -0,13 | 0,23 | 0,52 |
| SP061279 | -0,34 | 2,04 | 1,51 |
| SK050380 | 0,75 | 0,54 | 0,82 |
| MH290280 | 0,58 | 0,68 | 0,25 |
| EC030780 | 2,47 | 5,57 | 3,27 |
| AH040479 | 3,14 | 2,49 | 1,16 |
| CW190179 | 0,01 | 0,08 | 0,49 |
| VI260978 | 1,09 | 0,41 | 0,88 |
| Mittelwert | 0,93 | 1,40 | 1,21 |

Tabelle 11 Durchschnittliche Veränderungen der MEP-Amplituden ($n=16$, 70 % MT) in der Weber-Fraction und deren Mittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten (MZP 1-3). Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Auch hier erreichen die Werte statistische Signifikanz im t-Test mit einzelnen Stichproben gegen 0 getestet. Sowohl direkt nach Ende der Stimulation ($p=0,03$), nach 5 Minuten ($p=0,03$) als auch nach 10 Minuten ($p=0,049$) liegen die Werte innerhalb der Konfidenzintervalls. (Tabelle 12).

| | T | Df | Sig. (2-seitig) |
|-----------------|------|----|-----------------|
| MZP1 / Baseline | 2,35 | 15 | 0,033 |
| MZP2 / Baseline | 2,36 | 15 | 0,032 |
| MZP3 / Baseline | 2,14 | 15 | 0,049 |

Tabelle 12 Daten der Gesamtgruppe (n=16, 70 % MT) in der Weber-Fraction. Statistischer Vergleich der Veränderungen der MZP gegenüber der Baseline (MZPx / Baseline) im T-Test gegen 0 getestet.

Zusammenfassend ist somit nach 10-minütiger Stimulation mit 70 % der MT eine durchschnittliche Vergrößerung der MEP-Amplitude von bis zu 84 % zu erkennen. Diese erreicht in t-Tests zu allen drei Messzeitpunkten das Signifikanzniveau.

3.1.4. Stimulation mit 50 % der motorischen Schwelle

Nach Stimulation mit 50 % der motorischen Schwelle und Ableitung der MEP zu 4 Messzeitpunkten lässt sich über alle Zeitpunkte in der ANOVA kein Trend aufzeigen.

$F(1,15) = 0,04$ $p = 0,84$ (linear)

Tabelle 13 zeigt, dass direkt und 5 Minuten nach Beendigung der Stimulation eine **durchschnittliche Amplitudenreduktion** um 5,5 % bzw. 8 % findet. Nach 10 Minuten ist die Amplitude um 2,9 % vergrößert.

| ID | Baseline | MZP1 | MZP2 | MZP3 |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| JB150568 | 0,18 | 0,17 | 0,34 | 0,23 |
| KH120480 | 0,35 | 0,09 | 0,19 | 0,3 |
| KB300879 | 0,19 | 0,2 | 0,16 | 0,18 |
| DR160379 | 0,3 | 0,1 | 0,11 | 0,27 |
| MS120579 | 0,06 | 0,1 | 0,12 | 0,1 |
| CS220377 | 0,12 | 0,15 | 0,08 | 0,16 |
| BS150280 | 0,35 | 0,33 | 0,24 | 0,26 |
| JL251279 | 0,12 | 0,28 | 0,19 | 0,1 |
| JR310776 | 0,29 | 0,24 | 0,24 | 0,35 |
| SP061279 | 0,18 | 0,35 | 0,2 | 0,32 |
| SK050380 | 0,18 | 0,12 | 0,1 | 0,1 |
| MH290280 | 0,15 | 0,08 | 0,1 | 0,11 |
| EC030780 | 0,32 | 0,35 | 0,31 | 0,23 |
| AH040479 | 0,13 | 0,14 | 0,23 | 0,25 |
| CW190179 | 0,22 | 0,23 | 0,37 | 0,47 |
| VI260978 | 0,3 | 0,32 | 0,18 | 0,11 |
| Mittelwert | 0,22 | 0,20 | 0,20 | 0,22 |
| Standardabw. | 0,09 | 0,10 | 0,09 | 0,11 |
| Veränderung | | -5,5% | -8,1% | 2,9% |

Tabelle 13 Durchschnittliche MEP-Amplituden (n=16, 50 % MT) zu den einzelnen Messzeitpunkten (Baseline, MZP 1-3), deren Mittelwerte und über alle Probanden gemittelte Veränderung zur Baseline in mV. Standardabweichung der Mittelwerte aller Probanden (Standardabw.). Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Im T-Test mit gepaarten Stichproben wird zu keiner Zeit eine statistische Signifikanz im Vergleich zur Baseline erreicht (siehe Tabelle 14).

| | | T | df | Sig. (2-seitig) |
|---------|-----------------|-------|----|-----------------|
| Paar 10 | Baseline – MZP1 | 0,45 | 15 | 0,659 |
| Paar 11 | Baseline – MZP2 | 0,58 | 15 | 0,573 |
| Paar 12 | Baseline – MZP3 | -0,27 | 15 | 0,790 |

Tabelle 14 Daten der Gesamtgruppe (n=16, 50 % MT). Statistischer Vergleich im t-Test mit gepaarten Stichproben der Messzeitpunkte (MZP) 1-3 gegenüber der Baseline.

Tabelle 15 zeigt die bereinigten Werte der **Weber-Fraction**. Auch hier sind keinerlei signifikante Veränderungen gegenüber der Baseline zu erkennen. In der Relation zur individuellen Baseline ergibt sich hier zu allen Messzeitpunkten eine leichte Amplitudenvergrößerung, das Signifikanzniveau wird nicht erreicht (Tabelle 16).

| ID | MZP1 / Baseline | MZP2 / Baseline | MZP3 / Baseline |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| JB150568 | -0,04 | 0,92 | 0,29 |
| KH120480 | -0,74 | -0,46 | -0,16 |
| KB300879 | 0,07 | -0,12 | -0,01 |
| DR160379 | -0,67 | -0,65 | -0,1 |
| MS120579 | 0,49 | 0,88 | 0,55 |
| CS220377 | 0,2 | -0,32 | 0,3 |
| BS150280 | -0,04 | -0,31 | -0,23 |
| JL251279 | 1,27 | 0,57 | -0,17 |
| JR310776 | -0,17 | -0,15 | 0,21 |
| SP061279 | 1,01 | 0,15 | 0,83 |
| SK050380 | -0,35 | -0,43 | -0,42 |
| MH290280 | -0,51 | -0,35 | -0,28 |
| EC030780 | 0,09 | -0,02 | -0,28 |
| AH040479 | 0,1 | 0,79 | 0,93 |
| CW190179 | 0,06 | 0,73 | 1,2 |
| VI260978 | 0,06 | -0,4 | -0,64 |
| Mittelwert | 0,05 | 0,05 | 0,13 |

Tabelle 15 Durchschnittliche Veränderungen der MEP-Amplituden (n=16, 50 % MT) in der Weber-Fraction und deren Mittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten (MZP 1-3). Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Im t-Test mit einzelnen Stichproben gegen 0 getestet liegt keiner der drei Werte innerhalb des Konfidenzintervalls (siehe Tabelle 16)

| | T | Df | Sig. (2-seitig) |
|-----------------|------|----|-----------------|
| MZP1 / Baseline | 0,39 | 15 | 0,700 |
| MZP2 / Baseline | 0,39 | 15 | 0,704 |
| MZP3 / Baseline | 0,95 | 15 | 0,355 |

Tabelle 16 Daten der Gesamtgruppe (n=16, 50 % MT) in der Weber-Fraction. Statistischer Vergleich der Veränderungen der MZP gegenüber der Baseline (MZPx / Baseline) im t-Test gegen 0 getestet.

Zusammenfassend kann nach 10 Minuten Stimulation mit 50 % der MT zu keinem der drei Messzeitpunkten eine signifikante Veränderung der durchschnittlichen MEP-Amplituden nachgewiesen werden.

3.2. Paradigma II

3.2.1. Stimulation mit 70 % der motorischen Schwelle

Die Messungen zu diesem Paradigma wurden an 6 Probanden durchgeführt. Tabelle 17 enthält die Daten der Probanden zu den gegebenen Messzeitpunkten 1 bis 5, der Baseline und dem Zeitpunkt A zwischen den Stimulationen.

| ID | Baseline | MZP A | MZP1 | MZP2 | MZP3 | MZP4 | MZP5 |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| FB140777 | 0,41 | 0,53 | 0,05 | 0,17 | 0,20 | 0,10 | 0,45 |
| MB170579 | 0,11 | 0,14 | 0,09 | 0,11 | 0,15 | 0,17 | 0,19 |
| KH120480 | 0,33 | 0,23 | 0,26 | 0,31 | 0,44 | 0,26 | 0,35 |
| MD010579 | 0,14 | 0,04 | 0,06 | 0,06 | 0,04 | 0,08 | 0,15 |
| JL251279 | 0,19 | 0,13 | 0,11 | 0,12 | 0,07 | 0,26 | 0,14 |
| MB180580 | 0,60 | 0,20 | 0,24 | 0,10 | 0,32 | 0,25 | 0,41 |
| Mittelwert | 0,30 | 0,21 | 0,13 | 0,14 | 0,20 | 0,19 | 0,28 |
| Standardabw. | 0,19 | 0,17 | 0,09 | 0,09 | 0,15 | 0,08 | 0,14 |
| Veränderung | | -0,29 | -0,55 | -0,52 | -0,32 | -0,37 | -0,06 |

Tabelle 17 Durchschnittliche MEP-Amplituden (n=6, 70 % MT) zu den einzelnen Messzeitpunkten (Baseline, MZP A, 1-5), deren Mittelwerte und über alle Probanden gemittelte Veränderung zur Baseline in mV. Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Die einfaktorielle **ANOVA** ergibt bei den durchschnittlichen Werten keine signifikanten Ergebnisse. Lediglich ein quadratischer Trend erreicht annähernd das Signifikanzniveau:

$$F(1,5)=6,26, p=0,054$$

Im Vergleich der **Mittelwerte** der Baseline mit dem Messzeitpunkt A nach 10 Minuten Stimulation zeigt eine durchschnittliche Reduktion der MEP-Amplituden um 29 % (Tabelle 19). Dieses Ergebnis erreicht mit $p=0,284$ (2-seitig) kein Signifikanzniveau (siehe Tabelle 18).

| | | T | df | Sig. (2-seitig) |
|--------|------------------|------|----|-----------------|
| Paar 1 | Baseline – MZP A | 1,20 | 5 | 0,28 |
| Paar 2 | Baseline – MZP1 | 2,63 | 5 | 0,05 |
| Paar 3 | Baseline – MZP2 | 2,03 | 5 | 0,10 |
| Paar 4 | Baseline – MZP3 | 1,60 | 5 | 0,17 |
| Paar 5 | Baseline – MZP4 | 1,50 | 5 | 0,20 |
| Paar 6 | Baseline – MZP5 | 0,47 | 5 | 0,66 |

Tabelle 18 Daten der Gesamtgruppe (n=6, 70 % MT). Statistischer Vergleich der Messzeitpunkte (MZP A, 1-5) zur Baseline im t-Test mit gepaarten Stichproben. Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Anders nach 20 Minuten Stimulation. Hier zeigt sich eine Reduktion der durchschnittlichen Amplitude um fast 55 %. Dieses Ergebnis erreicht im t-Test mit gepaarten Stichproben eine Signifikanz von $p=0,046$ (2-seitig) (siehe Tabelle 18).

Im weiteren Zeitverlauf bildet sich die Reduktion der Amplitude zurück. So erreicht der Mittelwert mit einer Reduktion von 6,1 % 30 Minuten nach Ende der Stimulation fast wieder das Ausgangsniveau (siehe Tabelle 19).

| | Baseline | MZP A | MZP1 | MZP2 | MZP3 | MZP4 | MZP5 |
|------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Mittelwert | 0,30 | 0,21 | 0,13 | 0,14 | 0,20 | 0,19 | 0,28 |
| Prozent | | -29,1% | -54,8% | -51,8% | -31,9% | -36,5% | -6,1% |

Tabelle 19 Veränderung der durchschnittlichen MEP-Amplitude aller Probanden (n=6, 70 % MT) gegenüber der Baseline zu den einzelnen Messzeitpunkten (MZP A, 1-5). Absolute und prozentuale Werte der Abweichung. Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte nach Beendigung der Stimulation im t-Test mit gepaarten Stichproben zeigt sich, dass sich die Rückbildung der Hemmung erst nach 30 Minuten signifikant von der Ausgangsmessung MZP 1 unterscheidet ($p=0,042$ (2-seitig)), wobei nach 20 Minuten dieses Niveau noch nicht erreicht wird ($p=0,059$ (2-seitig)).

Die ANOVA, berechnet für die **Weber-Fractions**, zeigt über die gesamte Zeit einen linearen Trend. Es wird eine Signifikanz von $p=0,026$ erreicht.

$$F(1,5)=9,72 \quad p=0,026$$

Betrachtet man die Weber-Fraction, also die einzelnen Mittelwerte im Verhältnis zur individuellen Baseline, ergeben sich etwas abweichende Ergebnisse.

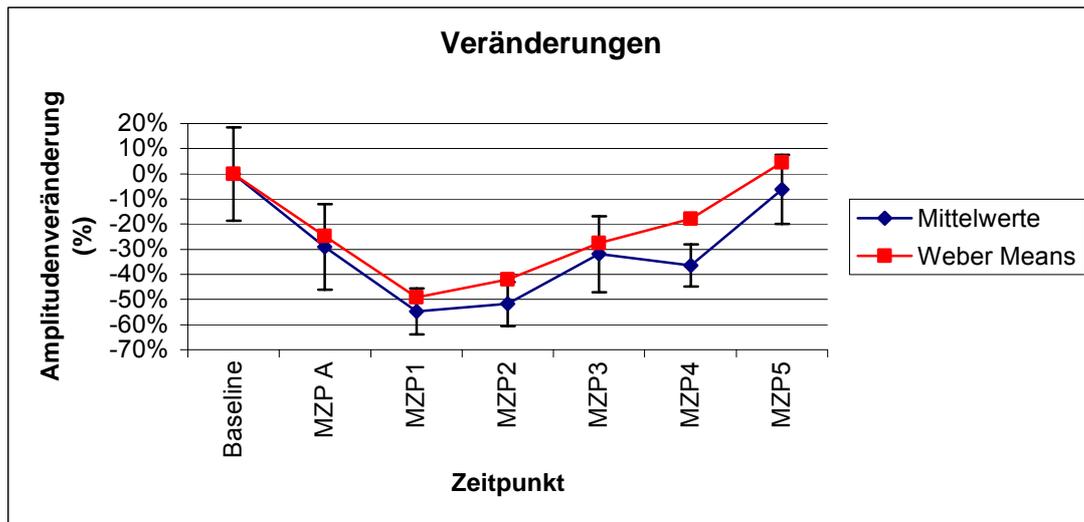
Tabelle 20 zeigt die durchschnittlichen Werte der Weber-Fraction.

| ID | MZP A-Baseline | MZP 1-Baseline | MZP 2-Baseline | MZP 3-Baseline | MZP 4-Baseline | MZP 5-Baseline |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| FB140777 | 0,30 | -0,87 | -0,59 | -0,52 | -0,76 | 0,09 |
| MB170579 | 0,22 | -0,24 | -0,04 | 0,36 | 0,53 | 0,72 |
| KH120480 | -0,30 | -0,22 | -0,07 | 0,31 | -0,21 | 0,04 |
| MD010579 | -0,70 | -0,60 | -0,59 | -0,71 | -0,43 | 0,04 |
| JL251279 | -0,33 | -0,41 | -0,40 | -0,63 | 0,36 | -0,30 |
| MB180580 | -0,67 | -0,60 | -0,83 | -0,47 | -0,57 | -0,32 |
| Mittelwert | -0,25 | -0,49 | -0,42 | -0,28 | -0,18 | 0,05 |

Tabelle 20 Durchschnittliche Veränderungen der MEP-Amplituden (n=6, 70 % MT) in der Weber-Fraction und deren Mittelwerte. Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Die Rückbildung der Amplitudenabnahme unterscheidet sich auch in dieser Berechnung erst 30 Minuten nach Stimulation signifikant vom Ausgangswert MZP 1 ($p=0,017$ (2-seitig)), nach 20 Minuten wird dieses Niveau nicht erreicht ($p=0,088$ (2-seitig)).

Bei den Werten der Weber-Fraction liegt das Maximum der Reduktion der durchschnittlichen MEP-Amplitude nach 20 Minuten bei 49 % des Ausgangswertes. 30 Minuten nach Beendigung der Stimulation steigt der Wert über die durchschnittliche Baseline und erreicht um 5 % größere Amplituden im Vergleich zum Referenzwert.



Grafik 3.2. Veränderungen der durchschnittlichen MEP-Amplitude über den Zeitraum der 7 Messzeitpunkte (MZP A, 1-5). Daten gemittelt aus jeweils 16 Einzelmessungen an 6 Probanden, dargestellt für die absoluten Werte (mit Standardabweichung) und die Weber-Fraction.

Zusammenfassend ergibt die Stimulation von 20 Minuten mit 1 Hz bei einer Intensität von 70 % der MT eine signifikante Reduktion der Amplitude um bis zu 55 %, welche sich nach Beendigung der Stimulation über 30 Minuten kontinuierlich bis zum Erreichen des Ausgangswerts wieder zurückbildet.

3.3. Paradigma III

3.3.1. Stimulation mit 70 % der motorischen Schwelle

An dieser Messreihe nahmen 9 Probanden teil. Tabelle 21 enthält analog zum zweiten Paradigma die Daten der 9 Probanden zu jedem Messzeitpunkt gemittelt aus 16 Einzelmessungen.

In der einfaktoriellen **ANOVA** ist ein signifikanter linearer Trend zu erkennen. Bei den reinen Mittelwerten wird eine Signifikanz von $p=0,002$ erreicht.

$$F(1,8)=21,1, p=0,002$$

| ID | Baseline | MZP 1 | MZP2 | MZP3 |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| MB180580P3 | 0,49 | 0,62 | 0,33 | 0,06 |
| KH120480P3 | 0,47 | 0,54 | 0,3 | 0,08 |
| JL251280P3 | 0,78 | 0,48 | 0,15 | 0,23 |
| KB071080 | 0,73 | 1,1 | 0,52 | 0,28 |
| UB281180P3 | 0,31 | 0,28 | 0,2 | 0,2 |
| MB170579P3b | 0,75 | 0,72 | 0,42 | 0,51 |
| PS070679P3 | 1,07 | 0,82 | 0,9 | 0,37 |
| MD010579P3b | 0,57 | 0,34 | 0,77 | 0,19 |
| HG190877P3 | 0,47 | 0,51 | 0,46 | 0,56 |
| Mittelwert | 0,63 | 0,60 | 0,45 | 0,28 |
| Standardabw. | 0,23 | 0,25 | 0,25 | 0,17 |
| Veränderung | | -4,1% | -28,2% | -56,0 % |

Tabelle 21 Durchschnittliche MEP-Amplituden (n=9, 70 % MT) zu den einzelnen Messzeitpunkten (Baseline, MZP 1-3), deren Mittelwerte und über alle Probanden gemittelte Veränderung zur Baseline in mV. Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Die Daten der **durchschnittlichen Werte** zeigen primär eine leichte Reduktion der Amplitude nach 10 Minuten TMS-Applikation. Diese Reduktion um 4 % (siehe Tabelle 23) erreicht bei 9 Probanden im t-Test mit gepaarten Stichproben keine Signifikanz ($p=0,74$ (2-seitig)).

| | | T | Df | Sig. (2-seitig) |
|--------|------------------|-------|----|-----------------|
| Paar 1 | Baseline – MZP 1 | 0,343 | 8 | 0,740 |
| Paar 2 | Baseline – MZP2 | 2,306 | 8 | 0,050 |
| Paar 3 | Baseline – MZP3 | 4,436 | 8 | 0,002 |
| Paar 4 | MZP1 – MZP2 | 1,557 | 8 | 0,158 |
| Paar 5 | MZP1 – MZP3 | 3,644 | 8 | 0,007 |
| Paar 6 | MZP2 – MZP3 | 1,999 | 8 | 0,081 |

Tabelle 22 Daten der Gesamtgruppe (n=9, 70 % MT). Statistischer Vergleich im t-Test mit gepaarten Stichproben.

Nach 20 Minuten TMS-Applikation ergibt sich eine Reduktion der durchschnittlichen Amplitude um 28 %. Mit diesem Wert wird das Signifikanzniveau erreicht ($p=0,05$ (2-seitig)).

| | Baseline | MZP1 | MZP2 | MZP3 |
|-------------|----------|-------|--------|--------|
| Mittelwert | 0,63 | 0,60 | 0,45 | 0,28 |
| Veränderung | | -4,1% | -28,2% | -56,0% |

Tabelle 23 Veränderung der durchschnittlichen MEP-Amplitude aller Probanden (n=9) gegenüber der Baseline zu den einzelnen Messzeitpunkten. Absolute und prozentuale Werte der Abweichung. Alle Werte auf zwei Stellen gerundet.

Beim Vergleich des 4. Messzeitpunktes (nach der Handbewegung, als MZP3 in Tabelle 23) mit der Baseline, ergibt sich eine Reduktion der Amplitude um 56 %. Das zeigt, dass nach Beendigung der eigentlichen Stimulation eine willkürliche Handbewegung eine Verstärkung der Hemmung um weitere 28 % bewirkt. Dieser Wert erreicht im t-Test mit gepaarten Stichproben im Vergleich zur Baseline eine Signifikanz von $p=0,002$ (2-seitig).

Im Vergleich der Mittelwerte der Messzeitpunkte nach Beendigung der TMS zur Bewegung ergibt sich ein Trend zur Signifikanz mit $p=0,081$ (2-seitig).

Werden auch diese Werte im individuellen Bezug zur Baseline, also der **Weber-Fraction**, betrachtet, ergeben sich mit den zuletzt genannten Daten fast übereinstimmende Ergebnisse.

Die einfaktorielle ANOVA ergibt einen signifikanten linearen Trend.

$F(1,8)=12,4$, $p=0,008$

Die Werte der Weber-Fraction sind in Tabelle 24 für die einzelnen Probanden angegeben (siehe auch Paradigma II).

| ID | MZP1 – Baseline | MZP2 – Baseline | MZP3 – Baseline |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| MB180580P3 | 0,28 | -0,31 | -0,87 |
| KH120480P3 | 0,15 | -0,35 | -0,83 |
| JL251280P3 | -0,39 | -0,81 | -0,71 |
| KB071080 | 0,5 | -0,29 | -0,61 |
| UB281180P3 | -0,09 | -0,36 | -0,35 |
| MB170579P3b | -0,04 | -0,44 | -0,31 |
| PS070679P3 | -0,23 | -0,16 | -0,66 |
| MD010579P3b | -0,4 | 0,36 | -0,66 |
| HG190877P3 | 0,1 | -0,02 | 0,19 |
| Mittelwert | -0,01 | -0,26 | -0,53 |

Tabelle 24 Durchschnittliche Veränderungen der MEP-Amplituden (n=9, 70 % MT) in der Weber-Fraction und deren Mittelwerte. Alle Werte auf 2 Stellen gerundet.

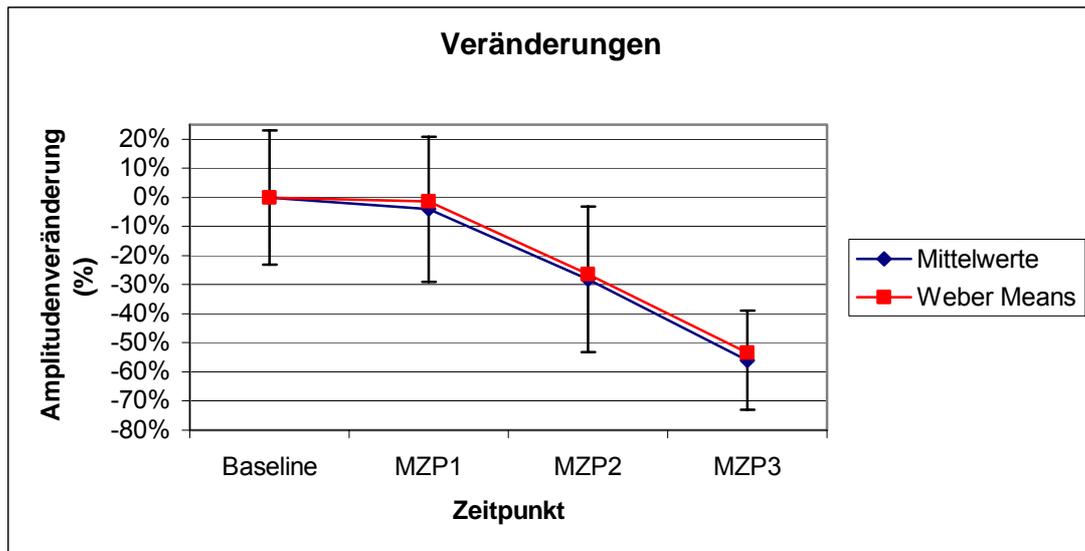
Hiernach ergibt sich eine Reduktion der Amplitude um 1 % nach 10 Minuten und um 26 % nach 20 Minuten TMS–Stimulation. Im t-Test einer Stichprobe gegen 0 getestet ergibt sich eine Signifikanz von $p=0,04$ (2-seitig) für den Mittelwert nach 20 Minuten Stimulation. Der Mittelwert nach 10 Minuten Stimulation erreicht mit $p=0,9$ keine Signifikanz (siehe Tabelle 25).

| | T | Df | Sig. (2-seitig) |
|---------------|--------|----|-----------------|
| MZP1-Baseline | -0,135 | 8 | 0,896 |
| MZP2-Baseline | -2,482 | 8 | 0,038 |
| MZP3-Baseline | -4,841 | 8 | 0,001 |

Tabelle 25 Daten der Gesamtgruppe (n=9, 70 % MT) in der Weber-Fraction. Statistischer Vergleich im t-Test gegen 0 getestet.

Die Reduktion der Amplitude nach willkürlicher Handbewegung erreicht mit 53 % und $p=0,001$ ein deutliches Signifikanzniveau.

Der Vergleich der beiden Ergebnisformen und ein Überblick über die Ergebnisse sind in der folgenden Grafik dargestellt.



Grafik 3.2. Veränderungen der durchschnittlichen MEP-Amplitude über den Zeitraum der 4 Messzeitpunkte (Baseline, MZP1-3). Daten gemittelt aus jeweils 16 Einzelmessungen an 9 Probanden, dargestellt für die absoluten Werte (mit Standardabweichung) und die Weber-Fraction.

In der Zusammenfassung ergibt sich eine Reduktion der durchschnittlichen Amplitude nach 20 Minuten 1 Hz TMS 70 % MT um 28 %, wie schon im 2. Paradigma.

3.3.2. Einfluss durch Faustschluss

Anhand der zusätzlichen Messreihe (Messzeitpunkt MZP3) wurde der Einfluss einer willkürlichen Handbewegung direkt im Anschluss an die Stimulation auf die Amplitude der abgeleiteten MEP evaluiert. Es fand sich eine Reduktion um 56 %, die mit $p=0,001$ das Signifikanzniveau erreicht (Tabellen 23 und 25).

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine transkranielle Magnetstimulation mit einer Frequenz von 1 Hz und einer Intensität von 70 % der individuellen Motorischen Schwelle die kortikale Erregbarkeit über 30 Minuten herabzusetzen vermag. Dies zeigte sich in einer Amplitudenreduktion motorisch evozierter Potentiale (Abb.8)

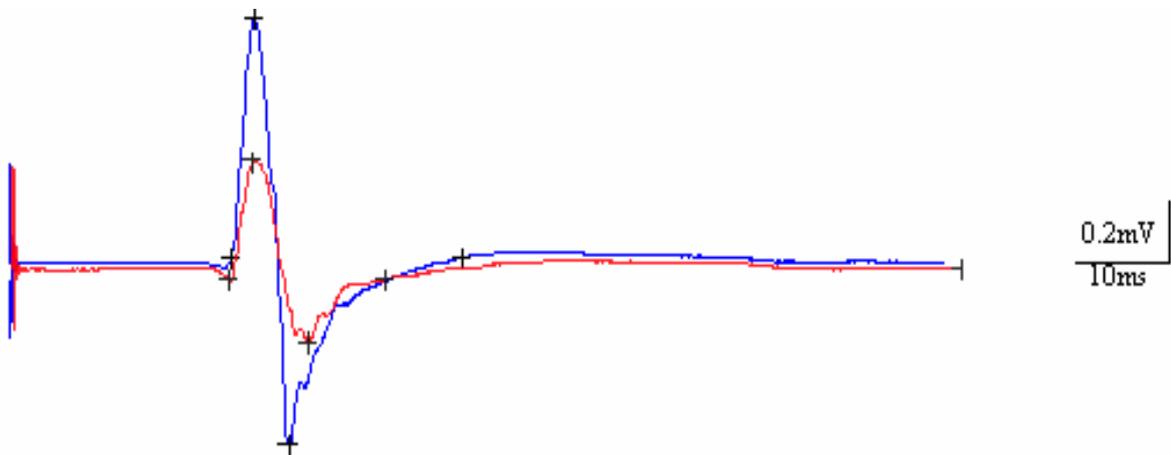


Abbildung 8 Beispiel der Reduktion der MEP-Amplitude nach 1 Hz Stimulation (blau – vorher, rot – nachher)

Dieser Effekt konnte in einer zweiten Messreihe reproduziert werden.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass die Verminderung der kortikalen Erregbarkeit durch die TMS vergleichbare Effekte hat wie die durch Willkürbewegung hervorgerufene zentrale Hemmung.

Der allgemeine Teil der Diskussion behandelt die möglicherweise den aufgezeigten Veränderungen zugrunde liegenden neurophysiologischen Mechanismen.

Der spezielle Teil geht auf die einzelnen Versuchsabschnitte gesondert ein.

4.2. Allgemeine Methodische Betrachtung

Transkranielle Magnetstimulation beeinflusst und verändert das Aktivitätsniveau und die Erregbarkeit der kortikalen Neurone. Dies konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden.

Berardelli et al. zeigten 1998, dass die Stimulation mit einer Frequenz von 5 Hz und einer Intensität von 120 % der motorischen Schwelle über 5x20 Minuten zu einer Fazilitierung führt (Berardelli et al. 1998a). Dies zeigte sich in einer Amplitudenzunahme der abgeleiteten MEP. Auch Gangitano et al. fanden eine Fazilitierung nach Applikation von 1600 Einzelimpulsen mit 20 Hz (Gangitano et al. 2002g). Zusammenfassend scheint eine Stimulation mit Frequenzen > 1 Hz zu einer Steigerung kortikaler Aktivität zu führen.

Demgegenüber hemmt die Stimulation mit Frequenzen ≤ 1 Hz die Aktivität der Kortexneurone, was sich in einer Amplitudenabnahme der MEP zeigt. Dies konnte Ebenfalls in beiden oben genannten Studien im direkten Vergleich mit der hochfrequenten TMS gezeigt werden (Berardelli et al. 1998b; Gangitano et al. 2002f).

Neben der direkten Stimulation des primären motorischen Kortex (M1) konnten Gerschlager et al. auch mit einer Stimulation des prämotorischen Kortex eine signifikante und anhaltende Hemmung der motorischen Leistung erzielen. Nach 25 Minuten TMS mit 1 Hz und 90 % der MT war eine Hemmung von bis zu 50 % der MEP erreicht, die über einen Zeitraum von ca. 15 Minuten anhielt (Gerschlager et al. 2001b). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei Münchau et al., die eine funktionelle Verbindung von prämotorischen und motorischen Arealen durch die TMS nachweisen konnten. Nach 20 Minuten TMS bei 1 Hz und 80 % der MT konnten anhaltende Veränderungen der inhibierenden und fazilitierenden Verarbeitung im motorischen Kortex dargestellt werden (Munchau et al. 2002). Auswirkungen einer transkraniellen Magnetstimulation finden sich nicht nur in der zur Stimulation ipsilateralen Hemisphäre. So zeigte Wassermann et al., dass nach einer leicht überschwelligem 1-Hz-Stimulation über einen Zeitraum von 15 Minuten auch bei den auf der Gegenseite ausgelösten MEP eine Reduktion der MEP zu registrieren sind (Wassermann et

al. 1998b). Dieser Effekt konnte durch Strens et al. bestätigt werden (Strens et al. 2002b).

Die meisten Erkenntnisse über die TMS liegen auf dem Gebiet der Beeinflussbarkeit des motorischen Kortex vor. Doch auch andere kortikale Areale bzw. ihre Beeinflussbarkeit durch TMS sind Gegenstand der Forschung. Boorojerdi et al. beispielsweise konnte anhand der Stimulation von okzipitalen Bereichen mit 1Hz zeigen, dass auch hier eine Hemmung der Kortexaktivität zu bewirken ist, die sich in einer reduzierten Auslösbarkeit von Phosphenen nachweisen lässt (Boorojerdi et al. 2000b). Durch eine PET-Studie konnten Siebner et al. zeigen, dass es nach einer Stimulation des sensomotorischen Kortex der Hand (2 Hz bei 140 % der MT) zu einer Aktivierung von frontalen prämotorischen Arealen kommt (Siebner et al. 2001).

Die anatomischen und physiologischen Ursachen für diese Phänomene sind bis heute nicht hinreichend geklärt. Es existieren verschiedene Erklärungsmodelle, die Gegenstand aktueller und z. T. kontroverser Diskussion sind.

Pascual-Leone postulierte 1998, dass die motorische Schwelle (MT) der Membran-Erregbarkeit von pyramidalen Neuronen entspricht, was voraussetzt, dass die Stimulation an den Neuronen der Pyramidenzellen in der Gehirnrinde ansetzt. Der Autor geht von einer eventuellen Beeinflussung von Na⁺- und Ca⁺⁺-Kanälen aus, welche aber bis heute noch nicht bewiesen werden konnte (Pascual-Leone et al. 1998d). Medikamente, die selektiv die Na⁺-Kanäle blockieren können (z. B. Carbamazepin, Lamotrigin), bewirken eine Vergrößerung der Motorischen Schwellen, hingegen kann dieser Effekt nicht durch einen Eingriff in den GABA- oder in den Glutamat-Haushalt, z. B. mit Vigabatrin oder Baclofen, erzielt werden (Chen 2000; Ziemann et al. 1996; Chen et al. 1997g). Viele Studien wurden zur Beeinflussung der Kortexerregbarkeit unter Einfluss von verschiedenen pharmakologischen Substanzen durchgeführt. Dadurch könnte es in Zukunft möglich sein, genauere neurophysiologische Erklärungsansätze zu untersuchen (Boorojerdi 2002).

Versuche, die optimale Spulenposition zu ermitteln, brachten Mills et al. auf die Hypothese, dass durch die Ausbreitung des Magnetfeldes horizontale Systeme des Pyramidenbahnsystems erregt werden. Bei einer tangentialen Ausrichtung der Spule über dem motorischen Areal kommt es zu einem parallelen Stromfluss entlang genau dieser Neurone (Mills et al. 1992b). In seinem Review kommt Terao, genauso wie Touge et al. in seiner Studie, zu dem Schluss, dass es sich bei der TMS-Stimulation um eine Interaktion der magnetischen Felder mit den synaptischen Verbindungen der Pyramidenbahnen handelt. Im Gegensatz zur elektrischen Stimulation käme es somit nicht zu einer direkten axonalen Erregung (Touge et al. 2001b; Terao et al. 2002). Diese Theorie der transsynaptischen exzitatorischen Interneurone wurde von vielen Arbeitsgruppen unterstützt (Di Lazzaro et al. 1999c), unter anderem auch durch Studien an Affen (Amassian et al. 1990). Die Ursache für eine länger anhaltende Veränderung bleibt aber auch weiterhin ungeklärt.

Mit Hilfe der Diffusions-gewichteten MRT (DWI) konnten Mottaghy et al. zeigen, dass eine 1 Hz Stimulation mit 90 % der MT zu einer Abnahme der Diffusion in den stimulierten Gehirnarealen führt. Die Messung des reduzierten Diffusionskoeffizienten könnte auf eine Reduktion der lokalen ATP-Produktion hinweisen, mit der Folge einer Verlangsamung der Na-K-ATPase. Auch hierdurch wäre eine Veränderung in der Erregbarkeit erklärt (Mottaghy et al. 2003). Der elektrophysiologische Beweis dieser These steht noch aus. In anderen fMRI-Studien konnte nachgewiesen werden, dass es auch zu einer Aktivierung von entfernten präfrontalen Arealen kommen kann. Dieser Effekt deutet wiederum auf eine komplexe Beeinflussung der intrakortikalen Netzwerke hin (Nahas et al. 2001).

Durch Untersuchungen des kortikalen Glucosestoffwechsels im PET konnte gezeigt werden, dass es nach einer fazilitierenden Stimulation mit 5 Hz über 6 Minuten (1800 Impulse) bei Intensitäten leicht unterhalb der MT zu einem lokal vermehrten Glucosestoffwechsel kommt (Siebner et al. 2000a). Dies gibt

Hinweise auf eine lokal gestiegene Gehirnaktivität durch die Applikation von TMS.

Auf der anderen Seite weisen Fallstudien darauf hin, dass TMS hemmende neuronale Netzwerke beeinflusst. So konnte bei Patienten nach epileptischen Grand-Mal-Anfällen eine generelle Erhöhung der motorischen Schwelle bei gleichzeitiger Reduktion der kortikalen Erregbarkeit nachgewiesen werden (Homberg et al. 1989b). Hierbei gab es Hinweise auf eine Beeinflussung von GABAergen Neuronen. Nach medikamentöser Beeinflussung dieser Neurone durch die Gabe von Antiepileptika zeigte sich der zuvor beobachtete Effekt nicht (Delvaux et al. 2001).

Willkürbewegungen unter einer Stimulation führen zu einer Amplitudenzunahme der MEP (Pascual-Leone et al. 1998c). Interessant war in diesem Zusammenhang die Erkenntnis, dass auch die alleinige Planung einer solchen Willkürbewegung ebenfalls eine Vergrößerung der MEP nach sich zieht (Pascual-Leone et al. 1998b). Eine Aktivierung im supplementär motorischen Kortex ohne die direkte Aktivierung der primär motorischen Areale reicht demnach bereits für eine Beeinflussung aus. Als diesem Phänomen zugrunde liegend werden intrakortikale Mechanismen angenommen.

Auch Rossi et al. konnte auf anderem Weg die These der Beeinflussung von Interneuronen untermauern. Er zeigte, dass bei einer 1 Hz Stimulation (15 Minuten bei 110 % MT) neben der Reduktion des Bereitschaftspotentiales ein Einfluss auf hemmende Netzwerke in motorischen Systemen wahrscheinlich ist (Rossi et al. 2000). Das Bereitschaftspotential geht einer selbstinitiierten Bewegung um ca. 1 Sekunde voraus und manifestiert sich im EMG als langsam ansteigende Negativierung, die kurz vor Bewegungsbeginn in ein steileres motorisches Potential übergeht. Die Bereitschaftspotentiale sind bei Parkinsonpatienten mit rigider Symptomausprägung schwach ausgebildet oder fehlen ganz (Schmidt et al. 1997).

So vielfältig und z. T. auch kontrovers die Ergebnisse der aktuellen Studienlage auch sind, haben doch alle Arbeiten eine Gemeinsamkeit: Es lassen sich selten gut reproduzierbare Ergebnisse erzielen. Immer wieder finden sich starke inter- und intraindividuelle Unterschiede.

Schon die motorische Schwelle zeigt eine große interindividuelle Spannbreite, die möglicherweise mit dem Geschlecht korreliert (Wassermann 2002a).

Mills dagegen beschreibt keinerlei Zusammenhang von Geschlecht, Alter oder Hemisphäre mit der Motorischen Schwelle (Mills et al. 1997d). Anatomische Unterschiede wie Knochendichte und Knochendicke sowie der Abstand von Gehirnoberfläche zur Auflagefläche der Spule haben dagegen großen Einfluss auf die Ausprägung der motorischen Schwelle (Mills et al. 1997c; Wassermann 2002b). Unter anderem beschreibt Gangitano in seiner Vergleichsstudie paradoxe Reaktionen einzelner Probanden nach Applikation von 20 Hz TMS und verschiedenen Intensitäten (Gangitano et al. 2002e). Insbesondere bei niedrigen Intensitäten kommt es zu einer Ausbildung von zwei Subgruppen in der Reaktion auf die TMS. Auffallend ist die Angleichung der Reaktionen bei hohen Intensitäten, welche durch mehrere Autoren beschrieben wird (Pascual-Leone et al. 1994c; Kamp van der W. et al. 1996b). Dieser Effekt hat aber einen größeren Einfluss bei Studien zur Funktionsanalyse als bei vergleichenden Studien mit Bezug auf die individuelle motorische Schwelle, wie sie in unserem Fall vorliegt.

All diese Hinweise machen deutlich, dass eine etwaige Beeinflussung der Kortexaktivität auf komplexen Interaktionen beruht. Eine einfache und allgemeingültige Erklärung der Auswirkungen einer transkraniellen Magnetstimulation auf die Aktivität kortikaler Neurone ist mit dem heutigen Wissen nicht möglich.

4.3.1. Veränderungen Paradigma I

Auf den ersten Blick scheinen die Messwerte des ersten Paradigma keinen eindeutigen Effekt der TMS auf die Erregbarkeit des Motorkortex aufzuzeigen.

Eine signifikante Veränderung der MEP bzw. der Hemmung oder Fazilitierung des motorischen Kortex fanden sich nicht. Die Ergebnisse scheinen damit im Gegensatz zu denen zu stehen, die in der aktuellen Literatur beschrieben sind. Insbesondere Chen et al. (Chen et al. 1997f) und Gangitano et al. (Gangitano et al. 2002d) konnten neben vielen anderen eine signifikante Hemmung mit Stimulationsfrequenzen von 1 Hz und niedriger erreichen, sowohl mit Stimulationsintensitäten leicht über als auch unter der motorischen Schwelle. Insbesondere der hemmende Einfluss dieser Art der Stimulation wurde auch in vielen anderen Studien bestätigt (Wassermann et al. 1998a; Kamp van der W. et al. 1996a; Boroojerdi et al. 2000a; Muellbacher et al. 2000b; Gerschlag et al. 2001a; Touge et al. 2001a; Fitzgerald et al. 2002h; Strens et al. 2002a; Di Lazzaro et al. 2003; Schambra et al. 2003a).

Wir konnten für keine der angewandten Stimulationsintensitäten eine Reduktion der Gehirnaktivität beobachten.

Hierfür lassen sich verschiedene ursächliche Mechanismen diskutieren. Zum einen spielen sicher die auch in anderen Literaturstellen (Maeda et al. 2000b; Kamp van der W. et al. 1996d; Gangitano et al. 2002c; Maeda et al. 2002a; Sommer et al. 2002) aufgeführten intraindividuellen Unterschiede eine Rolle. Zum anderen könnten aufgrund der kleinen Fallzahl (n=16) paradoxe Reaktionen einzelner Probanden das Gesamtergebnis stark beeinflussen, wie es auch bei Gangitano et al. beschrieben ist (Gangitano et al. 2002b). Insbesondere die hohe Streuung der Standardabweichungen in allen Messreihen, ersichtlich aus den Tabellen 1, 5, 9 und 13 aus Kapitel 3, unterstützen diese Hypothese.

Auch bei Fierro et al. findet sich nach 1 Hz-Stimulation eine Erregung in nicht direkt stimulierten Arealen. Allerdings wurde diese Studie an Migräne-Patienten durchgeführt. Der Autor geht von Dysfunktionen hemmender Neuronenkreise aus (Fierro et al. 2003).

Tendenziell jedoch scheint sich die Tatsache, dass niederfrequente TMS überschweiliger Intensität zu einer kortikalen Hemmung führt, in der Mehrzahl der Studien reproduzieren zu lassen.

So erreichten sowohl Fitzgerald als auch Müllbacher eine starke Reduktion der durchschnittlichen MEP (Muellbacher et al. 2000a; Fitzgerald et al. 2002g).

Fitzgerald erreichte dies mit 15 Minuten Stimulation mit 1 Hz und 115 % der MT. Dieser Effekt hielt über einen Zeitraum von 30 Minuten an. Bei 85 % der MT wurde dagegen kein Effekt beobachtet. Auch Müllbacher konnte ein ähnliches Ergebnis beobachten. Ebenfalls mit 15 Minuten Stimulation mit 1 Hz und 115 % der MT wurde eine signifikante Reduktion der MEP über einen Zeitraum von 15 Minuten erzielt.

Auch Schambra et al. erreichte mit 30 Minuten Stimulation bei 1 Hz mit 115 % der MT eine Reduktion der kortikalen Aktivität (Schambra et al. 2003b).

Auch nach einer unterschwelligen Stimulation konnten einige Autoren signifikante Effekte nachweisen. So fand Maeda et al. bereits nach 4 Minuten Stimulation (240 Impulse) mit 1 Hz bei 90 % der MT eine durchschnittliche Reduktion der MEP-Amplitude. In der gleichen Studie wurde mit 20 Hz und 90 % der MT eine Fazilitierung erreicht (Maeda et al. 2000e).

Aufgrund dieser Studienlage hatten auch wir die Erwartung, durch eine niederfrequente 1 Hz-Stimulation eine Hemmung neuronaler Erregbarkeit zu erreichen. Wider dieser Erwartung fand sich jedoch kein signifikanter Effekt nach Stimulation mit einer Intensität mit 110 % der motorischen Schwelle, hingegen eine Fazilitierung kortikaler Aktivität nach Verwendung von nur 70 % der motorischen Schwelle. Es gibt derzeit keine Studien, die nach einer unterschwelligen (< 100 % der MT) Stimulation mit 1 Hz eine Fazilitierung fanden.

Dagegen konnte Pascual-Leone aufgrund stark variierender MEP bei der Stimulation mit überschwelligen Intensitäten ebenfalls keinen Effekt nachweisen (Pascual-Leone et al. 1994b). Seine Ergebnisse gleichen damit den unsrigen.

Die starke Variabilität könnte dafür ursächlich sein, dass entgegen der Erwartung bei keiner der Stimulationsintensitäten eine Reduktion der durchschnittlichen MEP-Amplitude erzielt werden konnte. Darüber hinaus würde

es unsere signifikanten Ergebnisse nach der Stimulation mit 70 % der MT im ersten Paradigma erklären, bei denen im eigenen Paradigma eine generelle Aktivierung der Kortexaktivität in Form einer Vergrößerung der durchschnittlichen MEP-Amplitude beobachtet wurde.

Ein von den gewählten Stimulationsparametern unabhängiges Problem dieser ersten Messreihe lag in der unbeständigen Fixierung von Kopf und Spule zueinander. So konnte es, insbesondere in Anbetracht der 4-stündigen Versuchsdauer, zu Verschiebungen der Spule über dem Stimulationsort und damit zu Ungenauigkeiten kommen. Mills konnte jedoch bereits 1991 zeigen, dass die optimale Spulenposition im Winkel von ca. 50° zu allen drei Ebenen eine absolute Voraussetzung für eine valide Durchführung der Messung ist (Mills et al. 1992a). Im möglichen Verrutschen liegt sicher ein weiterer Schwachpunkt und Bias (Verzerrung) der vorgestellten Messung.

Diesem nicht auszuräumenden Kritikpunkt des ersten Paradigmas versuchten wir durch Veränderungen im Paradigma II entgegenzukommen, die eine genaue Fixierung von Kopf und Spule zueinander ermöglichten.

Somit ist eine endgültige Beurteilung unserer Ergebnisse nicht möglich. Neben der Möglichkeit, dass die Ergebnisse ohne signifikante Veränderungen außer bei der 70 %-Stimulation genuin sind, kommen besonders die anderen angeführten Gründe in Betracht.

In Relation zu den anderen Studien scheinen die Gründe sowohl in der veränderlichen Spulenposition als auch in der Stimulationszeit zu liegen.

Beide Faktoren wurden bei der Aufstellung von Paradigma II berücksichtigt.

4.3.2. Veränderungen Paradigma II

In dieser Messreihe ist es erstmals gelungen, mit einer weit unterschwelligen Stimulationsintensität von 70 % und 1 Hz eine andauernde Reduktion der durchschnittlichen MEP zu erreichen, was in bisherigen Studien nur mit deutlich höheren oder überschwelligen Intensitäten erreicht worden ist.

In der Literatur sind bislang verschiedene Ergebnisse nach Stimulation mit den auch hier verwendeten Parametern beschrieben. Maeda et al. beschreibt beispielsweise eine Reduktion der Aktivierung bei 90 % der MT und 1 Hz, und das bei unterschiedlichen Stimulationszeiten von 4 Minuten bzw. knapp 27 Minuten (Maeda et al. 2000a; Maeda et al. 2000d). Fitzgerald et al. konnte dagegen mit einer Intensität von 85 % der MT keinen Effekt nachweisen (Fitzgerald et al. 2002f). In einer kürzlich erschienenen Studie von Kobayashi et al. wurde das Ergebnis von Maeda et al. noch einmal bestätigt. Nach einer Stimulation über 10 Minuten bei 90 % der MT war ebenfalls ein anhaltender Effekt der kortikalen Hemmung in Form einer reduzierten MEP-Amplitude nachzuweisen (Kobayashi et al. 2004b).

Im Vergleich mit dem ersten eigenen Paradigma fällt bei dieser zweiten Messreihe auf, dass es zum ersten Messzeitpunkt (MZP A) nach 10 Minuten Stimulation ein recht inhomogenes Bild bei den einzelnen Probanden gibt. Obwohl der Mittelwert der Amplitude um 29 % reduziert ist, zeigen 2 der 6 Probanden eine leichte Vergrößerung der individuellen Amplitude (siehe Tabelle 17). Erst zum Messzeitpunkt nach 20 Minuten Stimulation (MZP 1) zeigen alle Probanden eine einheitliche Reduktion von durchschnittlich 55 %. Diese Ergebnisse deuten wiederum auf die interindividuellen Unterschiede bei einzelnen Probanden hin, die von anderen Autoren beschrieben wurden (Gangitano et al. 2002a; Maeda et al. 2000c).

Die zweite hervorzuhebende Aussage, die sich aus den Ergebnissen der zweiten Messreihe ziehen lässt, ist, dass das Ausmaß der erzielten kortikalen Hemmung abhängt von der Dauer der Stimulation. So verdoppelt sich fast das Ausmaß der Reduktion bei der zweifachen Stimulationszeit in dieser Messreihe

von 29 % auf 55 %. Durch den speziellen Versuchsablauf, bei dem die gesamte Stimulationszeit auf zwei Blöcke aufgeteilt wurde, war es möglich, den Einfluss des Zeitfaktors eindeutig nachzuweisen.

Die dritte Kernaussage der Messergebnisse ist, dass der durch die Stimulation erzielte Effekt über die eigentliche Stimulationszeit hinaus andauert. Dies konnte durch die zu festgelegten Zeitpunkten wiederholte Ableitung der MEP nach der Stimulation nachgewiesen werden. Eine Hemmung kortikaler Erregbarkeit lässt sich über eine Zeitspanne von 30 Minuten nachweisen. Danach kehrt die durchschnittliche Amplitudengröße auf das Ausgangsniveau zurück. Der Kurvenverlauf zeigt einen fast linearen Rückgang des Effektes.

Eine derartige Veränderung der Kortexaktivität über einen längeren Zeitraum ist bereits als Ergebnis anderer Studien beschrieben worden. So konnten Fitzgerald et al. und Muellbacher et al. bei der Stimulation mit jeweils 115 % der MT mit 1 Hz über 15 Minuten in zwei unterschiedlichen Studien einen hemmenden Effekt auf die durchschnittliche Amplitudengröße über 30 Minuten beobachten (Fitzgerald et al. 2002e; Muellbacher et al. 2000c; Fitzgerald et al. 2002d).

In Bezug auf unsere Messreihe bedeutet dies, dass es möglich ist, mit einer deutlich unterschwelligen Intensität gleiche Ergebnisse in der Hemmung kortikaler Aktivität zu erzielen, wie in der Literatur für höhere Intensitäten beschrieben.

Nach 30 Minuten übersteigt die durchschnittliche Amplitude leicht den Ausgangswert der Baseline. Das Signifikanzniveau wird hier nicht erreicht.

Zur Beantwortung der Frage, warum wir nicht schon im ersten Paradigma mit der Stimulation mit 70 % der MT ähnliche Ergebnisse erzielen konnten, lassen sich mehrere Möglichkeiten anführen. Neben dem Zeitfaktor, welcher bei Einordnung in die aktuelle Literatur den größten Einfluss zu haben scheint, sollte auch die veränderte praktische Versuchsanordnung beachtet werden.

Aufgrund der veränderten Sitzposition und der konstanten Spulenposition in Relation zum Kopf wurden in diesem Bereich Fehlerquellen effektiv auf ein

Minimum reduziert. Die Probanden waren ebenfalls aufgrund der deutlich kürzeren Versuchszeit von knapp 40 Minuten gegenüber fast 4 Stunden im ersten Paradigma deutlich entspannter. Hierdurch konnten alle Messungen zu jeder Zeit unter den absolut gleichen Bedingungen und in völliger Entspannung durchgeführt werden und somit nahezu optimale Ergebnisse erzielt werden.

Eine 20minütige Stimulation mit 1 Hz TMS bei 70 % der motorischen Schwelle führt somit zu einer signifikanten Reduktion der Kortexaktivität. Dieser Effekt ist nach 30 Minuten noch nachweisbar.

Zusammenfassend lässt sich das Ergebnis dieser Messreihe folgendermaßen darstellen:

Die Reduktion der Intensität bei gleichem Effekt führt zu einer für den Probanden wesentlich schonenderen Anwendung der TMS. Während der Stimulation kommt es zu keinen unwillkürlichen Kontraktionen in den Zielmuskeln, und auch die unangenehme Kontraktion der Kopfmuskulatur wird reduziert.

4.3.3. Veränderungen Paradigma III

Im dritten Versuchsansatz konnten die Ergebnisse aus den vorangegangenen Messungen reproduziert und der Einfluss einer willkürlichen Handbewegung auf die veränderte Kortexaktivität untersucht werden.

Der Versuchsablauf entsprach demjenigen des vorherigen Paradigmas, es erfolgten lediglich 4 weitere Messungen an zusätzlichen Probanden. Die anderen 5 Probanden hatten schon im zweiten Paradigma teilgenommen.

Auch hier konnte eine signifikante Reduktion der MEP-Amplituden nach 20-minütiger TMS gezeigt werden. Maximal wurde eine Reduktion um 28 % des Ausgangswertes verzeichnet. Nach 10 Minuten Stimulation ist zwar eine Reduktion ebenfalls vorhanden, diese ist aber nicht signifikant.

Das Bemerkenswerte der vorliegenden Studie liegt somit in der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Es ist gelungen, ein Messergebnis an identischen Probanden zu reproduzieren und gleichzeitig den Effekt durch

Einschluss von zusätzlichen Fällen zu untermauern. Wir konnten somit unter anderem Studien bestätigen, die die Reproduzierbarkeit der Form und Größe einzelner MEP bei Individuen nachweisen konnten (Maeda et al. 2002b). Maeda et al. zeigten, dass diese Parameter bei einzelnen Individuen über einen längeren Zeitraum konstant zu erfassen sind.

Die Abnahme der MEP-Amplituden lässt sich durch eine unmittelbar vor Ableitung der Potentiale durchgeführte Handbewegung verstärken. Ein nach dem zweiten Messzeitpunkt fünfmal hintereinander ausgeführter Faustschluss beinhaltet auch die Aktivierung des Zielmuskels *M. abductor pollicis brevis*. Es fiel auf, dass nach der willkürlichen Kontraktion des Zielmuskels die bereits durch die Stimulation reduzierte Amplitudengröße noch einmal abgenommen hatte. Erfolgt Stimulation und Willkürbewegung hingegen simultan, führt dies zu einer Vergrößerung der Amplitude. Dieses Phänomen ist bereits an anderer Stelle beschrieben worden, erklärt werden konnten die zugrunde liegenden Mechanismen bisher aber nicht (Pascual-Leone et al. 1998a). Hierbei wurde deutlich, dass eine willkürliche Bewegung den durch die TMS erzielten hemmenden Effekt nicht aufhebt, sondern entgegen der Annahme verstärkt, obwohl die Willkürbewegung alleine zu einer Aktivierung des Muskels führt.

Bereits 1994 beschrieben Brasil-Neto et al. nach willkürlicher Kontraktion verschiedener Muskelgruppen eine anhaltende Amplitudenreduktion der durch TMS ausgelösten MEP. Im Gegensatz zur Vergleichssituation vor der Muskelanspannung waren die post-exercise-MEP im Durchschnitt deutlich reduziert (Brasil-Neto et al. 1993; Brasil-Neto et al. 1994c). Dieser Effekt wurde bei verschiedenen Stimulationsfrequenzen nachgewiesen, die deutlichste Ausprägung war bei 0,3 Hz zu erkennen (Brasil-Neto et al. 1994b).

Zwei Jahre später konnten Samii et al. diese Ergebnisse reproduzieren, indem sie ebenfalls nach einer willkürlichen Kontraktion die durchschnittlichen Amplituden der MEP durch die TMS bestimmten (Samii et al. 1996b). Primär war es in dieser Versuchsreihe gelungen, Daten von Pascual-Leone et al. zu

reproduzieren, die durch eine reine TMS-Stimulation mit 150 % der MT bei 20 Hz eine initiale Fazilitierung der durchschnittlichen MEP-Amplitude erreicht hatten (Pascual-Leone et al. 1994a). Nach der anfänglichen Fazilitierung durch TMS fiel dann aber auf, dass diese nach 3 bis 4 Minuten abnahm und eine deutliche Reduktion der Amplitude folgte. Samii et al. kombinierten dies nun mit einer willkürlichen Kontraktion des Zielmuskels und erhielten nach einer anfänglichen kurzen Vergrößerung der Amplitude eine Abnahme. Insgesamt konnten sie nachweisen, dass es nach der Fazilitierung durch TMS zu einer Hemmung über einen zweiten Mechanismus der Willkürbewegung kommt. Diese dauert grundsätzlich länger an als die von Pascual-Leone beschriebene Fazilitierung. Eine anfängliche Überlagerung ist wahrscheinlich, aber nicht direkt nachzuweisen. Die durchschnittliche Amplitudengröße erreichte nach 6 Minuten wieder den Ausgangswert.

Weiter war die Größe der Reduktion mit der Dauer und Stärke der Anspannung und der Schnelligkeit des Eintretens der Hemmung positiv korreliert.

Zentrale Ermüdung

Die oben beschriebenen Ergebnisse decken sich deutlich mit denen unserer Arbeit und würden ein Erklärungsmodell darstellen. Das dargestellte Muster ist als zentrale Ermüdung oder auch „central fatigue“ beschrieben und bereits vielfach untersucht worden.

Die zentrale Ermüdung ist in der Neurophysiologie definiert als „eine andauernde bewegungsinduzierte Reduktion der Fähigkeit, eine willkürliche Kontraktion des betroffenen Muskels durchzuführen“ (Curra et al. 2002h). Diese kortikale Ermüdung ist deutlich von peripheren Ermüdungserscheinungen abzugrenzen, die auf eine direkte Muskelermüdung oder die Veränderung der synaptischen Verbindung zurückzuführen sind (Brasil-Neto et al. 1993). Brasil-Neto et al. konnten in ihren Versuchen nachweisen, dass der Effekt in kortikalen oder subkortikalen Bereichen ablaufen muss. Beim Vergleich von post-exercise-MEP, welche einerseits durch die bekannte TMS und andererseits durch die Applikation von elektrischen Impulsen am Hirnstamm erfolgte, konnte

gezeigt werden, dass nur die TMS eine Reduktion der MEP-Amplitude zur Folge hatte. Als Schlussfolgerung war also keine periphere Ermüdung Ursache, sondern sehr wahrscheinlich ein supraspinaler Effekt (Brasil-Neto et al. 1994a). Wo genau dieser Effekt seinen Ursprung hat, konnte bisher nicht schlüssig geklärt werden.

Mit Hilfe der TMS können somit auch zentrale Veränderungen durch die abgeleiteten MEP sichtbar gemacht werden. Erste Hypothesen lassen bei der Depression auf eine geringere Generation von Impulsen im Motorkortex schließen (Brasil-Neto et al. 1993).

Zijdewind et al. konnten nachweisen, dass die Ergebnisse nach willkürlicher Muskelkontraktion interindividuelle Unterschiede aufweisen. In ihren Versuchen konnte eine Vergrößerung der durchschnittlichen MEP-Amplitude nachgewiesen werden bei Probanden, die vor Versuchsbeginn kleine Ruhe-MEP aufwiesen. Dagegen kam es zu einer Reduktion der abgeleiteten MEP bei Probanden mit großen, vor Versuchsbeginn abgeleiteten MEP (Zijdewind et al. 2000). Auch weisen sie auf die bereits genannten Studien hin, die nach einer willkürlichen Aktivierung einen potenzierenden Effekt über einen Zeitraum von bis zu 4 Minuten zeigten, der aber den Effekt der zentralen Ermüdung primär nur zu überdecken scheint (Samii et al. 1996a).

Generell scheint es auch zu einer selektiven Ermüdung nur in dem Kortexareal zu kommen, das den angespannten Muskel repräsentiert. McKay et al. zeigten, dass es nach willkürlicher Aktivierung zu einer Reduktion der durchschnittlichen MEP-Amplitude kommt, welche bis zu 20 Minuten andauert. Dieser Effekt ist nur für ein selektives Kortexareal nachzuweisen, andere Muskelgruppen waren nicht beeinflusst (McKay et al. 1995). Dieses Ergebnis legt in Verbindung mit den Aussagen von Brasil-Neto (Brasil-Neto et al. 1994d) eine kortikale bzw. subkortikale Veränderung nahe.

Zur Pathogenese bzw. zur Neurophysiologie dieser Ergebnisse existieren mehrere Hypothesen, eine allgemein akzeptierte Erklärung ist bislang nicht definiert. Übereinstimmend haben mehrere Gruppen den Einfluss von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) herausgestellt, auch wenn der genaue Mechanismus ungeklärt bleibt. So zeigten Davis et al. im Jahr 2000, dass der aus der Psychiatrie bekannte und untersuchte Transmitter 5-HT unter anderem mit herabgesetzten Bewußtseinszuständen assoziiert ist. Auch wurden bei Patienten, die andauernde körperliche Leistung erbrachten, erhöhte Spiegel dieses Transmitters festgestellt und mit der zentralen Ermüdung in Verbindung gebracht (Davis et al. 2000). Weitergeführt wurde dieser Ansatz von Georgiades et al. Bei der Untersuchung des „Central fatigue syndrome“ als eigenständiges Krankheitsbild wurden ebenfalls Hinweise auf 5-HT als ursächlich beteiligten Neurotransmitter gefunden. Des Weiteren werden dopaminerge Modulatoren als mögliche Ursache für eine veränderte neurophysiologische Verarbeitung im Kortex angeführt (Georgiades et al. 2003).

Ordnet man unsere Ergebnisse nun in diesen Kontext ein, so scheint es nahe zu liegen, dass es durch die willkürliche Handbewegung zu einer zentralen Ermüdung gekommen ist, welche den Effekt der TMS beeinflusst oder überdeckt. Bis zum Zeitpunkt der letzten Messung befand sich der Zielmuskel in totaler Entspannung, und es war eine signifikante Hemmung der MEP-Amplitude durch die TMS zu erkennen. Die willkürliche Handanspannung und die folgende weitere Depression der MEP-Amplituden können mit dem Effekt der zentralen Ermüdung erklärt werden. Ungeklärt bleibt aber, zu welchem Anteil die TMS-Stimulation am letzten Messwert beteiligt ist. Höchstwahrscheinlich wird der TMS-Effekt durch die Ermüdung verdeckt. Käme es zu einer Summation beider Effekte, würde es bedeuten, dass beide Phänomene auf den gleichen Mechanismus zurückzuführen wären, was im Umkehrschluss eine logische Erklärung für die Wirkweise der TMS liefern würde. Der Beweis dieser These kann nur durch weitere Messungen erfolgen.

Ein möglicher Ansatz für weitere Versuchsreihen wäre, das Ausmaß der Depression reiner willkürlicher Anspannung zu registrieren und mit den vorliegenden Ergebnissen zu vergleichen. Das Ausmaß der Hemmungen in der Relation würde Hinweise auf eine Summation bei gleicher Wirkweise oder eine Überlagerung zweier verschiedener Effekte liefern.

Eine Erklärung für die aufgezeigten Ergebnisse lässt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht herleiten. Zu klären bleibt, ob die TMS über ähnliche Mechanismen wie die Willkürbewegungen zu einer Reduktion der MEP-Amplitude führt. Wäre dies der Fall, könnte von einem Summationseffekt ausgegangen werden. Wäre es ein anderer physiologischer Mechanismus, würde dieser den Effekt der TMS lediglich überdecken.

Zur Klärung könnte eine weitere Messreihe beitragen, die den Einfluss einer Muskelkontraktion ohne vorherige TMS-Applikation auf die kortikale Erregbarkeit testet.

4.4. Schlussfolgerung und Ausblick

In unseren Messreihen konnten wir den hemmenden Einfluss niederfrequenter transkranieller Magnetstimulation auf den Motorkortex und dessen zeitlichen Verlauf darstellen.

Erstmals ist es uns auch gelungen, einen signifikanten hemmenden Einfluss in zwei unabhängigen Studien gleichen Designs zu reproduzieren. Besonders hervorzuheben ist dabei die Tatsache, dass der dabei erreichte Effekt bei eindeutig unterschwelligen Stimulationsintensitäten erzielt worden ist.

Im Hinblick auf den weiteren Einsatz der TMS in Klinik und Forschung lässt dieses Ergebnis den Schluss zu, dass auch niederfrequente Intensitäten die Aktivität kortikaler Neurone beeinflussen. Das Ausmaß dieser Beeinflussung ist quantitativ durchaus mit der nach überschwelliger Stimulation beobachteten Veränderung vergleichbar. Eine patientenfreundliche Anwendung, insbesondere im Bereich der klinischen Therapie, ist somit möglich, wobei der

größte Vorteil in der nahezu vollständig fehlenden Beeinträchtigung während der Behandlung liegt.

Die problematische Deutung der Ergebnisse des ersten Paradigmas und die eindeutigen Ergebnissen der anderen beiden Paradigmen lassen klare Forderungen hinsichtlich der Anwendung der TMS aufkommen. Diese beziehen sich auf die Versuchsanordnung und den Messablauf, deren Einhaltung eine Auswertung und die Vergleichbarkeit sicherstellen und auch in der klinischen Therapie die schonende Anwendung vereinfachen können.

Neben diesen Ergebnissen in der Anwendung und Wirkung der TMS auf den Motorkortex liefern gerade die Ergebnisse des letzten Paradigmas deutliche Hinweise auf die Neurophysiologie der Entstehung der beobachteten Effekte. Die im Einklang mit der aktuellen Literatur stehenden Ergebnisse lassen eindeutige Rückschlüsse auf den Mechanismus der zentralen Ermüdung zu, welcher als Grundlage für die hemmenden Effekte der TMS verantwortlich sein kann.

Mit Bezug auf diese Effekte kann diese Arbeit nur Hinweise liefern. Eine weitere Klärung kann lediglich durch weitere Messungen erfolgen, die im Vergleich mit den hier vorgelegten Ergebnissen eventuelle Rückschlüsse auf die Lokalisation der Veränderungen zulässt.

Die niederfrequente Transkranielle Magnetstimulation mit unterschwelligen Intensitäten hat erwiesenermaßen einen anhaltenden, hemmenden Effekt auf die Erregbarkeit des Motorkortex. Eine schonende und unkomplizierte Anwendung ist somit bei therapeutischen Fragestellungen generell möglich und in Zukunft mehr und mehr neben dem diagnostischen Einsatz vorstellbar.

5. Referenzen

1. Abbruzzese, G. and Trompetto, C. Clinical and Research Methods for Evaluating Cortical Excitability. *J.Clin.Neurophysiol.* 2002;19(4):307-21.
2. Amassian, V. E., Quirk, G. J., and Stewart, M. A Comparison of Corticospinal Activation by Magnetic Coil and Electrical Stimulation of Monkey Motor Cortex. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1990;77(5):390-401.
3. Anand, S. and Hotson, J. Transcranial Magnetic Stimulation: Neurophysiological Applications and Safety. *Brain Cogn* 2002b;50(3):366-86.
4. Anand, S. and Hotson, J. Transcranial Magnetic Stimulation: Neurophysiological Applications and Safety. *Brain Cogn* 2002c;50(3):366-86.
5. Anand, S. and Hotson, J. Transcranial Magnetic Stimulation: Neurophysiological Applications and Safety. *Brain Cogn* 2002e;50(3):366-86.
6. Anand, S. and Hotson, J. Transcranial Magnetic Stimulation: Neurophysiological Applications and Safety. *Brain Cogn* 2002a;50(3):366-86.
7. Anand, S. and Hotson, J. Transcranial Magnetic Stimulation: Neurophysiological Applications and Safety. *Brain Cogn* 2002d;50(3):366-86.
8. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991h;8(1):26-37.
9. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991f;8(1):26-37.
10. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991j;8(1):26-37.
11. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991a;8(1):26-37.
12. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991b;8(1):26-37.
13. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991c;8(1):26-37.
14. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991d;8(1):26-37.

15. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991e;8(1):26-37.
16. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991g;8(1):26-37.
17. Barker, A. T. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991i;8(1):26-37.
18. Barker, A. T., Jalinous, R., and Freeston, I. L. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet* 11-5-1985a;1(8437):1106-7.
19. Barker, A. T., Jalinous, R., and Freeston, I. L. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet* 11-5-1985b;1(8437):1106-7.
20. Barker, A. T., Jalinous, R., and Freeston, I. L. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet* 11-5-1985c;1(8437):1106-7.
21. Bartholow R. Experimental Investigations into the Functions of the Human Brain. *Am J Med Sci* 1874;67:305-13.
22. Berardelli, A., Inghilleri, M., Cruccu, G., Mercuri, B., and Manfredi, M. Electrical and Magnetic Transcranial Stimulation in Patients With Corticospinal Damage Due to Stroke or Motor Neurone Disease. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1991a;81(5):389-96.
23. Berardelli, A., Inghilleri, M., Cruccu, G., Mercuri, B., and Manfredi, M. Electrical and Magnetic Transcranial Stimulation in Patients With Corticospinal Damage Due to Stroke or Motor Neurone Disease. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1991b;81(5):389-96.
24. Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Curra, A., Gilio, F., Modugno, N., and Manfredi, M. Facilitation of Muscle Evoked Responses After Repetitive Cortical Stimulation in Man. *Exp.Brain Res.* 1998b;122(1):79-84.
25. Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Curra, A., Gilio, F., Modugno, N., and Manfredi, M. Facilitation of Muscle Evoked Responses After Repetitive Cortical Stimulation in Man. *Exp.Brain Res.* 1998a;122(1):79-84.
26. Borojerd, B. Pharmacologic Influences on TMS Effects. *J.Clin.Neurophysiol.* 2002;19(4):255-71.
27. Borojerd, B., Prager, A., Muellbacher, W., and Cohen, L. G. Reduction of Human Visual Cortex Excitability Using 1-Hz Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 11-4-2000b;54(7):1529-31.
28. Borojerd, B., Prager, A., Muellbacher, W., and Cohen, L. G. Reduction of Human Visual Cortex Excitability Using 1-Hz Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 11-4-2000a;54(7):1529-31.

29. Borojojerdi, B., Topper, R., Foltys, H., and Meincke, U. Transcallosal Inhibition and Motor Conduction Studies in Patients With Schizophrenia Using Transcranial Magnetic Stimulation. *Br.J.Psychiatry* 1999;175:375-9.
30. Brandt, S. A., Ploner, C. J., and Meyer, B. U. [Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Possibilities, Limits and Safety Aspects]. *Nervenarzt* 1997a;68(10):778-84.
31. Brandt, S. A., Ploner, C. J., and Meyer, B. U. [Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Possibilities, Limits and Safety Aspects]. *Nervenarzt* 1997b;68(10):778-84.
32. Brandt, S. A., Ploner, C. J., and Meyer, B. U. [Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Possibilities, Limits and Safety Aspects]. *Nervenarzt* 1997c;68(10):778-84.
33. Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., and Hallett, M. Central Fatigue As Revealed by Postexercise Decrement of Motor Evoked Potentials. *Muscle Nerve* 1994d;17(7):713-9.
34. Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., and Hallett, M. Central Fatigue As Revealed by Postexercise Decrement of Motor Evoked Potentials. *Muscle Nerve* 1994a;17(7):713-9.
35. Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., and Hallett, M. Central Fatigue As Revealed by Postexercise Decrement of Motor Evoked Potentials. *Muscle Nerve* 1994b;17(7):713-9.
36. Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., and Hallett, M. Central Fatigue As Revealed by Postexercise Decrement of Motor Evoked Potentials. *Muscle Nerve* 1994c;17(7):713-9.
37. Brasil-Neto, J. P., Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Cammarota, A., Cohen, L. G., and Hallett, M. Postexercise Depression of Motor Evoked Potentials: a Measure of Central Nervous System Fatigue. *Exp.Brain Res.* 1993;93(1):181-4.
38. Chen, R. Studies of Human Motor Physiology With Transcranial Magnetic Stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 2000;9:S26-S32.
39. Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., and Cohen, L. G. Depression of Motor Cortex Excitability by Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 1997f;48(5):1398-403.
40. Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., and Cohen, L. G. Depression of Motor Cortex Excitability by Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 1997e;48(5):1398-403.
41. Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., and Cohen, L. G. Depression of Motor Cortex Excitability by Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 1997d;48(5):1398-403.

42. Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., and Cohen, L. G. Depression of Motor Cortex Excitability by Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 1997c;48(5):1398-403.
43. Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., and Cohen, L. G. Depression of Motor Cortex Excitability by Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 1997a;48(5):1398-403.
44. Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., and Cohen, L. G. Depression of Motor Cortex Excitability by Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 1997b;48(5):1398-403.
45. Chen, R., Samii, A., Canos, M., Wassermann, E. M., and Hallett, M. Effects of Phenytoin on Cortical Excitability in Humans. *Neurology* 1997g;49(3):881-3.
46. Classen, J., Witte, O. W., Schlaug, G., Seitz, R. J., Holthausen, H., and Benecke, R. Epileptic Seizures Triggered Directly by Focal Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1995;94(1):19-25.
47. Cohen, D. and Cuffin, B. N. Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part I: Some Basic Principles. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991e;8(1):102-11.
48. Cohen, D. and Cuffin, B. N. Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part I: Some Basic Principles. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991b;8(1):102-11.
49. Cohen, D. and Cuffin, B. N. Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part I: Some Basic Principles. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991a;8(1):102-11.
50. Cohen, D. and Cuffin, B. N. Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part I: Some Basic Principles. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991c;8(1):102-11.
51. Cohen, D. and Cuffin, B. N. Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part I: Some Basic Principles. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991d;8(1):102-11.
52. Cohen, D. and Cuffin, B. N. Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part I: Some Basic Principles. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991f;8(1):102-11.
53. Cohen, L. G., Roth, B. J., Wassermann, E. M., Topka, H., Fuhr, P., Schultz, J., and Hallett, M. Magnetic Stimulation of the Human Cerebral Cortex, an Indicator of Reorganization in Motor Pathways in Certain Pathological Conditions. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991g;8(1):56-65.
54. Cowey, A. and Walsh, V. Tickling the Brain: Studying Visual Sensation, Perception and Cognition by Transcranial Magnetic Stimulation. *Prog.Brain Res.* 2001;134:411-25.
55. Curra, A., Modugno, N., Inghilleri, M., Manfredi, M., Hallett, M., and Berardelli, A. Transcranial Magnetic Stimulation Techniques in Clinical Investigation. *Neurology* 24-12-2002g;59(12):1851-9.

56. Curra, A., Modugno, N., Inghilleri, M., Manfredi, M., Hallett, M., and Berardelli, A. Transcranial Magnetic Stimulation Techniques in Clinical Investigation. *Neurology* 24-12-2002f;59(12):1851-9.
57. Curra, A., Modugno, N., Inghilleri, M., Manfredi, M., Hallett, M., and Berardelli, A. Transcranial Magnetic Stimulation Techniques in Clinical Investigation. *Neurology* 24-12-2002c;59(12):1851-9.
58. Curra, A., Modugno, N., Inghilleri, M., Manfredi, M., Hallett, M., and Berardelli, A. Transcranial Magnetic Stimulation Techniques in Clinical Investigation. *Neurology* 24-12-2002e;59(12):1851-9.
59. Curra, A., Modugno, N., Inghilleri, M., Manfredi, M., Hallett, M., and Berardelli, A. Transcranial Magnetic Stimulation Techniques in Clinical Investigation. *Neurology* 24-12-2002h;59(12):1851-9.
60. Curra, A., Modugno, N., Inghilleri, M., Manfredi, M., Hallett, M., and Berardelli, A. Transcranial Magnetic Stimulation Techniques in Clinical Investigation. *Neurology* 24-12-2002b;59(12):1851-9.
61. Curra, A., Modugno, N., Inghilleri, M., Manfredi, M., Hallett, M., and Berardelli, A. Transcranial Magnetic Stimulation Techniques in Clinical Investigation. *Neurology* 24-12-2002d;59(12):1851-9.
62. Curra, A., Modugno, N., Inghilleri, M., Manfredi, M., Hallett, M., and Berardelli, A. Transcranial Magnetic Stimulation Techniques in Clinical Investigation. *Neurology* 24-12-2002a;59(12):1851-9.
63. Davey, N. J. and Puri, B. K. Motor Responses to Transcranial Magnetic Stimulation in Schizophrenia. *Br.J.Psychiatry* 2000;176:400.
64. Davey, N. J., Puri, B. K., Lewis, H. S., Lewis, S. W., and Ellaway, P. H. Effects of Antipsychotic Medication on Electromyographic Responses to Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex in Schizophrenia. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1997;63(4):468-73.
65. Davis, J. M., Alderson, N. L., and Welsh, R. S. Serotonin and Central Nervous System Fatigue: Nutritional Considerations. *Am.J.Clin.Nutr.* 2000;72(2 Suppl):573S-8S.
66. Delvaux, V., Alagona, G., Gerard, P., De, Pasqua, V, Delwaide, P. J., and Maertens, de Noordhout. Reduced Excitability of the Motor Cortex in Untreated Patients With De Novo Idiopathic "Grand Mal" Seizures. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2001;71(6):772-6.
67. Devanne, H., Lavoie, B. A., and Capaday, C. Input-Output Properties and Gain Changes in the Human Corticospinal Pathway. *Exp.Brain Res.* 1997;114(2):329-38.
68. Di Lazzaro, V, Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Saturno, E., Pilato, F., and Tonali, P. The Diagnostic Value of Motor Evoked Potentials. *Clin.Neurophysiol.* 1999a;110(7):1297-307.

69. Di Lazzaro, V, Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Saturno, E., Pilato, F., and Tonali, P. The Diagnostic Value of Motor Evoked Potentials. *Clin.Neurophysiol.* 1999b;110(7):1297-307.
70. Di Lazzaro, V, Oliviero, A., Profice, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., and Rothwell, J. C. Direct Demonstration of Interhemispheric Inhibition of the Human Motor Cortex Produced by Transcranial Magnetic Stimulation. *Exp.Brain Res.* 1999c;124(4):520-4.
71. Di Lazzaro, V, Oliviero, A., Tonali, P. A., Mazzone, P., Insola, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., and Rothwell, J. C. Direct Demonstration of Reduction of the Output of the Human Motor Cortex Induced by a Fatiguing Muscle Contraction. *Exp.Brain Res.* 2003;149(4):535-8.
72. Feinsod, M., Kreinin, B., Chistyakov, A., and Klein, E. Preliminary Evidence for a Beneficial Effect of Low-Frequency, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Major Depression and Schizophrenia. *Depress.Anxiety.* 1998;7(2):65-8.
73. Fierro, B., Ricci, R., Piazza, A., Scalia, S., Giglia, G., Vitello, G., and Brighina, F. 1 Hz RTMS Enhances Extrastriate Cortex Activity in Migraine: Evidence of a Reduced Inhibition? *Neurology* 25-11-2003;61(10):1446-8.
74. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., and Daskalakis, Z. J. The Application of Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry and Neurosciences Research. *Acta Psychiatr.Scand.* 2002a;105(5):324-40.
75. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., and Daskalakis, Z. J. The Application of Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry and Neurosciences Research. *Acta Psychiatr.Scand.* 2002b;105(5):324-40.
76. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., and Daskalakis, Z. J. The Application of Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry and Neurosciences Research. *Acta Psychiatr.Scand.* 2002c;105(5):324-40.
77. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., Chen, R., and Kulkarni, J. Intensity-Dependent Effects of 1 Hz RTMS on Human Corticospinal Excitability. *Clin.Neurophysiol.* 2002f;113(7):1136-41.
78. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., Chen, R., and Kulkarni, J. Intensity-Dependent Effects of 1 Hz RTMS on Human Corticospinal Excitability. *Clin.Neurophysiol.* 2002e;113(7):1136-41.
79. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., Chen, R., and Kulkarni, J. Intensity-Dependent Effects of 1 Hz RTMS on Human Corticospinal Excitability. *Clin.Neurophysiol.* 2002h;113(7):1136-41.
80. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., Chen, R., and Kulkarni, J. Intensity-Dependent Effects of 1 Hz RTMS on Human Corticospinal Excitability. *Clin.Neurophysiol.* 2002d;113(7):1136-41.

81. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., Chen, R., and Kulkarni, J. Intensity-Dependent Effects of 1 Hz RTMS on Human Corticospinal Excitability. *Clin.Neurophysiol.* 2002g;113(7):1136-41.
82. Foltys, H., Sparing, R., Boroojerdi, B., Krings, T., Meister, I. G., Mottaghy, F. M., and Topper, R. Motor Control in Simple Bimanual Movements: a Transcranial Magnetic Stimulation and Reaction Time Study. *Clin.Neurophysiol.* 2001;112(2):265-74.
83. Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., and Pascual-Leone, A. Modulation of Input-Output Curves by Low and High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Clin.Neurophysiol.* 2002a;113(8):1249-57.
84. Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., and Pascual-Leone, A. Modulation of Input-Output Curves by Low and High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Clin.Neurophysiol.* 2002b;113(8):1249-57.
85. Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., and Pascual-Leone, A. Modulation of Input-Output Curves by Low and High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Clin.Neurophysiol.* 2002c;113(8):1249-57.
86. Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., and Pascual-Leone, A. Modulation of Input-Output Curves by Low and High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Clin.Neurophysiol.* 2002d;113(8):1249-57.
87. Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., and Pascual-Leone, A. Modulation of Input-Output Curves by Low and High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Clin.Neurophysiol.* 2002e;113(8):1249-57.
88. Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., and Pascual-Leone, A. Modulation of Input-Output Curves by Low and High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Clin.Neurophysiol.* 2002f;113(8):1249-57.
89. Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., and Pascual-Leone, A. Modulation of Input-Output Curves by Low and High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Clin.Neurophysiol.* 2002g;113(8):1249-57.
90. Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., and Pascual-Leone, A. Modulation of Input-Output Curves by Low and High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Clin.Neurophysiol.* 2002h;113(8):1249-57.
91. George, M. S., Wassermann, E. M., Kimbrell, T. A., Little, J. T., Williams, W. E., Danielson, A. L., Greenberg, B. D., Hallett, M., and Post, R. M. Mood Improvement Following Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic

- Stimulation in Patients With Depression: a Placebo-Controlled Crossover Trial. *Am.J.Psychiatry* 1997;154(12):1752-6.
92. Georgiades, E., Behan, W. M., Kilduff, L. P., Hadjicharalambous, M., Mackie, E. E., Wilson, J., Ward, S. A., and Pitsiladis, Y. P. Chronic Fatigue Syndrome: New Evidence for a Central Fatigue Disorder. *Clin.Sci.(Lond)* 2003;105(2):213-8.
 93. Gerschlager, W., Siebner, H. R., and Rothwell, J. C. Decreased Corticospinal Excitability After Subthreshold 1 Hz RTMS Over Lateral Premotor Cortex. *Neurology* 14-8-2001a;57(3):449-55.
 94. Gerschlager, W., Siebner, H. R., and Rothwell, J. C. Decreased Corticospinal Excitability After Subthreshold 1 Hz RTMS Over Lateral Premotor Cortex. *Neurology* 14-8-2001b;57(3):449-55.
 95. Gorsler, A., Baumer, T., Weiller, C., Munchau, A., and Liepert, J. Interhemispheric Effects of High and Low Frequency RTMS in Healthy Humans. *Clin.Neurophysiol.* 2003a;114(10):1800-7.
 96. Gorsler, A., Baumer, T., Weiller, C., Munchau, A., and Liepert, J. Interhemispheric Effects of High and Low Frequency RTMS in Healthy Humans. *Clin.Neurophysiol.* 2003b;114(10):1800-7.
 97. Grafman, J., Pascual-Leone, A., Alway, D., Nichelli, P., Gomez-Tortosa, E., and Hallett, M. Induction of a Recall Deficit by Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuroreport* 9-5-1994;5(9):1157-60.
 98. Hallett, M. Transcranial Magnetic Stimulation and the Human Brain. *Nature* 13-7-2000;406(6792):147-50.
 99. Hess, C. W., Mills, K. R., and Murray, N. M. Measurement of Central Motor Conduction in Multiple Sclerosis by Magnetic Brain Stimulation. *Lancet* 16-8-1986;2(8503):355-8.
 100. Hess, C. W., Mills, K. R., Murray, N. M., and Schriefer, T. N. Magnetic Brain Stimulation: Central Motor Conduction Studies in Multiple Sclerosis. *Ann.Neurol.* 1987;22(6):744-52.
 101. Hoffman, R. E., Boutros, N. N., Hu, S., Berman, R. M., Krystal, J. H., and Charney, D. S. Transcranial Magnetic Stimulation and Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Lancet* 25-3-2000;355(9209):1073-5.
 102. Höfling, O. Physik, Band 1. 16 ed.1991. pp.374-9.
 103. Homberg, V. and Netz, J. Generalised Seizures Induced by Transcranial Magnetic Stimulation of Motor Cortex. *Lancet* 18-11-1989b;2(8673):1223.
 104. Homberg, V. and Netz, J. Generalised Seizures Induced by Transcranial Magnetic Stimulation of Motor Cortex. *Lancet* 18-11-1989a;2(8673):1223.

105. Hufnagel, A., Elger, C. E., Marx, W., and Ising, A. Magnetic Motor-Evoked Potentials in Epilepsy: Effects of the Disease and of Anticonvulsant Medication. *Ann.Neurol.* 1990;28(5):680-6.
106. Jalinous, R. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991a;8(1):10-25.
107. Jalinous, R. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991b;8(1):10-25.
108. Jalinous, R. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991e;8(1):10-25.
109. Jalinous, R. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991c;8(1):10-25.
110. Jalinous, R. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991d;8(1):10-25.
111. Jalinous, R. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991f;8(1):10-25.
112. Jalinous, R. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991g;8(1):10-25.
113. Kamp van der W., Zwinderman, A. H., Ferrari, M. D., and van Dijk, J. G. Cortical Excitability and Response Variability of Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1996d;13(2):164-71.
114. Kamp van der W., Zwinderman, A. H., Ferrari, M. D., and van Dijk, J. G. Cortical Excitability and Response Variability of Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1996a;13(2):164-71.
115. Kamp van der W., Zwinderman, A. H., Ferrari, M. D., and van Dijk, J. G. Cortical Excitability and Response Variability of Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1996b;13(2):164-71.
116. Kamp van der W., Zwinderman, A. H., Ferrari, M. D., and van Dijk, J. G. Cortical Excitability and Response Variability of Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1996c;13(2):164-71.
117. Kobayashi, M., Hutchinson, S., Theoret, H., Schlaug, G., and Pascual-Leone, A. Repetitive TMS of the Motor Cortex Improves Ipsilateral Sequential Simple Finger Movements. *Neurology* 13-1-2004a;62(1):91-8.
118. Kobayashi, M., Hutchinson, S., Theoret, H., Schlaug, G., and Pascual-Leone, A. Repetitive TMS of the Motor Cortex Improves Ipsilateral Sequential Simple Finger Movements. *Neurology* 13-1-2004b;62(1):91-8.

119. Kozel, F. A., Nahas, Z., deBrux, C., Molloy, M., Lorberbaum, J. P., Bohning, D., Risch, S. C., and George, M. S. How Coil-Cortex Distance Relates to Age, Motor Threshold, and Antidepressant Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 2000;12(3):376-84.
120. Maeda, F., Gangitano, M., Thall, M., and Pascual-Leone, A. Inter- and Intra-Individual Variability of Paired-Pulse Curves With Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). *Clin.Neurophysiol.* 2002a;113(3):376-82.
121. Maeda, F., Gangitano, M., Thall, M., and Pascual-Leone, A. Inter- and Intra-Individual Variability of Paired-Pulse Curves With Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). *Clin.Neurophysiol.* 2002b;113(3):376-82.
122. Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., and Pascual-Leone, A. Interindividual Variability of the Modulatory Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cortical Excitability. *Exp.Brain Res.* 2000a;133(4):425-30.
123. Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., and Pascual-Leone, A. Interindividual Variability of the Modulatory Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cortical Excitability. *Exp.Brain Res.* 2000b;133(4):425-30.
124. Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., and Pascual-Leone, A. Modulation of Corticospinal Excitability by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Clin.Neurophysiol.* 2000d;111(5):800-5.
125. Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., and Pascual-Leone, A. Modulation of Corticospinal Excitability by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Clin.Neurophysiol.* 2000e;111(5):800-5.
126. Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., and Pascual-Leone, A. Modulation of Corticospinal Excitability by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Clin.Neurophysiol.* 2000c;111(5):800-5.
127. Marg, E. and Rudiak, D. Phosphenes Induced by Magnetic Stimulation Over the Occipital Brain: Description and Probable Site of Stimulation. *Optom.Vis.Sci.* 1994;71(5):301-11.
128. Marsden, C. D., Merton, P. A., and Morton, H. B. Direct Electrical Stimulation of Corticospinal Pathways Through the Intact Scalp in Human Subjects. *Adv.Neurol.* 1983;39:387-91.
129. McConnell, K. A., Nahas, Z., Shastri, A., Lorberbaum, J. P., Kozel, F. A., Bohning, D. E., and George, M. S. The Transcranial Magnetic Stimulation Motor Threshold Depends on the Distance From Coil to Underlying Cortex: a Replication in Healthy Adults Comparing Two Methods of Assessing the Distance to Cortex. *Biol.Psychiatry* 1-3-2001;49(5):454-9.
130. McKay, W. B., Tuel, S. M., Sherwood, A. M., Stokic, D. S., and Dimitrijevic, M. R. Focal Depression of Cortical Excitability Induced by Fatiguing Muscle Contraction: a Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Exp.Brain Res.* 1995;105(2):276-82.

131. Menkes, D. L. and Gruenthal, M. Slow-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in a Patient With Focal Cortical Dysplasia. *Epilepsia* 2000;41(2):240-2.
132. Merton, P. A., Hill, D. K., Morton, H. B., and Marsden, C. D. Scope of a Technique for Electrical Stimulation of Human Brain, Spinal Cord, and Muscle. *Lancet* 11-9-1982;2(8298):597-600.
133. Merton, P. A. and Morton, H. B. Stimulation of the Cerebral Cortex in the Intact Human Subject. *Nature* 22-5-1980;285(5762):227.
134. Mills, K. R., Boniface, S. J., and Schubert, M. Magnetic Brain Stimulation With a Double Coil: the Importance of Coil Orientation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1992a;85(1):17-21.
135. Mills, K. R., Boniface, S. J., and Schubert, M. Magnetic Brain Stimulation With a Double Coil: the Importance of Coil Orientation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1992b;85(1):17-21.
136. Mills, K. R. and Nithi, K. A. Corticomotor Threshold to Magnetic Stimulation: Normal Values and Repeatability. *Muscle Nerve* 1997a;20(5):570-6.
137. Mills, K. R. and Nithi, K. A. Corticomotor Threshold to Magnetic Stimulation: Normal Values and Repeatability. *Muscle Nerve* 1997d;20(5):570-6.
138. Mills, K. R. and Nithi, K. A. Corticomotor Threshold to Magnetic Stimulation: Normal Values and Repeatability. *Muscle Nerve* 1997c;20(5):570-6.
139. Mills, K. R. and Nithi, K. A. Corticomotor Threshold to Magnetic Stimulation: Normal Values and Repeatability. *Muscle Nerve* 1997b;20(5):570-6.
140. Modugno, N., Nakamura, Y., MacKinnon, C. D., Filipovic, S. R., Bestmann, S., Berardelli, A., and Rothwell, J. C. Motor Cortex Excitability Following Short Trains of Repetitive Magnetic Stimuli. *Exp.Brain Res.* 2001;140(4):453-9.
141. Mottaghy, F. M., Gangitano, M., Horkan, C., Chen, Y., Pascual-Leone, A., and Schlaug, G. Repetitive TMS Temporarily Alters Brain Diffusion. *Neurology* 13-5-2003;60(9):1539-41.
142. Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., and Hallett, M. Effects of Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Excitability and Basic Motor Behavior. *Clin.Neurophysiol.* 2000b;111(6):1002-7.
143. Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., and Hallett, M. Effects of Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Excitability and Basic Motor Behavior. *Clin.Neurophysiol.* 2000c;111(6):1002-7.
144. Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., and Hallett, M. Effects of Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Excitability and Basic Motor Behavior. *Clin.Neurophysiol.* 2000a;111(6):1002-7.

145. Muller, K., Homberg, V., Aulich, A., and Lenard, H. G. Magneto-electrical Stimulation of Motor Cortex in Children With Motor Disturbances. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1992;85(2):86-94.
146. Munchau, A., Bloem, B. R., Irlbacher, K., Trimble, M. R., and Rothwell, J. C. Functional Connectivity of Human Premotor and Motor Cortex Explored With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Neurosci.* 15-1-2002;22(2):554-61.
147. Nahas, Z., Lomarev, M., Roberts, D. R., Shastri, A., Lorberbaum, J. P., Teneback, C., McConnell, K., Vincent, D. J., Li, X., George, M. S., and Bohning, D. E. Unilateral Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Produces Intensity-Dependent Bilateral Effects As Measured by Interleaved BOLD fMRI. *Biol.Psychiatry* 1-11-2001;50(9):712-20.
148. Nitsche, M. A. and Paulus, W. Excitability Changes Induced in the Human Motor Cortex by Weak Transcranial Direct Current Stimulation. *J.Physiol* 15-9-2000;527 Pt 3:633-9.
149. Pascual-Leone, A., Bartres-Faz, D., and Keenan, J. P. Transcranial Magnetic Stimulation: Studying the Brain-Behaviour Relationship by Induction of 'Virtual Lesions'. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 29-7-1999a;354(1387):1229-38.
150. Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Reese, K., Shotland, L. I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J. P., Wassermann, E. M., Cohen, L. G., and . Safety of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation in Normal Volunteers. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1993e;89(2):120-30.
151. Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Reese, K., Shotland, L. I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J. P., Wassermann, E. M., Cohen, L. G., and . Safety of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation in Normal Volunteers. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1993a;89(2):120-30.
152. Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Reese, K., Shotland, L. I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J. P., Wassermann, E. M., Cohen, L. G., and . Safety of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation in Normal Volunteers. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1993b;89(2):120-30.
153. Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Reese, K., Shotland, L. I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J. P., Wassermann, E. M., Cohen, L. G., and . Safety of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation in Normal Volunteers. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1993c;89(2):120-30.
154. Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Reese, K., Shotland, L. I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J. P., Wassermann, E. M., Cohen, L. G., and . Safety of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation in Normal Volunteers. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1993d;89(2):120-30.
155. Pascual-Leone, A., Manoach, D. S., Birnbaum, R., and Goff, D. C. Motor Cortical Excitability in Schizophrenia. *Biol.Psychiatry* 1-7-2002;52(1):24-31.

156. Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., and Catala, M. D. Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Drug-Resistant Depression. *Lancet* 27-7-1996;348(9022):233-7.
157. Pascual-Leone, A., Tarazona, F., Keenan, J., Tormos, J. M., Hamilton, R., and Catala, M. D. Transcranial Magnetic Stimulation and Neuroplasticity. *Neuropsychologia* 1999b;37(2):207-17.
158. Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., and Catala, M. D. Study and Modulation of Human Cortical Excitability With Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1998a;15(4):333-43.
159. Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., and Catala, M. D. Study and Modulation of Human Cortical Excitability With Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1998b;15(4):333-43.
160. Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., and Catala, M. D. Study and Modulation of Human Cortical Excitability With Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1998c;15(4):333-43.
161. Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., and Catala, M. D. Study and Modulation of Human Cortical Excitability With Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1998d;15(4):333-43.
162. Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., and Catala, M. D. Study and Modulation of Human Cortical Excitability With Transcranial Magnetic Stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 1998e;15(4):333-43.
163. Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. M., and Hallett, M. Responses to Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Motor Cortex. *Brain* 1994a;117 (Pt 4):847-58.
164. Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. M., and Hallett, M. Responses to Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Motor Cortex. *Brain* 1994b;117 (Pt 4):847-58.
165. Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. M., and Hallett, M. Responses to Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Motor Cortex. *Brain* 1994c;117 (Pt 4):847-58.
166. Poeck, K. and Hacke, W. *Neurologie* 1998;10th ed.:54-60.
167. Puri, B. K., Davey, N. J., Ellaway, P. H., and Lewis, S. W. An Investigation of Motor Function in Schizophrenia Using Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex. *Br.J.Psychiatry* 1996;169(6):690-5.
168. Rossi, S., Pasqualetti, P., Rossini, P. M., Feige, B., Olivelli, M., Glocker, F. X., Battistini, N., Lucking, C. H., and Kristeva-Feige, R. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Movement-Related Cortical Activity in Humans. *Cereb.Cortex* 2000;10(8):802-8.

169. Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., and Marsden, C. D. Stimulation of the Human Motor Cortex Through the Scalp. *Exp.Physiol* 1991a;76(2):159-200.
170. Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., and Marsden, C. D. Stimulation of the Human Motor Cortex Through the Scalp. *Exp.Physiol* 1991b;76(2):159-200.
171. Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., and Marsden, C. D. Stimulation of the Human Motor Cortex Through the Scalp. *Exp.Physiol* 1991c;76(2):159-200.
172. Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., and Marsden, C. D. Stimulation of the Human Motor Cortex Through the Scalp. *Exp.Physiol* 1991d;76(2):159-200.
173. Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., and Marsden, C. D. Stimulation of the Human Motor Cortex Through the Scalp. *Exp.Physiol* 1991e;76(2):159-200.
174. Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., and Marsden, C. D. Stimulation of the Human Motor Cortex Through the Scalp. *Exp.Physiol* 1991f;76(2):159-200.
175. Samii, A., Wassermann, E. M., Ikoma, K., Mercuri, B., and Hallett, M. Characterization of Postexercise Facilitation and Depression of Motor Evoked Potentials to Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 1996a;46(5):1376-82.
176. Samii, A., Wassermann, E. M., Ikoma, K., Mercuri, B., and Hallett, M. Characterization of Postexercise Facilitation and Depression of Motor Evoked Potentials to Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* 1996b;46(5):1376-82.
177. Schambra, H. M., Sawaki, L., and Cohen, L. G. Modulation of Excitability of Human Motor Cortex (M1) by 1 Hz Transcranial Magnetic Stimulation of the Contralateral M1. *Clin.Neurophysiol.* 2003b;114(1):130-3.
178. Schambra, H. M., Sawaki, L., and Cohen, L. G. Modulation of Excitability of Human Motor Cortex (M1) by 1 Hz Transcranial Magnetic Stimulation of the Contralateral M1. *Clin.Neurophysiol.* 2003a;114(1):130-3.
179. Schmidt, R. F. and Thews, G., *Physiologie des Menschen*. 27 ed.1997.
180. Siebner, H., Peller, M., Bartenstein, P., Willloch, F., Rossmeier, C., Schwaiger, M., and Conrad, B. Activation of Frontal Premotor Areas During Suprathreshold Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Primary Sensorimotor Cortex: a Glucose Metabolic PET Study. *Hum.Brain Mapp.* 2001;12(3):157-67.
181. Siebner, H. R., Peller, M., Willloch, F., Minoshima, S., Boecker, H., Auer, C., Drzezga, A., Conrad, B., and Bartenstein, P. Lasting Cortical Activation After Repetitive TMS of the Motor Cortex: a Glucose Metabolic Study. *Neurology* 22-2-2000a;54(4):956-63.

182. Siebner, H. R., Peller, M., Willloch, F., Minoshima, S., Boecker, H., Auer, C., Drzezga, A., Conrad, B., and Bartenstein, P. Lasting Cortical Activation After Repetitive TMS of the Motor Cortex: a Glucose Metabolic Study. *Neurology* 22-2-2000b;54(4):956-63.
183. Siebner, H. R. and Rothwell, J. Transcranial Magnetic Stimulation: New Insights into Representational Cortical Plasticity. *Exp.Brain Res.* 2003;148(1):1-16.
184. Sommer, M., Wu, T., Tergau, F., and Paulus, W. Intra- and Interindividual Variability of Motor Responses to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Clin.Neurophysiol.* 2002;113(2):265-9.
185. Sparing, R., Mottaghy, F. M., Hungs, M., Brugmann, M., Foltys, H., Huber, W., and Topper, R. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effects on Language Function Depend on the Stimulation Parameters. *J.Clin.Neurophysiol.* 2001;18(4):326-30.
186. Strens, L. H., Oliviero, A., Bloem, B. R., Gerschlager, W., Rothwell, J. C., and Brown, P. The Effects of Subthreshold 1 Hz Repetitive TMS on Cortico-Cortical and Interhemispheric Coherence. *Clin.Neurophysiol.* 2002a;113(8):1279-85.
187. Strens, L. H., Oliviero, A., Bloem, B. R., Gerschlager, W., Rothwell, J. C., and Brown, P. The Effects of Subthreshold 1 Hz Repetitive TMS on Cortico-Cortical and Interhemispheric Coherence. *Clin.Neurophysiol.* 2002b;113(8):1279-85.
188. Terao, Y. and Ugawa, Y. Basic Mechanisms of TMS. *J.Clin.Neurophysiol.* 2002;19(4):322-43.
189. Tergau, F., Naumann, U., Paulus, W., and Steinhoff, B. J. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Intractable Epilepsy. *Lancet* 26-6-1999;353(9171):2209.
190. Thompson, S. P. A Physiological Effect of an Alternating Magnetic Field. *Proceedings of the Royal Society of London* 1910;(82):396-8.
191. Tipler, P. A., *Physics for Scientists and Engineers.* 3rd ed. New York: 1991.
192. Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P., and Rothwell, J. C. Are the After-Effects of Low-Frequency RTMS on Motor Cortex Excitability Due to Changes in the Efficacy of Cortical Synapses? *Clin.Neurophysiol.* 2001a;112(11):2138-45.
193. Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P., and Rothwell, J. C. Are the After-Effects of Low-Frequency RTMS on Motor Cortex Excitability Due to Changes in the Efficacy of Cortical Synapses? *Clin.Neurophysiol.* 2001b;112(11):2138-45.
194. Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P., and Rothwell, J. C. Are the After-Effects of Low-Frequency RTMS on Motor Cortex Excitability Due to Changes in the Efficacy of Cortical Synapses? *Clin.Neurophysiol.* 2001c;112(11):2138-45.
195. Trepel, M, *Neuroanatomie.* 2 ed.1999.

196. Triggs, W. J., Macdonell, R. A., Cros, D., Chiappa, K. H., Shahani, B. T., and Day, B. J. Motor Inhibition and Excitation Are Independent Effects of Magnetic Cortical Stimulation. *Ann.Neurol.* 1992;32(3):345-51.
197. University of Colorado. Homunculus. 2004.
Ref Type: Slide
198. Wassermann, E. M. Risk and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Report and Suggested Guidelines From the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1998b;108(1):1-16.
199. Wassermann, E. M. Risk and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Report and Suggested Guidelines From the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1998c;108(1):1-16.
200. Wassermann, E. M. Risk and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Report and Suggested Guidelines From the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1998d;108(1):1-16.
201. Wassermann, E. M. Risk and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Report and Suggested Guidelines From the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1998e;108(1):1-16.
202. Wassermann, E. M. Risk and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Report and Suggested Guidelines From the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1998a;108(1):1-16.
203. Wassermann, E. M. Variation in the Response to Transcranial Magnetic Brain Stimulation in the General Population. *Clin.Neurophysiol.* 2002a;113(7):1165-71.
204. Wassermann, E. M. Variation in the Response to Transcranial Magnetic Brain Stimulation in the General Population. *Clin.Neurophysiol.* 2002b;113(7):1165-71.
205. Wassermann, E. M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K., and Hallett, M. Use and Safety of a New Repetitive Transcranial Magnetic Stimulator. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1996a;101(5):412-7.
206. Wassermann, E. M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K., and Hallett, M. Use and Safety of a New Repetitive Transcranial Magnetic Stimulator. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1996b;101(5):412-7.
207. Wassermann, E. M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K., and Hallett, M. Use and Safety of a New Repetitive Transcranial Magnetic Stimulator. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1996c;101(5):412-7.

208. Wassermann, E. M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K., and Hallett, M. Use and Safety of a New Repetitive Transcranial Magnetic Stimulator. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1996d;101(5):412-7.
209. Wassermann, E. M. and Lisanby, S. H. Therapeutic Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: a Review. *Clin.Neurophysiol.* 2001a;112(8):1367-77.
210. Wassermann, E. M. and Lisanby, S. H. Therapeutic Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: a Review. *Clin.Neurophysiol.* 2001b;112(8):1367-77.
211. Wassermann, E. M., McShane, L. M., Hallett, M., and Cohen, L. G. Noninvasive Mapping of Muscle Representations in Human Motor Cortex. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1992a;85(1):1-8.
212. Wassermann, E. M., McShane, L. M., Hallett, M., and Cohen, L. G. Noninvasive Mapping of Muscle Representations in Human Motor Cortex. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1992b;85(1):1-8.
213. Wassermann, E. M., Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Toro, C., Cohen, L. G., and Hallett, M. Topography of the Inhibitory and Excitatory Responses to Transcranial Magnetic Stimulation in a Hand Muscle. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1993;89(6):424-33.
214. Wassermann, E. M., Wedegaertner, F. R., Ziemann, U., George, M. S., and Chen, R. Crossed Reduction of Human Motor Cortex Excitability by 1-Hz Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurosci.Lett.* 10-7-1998b;250(3):141-4.
215. Wassermann, E. M., Wedegaertner, F. R., Ziemann, U., George, M. S., and Chen, R. Crossed Reduction of Human Motor Cortex Excitability by 1-Hz Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurosci.Lett.* 10-7-1998a;250(3):141-4.
216. Yunokuchi, K. and Cohen, D. Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part II: Fabricating Coils and Measuring Induced Current Distributions. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991;8(1):112-20.
217. Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B. J., and Paulus, W. Effects of Antiepileptic Drugs on Motor Cortex Excitability in Humans: a Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Ann.Neurol.* 1996;40(3):367-78.
218. Ziemann, U., Tergau, F., Netz, J., and Homberg, V. Delay in Simple Reaction Time After Focal Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Brain Occurs at the Final Motor Output Stage. *Brain Res.* 2-1-1997;744(1):32-40.
219. Zijdwind, I., Zwartz, M. J., and Kernell, D. Potentiating and Fatiguing Cortical Reactions in a Voluntary Fatigue Test of a Human Hand Muscle. *Exp.Brain Res.* 2000;130(4):529-32.

6. Anhang**ID
Datum****Versuchsprotokoll**

„Einfluss der Stimulationsintensität niederfrequenter TMS auf die Erregbarkeit des Motorkortex II“

| | | | | | |
|----------|--|-------|---------|--|--|
| Name | | | ID | | |
| Vorname | | | Adresse | | |
| Geb.Dat. | | m / w | | | |

| | | | | | |
|----------|--|--|-----|--|--|
| Kto.Nr. | | | BLZ | | |
| Institut | | | | | |

| | | | | | |
|-------|--|---------|--|------------|--|
| Größe | | Gewicht | | Händigkeit | |
|-------|--|---------|--|------------|--|

| | | | |
|-------|--|---------|--|
| Datum | | Uhrzeit | |
|-------|--|---------|--|

| | |
|----------------------------|--|
| Motorische Schwelle | |
|----------------------------|--|

Stimulationsintensitäten

| | | |
|------------|----------|-------------|
| Intensität | Baseline | Stimulation |
| 70% | | |

Anhang I : Versuchsprotokoll und Personendatenblatt am Beispiel Paradigma II

**Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster**



Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Bernd Ringelstein

Aufklärungsbogen

zur Teilnahme an der Studie *„Einfluss der Stimulationsintensität niederfrequenter TMS auf die Erregbarkeit des Motorkortex“II*

Was ist „Transkranielle Magnetstimulation“, kurz TMS?

Bei der TMS handelt es sich um eine Technik, die es ermöglicht, nichtinvasiv und weitgehend schmerzlos im Gehirn einen Stromfluss zu erzeugen. Über den Kopf des Probanden wird eine aus Kupferdraht bestehende und in Plastik eingefasste Spule gehalten. Diese sieht aus wie ein großer Löffel und wird entweder vom Untersucher oder von einer Halterung ähnlich der eines Mikrophons gehalten.

Durch diese Spule wird ein Strom geschickt. Dadurch wird ein magnetisches Feld erzeugt, das die Kopfhaut und den knöchernen Schädel durchdringen kann und dann seinerseits einen elektrischen Strom im Gehirn des Probanden erzeugt. Wenn der Strom durch die Spule fließt, entsteht ein klickendes Geräusch, aber weder das magnetische Feld noch der induzierte Strom sind schmerzhaft. Allerdings kann ein unangenehmes Gefühl an der Kopfhaut entstehen, wenn sich durch die Magnetstimulation die Kopfhautmuskeln an der betreffenden Stelle kurz zusammenziehen.

Was für Nebenwirkungen sind durch die TMS zu befürchten?

Die nicht-repetitive transkranielle Magnetstimulation, bei der jeweils einzelne, mehrere Sekunden voneinander getrennte Pulse gegeben werden, wird seit über 10 Jahren routinemäßig in der klinischen Praxis angewandt. Das Verfahren wird als sicher und ohne Nebenwirkungen eingeschätzt.

In unserer Untersuchung wollen wir nicht einzelne Pulse, sondern schnell aufeinanderfolgende Pulse verwenden. Dieses Verfahren wird als repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bezeichnet. Dabei besteht bei hohen Reizstärken und schnellen Wiederholungssequenzen die Gefahr, einen epileptischen Anfall auszulösen. Deshalb wurden anhand bereits durchgeführter Studien Sicherheitsrichtlinien erarbeitet bezüglich der zulässigen Reizstärke und Reizdauer. Bei Einhaltung dieser Richtlinien ist es noch niemals zu einem Anfall gekommen.

In der geplanten Untersuchung werden wir uns strikt an diese Richtlinien halten. Um dennoch nicht auszuschließende Risiken zu minimieren, wird jeder Versuchsteilnehmer während der gesamten Untersuchungszeit von einem in der Behandlung epileptischer Anfälle erfahrenen Arzt überwacht. Die Untersuchung findet in einem Labor statt, in dem ein sofortiger Zugang zu Notfallmaßnahmen gegeben ist.

Um ein mögliches Risiko für das Gehör auszuschließen, tragen sowohl Probanden als auch Untersucher Ohrstöpsel.

Bei den von uns verwandten Reizstärken ist es bei einzelnen Probanden zu geringen Schmerzen im Bereich der Kopfhaut, über der stimuliert wurde, gekommen. Auch Kopfschmerzen nach Art des Spannungskopfschmerzes wurden beschrieben. Diese verschwanden nach Einnahme eines milden Schmerzmittels wie Aspirin oder Paracetamol in jedem Fall.

Untersuchungen von Gedächtnisleistungen und Reaktionszeiten jeweils vor und nach der transkraniellen Magnetstimulation zeigten keine nachteilige Veränderung durch die rTMS.

Was muß unbedingt vor der Untersuchung beachtet werden?

Bei bestimmten Probanden besteht theoretisch ein erhöhtes Risiko, durch die TMS unerwünschte Effekte auszulösen: Dies betrifft Personen mit vorausgegangenem Kopfverletzungen, Krampfanfällen in der Eigen- oder Familienanamnese oder metallischen oder magnetischen Gegenständen im Kopfbereich. Auch bei bestimmten Herzerkrankungen und bei einem Herzschrittmacher sollte eine Teilnahme nicht erfolgen. Um Personen mit möglichem Risiko von der Untersuchung auszuschließen, möchten wir Sie bitten, den beiliegenden Fragebogen sorgfältig auszufüllen.

Vor der Untersuchung sollten Uhr, Brille, Ohrringe, Gürtelschnallen und andere Metallteile an der Kleidung bzw. in Hosentaschen (Geldmünzen, Schlüssel, Kugelschreiber,

Haarspangen) abgelegt werden. Scheckkarten mit Magnetstreifen können bei der Untersuchung gelöscht werden!

Für eventuell durch die Teilnahme an der Studie verursachte gesundheitliche Schäden ist für Sie eine Probandenversicherung abgeschlossen worden. Die Versicherungsbedingungen wurden Ihnen zusammen mit dem Aufklärungsbogen und dem Fragebogen ausgehändigt. Bitte lesen Sie die Versicherungsbedingungen sorgfältig durch und bestätigen Ihr Einverständnis durch Ihre Unterschrift. Falls Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte vorher an den Versuchsleiter.

Wie sieht der Versuchsablauf aus?

Zuerst werden einzelne Magnetpulse über der rechten und/oder der linken Gehirnhälfte (über dem motorischen Kortex) appliziert und das Antwortpotential von der jeweils kontralateralen Hand abgeleitet mittels der Elektromyographie (EMG). Damit wird die individuelle Erregungsschwelle des Motorkortex bestimmt.

Dann beginnt die eigentliche Untersuchung. Sie gliedert sich in mehrere Abschnitte, die nach einem festgelegten Schema durchgeführt werden. Die Gesamtdauer liegt durchschnittlich bei einer Stunde.

Die einzelnen Abschnitte sind wie folgt aufgebaut :

- 1) Ableitung von 16 Ruhe-MEP
- 2) 10 Minuten TMS, 1 Hz bei 70 % der individuellen Erregungsschwelle
- 3) Ableitung von 16 MEP
- 4) 10 Minuten TMS, 1 Hz bei 70 % der individuellen Erregungsschwelle
- 5) wiederholte Ableitung von je 16 MEP nach 0-5-10-20-30 Minuten

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig.

Die Zusage kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen zurückgezogen werden.

Die Schweigepflicht zu den in der Studie erhobenen Informationen wird gewahrt. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Vielen Dank für Ihre freundliche Mitarbeit!

Fragen und Kommentare:

Ich,

_____ , geb. am _____

bin von Frau/Herrn Dr. _____ über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben beschriebenen Untersuchung im Rahmen der Studie zum Thema "*Einfluss der Stimulationsintensität niederfrequenter TMS auf die Erregbarkeit des Motorkortex*" aufgeklärt worden.

Ich habe ein Exemplar des Aufklärungsformulars zum Mitnehmen erhalten.

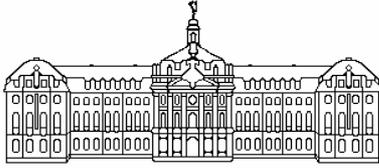
Die Versicherungsbedingungen der Probandenversicherung sind mir ausgehändigt worden. Ich werde sie sorgfältig durchlesen und die darin enthaltenen Obliegenheiten beachten.

Ich erkläre mich mit der Teilnahme an der Studie zum „*Einfluss der Stimulationsintensität niederfrequenter TMS auf die Erregbarkeit des Motorkortex*“ einverstanden.

Ort/ Datum

Unterschrift

**Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster**



Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Bernd Ringelstein

Studie zum Einfluss der Stimulationsintensität niederfrequenter TMS auf die Erregbarkeit des Motorkortex

Fragebogen

Bitte lesen Sie folgende Fragen sorgfältig durch. Wenn Sie bei einer Frage weitere Erklärungen benötigen oder Ihnen etwas unklar erscheint, sprechen Sie bitte den Versuchsleiter an.

1) Haben Sie Metall irgendwo im Kopfbereich (außer im Mund)?

Dies beinhaltet z. B. Splitter oder Schrauben und Clips nach chirurgischen Eingriffen.

Ja Nein

2) Haben Sie einen Herzschrittmacher?

Ja Nein

3) Haben Sie eine implantierte Medikamentenpumpe?

Ja Nein

4) Ist bei Ihnen eine Herzerkrankung bekannt?

Ja Nein

5) Haben Sie je einen Schlaganfall erlitten?

Ja Nein

6) Haben Sie je eine Kopfverletzung erlitten?

Ja Nein

Wenn ja, welcher Art?

7) Ist bei Ihnen jemals ein Tumor im Kopf bekannt geworden?

Ja Nein

8) Haben Sie jemals Anfälle gehabt oder ist bei Ihnen eine Fallsucht (Epilepsie) bekannt ?

Ja Nein

9) Ist Ihnen bekannt, daß in Ihrer Familie jemand eine Fallsucht (Epilepsie) hat oder hatte?

Ja Nein

10) Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein?

Ja Nein

Wenn ja, welche?

11) Bei Frauen: Sind sie zur Zeit schwanger, oder besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?

Ja Nein

Anhang II : Aufklärungsbogen und Fragebogen am Beispiel Paradigma II

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ganz herzlich Herrn Prof. Dr. Stefan Knecht für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und die gute Betreuung während aller Arbeitsphasen danken.

Frau Dr. Tanja Ellger danke ich für die geduldige Einarbeitung in die Arbeitsgrundlagen, für die allzeit sehr gute Betreuung während der Durchführung sowie für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Frau Dr. Caterina Breitenstein möchte ich ebenfalls für die erstklassige Betreuung und insbesondere für die Unterstützung während der Datenauswertung danken.

Der gesamten Arbeitsgruppe danke ich für die freundliche Aufnahme, das kollegiale Verhältnis und die konstruktive Unterstützung während der Messungen.

Burkhard Gess und Dr. Andreas Rogalewski danke ich für die Hilfe während der Durchführung der Messungen.

Bedanken möchte ich mich nicht zuletzt auch bei allen freiwilligen Probanden, die sich für diese Studie so bereitwillig zur Verfügung gestellt haben.

Dr. Daniel Reiners und Dr. Stefanie Wailke danke ich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt auch meiner Familie und allen Freunden, die mir während dieser Dissertation und des gesamten Studiums stets mit Hilfe, Zuspruch und Unterstützung zur Seite standen.

8. Lebenslauf

