

Aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Neurochirurgie

Direktor Univ. Prof. Dr. Steiger

**„Vergleichende TMS-Untersuchung zur Ermittlung motorisch
evozierter Potentiale mittels zweier Spulenformen“**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Julia Wölfle

(2018)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Andrea Szelényi

Zweitgutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Olga Sergeeva

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

A. Szelényi, J. Wölfle, M. Sabel, (2013), Comparison of a focal high intensity-coil and common round-coil for standard MEP diagnostics. *Clinical Neurophysiology*, (Volume 124, Issue 10) S. e77 (Szelényi et al., 2013)

A. Szelényi, J. Wölfle, I. Fischer, HJ. Steiger, M. Sabel, (2017), Comparison of a special designed high intensity coil to a standard round coil-TMS-setting. *Journal of Neuroscience Methods*, (Volume 279), S. 72-78 (Szelényi et al., 2017)

Zusammenfassung

Diese Arbeit stellt eine klinische Studie zum Thema transkranielle Magnetstimulation (TMS) vor, die an der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf durch die Doktorandin Julia Wöfle unter der Anleitung von Prof. Dr. med. Andrea Szélenyi durchgeführt wurde.

Einführung: Diagnostische TMS-Untersuchungen dienen der Auslösung von motorisch evozierten Potenzialen (MEPs) und werden in der Neurologie standardmäßig mit einer Rundspule (RC) für die kortikale (über dem anvisierten zerebralen Areal) und spinale (über den Austrittspunkten der Spinalnerven) Stimulation durchgeführt, in Kombination mit einer elektrischen Stimulation über dem peripheren Nerven zur Bestimmung der zentralmotorischen Überleitungszeit (ZML) als Parameter für die Integrität der kortikospinalen Faserbahnen. Eine neuere Spulengeometrie ist die 8er-förmige Spule, die aus zwei Rundspulen besteht, welche sich in der Mitte überlagern. Diese Spulenform erlaubt eine fokaler Stimulation, doch insbesondere bei tiefer gelegenen Arealen ergeben sich bei der Stimulation oft Grenzen durch die Spulengeometrie, was zu einem Mangel an evozierbaren MEPs führen kann. Hierbei kann nicht differenziert werden ob dies das Resultat von pathophysiologischen Veränderungen ist oder einer nicht optimalen Stimulation.

Ziele: Mittels einer Weiterentwicklung der 8er-förmigen Spule als so genannte Hochintensitätsspule (HIC) kann ein stärkeres elektrisches Feld und dadurch die Aktivierung tief gelegener Schichten der weißen Hirnsubstanz ermöglicht werden. Diese Spulen werden vornehmlich in navigierten Systemen verwendet, könnten jedoch auch in der Standarddiagnostik nützlich sein.

Ziel dieser Studie war es, die Äquivalenz zwischen einer HIC und der, zur neurophysiologischen Diagnostik standardisiert verwendeten, RC darzustellen.

Methoden: Bei 25 gesunden Probanden ($29 \pm 11,6$ Jahre; 11 m, 14 w) wurden bilaterale MEPs vom Abductor pollicis brevis Muskel (APB) als Vertreter der oberen Extremität (o.E.) und vom Abductor hallucis Muskel (AH) als Vertreter der unteren Extremität (u.E.) nach folgendem Schema evoziert:

- (a) HIC (Nexstim Co., Finnland) für die kortikale, spinale (zervikal für o.E. und lumbal für u.E.) und periphere (Medianusnerv am Handgelenk für o.E. und Tibialisnerv am Malleolus medialis für u.E.) Stimulation
- (b) RC (9 cm Durchmesser, Magstim Co., UK) für die kortikale und spinale (zervikal für o.E. und lumbal für u.E.) Stimulation und elektrische kathodale Stimulation am Medianus- (o.E.) und Tibialisnerven (u.E.)

Die erforderlichen Stimulationsintensitäten zur Evozierung vergleichbarer MEPs, ermittelt je mit der HIC und der RC, sowie die ermittelten ZMLs mit beiden Spulendesigns wurden mit dem gepaarten T-Test und die ermittelten Latenzen und Amplituden der Reizantworten mit dem Wilcoxon-Test verglichen, bei einem festgelegten Signifikanzniveau von $p < 0,01$.

Ergebnisse: MEPs und peripher aufgezeichneten Antworten durch elektrische kathodale Stimulatoren (i. e. Muskelsummenaktionspotenziale/CMAPs) konnten bei allen Probanden evoziert werden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den rechten und linken Repräsentationsmuskeln, weshalb sie für die weiteren Berechnungen zu einer Gruppe zusammengefasst wurden.

Die Ergebnisse zeigten, dass beide Spulen größtenteils vergleichbar waren, sowohl in Bezug auf die ermittelten Latenzzeiten inklusive der ermittelten ZMLs, als auch auf die gemessenen Amplituden der MEPs. Dies lässt eine Vergleichbarkeit beider Spulen in der neurologischen Standarddiagnostik vermuten. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den ermittelten motorischen Schwellen, welche bei der Testung durch die HIC deutlich unter den Schwellen der RC lagen.

Diskussion: Die signifikant reduzierten erforderlichen motorischen Schwellen sind ein Indiz für die tiefere Gewebepenetration der HIC jedoch müssen für eine differenziertere Aussage zur Vergleichbarkeit beider Methoden und für den Einsatz in der neurologisch diagnostischen Standarduntersuchung Normwerte definiert werden.

Abkürzungen

AH	Musculus Abductor Hallucis	M1-Hand	Primär motorisches Handareal
APB	Musculus Abductor Pollicis Brevis	MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
CMAP	compound muscle action potential = Muskelsummenaktionspotential	MRT	Magnetresonanztomographie
E-Feld	Elektrisches Feld	MT	Motor Threshold/Reizschwelle
ELPStim	Elektrische periphere Stimulation	nTMS	navigierte transkranielle Magnetstimulation
EMG	Elektromyogramm	PML	Peripher muskuläre Leitungszeit
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial	RC	Rundspule
HIC	High intensity coil/Hochintensitätsspule	rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
KML	Kortikomuskuläre Leitungszeit	TES	Transkranielle elektrische Stimulation
M1	Primär motorischer Kortex	TMS	Transkranielle Magnetstimulation
M1-Bein	Primär motorisches Beinareal	ZML	Zentralmotorische Leitungszeit

Inhalt

1	Einleitung.....	11
1.1	Technische Grundlagen der TMS.....	11
1.1.1	Magnetische und elektrische Felder.....	11
1.1.2	Aufbau von Stimulationsgeräten.....	13
1.2	Anatomische und physiologische Grundlagen.....	20
1.2.1	Anatomische Grundlagen.....	20
1.2.2	Funktionsweise der elektrischen Exzitation der Neurone im stimulierten Kortex.....	23
1.2.3	Physiologische Grundlagen der transkraniellen elektrischen Stimulation.....	26
1.3	Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit.....	27
1.3.1	Bestimmung der peripheren motorischen Leitungszeit.....	29
1.4	Klinische Anwendungsbereiche der TMS.....	30
2	Ziele dieser Arbeit.....	33
3	Material und Methoden.....	34
3.1	Studienkollektiv.....	34
3.2	Verwendete Spulen.....	35
3.2.1	Rundspule.....	37
3.2.2	High Intensity Spule (HIC).....	38
3.3	Ablauf der Studie.....	39
3.3.1	Versuchsaufbau.....	39
3.3.2	Überblick.....	40
3.4	Aufzeichnung der MEPs/CMAPs.....	40
3.4.1	Versuchsablauf im Detail.....	41
3.4.1.1	Kortikale Testung.....	41
3.4.1.2	Spinale Testung.....	44
3.4.1.3	Periphere Testung.....	45
3.5	Auswertung.....	46
3.5.1	Stimulationsintensitäten.....	47
3.5.2	Latenzen.....	47
3.5.2.1	ZML-Berechnung.....	48

3.5.3	Amplituden	49
4	Ergebnisse.....	50
4.1	Kortikale Stimulation.....	50
4.2	Spinale Stimulation.....	52
4.3	Periphere Stimulation	55
4.4	Zentralmotorische Leitungszeit.....	58
4.5	Vergleich zwischen beiden Spulen	60
4.5.1	Das induzierte E-Feld.....	60
4.5.1.1	Größe des induzierten E-Feldes	60
4.5.1.2	Fokalität des induzierten E-Feldes.....	62
4.5.2	Stimulationstiefe.....	63
4.6	Graphische Darstellungen	64
4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
5	Diskussion	68
5.1	Evozierung der Reizantworten.....	68
5.2	Diskussion der Methodik.....	68
5.2.1	Studienkollektiv	68
5.2.2	Fallzahl.....	69
5.2.3	Auswahl der Zielmuskeln	69
5.2.4	Auswahl der Spulen	70
5.2.5	EMG	71
5.3	Diskussion der Ergebnisse	72
5.3.1	Kortikale Stimulation	73
5.3.2	Spinale Stimulation	74
5.3.3	Periphere Stimulation.....	76
5.3.4	Zentralmotorische Leitungszeit	78
5.3.5	Vergleichbarkeit der beiden Spulen	79
5.4	Ausblick	80
6	Schlussfolgerungen	81
7	Literatur- und Quellenverzeichnis	82
8	Abbildungsverzeichnis	87

9	Diagrammverzeichnis	88
10	Tabellenverzeichnis	88
11	Danksagung	89
12	Eidesstattliche Versicherung	90

Einführung

Im Jahre 1985 entwickelten Barker und Kollegen die transkranielle Magnetstimulation (TMS), ein Verfahren, das es ermöglicht, mithilfe einer magnetischen Spule schmerzlose Reize nichtinvasiv über den Schädel auf das Gehirn zu applizieren und damit Muskelaktionspotentiale zu erzeugen (Barker et al., 1985). Diese motorisch evozierten Potentiale (MEPs) können mit einem Elektromyogramm (EMG) sichtbar gemacht und objektiviert werden. So kann die Größe der Muskelantwort als Amplitude des MEP und die Zeit zwischen Reiz und Muskelantwort als Latenz gemessen werden. Durch Stimulation an verschiedenen Stellen der kortikomuskulären Faserbahnen (kortikal und spinal) kann die zentralmotorische Leitungszeit (ZML), die der Differenz aus der kortikalen motorischen Leitungszeit (KML) und der peripheren motorischen Leitungszeit (PML) entspricht, ermittelt werden.

Die ZML bezeichnet also die Zeitspanne von der Reizung der primär motorischen Hirnrinde (M1) bis zum Beginn der Erregung des peripheren Motoneurons spinal, was eine Beurteilung der Integrität der kortikospinalen Leitungsbahnen und eine Zuordnung etwaiger Pathologien zu spinaler oder kortikaler Genese zulässt.

Das Verfahren der TMS existiert nun seit 30 Jahren und der Einsatzbereich wächst dank zahlreicher Forschungsarbeiten stetig, sodass es zu einem wichtigen Werkzeug in der klinischen Diagnostik, der Hirnforschung, und zunehmend mit speziellen Stimulationsfrequenzen auch in der Therapie wurde (Lefaucheur et al., 2014, Hallett, 2007, Rossini and Rossi, 2007). Das Verfahren findet vor allem Anwendung im Bereich der routinemäßigen Diagnostik und Therapie von neurologischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Motoneuron-Erkrankungen (z. B. Amyotrophe Lateralsklerose), Epilepsie, Myelopathien, Morbus Parkinson, Dystonien und in der Differenzialdiagnostik der akuten Fazialisparese (Chen et al., 2008). Kobayashi und Pascual-Leone präsentieren eine gute Übersicht über die möglichen Veränderungen der TMS-Parameter in verschiedenen Krankheitsbildern (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). Insbesondere die nicht-invasive Differenzierung zwischen Erkrankungen des ersten und zweiten Motoneurons macht diese Untersuchung sehr wertvoll.

Die diagnostische Untersuchung von MEPs bzw. peripheren Muskelsummenaktionspotentialen (CMAPs; diese entstehen durch supramaximale elektrische Stimulation eines peripheren Nervens) wird zur Zeit in der Neurophysiologie standardisiert mit einer 9 cm Rundspule (RC) zur kortikalen und spinalen Stimulation, sowie einer elektrischen peripheren Stimulation (ELPStim) durchgeführt (Groppa et al., 2012a), da es mit der Rundspule nicht möglich ist, befriedigende CMAPs von peripheren Nerven abzuleiten (Bischoff et al., 1995, Evans et al., 1988).

Als Weiterentwicklung dieser herkömmlichen Rundspulen wurden sogenannte 8er-Spulen entwickelt (Ueno and Matsuda, 1992). Sie bestehen aus zwei Rundspulen, die sich jeweils am Rand berühren oder überlagern. Dadurch wird das Magnetfeld beider Teilspulen im Mittelteil der Spule überlagert und somit fokal verstärkt. 8er-Spulen werden aufgrund ihrer Form auch als Doppel- (Achter-/figure-of-eight-) oder Schmetterlingsspulen bezeichnet.

Anders als in bereits existierenden Studien, verwendeten wir nicht eine herkömmliche 8er-Spule im Vergleich zur Rundspule. Diese Spulenkonfiguration erzeugt zwar ein, im Vergleich zur Rundspule, fokaleres Magnetfeld, resultiert jedoch auch in einer geringeren Eindringtiefe und ihr Einsatz ist deshalb auf oberflächliche Kortexstrukturen begrenzt (Deng et al., 2013, Weber and Eisen, 2002). Daher ist diese Spulenkonfiguration bei größerer Distanz des angestrebten Stimulationsortes von der Spule schlechter einsetzbar, was in einer nicht zufriedenstellenden Stimulation z. B. des motorischen Beinareals durch seine Lage im interhemisphärischen Spalt und bei spinaler Stimulation resultieren kann.

Die Einführung der heterogenen Gruppe von Hochintensitätsspulen, die das Design einer 8er-Spule mit einem stärkeren Magnetfeld verbindet, ist für eine tiefe subkortikale Stimulation (Roth et al., 2007, Zangen et al., 2005) gedacht und wird insbesondere in navigierten Systemen für therapeutische Anwendungen bei psychiatrischen Erkrankungen (z. B. Depressionen) oder präoperativ verwendet, erlaubt jedoch auch eine gute spinale und periphere Stimulation (Roth et al., 2002).

Wir entschieden uns deshalb einen Vertreter dieser Gruppe für unsere Studie zu verwenden, der im Folgenden als „HIC“ betitelt wird.

Die HIC soll somit aufgrund der größeren Eindringtiefe grundsätzlich die Möglichkeit bieten, alle Untersuchungen der neurologischen Standarddiagnostik mit einer Spule und somit mit einem Gerät durchzuführen.

Ziel dieser Studie war es, die Äquivalenz zwischen einer HIC und der zur neurophysiologischen Diagnostik standardisiert verwendeten RC darzustellen.

Dazu wurden mit beiden Spulen sowohl die KML als auch die PML ermittelt und damit die ZML errechnet (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 6, S.71).

Die ZML ist der wichtigste Parameter in der neurologischen Diagnostik und ein Kennwert des Funktionszustands der am schnellsten leitenden kortikospinalen Axone. Sowohl demyelinisierende (z. B. Multiple Sklerose) als auch axonale Schäden (z. B. durch einen Hirninfarkt) des kortikospinalen Traktes können die ZML verlängern (Hallett, 2007).

Es wurde in dieser Studie untersucht, ob beide Spulentypen (RC und HIC) bei gesunden Probanden dieselben Latenzen, Amplituden und ZMLs erzeugen und welche motorischen Reizschwellen (MTs) zur Erzeugung von MEPs/CMAPs jeweils nötig sind.

1 Einleitung

Zu Beginn dieser Arbeit wird auf die Grundlagen der TMS eingegangen. Dies ist Voraussetzung um das Verständnis für diese Methode zu entwickeln und eine fehlerfreie Durchführung der Versuche zu gewährleisten.

1.1 Technische Grundlagen der TMS

1.1.1 Magnetische und elektrische Felder

Als physikalischer Grundsatz gilt, dass ein stromdurchflossener Leiter in seiner Umgebung ein magnetisches Feld erzeugt. In nichtmagnetischen Medien, wie Luft oder Körpergewebe, gilt:

$$B = \mu_0 \times H$$

$$\mu_0 = \text{magnetische Feldkonstante: } \mu_0 = 1,257 \times 10^{-6} \text{ Vs/Am}$$

$$B = \text{Flussdichte mit der Einheit Tesla: } 1T = 1\text{Vs/m}^2$$

$$H = \text{Feldstärke mit der Einheit Ampere pro Meter (A/m)}$$

Für die Stärke des magnetischen Feldes, das ein gerader, vom Strom I durchflossener Leiter, in der Entfernung r erzeugt, gilt nach dem Gesetz von Biot-Savart:

$$H = \frac{I}{2\pi r}$$

$$I = \text{Stärke des durch die Spule fließenden Stromes [I] = A}$$

Die Stärke des Magnetfeldes, erzeugt in der TMS mithilfe einer Spule, die von Strom durchflossen wird, kann sowohl durch den Spulenstrom als auch durch die Windungszahl gesteigert werden.

Außerdem gilt:

$$H = I \times n / 2R$$

$$R = \text{Radius der Spule [R] = m}$$

Die Stärke des Magnetfeldes ist also direkt proportional zur Stärke des Stromes und umgekehrt proportional zur Entfernung vom Leiter (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 2, S.18ff.).

Dieses, sich schnell ändernde, magnetische Feld induziert im zerebralen Kortex eine elektrische Spannung durch ein elektrisches Feld (Barker et al., 1985). Entsprechend der Abnahme des magnetischen Feldes mit der Entfernung von der Leitungsspule, reduziert sich auch das induzierte elektrische Feld (E-Feld) mit zunehmender Tiefe im Gewebe (Epstein et al., 1990, Maccabee et al., 1990, Tofts, 1990, Cohen et al., 1990).

Daher ist die Tiefenreichweite der Spulen ins Gewebe begrenzt (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 2, S.18ff.).

Wie Barker et al. 1985 entdeckt haben, besitzt die TMS auf neuronalem Level einen vergleichbaren Mechanismus wie die konventionelle transkranielle elektrische Stimulation (TES). Der Ausdruck „magnetische Stimulation“ ist deshalb etwas irreführend, da das magnetische Feld selbst nicht die kortikalen Neurone erregt, vielmehr induziert das sich schnell ändernde magnetische Feld ein E-Feld und dadurch eine Spannungsänderung im neuronalen Gewebe, welche dann kortikale Axone depolarisiert und bei überschwelligen Intensitäten Aktionspotentiale triggert (Barker et al., 1985, Groppa et al., 2012a).

Anders als bei der elektrischen Stimulation hat allerdings, aufgrund der Magnetfeld-elektrischen Ausrichtung, die Spulenkonfiguration und v. a. die Position der Spule einen entscheidenden Einfluss auf die aktivierten Strukturen, i. e. Axone.

Eine tangential der Schädeloberfläche aufliegende Spule induziert im Hirngewebe ein, parallel zur Oberfläche ausgerichtetes, homogenes Feld (s. Abbildung 8). Dies ist ein wesentlicher Unterschied zur TES, bei der das E-Feld im Kortex unter der Anode im Wesentlichen in alle Richtungen von der Anode weg verläuft und somit ein E-Feld induziert, das sich z. T. senkrecht oder horizontal zur Kortexoberfläche ausbreitet (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 3, S.33, Weber and Eisen, 2002).

Die Richtung des E-Feldes verläuft immer rechtwinklig zu der des magnetischen Feldes, so dass das E-Feld etwa wieder in die Richtung der Spulenleiter zeigt. Allerdings liegt das maximale magnetische Feld nicht am selben Ort wie das maximale E-Feld.

Das magnetische Feld der Rundspule hat sein Maximum genau im Zentrum der Spule, das maximale E-Feld ist dagegen ringförmig um das Zentrum der Spule gewunden. In und unterhalb des Spulenzentrums ist die Stärke des induzierten E-Feldes gleich null (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 2, S.23).

Dies wird unter 1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen weiter ausgeführt.

1.1.2 Aufbau von Stimulationsgeräten

Für die TMS benötigt man einen Magnetstimulator bestehend aus einem Kondensator, einer Ladeschaltung, einer Entlade-Einheit (Thyristor) und Kontroll- und Sicherheits-Elementen (z. B. Dioden und Widerstände) und extra dafür vorgesehene Magnetspulen (Jalinous, 1991).

Magnetspulentypen:

Magnetspulen gibt es mittlerweile in verschiedenen Konfigurationen, die jeweils gewisse Vor- und Nachteile bergen.

Die ersten kommerziell hergestellten Stimulationsspulen waren Rundspulen, welche aus einem einlagig aufgewickelten, spiralförmigen elektrischen Leiter bestanden (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 2, S. 23).

Diese Rundspulen werden aktuell überwiegend für die Standarddiagnostik in der Neurologie verwendet. In dieser Arbeit verwendeten wir, repräsentativ für diesen Spulentypen, eine Rundspule der Firma Magstim, UK.



Abbildung 1 Magstim Rundspule

(aus Jung et al., 2010)

Daneben wurde von Ueno und Kollegen der erste Prototyp für Spulen in 8er-Konfiguration entwickelt. Diese 8er-Spulen können punktueller stimulieren als die obengenannten Rundspulen (Ueno and Matsuda, 1992, Cohen et al., 1991). Diese Spulen bestehen aus 2 Rundspulen, die nebeneinander gelegt und so verbunden werden, dass die Spannung in jeder Rundspule eine gegenteilige Richtung hat (Jalinous, 1991).

Eine Weiterentwicklung sind, als Unterform der 8er-Spulen, die Hochintensitätsspulen, die deren bewährte Spulenkonfiguration nutzen und mithilfe einer größeren Spulengeometrie und einer Vermehrung der Spulenwindungen eine größere Ausbreitung des E-Feldes erreichen und dadurch tiefere Hirnregionen stimulieren können sollen (Roth et al., 2007, Deng et al., 2013, Zangen et al., 2005, Roth et al., 2002).

Zu beachten ist bei diesen Spulen das Problem der Erwärmung der Spulen, was eine Kühlung z. B. bei hochfrequenter repetitiver TMS (rTMS) notwendig macht. Dabei gibt es verschiedene Ansätze, wie Öl-/Wasser- oder Luftkühlungen (Nielsen et al., 1995, Pascual-Leone et al., 1994b, T. Kammer, 2003).

Die von uns verwendete HIC kann mit oder ohne Kühlung betrieben werden und nutzt das System einer Luftkühlung (Nexstim, 2012, Benutzerhandbuch, S.42)



Wir verwendeten die Hochintensitätsspule „High Intensity Coil (HIC)“ der Firma Nexstim.

Abbildung 2 Nexstim High Intensity Coil

(aus Nexstim, 2012, Benutzerhandbuch, S.42)

Generell gilt, dass sich die RC durch eine hohe Tiefenreichweite (ca. 2-6 cm) und geringe Erwärmung auszeichnet. Das magnetische Feld hat sein Maximum bei dieser Spulenform genau im Zentrum der Spule, das maximale E-Feld, welches die Neuronen erregt, verläuft ringförmig um das Zentrum der Spule (s. Abbildung 5).

Für die Praxis bedeutet dies, dass sich das zu stimulierende Areal unter den Spulenwindungen und nicht unter dem Spulenzentrum befinden muss.

Für die optimale Stimulation des primär motorischen Handareals (M1-Hand) ist eine postero-anteriore Flussrichtung des Stroms innerhalb des Hirngewebes (und damit antero-posteriore technische Stromrichtung in der Spule) entscheidend (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 7, S.85). Dies wird mit einer Flussrichtung des Stroms im Uhrzeigersinn für die rechte Hemisphäre (i. e. linke Extremität) und gegen den Uhrzeigersinn für die linke Hemisphäre (i. e. rechte Extremität) erreicht, da die Flussrichtung des Spulenstroms innerhalb der Spule nicht geändert werden kann. Die Änderung der Flussrichtung wird mittels Umkehr der Spule durch Rotation des Spulengriffes um 180° erzeugt. Es ist deshalb zu beachten und zu dokumentieren, welche Seite der Spule dem Schädel aufliegt.

Bei der 8er-Spule, welche unserer HIC zugrunde liegt, handelt es sich um zwei nebeneinander angeordnete Rundspulen, die gegenläufig von Strom durchflossen werden. Dadurch summieren sich die induzierten E-Felder am Berührungspunkt der beiden Spulen und es resultiert deshalb genau unterhalb des Mittelpunktes das Maximum des E-Feldes.

Aufgrund der erhöhten Fokalität dieser Spule stellt sie höhere Ansprüche an die Spulenplatzierung, ist aber dennoch in der Routinediagnostik einsetzbar.

Anders als bei der RC muss hierbei das kortikale Zielareal genau unter dem Spulenzentrum platziert werden und der Spulengriff sollte bei Stimulation von M1-Hand vorzugsweise im ca. 45°-Winkel zur Parasagittalachse ausgerichtet werden, wodurch der Spulengriff nach postero-lateral zeigt um einen Gewebestromfluss zu generieren, der perpendicular zum Motor-Streifen im präzentralen Gyrus verläuft (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 7, S.85).

Als Zielmuskel für die obere Extremität wählten wir in dieser Studie den Abductor pollicis brevis Muskel rechts und links (APB re/li).

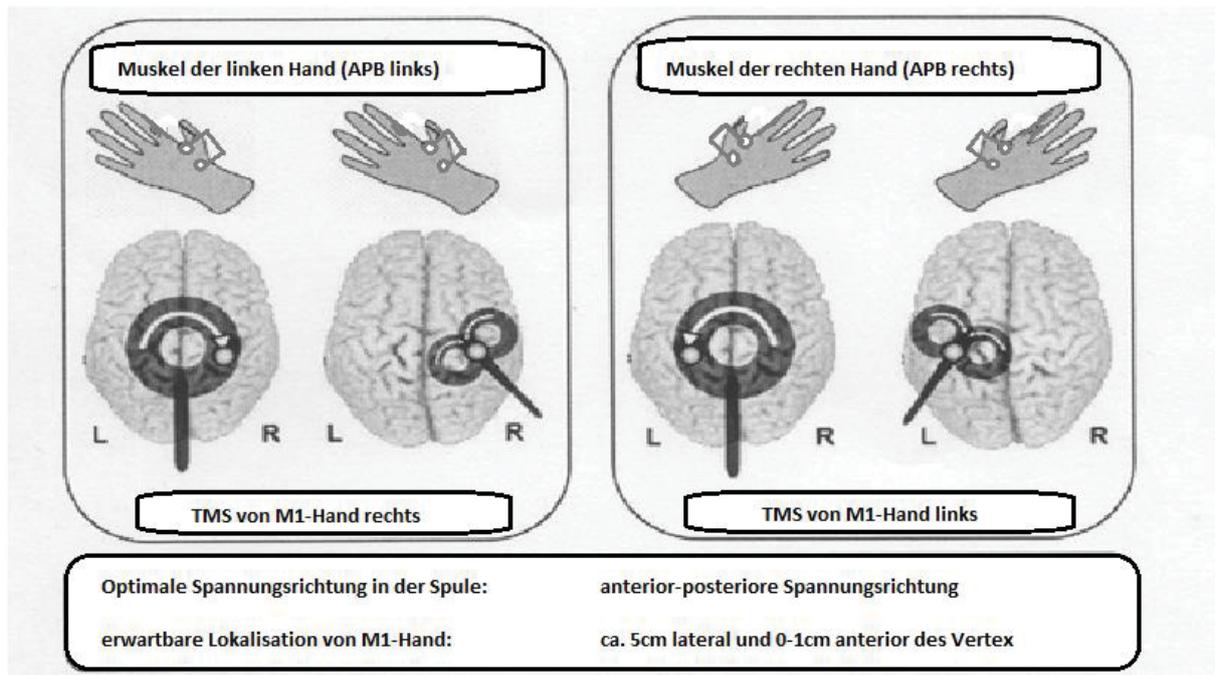


Abbildung 3 Stimulation von M1-Hand mit der RC bzw. HIC.

Der Punkt auf dem Spulenring entspricht dem optimalen Stimulationsort für M1-Hand. Die Pfeile zeigen die technische Richtung des Spannungsflusses in der Spule. Für die optimale Stimulation des rechten M1 (entsprechend Auslösung der MEPs vom linken APB) sollte die Richtung des Spannungsflusses in der Rundspule von oben gesehen im Uhrzeigersinn verlaufen (aus Groppa et al., 2012a, S.872).

Bei der Stimulation des primär motorischen Beinareals (M1-Bein) sollte der induzierte Stromfluss im Gewebe in koronarer Ebene verlaufen um die Neurone effektiv zu erregen.

Bei einer technischen Stromrichtung gegen den Uhrzeigersinn (von oben betrachtet), fließt der Primärstrom in den hinteren Windungen der Rundspule, welche über M1-Bein liegen, von links nach rechts. Der im Gewebe induzierte Strom hat eine entgegengesetzte Richtung und führt zu einer bevorzugten Erregung des linkshemisphärischen Beinareals. Dagegen führt eine technische Stromrichtung im Uhrzeigersinn zu einer präferenziellen Erregung des rechten motorischen Beinareals.

Daraus folgt, dass für die Erregung des rechts- und linkshemisphärischen Beinareals die RC umgedreht werden muss, um die technische Stromausrichtung in der Spule umzukehren.

Analog zur RC sollte in der 8er-förmigen HIC, durch eine Ausrichtung des Spulengriffes im 90°-Winkel zur Sagittalachse, ein Stromfluss in der Spule von links nach rechts für M1-Bein links (i. e. rechte Extremität) erzeugt werden, der in einem Stromfluss im Gewebe von rechts nach links resultiert. Für M1-Bein rechts gilt die Regel genau umgekehrt.

Als Zielmuskel der unteren Extremität wählten wir den Abductor hallucis Muskel rechts und links (AH re/li).

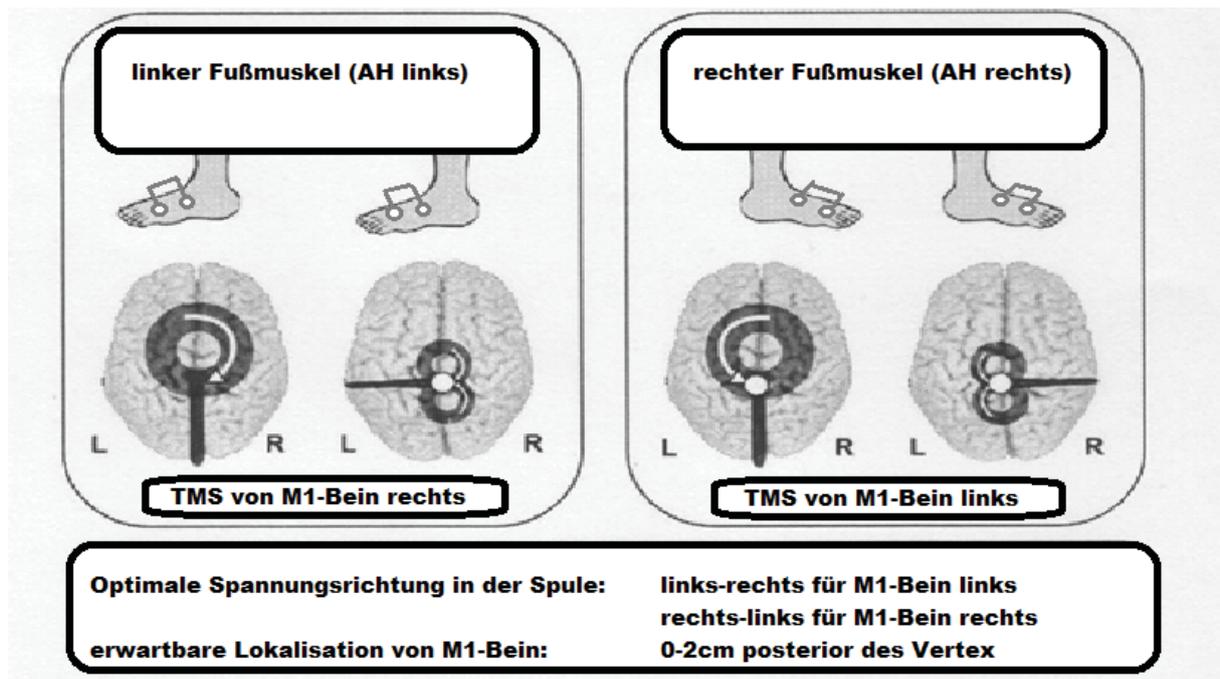


Abbildung 4 Stimulation des primär motorischen Beinareals (M1-Bein) (aus Groppa et al., 2012a, S.873).

Generell ist also die Rundspule weniger fokal, dafür wird in verschiedenen Quellen berichtet, dass diese Spulenkonfiguration eine Eindringtiefe bis in die weiße Substanz erreicht (Deng et al., 2013, Roth et al., 1991, Roth et al., 2013).

Wir überprüfen mithilfe unserer Studie die bereits existierenden Thesen zum Thema Fokalität und E-Feld der beiden Spulentypen und präsentieren im Ergebnisteil anhand unserer ermittelten Daten einen Vergleich zwischen den verwendeten Spulen.

Magnetstimulator:

Ein Magnetstimulator besteht aus einem Kondensator, der durch Auf- und Entladung einen Strom von bis zu 5000 Ampere induziert, welcher durch eine kupferumwickelte Induktionsspule fließt und dabei ein kurzes, aber intensives Magnetfeld erzeugt.

Die schnell wechselnde Intensität des Magnetfeldes wiederum induziert elektrische Ströme in leitfähigen neuronalen Strukturen die linear und dem Stromfluss entgegengesetzt orientiert sind und bei entsprechender Dauer und Höhe eine Depolarisation an diesem Ort bewirken. Die größte Intensität des im Gewebe induzierten Stromes findet sich an dem Ort, an dem das Magnetfeld die größte Änderungsgeschwindigkeit aufweist (Kammer et al., 2001, Barker et al., 1985).

Bei der Rundspule ist dieser Ort des maximalen E-Feldes in der Nähe des Spulenrings und bei der 8er-Spule in der Mitte, wo sich beide Teilspulen treffen.

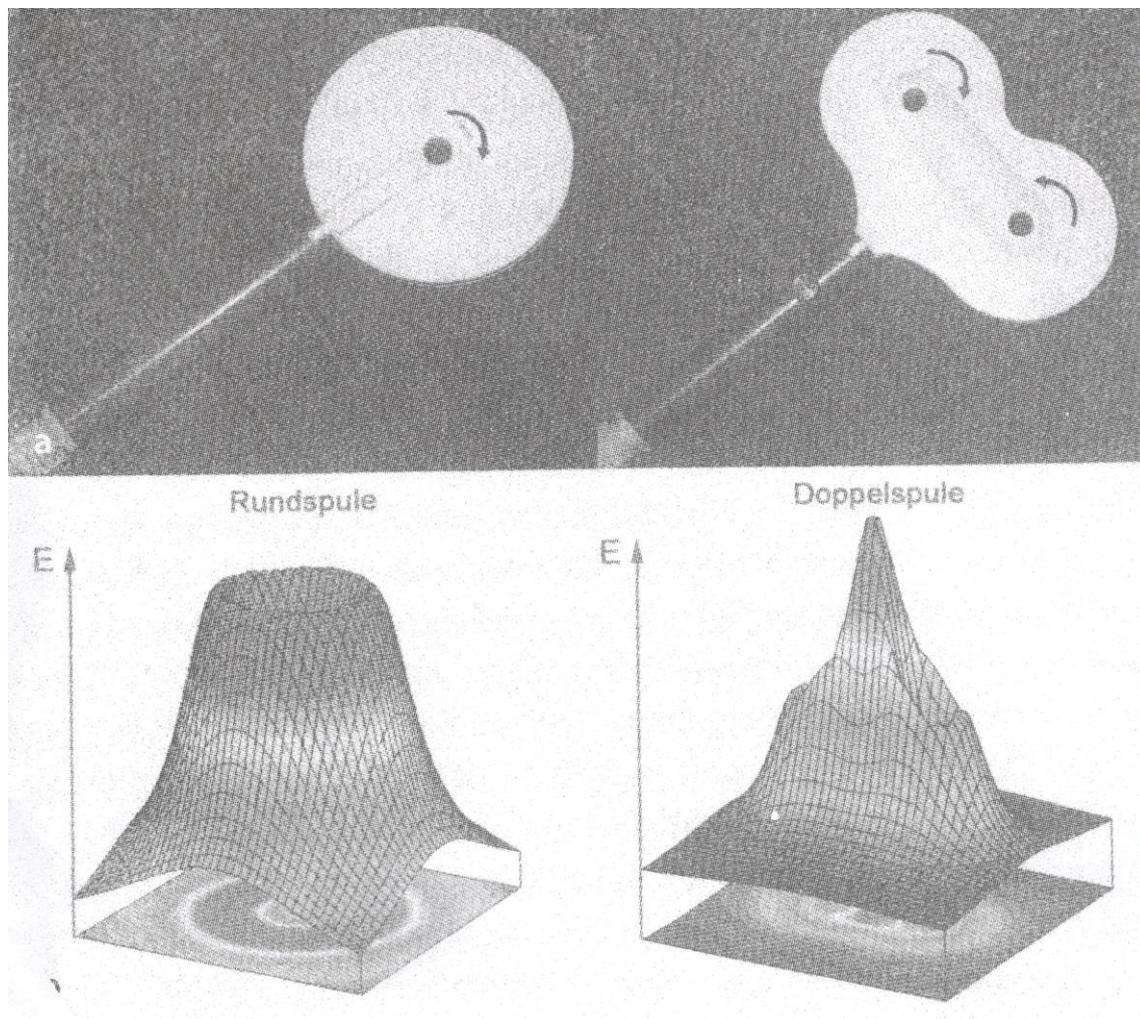


Abbildung 5 Das induzierte E-Feld.

Unter den Spulen ist die jeweilige Verteilung des induzierten E-Feldes dargestellt; das Feld (E) wurde für beide Spulen in einer Ebene unterhalb der Spule berechnet; die Höhe der 3-D-Kurven entspricht dem Betrag des Feldes (aus Siebner and Ziemann, 2007, S.24).

Je nachdem, ob ein mono- oder biphasischer Puls in der Spule fließt, strömt auch der im Gehirn induzierte Strom vorwiegend in eine Richtung oder in wechselnde Richtungen (Kuhnert, 2007).

Den Unterschied zwischen diesen beiden Pulsformen zeigt die nachfolgende Abbildung schematisch.

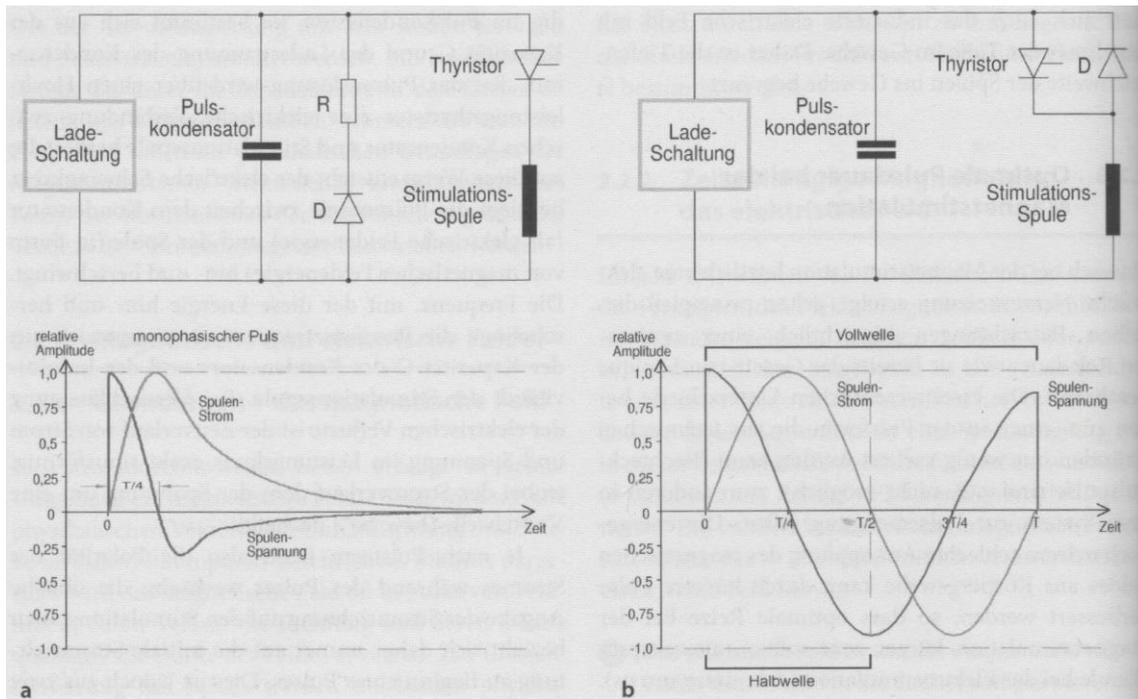


Abbildung 6 Leistungskreise und Pulsformen von Magnetstimulatoren.

a Monophasischer Stimulator mit Bedämpfung negativer Spannungen durch die Diode D und den Widerstand R .
b Biphasischer Stimulator zur Erzeugung von Sinus-Vollwellen; wenn man die Diode D durch einen weiteren Thyristor ersetzt, kann der Stromverlauf bereits nach einer halben Schwingung gestoppt werden. Damit entstehen biphasische Halbwellen. Die Angaben auf der Zeitachse beziehen sich jeweils auf die Zeitdauer T einer vollen Sinusschwingung des ungedämpften Kreises (aus Siebner and Ziemann, 2007, S.20).

Monophasische Pulsform: **Magstim 200-Stimulator**

Die Bezeichnung monophasisch wurde durch den Zeitverlauf der Spulenspannung geprägt. Diese Spulenspannung, und somit auch der Verlauf der im Gewebe induzierten Feldstärke, schwingt während des Pulses nur wenig (ca. 20%) in die Gegenrichtung und weist daher eine ausgeprägte Polarität auf.

Wegen des hohen Energieverbrauchs und der starken Spulenerwärmung eignen sich diese Stimulatoren nur für Einzelreize mit einem minimalen Pulsabstand von wenigen Sekunden.

Biphasische Pulsform: **Nexstim NBS-System-Stimulator**

Bei dieser Pulsform wechselt die induzierte Feldstärke ihre Polarität.

Der Vorteil gegenüber monophasischen Geräten besteht darin, dass ein großer Teil Pulsenergie (bis zu 80%) nach einer Halb- oder Vollwelle wieder in den Puls-kondensator zurückgespeist werden kann. Auf diese Weise wird sowohl der Energieverbrauch des Gerätes selbst, als auch die Erwärmung der Spule, drastisch reduziert.

Repetitive Stimulatoren verwenden daher mittlerweile ausschließlich die biphasische Pulsform (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 2.3, Seite 20f.).

Während der TMS-Untersuchung kann der Anwender die Intensität der Stimuli kontrollieren, indem er die Intensität der Spannung in der Spule verändert. Dadurch verändert sich die Größe des magnetischen Feldes und des sekundär induzierten E-Feldes (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). Dies wird erreicht, indem die Stimulatorauswurfleistung des Magnetstimulators geändert wird.

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen

1.2.1 Anatomische Grundlagen

1. Kortikal

Stimuliert werden sollte in unserem Studiensetting mit den Magnetspulen jeweils der Arm- bzw. Beinbereich des primär motorischen Kortex des Großhirns, der sich hauptsächlich auf dem Gyrus präzentralis befindet.

Dieser entspricht dem Areal 4 nach Brodmann (Brodmann, 1909) und ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Somatotopie, d. h. dass benachbarte Regionen des Körpers auch in ihren Repräsentationen auf der primär motorischen Rinde nebeneinander liegen.

Dabei liegt das Repräsentationsfeld des kontralateralen Beines jeweils an der Mantelkante bzw. im interhemisphärischen Spalt zwischen beiden Großhirnhälften, das Gebiet der Hand jeweils lateral davon oberhalb der Sylvischen Fissur.

Vereinfacht lässt sich der primär motorische Kortex mithilfe des Homunkulus-Modells darstellen (Ulfig, 2008, Kapitel 8, S.150ff., Penfield and Jasper, 1954, Aumüller, 2007):

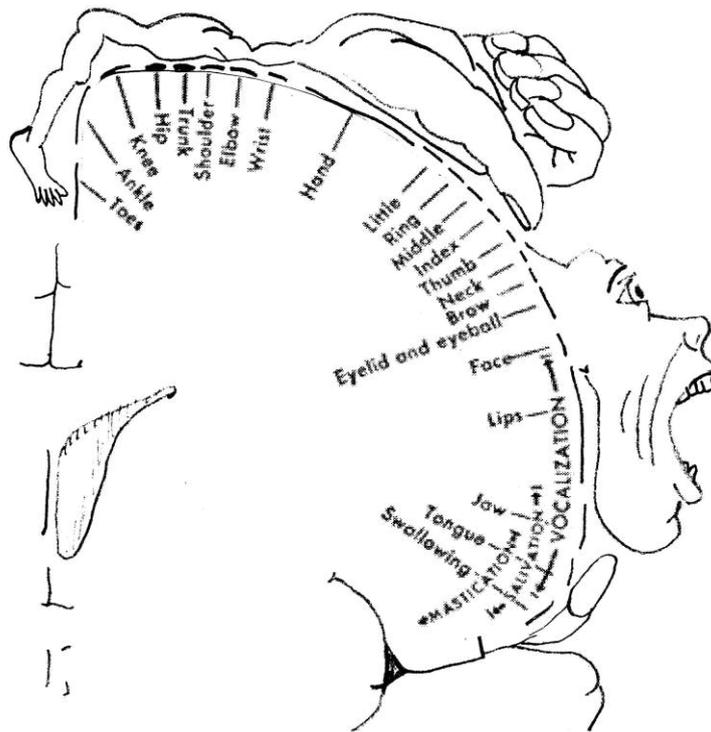


Abbildung 7 motorischer Homunkulus M1

(Vorlage aus Penfield and Jasper, 1954)

Histologisch gehört der Motorkortex zum Isokortex und besitzt einen sechsschichtigen Wandaufbau mit zwei Haupttypen von Nervenzellen: Pyramidenzellen und Nicht-Pyramidenzellen.

Pyramidenzellen sind Projektionsneurone und enthalten als Transmitter Glutamat. Sie machen 85% aller isokortikalen Neurone aus. An der Zellbasis entspringt das Axon der Pyramidenzelle, das senkrecht nach unten, d. h. in Richtung weiße Substanz verläuft (Ulfig, 2008, Kapitel 8, S.150ff.).

Eine Sonderform der Pyramidenzellen sind die Betz-Riesenzellen, die nur im primär motorischen Kortex vorkommen und in Lamina V des Isokortex lokalisiert sind. Ihre Axone projizieren auf das Rückenmark oder die motorischen Hirnnervenkerne und können länger als ein Meter sein. Betz-Zelle ist in erster Linie ein histologischer Begriff, funktionell entspricht diese Zellart dem ersten Motoneuron.

Nicht-Pyramidenzellen (auch Sternzellen genannt) sind intrakortikale Interneurone und sind über eine Vielzahl von Dendriten synaptisch (in der Regel mit dem Transmitter γ -Aminobuttersäure = GABA) miteinander verbunden. Bei diesen Zellen kann das Axon von allen Teilen des Zellleibes entspringen. Sie sind wesentliche Grundlage des intrakortikalen Zellnetzes (Ulfig, 2008, Kapitel 8, S.150ff.).

Das Zusammenspiel aus exzitatorischen Impulsen aus den Pyramidenzellen und transsynaptischer Inhibition durch die Interneurone moduliert eine motorische Aktion und letztlich auch die Wirkung der TMS.

Die primär motorische Rinde erreicht in einigen Gebieten (z. B. Lobulus paracentralis) mit 3-5 mm die größte Breite des Kortex überhaupt.

Die absteigenden (i. e. efferenten) Bahnen, die die Hirnrinde verlassen, bilden zusammen den Tractus kortikonuklearis, der die motorischen Hirnnervenkerne versorgt und den Tractus kortikospinalis, die Pyramidenbahn. Zur nicht-invasiven transkraniellen Untersuchung dieser anatomischen Strukturen wird nun die Stimulationsspule tangential auf den Kopf aufgelegt, dabei penetriert das magnetische Feld den Schädel und induziert Spannung im leitenden intrakraniellen Gewebe, z. B. den Pyramidenzellen und Interneuronen. Der induzierte Stromfluss im Gehirn fließt parallel zur Spulenoberfläche. Dadurch kommen als mögliche Zielstrukturen bevorzugt die in Längsrichtung (also senkrecht zur Kortexoberfläche) verlaufenden Axone der Pyramidenzellen sowie kortikospinale Faserbahnen in Betracht, die horizontal (quer, d. h. parallel zur Kortexoberfläche) im Motorkortex und in einem rechten Winkel zum präzentralen Gyrus verlaufen (Meyer, 1987, Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 3, S.32f.).

In der Wand eines Sulcus ist die Situation umgekehrt. Hier verlaufen die Axone der Pyramidenzellen parallel und die horizontalen Axonbündel des Kortex senkrecht zur Schädel- bzw. Hirnoberfläche (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 3, S.34).

Außerdem ist die Ausrichtung der Axone im Vergleich zwischen M1-Hand und M1-Bein senkrecht zueinander, da das M1-Beinareal größtenteils im interhemisphärischen Spalt lokalisiert ist.

Die stimulierten Faserbahnen ziehen physiologisch von kortikal nach spinal ins Rückenmark und werden dort im Vorderhorn auf das 2. Neuron umgeschaltet.

Bei den meisten Erwachsenen liegt das M1-Handareal ungefähr bei 1/3 des Abstands von Vertex zur präaurikulären Falte, normalerweise 5-6 cm lateral des Vertex entlang der interauralen Linie und 0-1 cm rostral dieser Linie (Groppa et al., 2012a, Wilson et al., 1993).

TMS über M1-Hand ist bereits ab niedrigen Stimulationsintensitäten effektiv, da dieses Areal groß und an der Hirnoberfläche und somit kalottennah gelegen ist. Für M1-Bein werden gewöhnlich höhere Stimulationsintensitäten benötigt. Dies ist durch den raschen Abfall der Stärke des magnetischen Feldes mit der Entfernung von der Spule und der Lage des M1-Beinareals im interhemisphärischen Spalt begründet, durch die ein größerer Abstand zwischen Spule und Kortex entsteht (Groppa et al., 2012a).

2. Spinal

Auf Rückenmarksebene werden die absteigenden, meist gekreuzten, Faserbahnen auf das 2. Motoneuron umgeschaltet, treten aus dem Vorderhorn aus und bilden mit den aufsteigenden Fasern gemeinsam den Spinalnerven. Dieser tritt durch das Foramen intervertebrale aus dem Wirbelkanal aus und teilt sich distal in verschiedene Äste auf. Die anterioren Äste (Rami anteriores) bilden dabei über Plexusbildung die peripheren Nerven, die u.a. als somatoefferente α -Motoneurone die quergestreifte Muskulatur innervieren (Ulfig, 2008, Kapitel 3, S.33 ff.).

Es wurde versucht, mittels TMS über der zervikalen bzw. lumbalen Wirbelsäule, den Spinalnerv am Austritt aus dem Foramen intervertebrale zu stimulieren.

Die genaue Spulenpositionierung wird unter 3.4.1.2 Spinale Testung beschrieben.

3. Peripher

Die peripheren Nerven verlaufen zu den Zielmuskeln, uns interessierten dabei der N. medianus und der N. tibialis. Es wurde zur Stimulation der peripheren Nerven ein Stimulationspunkt gewählt, an dem die Nerven anatomisch möglichst oberflächlich verlaufen und damit leicht zu stimulieren sind. Für den N. medianus ist dieser Punkt in der Nähe des Handgelenkes, für den N. tibialis am inneren Fußknöchel (Malleolus medialis).

Der genaue Ablauf der peripheren Stimulation wird unter 3.2.1 Rundspule und 3.4.1.3 Periphere Testung weiter ausgeführt.

1.2.2 Funktionsweise der elektrischen Exzitation der Neurone im stimulierten Kortex

Um kortikale Neurone stimulieren zu können wird, wie bereits beschrieben, mittels Magnetspule ein magnetisches Feld und dadurch ein elektrisches Feld induziert, welches zu einem Spannungsfluss im neuronalen Gewebe führt. Dieser Spannungsfluss ist für die Auslösung von Aktionspotentialen notwendig, was im Folgenden näher erläutert wird.

Das E-Feld im Gewebe ist perpendikulär (i. e. senkrecht) zum magnetischen Feld orientiert und hat eine genau gegensätzliche Richtung relativ zur elektrischen Spannung in der Spule (Groppa et al., 2012a).

Das induzierte E-Feld und der resultierende Spannungsfluss im Kortex sind proportional zur Wechselrate des induzierten elektromagnetischen Feldes.

Der Spannungsfluss im Gewebe muss eine auswärts gerichtete transmembranäre Spannungsrichtung, und damit einen Ionenfluss, in kortikalen Axonen produzieren. Dabei muss die Stimulation so stark sein, dass eine Depolarisation des Membranpotentials entsteht, die dann ein Aktionspotential auslöst.

Außerdem definiert die räumliche Orientierung der Axone, d. h. das Verhältnis zwischen der induzierten Gewebespannung und den stimulierten Axonen (i. e. der räumliche Gradient), die Effektivität der TMS, Aktionspotentiale in kortikalen Neuronen zu erzeugen.

Axonale Krümmung wird als wichtiger räumlicher Bestandteil hervorgehoben, welcher die Empfindlichkeit kortikaler Neurone für die TMS bestimmt (Maccabee et al., 1993, Amassian et al., 1992): Die elektrische Spannung, induziert durch die TMS, erzeugt eine auswärts gerichtete transmembranäre Depolarisation in empfindlichen Axonen innerhalb des Feldes. Die am wahrscheinlichsten aktivierbaren Axone sind die, welche ihre Orientierung relativ zum induzierten E-Feld ändern.

Eine effektive Membrandepolarisation erfolgt vorzugsweise an Stellen, wo das induzierte elektromagnetische Feld und der räumliche Gradient des induzierten elektrischen Feldes maximal sind.

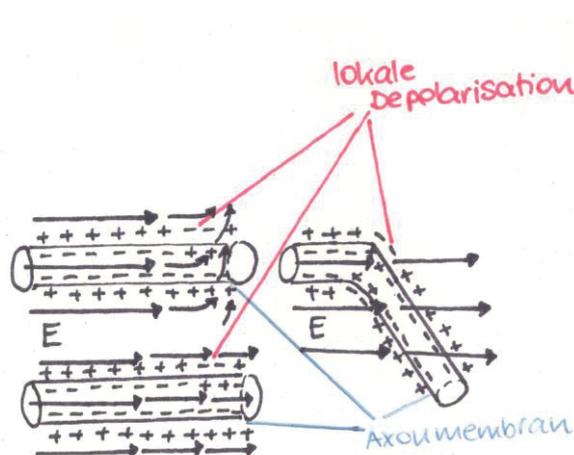


Abbildung 8 Entstehung einer Depolarisation durch ein elektrisches Gradientenfeld.

Links oben Ein gekrümmtes elektrisches Feld entlang einer Nervenfasermembran kann einen Ionenstrom durch die Membran verursachen. *Links unten* Horizontale, in Richtung des Axons verlaufende Feldkomponente; die Stärke nimmt nach rechts ab. *Rechts* Ein homogenes Feld, welches ein gekrümmtes Axon durchläuft, hat dieselbe Wirkung; aus Sicht des Axons tritt auch hier wieder ein Feldgradient auf, der das Axon depolarisieren kann, E elektrische Feldstärke (Vorlage aus Siebner and Ziemann, 2007, S.22)

Das induzierte Aktionspotential breitet sich transsynaptisch auf andere Neurone aus und resultiert in der Aktivierung von verbundenen kortikalen und subkortikalen Arealen (Groppa et al., 2012b).

Da das Hirngewebe keine homogene Leitungseigenschaft besitzt, kann die genaue Ausbreitung der Spannung nur durch Modelle vorhergesagt werden, die die unterschiedlichen elektrischen Eigenheiten des Gewebes in Verbindung mit der Spule berücksichtigen (Yang et al., 2006, Groppa et al., 2012a).

Diese Aktivierung breitet sich entlang des kortikospinalen Traktes aus und depolarisiert spinale α -Motoneurone, worauf eine motorischen Muskelantwort folgt, die kortikal als MEP und spinal/peripher als Muskelsummenaktionspotential (CMAP) durch ein EMG abgeleitet werden kann (Groppa et al., 2012a).

Die Begriffe MEP und CMAP werden dabei häufig gleichwertig verwendet, allerdings bestehen grundsätzliche Unterschiede zwischen dem durch eine überschwellige TMS ausgelösten MEP und dem durch eine supramaximale elektrische Nervenstimulation ausgelösten CMAP, die in der klinischen Anwendung beachtet werden müssen. Das MEP resultiert aus einer räumlich-zeitlichen Summation der durch die TMS ausgelösten, absteigenden Erregungssalven, die sich entlang der kortikospinalen Projektionen ausbreiten. Bei der Erregungsausbreitung vom Kortex zum Muskel kommt es zu einer Dispersion der Erregungsförderung und somit zu einer asynchronen Erregung der motorischen Einheiten im Zielmuskel. Diese asynchrone neuromuskuläre Erregung führt in variablem Ausmaß zu einer Phasenauslöschung, welche die Amplitude des MEP reduziert und die mehrphasige Konfiguration des MEP erklärt. Schwankungen im Erregbarkeitsniveau der kortikalen und spinalen Neurone, die durch den TMS-Puls erregt werden, führen dazu, dass die Latenz, Amplitude und Konfiguration des MEP trotz identischer Stimulationsbedingungen kurzfristigen Schwankungen unterworfen sind, die das peripher ausgelöste CMAP nicht zeigt (Siebner and Ziemann, 2007).

1.2.3 Physiologische Grundlagen der transkraniellen elektrischen Stimulation

Bei der konventionellen TES, dem Vorreiter der TMS, werden vermutlich Neurone der Pyramidenbahn direkt am proximalen Axonsegment erregt, deren deszendierenden Aktivitäten D-Wellen genannt werden (D-Welle = direkte Aktivierung) (Patton and Amassian, 1954).

Da bei der TMS im Vergleich zur TES längere Latenzen ermittelt werden, liegt die Vermutung nahe, dass bei dieser Methode Axone nicht direkt erregt werden, sondern hierbei eine transsynaptische Erregung durch Interneurone stattfindet, die I-Wellen hervorruft (I-Welle = indirekte Aktivierung) (Amassian et al., 1987, Di Lazzaro et al., 2004, Terao and Ugawa, 2002, Ziemann and Rothwell, 2000).

Die TMS kann bei hohen Stimulationsintensitäten mittels postero-anteriorer Spulenausrichtung und bei niedrigeren Intensitäten mittels latero-medialer Ausrichtung auch D-Wellen rekrutieren. Diese haben dann die gleichen Latenzzeiten wie die D-Wellen via anodaler TES (Di Lazzaro et al., 2004).

Je nach Spulenausrichtung werden also bevorzugt Interneurone oder Pyramidenzellen aktiviert, bei Stimulation von Interneuronen können I-Wellen abgeleitet werden, bei Aktivierung von Pyramidenzellen werden D-Wellen beobachtet.

Jedoch ist es bis heute nicht möglich die genauen neuronalen Zielstrukturen (spezielle neuronale Populationen/kortikale Schichten/Faserbahnen der grauen oder weißen Substanz) der TMS zu erfassen. Daraus folgt, dass die Stimulationseffekte immer eine Summe oder einen Nettoeffekt von neuronaler und axonaler Stimulation repräsentieren (Roth et al., 2007).

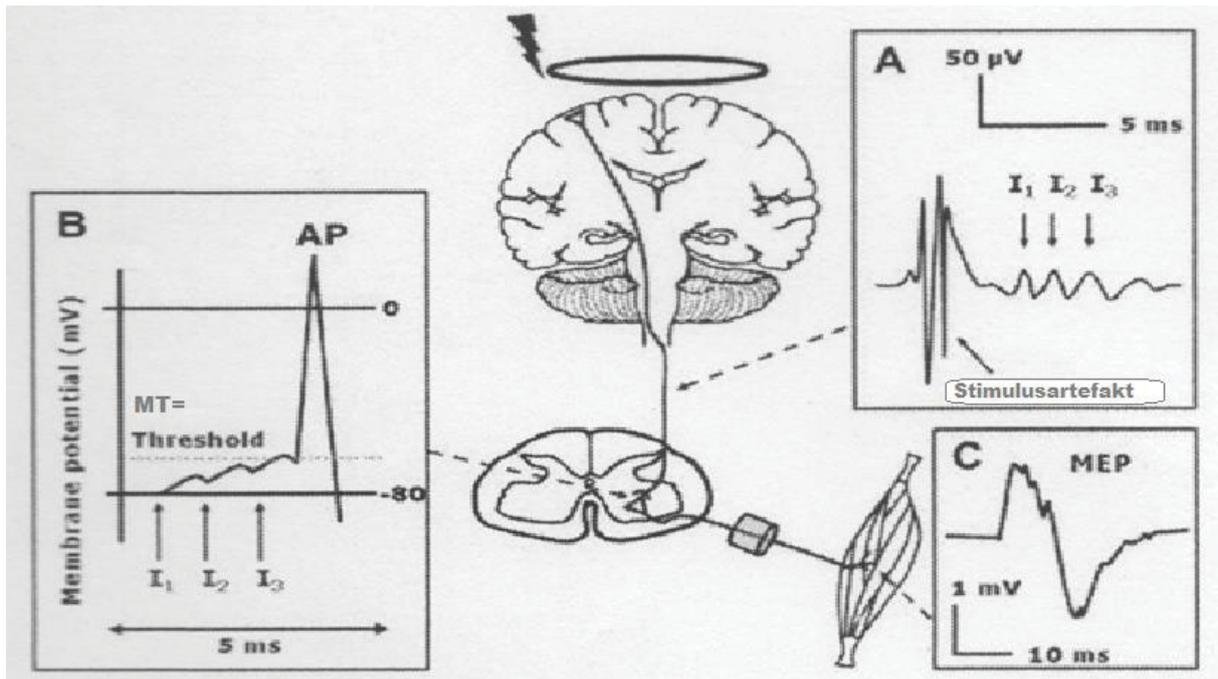


Abbildung 9 Erregung der schnell leitenden, kortikomuskulären Bahnen mit der TMS.

A Multiple deszendierende kortikospinale Erregungswellen: Ein überschwelliger transkranieller Einzelreiz verursacht in den schnell leitenden Neuronen des kortikospinalen Traktes eine Serie von deszendierenden Erregungswellen (hier: I-Wellen). **B** Auslösung eines Aktionspotentials in der spinalen motorischen Vorderhornzelle: Die deszendierenden Erregungswellen lösen transsynaptisch im spinalen Motoneuron kurz hintereinander exzitatorische postsynaptische Potentiale aus (EPSP). Die depolarisierende Wirkung der EPSP summiert sich auf und löst bei Überschreiten der Reizschwelle ein Aktionspotential aus. Dieses wird entlang des peripheren motorischen Axons zum Muskel fortgeleitet. **C** Motorisch evoziertes Potential: Am Zielmuskel kann über Oberflächen Elektroden ein MEP aufgezeichnet werden. Das MEP ist ein Muskelsummenaktionspotential (CMAP). Alle durch den transkraniellen Einzelreiz ausgelösten Potentiale einzelner motorischer Einheiten tragen zum MEP bei (aus Siebner and Ziemann, 2007, S.35, modifiziert aus Groppa et al., 2012a, S.862).

1.3 Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit

Die Beurteilung und Quantifizierung der zentralmotorischen Leitungszeit, der Differenz aus kortikomuskulärer und peripherer motorischer Leitungszeit, ist der wichtigste Messwert in der neurologischen Routinediagnostik zur Beurteilung der Integrität des kortikospinalen Traktes (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 6, S. 71).

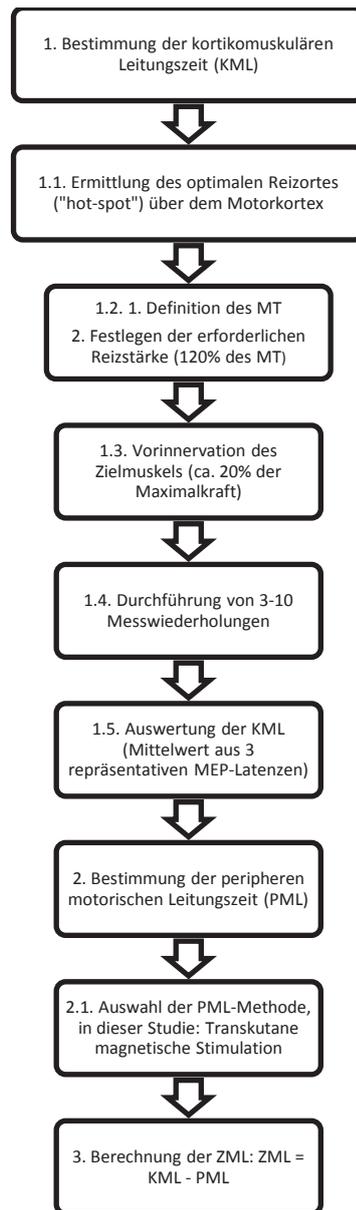


Abbildung 10 Flussschema zur Ermittlung der ZML

Wenn der Motorkortex mit TMS stimuliert wird, berechnet sich die ZML durch Subtraktion der peripheren Leitungszeit von der MEP-Latenzzeit der kortikalen Stimulation über dem primären Motorkortexareal gemäß dieser Formel:

$$ZML = KML - PML$$

Siehe dazu auch 3.5.2.1 ZML-Berechnung.

1.3.1 Bestimmung der peripheren motorischen Leitungszeit

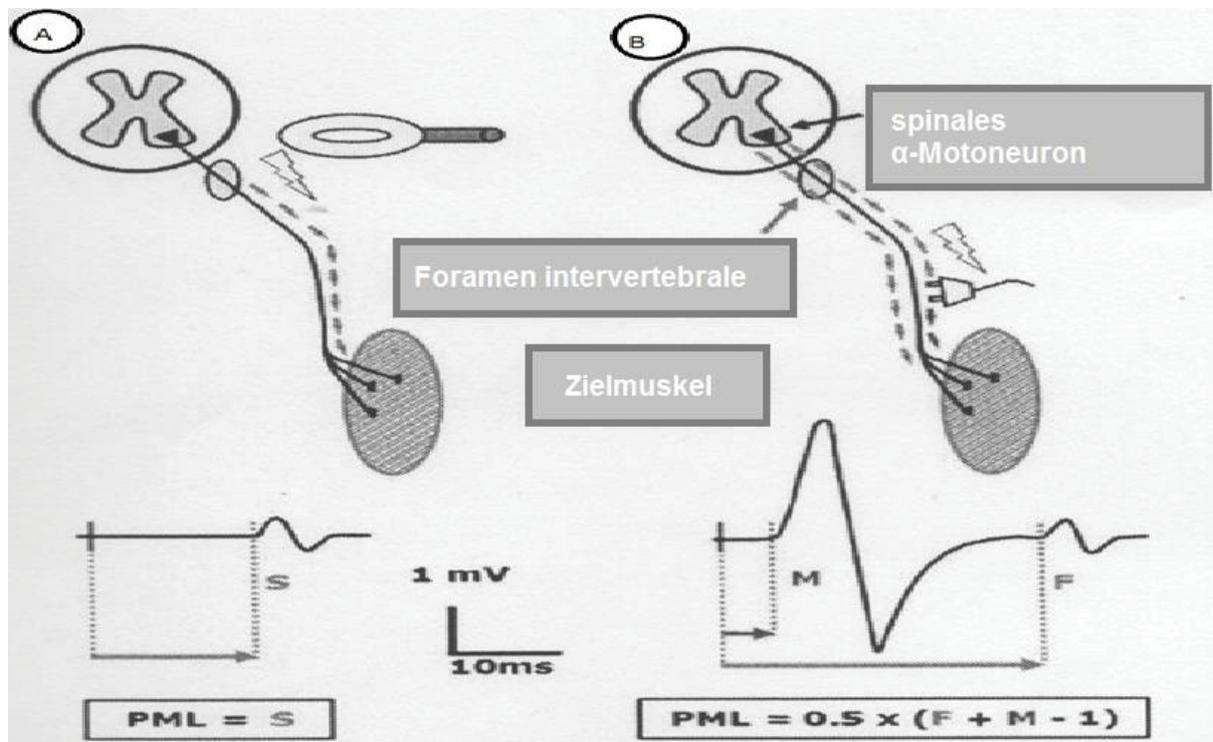


Abbildung 11 Möglichkeiten der PML-Bestimmung

A Magnetische Stimulation des proximalen Spinalnerven in der Nähe des Foramen intervertebrale. S entspricht der Latenz des ausgelösten Muskelsummenaktionspotentials. Wir verwendeten diese Methode **B** F-Wellen-Methode (aus Siebner and Ziemann, 2007, S.74, modifiziert aus Groppa et al., 2012a, S.869).

Zur Bestimmung der PML existieren verschiedene Verfahren. Abbildung 11 (A) zeigt die Methode der transkutanen magnetischen Stimulation des proximalen Spinalnerven (Ugawa et al., 1989) auf Höhe des Foramen intervertebrale. (B) zeigt die F-Wellenmethode, die in dieser Arbeit nicht verwendet wurde. Weiterführende Informationen zu dieser Methode bietet Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation von Ziemann und Siebner (Eds.) (Siebner and Ziemann, 2007).

Die PML entspricht der Zeit zwischen dem spinalen Stimulus und erster negativer Deflektion des MEPs im EMG.

Da bei Methode (A) die Erregung im Bereich des Austrittspunktes des Spinalnerven aus dem Spinalkanal in der Nähe des Foramen intervertebrale erfolgt, wird die PML falsch zu kurz berechnet und damit die ZML falsch zu lang (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 6, Claus, 1990, Schmid et al., 1990). Der Fehler hängt von der Länge des Spinalnervensegments im Spinalkanal ab, siehe dazu auch 3.5.2.1 ZML-Berechnung.

1.4 Klinische Anwendungsbereiche der TMS

Es wurden durch die TMS via EMG v. a. drei Parameter ermittelt:

1. Die erforderlichen Stimulationsintensitäten (MTs)
2. Die Latenzzeiten, d. h. die Zeit zwischen dem Stimulationsimpuls und der motorischen Antwort
3. Die Amplituden der Reizantworten

Alle diese Parameter können durch eine Vielzahl von Gründen von der Norm abweichen, wie z. B. durch verschiedene Krankheitsbilder, weshalb sich der Einsatz der TMS zur Diagnostik einer Reihe von Krankheiten etabliert hat.

Als aussagekräftigster Parameter hat sich dabei die ZML erwiesen.

Die ZML entspricht der Zeit, die für neuronale Impulse erforderlich ist, um auf ihrem Weg zum Zielmuskel durch das zentralnervöse System zu gelangen.

Eine Verlängerung der ZML tritt durch eine Verlangsamung der Übertragung von schnell leitenden kortikospinalen Fasern auf, wie sie in diversen Krankheitsbildern vorkommt. Beispiele dafür sind demyelinisierenden Erkrankungen wie die Multiple Sklerose, strukturellen Läsionen im kortikospinalen Trakt wie z. B. durch einen Hirninfarkt oder eine kompressive Myelopathie verursacht, und neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. die Multisystematrophie, die Amyotrophe Lateralsklerose oder die progressive supranukleäre Blickparese (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).

In Bezug auf die genannten Krankheitsbilder besitzt sie einen diagnostischen Wert in der Zusammenschau mit anderen klinischen und elektrophysiologischen Untersuchungen. Die Ergebnisse werden teilweise auch als prognostischer Marker und zur Verlaufsbeobachtung verwendet (Udupa and Chen, 2013). Als Beispiel für die prognostische Beurteilung sei die Verwendung der TMS in der frühen Schlaganfalldiagnostik genannt.

Bei Patienten mit einem Hirninfarkt kann, trotz klinisch hochgradiger Parese, bereits in der ersten Woche nach dem Ereignis die Anwesenheit von MEPs in der paretischen Extremität als Antwort auf eine Stimulation der betroffenen Hemisphäre eine hohe Rate an Funktionswiederherstellung voraussagen (Chen et al., 2008, Hendricks et al., 2003).

Die Präsenz von MEPs gilt als Zeichen der Erholung der schnellen kortikospinalen Fasern (Hendricks et al., 2003).

Außerdem existiert für die TMS auch ein breites Feld an therapeutischen Einsatzmöglichkeiten (Hallett, 2007, Rossini and Rossi, 2007) wie z. B. in der Behandlung von Depressionen oder chronisch neuropathischen Schmerzen mittels hochfrequenter repetitiver TMS (rTMS).

Die schnelle Stimulationsfolge kann die Erregbarkeit des zerebralen Kortex am Reizort und an entfernten Arealen entlang funktionell anatomischer Verbindungen modifizieren (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). Dieser Effekt kann von Inhibition bis zur Unterstützung von Erregungen reichen, abhängig von den Stimulationsvariablen (v. a. von der Stimulationsfrequenz) (Maeda et al., 2000, Pascual-Leone et al., 1994b, Pascual-Leone et al., 1998).

Da sich bei depressiven Patienten in der kortikalen Bildgebung ein Hypometabolismus im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigt, wird therapeutisch bevorzugt diese Region mittels rTMS-Protokollen stimuliert (Hallett, 2007, Herrmann and Ebmeier, 2006, Kirkcaldie et al., 1997, Fregni and Pascual-Leone, 2005).

Bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen wird das korrespondierende Areal zur schmerzhaften Zone im präzentralen Motorkortex, in der kontralateralen Hemisphäre zum Schmerz, mithilfe von rTMS-Anwendungen gereizt (Lefaucheur et al., 2014).

Eine ausführliche Übersicht über die therapeutischen Einsatzmöglichkeiten der rTMS bietet die Arbeit von Lefaucheur et al. (Lefaucheur et al., 2014).

Weiterentwicklungen der ursprünglichen Magnetstimulatoren bieten als navigierte TMS-Systeme (nTMS) die Möglichkeit des kortikalen *Mappings* (Weiss et al., 2013), d. h. der zerebrale Kortex wird z. B. mittels Magnetresonanztomographie-Bildgebung (MRT) und einer 3D-Animation sichtbar gemacht. Dadurch können einzelne kortikale Bereiche gezielt aufgesucht und differenziert untersucht werden. Dies erhöht die räumliche Genauigkeit der Anwendung, gerade bei therapeutischen Verfahren wie der oben beschriebenen Depressionsbehandlung. Bei diesen beinhalten die Therapieprotokolle tägliche Stimulationssitzungen über mehrere Tage bis Wochen an den gleichen Stimulationsorten. Diese genaue Lokalisation der anvisierten Stimulationsareale ist letztlich nur mit einer navigierten Methode zu erreichen. Außer einem präzisen *Mapping* scheint dafür auch die Aktivierung tieferer Hirnareale notwendig zu sein. Deshalb wurden Spulen mit größerer Eindringtiefe entwickelt. Das durch uns getestete Produkt, die sogenannte HIC, kombiniert, in Verbindung mit dem NBS 4 System, die Möglichkeit der TMS mit einer Bildgebung des zerebralen Kortex (Ruohonen and Karhu, 2010, Weiss et al., 2013): Durch die fokale Stimulation der 8er-förmig konfigurierten Spule kann so z. B. bei Hirntumorpatienten die Tumorlokalisierung und Ausdehnung in sogenannten eloquenten Arealen (i. e. in der Nähe des motorischen Zentrums oder Sprachzentrums) mithilfe einer 3D-Animation des aktuellen kranialen MR-Bildsatzes untersucht werden.

Damit kann z. B. der Operateur vor einer geplanten operativen Resektion des Tumors das Risiko des Resektionseingriffes besser einschätzen (Coburger et al.,

2013, Coburger et al., 2012, Forster et al., 2011, Tarapore et al., 2012, Picht et al., 2009).

In einigen Fällen führte die vorherige TMS-Untersuchung dazu, dass Operateure aufgrund des hohen Risikos von einer Resektion absahen (Picht et al., 2012) oder aber auch primär inoperabel scheinende Tumore entfernt werden konnten, da sich im präoperativen *Mapping* keine funktionellen Areale am Tumorrand zeigten (Picht et al., 2012, Krieg et al., 2012, Krieg et al., 2013).

2 Ziele dieser Arbeit

Mithilfe dieser Arbeit sollen die diagnostischen Einsatzmöglichkeiten für die neu entwickelte HIC definiert werden, da diese im Moment vor allem therapeutisch in der nTMS eingesetzt wird.

Diese neu konzipierte Spulenkonfiguration scheint die diagnostischen Möglichkeiten der magnetischen Spulen für die TMS zu erweitern. Durch die größere Eindringtiefe (Roth et al., 2014) der Spule soll eine Ermittlung von CMAPs an peripheren Nerven und der, mithilfe von Rundspulen oder konventionellen 8er-Spulen, schwer zu aktivierenden Fußmuskeln durch kortikale und spinale Magnetstimulation erleichtert oder gar ermöglicht werden (Kranz et al., 2010, Zangen et al., 2005).

Seitens des Herstellers wurde diese HIC für den Einsatz in der navigierten Hirnstimulation konzipiert und nicht für die diagnostische TMS. Die Spule ist also nur für die Verwendung in Verbindung mit dem NBS-System zugelassen.

In Zukunft soll der Einsatzbereich der navigierten TMS-Geräte weiter ausgeweitet werden, deshalb die Frage, ob die neu entwickelten Hochintensitätsspulen weitere, bisher nicht bekannte, Vorteile bieten, beispielsweise in der neurophysiologischen Standarddiagnostik. Dies würde eine standardisierte Diagnostik vor einer kortikalen *Mapping*-Untersuchung erlauben. Damit wäre gleichzeitig eine Abschätzung über das Ausmaß einer motorischen Affektion und ein besseres Verständnis der *Mapping*-Ergebnisse möglich.

3 Material und Methoden

3.1 Studienkollektiv

Es wurden 25 gesunde Probanden in diese Studie aufgenommen. Das Alter betrug dabei 29 ± 11.6 Jahre (17-59 Jahre, im Mittel 23 Jahre) mit einer Geschlechterverteilung von 14 weiblichen und 11 männlichen Probanden, 23 davon Rechtshänder.

Gemäß der Sicherheits-Guidelines für TMS (Rossi et al., 2009) wurden als Einschlusskriterien gesunde Freiwillige ausgewählt. Als Ausschlusskriterien wurden Krampfanfälle in der Anamnese, neurologische Krankheiten und die Einnahme von Medikamenten oder Drogen, die die kortikale Erregbarkeit verändern, definiert, da bei diesen Probanden anekdotisch Krampfanfälle, ausgelöst durch TMS, beschrieben wurden.

Weitere Kontraindikationen für den diagnostischen Einsatz der TMS sind Schwangerschaft, implantierte biomedizinische Geräte wie z. B. Defibrillatoren, Medikamentenpumpen, Cochleaimplantate, Herzschrittmacher, Shuntssysteme oder intrakranielle/intraokuläre Metallpartikel (z. B. Gefäßclips) (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 4, S.54).

Wir haben uns dabei an dem Screening-Fragebogen von Rossi und Kollegen orientiert (Rossi et al., 2011).

Obgleich die TMS im Allgemeinen bei gesunden Probanden als sehr nebenwirkungs- und risikoarm gilt, erhielten alle Probanden vor Versuchsbeginn eine detaillierte Versuchserklärung und Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Anwendung (i. e. vorübergehender Kopfschmerz, Übelkeit, Krampfanfälle) und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Ein positives Ethikvotum (Studiennr. 4005) seitens der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf liegt vor. Die Studie entspricht ethisch den Maßgaben der Deklaration von Helsinki.

3.2 Verwendete Spulen

Im Folgenden werden die beiden verwendeten Spulen in Zusammenhang mit den jeweils verwendeten Magnetstimulatoren im Vergleich vorgestellt um die Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede der verwendeten Systeme zu unterstreichen.

	RC P/N 9784-00 + Magstim200	HIC + NBS 4 System
Stimulation:		
1. Pulsform	monophasisch	biphasisch
2. Frequenz bei maximaler Leistung:	0,25 Hz	
3. Maximale Stimulatorleistung		ca. 3 x MT (Handmuskel) in gesundem erwachsenen Probanden
Spulentyp	Rundspule 90 mm Durchmesser Anschluss von 8er- förmigem Spulentyp möglich	Ausschließlich 8er- förmiger Spulentyp Außenmaße: Höhe (mit Spule) 19,0 cm, Breite 17,3 cm, Tiefe 9,9 cm
Gewinde		< 0,55 mm/0,2 Grad (präzisiert angefertigt)
Einzelpulsdauer	1 ms Anstiegszeit ca. 100 µs	230 µs
Maximale Feldstärke	max. magnetisches Feld M2,0 T = 2,0 Vs/m ² 1 m von der Spule entfernt: 0,2 mT max.	max. E-Feld bei 25 mm Tiefe 204 V/m ± 2% s. Abbildung 12
Gewicht der Spule	1,4 kg	ca. 1 kg (ca. 4 kg mit Spulenkabel)

Mittlere Induktion	23,30 μ H	
Maximale Anzahl an Stimulationen	143 bei 100% Auswurfleistung	450-550 bei 1 Hz bei 80% Auswurfleistung
Einsatzgebiet	<ul style="list-style-type: none"> •Motorkortex •Zervikale Nervenwurzeln •Lumbosakrale Nervenwurzeln •N. phrenicus <p>Die 90 mm Hochleistungsspule kann für ZML-Studien verwendet werden</p>	•navigierte TMS

Tabelle 1 Gegenüberstellung RC + Magstim vs. HIC + NBS 4

Weight	~1 kg (~4 kg with coil cable)
Coil type	Figure-8-shaped, integrated cable
Overheating protection	Automatic
Navigation	Integrated Nexstim NBS trackers
Handle	Upward position, facilitates E-field positioning
Voice pressure	< 110 dB (20 cm from the bottom surface of the coil)
Maximum electric field strength	204 V/m \pm 2% Measured 25 mm below the coil in spherical conductor model representing the human head. Acceptance criterion in production is \pm 2%.
Maximum stimulator output	~3 x MT of hand muscle (healthy adult) MT of hand muscle (healthy adult) is about 33% of the maximum stimulator output.
Pulse length	230 μ s
Lifetime	Up to 1 million pulses or 2 years from date of manufacture (software-controlled)

Abbildung 12 technische Details der HIC

(aus Nexstim, 2012, Benutzerhandbuch, S.194)

3.2.1 Rundspule

Die kortikale, zervikale und lumbale Wurzelstimulation wurde mit einem Magstim 200-Stimulator und einer RC mit einem Durchmesser von 9 cm durchgeführt (Magstim Rundspule P/N 9784-00, Magstim Co., UK), siehe dazu auch Abbildung 1.

Bei Testung mit der RC wurde die periphere Stimulation mittels ELPStim durchgeführt, da die Rundspule peripher nicht empfohlen wird (Bischoff et al., 1995, Maccabee et al., 1988, Olney et al., 1990, Evans et al., 1988). Zum einen ist der Reizort ungenauer definierbar, und damit schlechter reproduzierbar als bei der ELPStim, zum anderen kann mit keiner der bisher getesteten Spulen eine supramaximale Nervenstimulation gewährleistet werden.

Besonderheiten der peripheren Stimulation

Die periphere Nervenstimulation des N. medianus und tibialis wurde mit einer kommerziellen, wiederverwendbaren, bipolaren Brückenelektrode (Polabstand 2,3 cm, Elektrodendurchmesser 0,8 cm, Nihon Koden, Japan) durchgeführt (s. Abbildung 13). Die Stimulation erfolgte supramaximal mit einer Einzelpulsdauer von 0,2 ms, einer Stimulationsfrequenz von 3,3 Hz und einer maximalen Stimulationsstärke von 30 mA, appliziert am Handgelenk für den Medianusnerven und am Malleolus medialis für den Tibialisnerven.

Um vergleichbare Stimulationsstellen für die HIC und die ELPStim zu erreichen, wurde bei den ersten 4 Probanden ein „Rückwärtsprotokoll“ angewandt, angelehnt an die Methodik von Meyer und die Veröffentlichung von Binkofski et al. (Meyer, 1992, Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 12, S. 136, Binkofski et al., 1999):

Dazu wurde die ELPStim an der standardisierten Stelle 6 cm proximal der Handgelenkslinie durchgeführt. Anschließend wurde die Stimulation mit der HIC durchgeführt und versucht, schrittweise durch Veränderung der Spulenposition, vergleichbare Latenzen der Muskelsummenaktionspotentiale (CMAPs) zu erreichen.

Der so ermittelte vergleichbare Stimulationsort für beide Stimulationsarten lag 8 cm proximal der Handflächenlinie, d. h. das Zentrum der HIC und die Elektrode sollten sich an diesem Punkt befinden.

Dieser Punkt wurde bei jedem Probanden ausgemessen und auf der Haut markiert.

Für die Stimulation des AH-Muskels mittels Nervus tibialis wurde ein identischer Punkt hinter dem inneren Fußknöchel (i. e. Malleolus medialis) über der palpablen Arteria tibialis posterior gewählt.



Abbildung 13 Beispiel für die periphere elektrische Stimulator

(aus https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nerve_conduction_velocity.jpg#/media/File:Nerve_conduction_velocity.jpg)

Unter 3.4.1.3 Periphere Testung wird die periphere Stimulation im Versuchs-Setting weiter beleuchtet.

3.2.2 High Intensity Spule (HIC)

Die kortikale, spinale (zervikal/lumbal) und periphere Nervenstimulation (Medianusnerv am Handgelenk, Tibialisnerv am medialen Malleolus) wurde mit dem NBS 4 System in Verbindung mit der Hochintensitätsspule (HIC; Nexstim Co., Finnland) durchgeführt.

Die Einsatzmöglichkeit der HIC am peripheren Nerven wird anhand dieser Studie untersucht.

Der Ersatz der elektrischen Stimulationstechnik für periphere Nerven durch eine schmerzlosere Technik würde eine signifikante Verbesserung in der klinischen Neurophysiologie bedeuten.

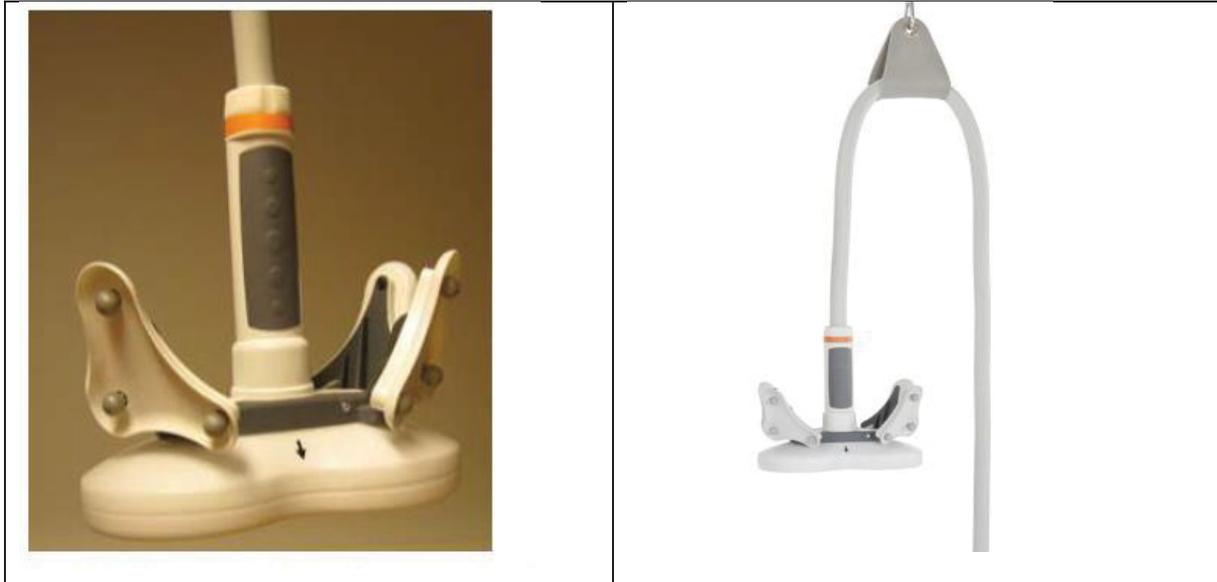


Abbildung 14 zwei Ansichten der HIC

(aus Nexstim, 2012, Benutzerhandbuch, S. 42)

3.3 Ablauf der Studie

3.3.1 Versuchsaufbau

Vor Versuchsstart wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft (s. 3.1 Studienkollektiv). Die Probanden wurden über die Untersuchungsmethode aufgeklärt und eventuelle Fragen beantwortet, sowie das schriftliche Einverständnis eingeholt.

Der Proband wurde auf einem Stuhl platziert, wichtig war eine ruhende Armposition auf den dafür vorgesehenen Armlehnen.

Vor dem Versuchsstart wurden die Ableitelektroden (Oberflächenelektroden der Fa. Ambu Medical, Ballerup, Dänemark) zur Aufzeichnung der CMAPs bzw. MEPs auf dem Bauch und der Sehne der Zielmuskeln fixiert (Muskelbauch-Sehnenansatz-Technik)(Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 5, S. 60ff.). Dazu wurden als Vertreter der oberen Extremität jeweils rechts und links der APB-Muskel und für die untere Extremität der AH-Muskel verwendet.

3.3.2 Überblick

Bei den Probanden wurden bilateral MEPs/CMAPs von den o.g. Hand- und Fußmuskeln mit der HIC (Fa. Nexstim, Finnland) während kortikaler, spinaler (zervikal über HWK 7 und lumbal über L4/5) sowie peripherer (über dem Medianus- und Tibialisnerven) Stimulation aufgezeichnet. Mit der RC (9 cm Durchmesser, Fa. Magstim, UK) wurde analog die kortikale und spinale Stimulation durchgeführt und peripher, wie oben beschrieben, auf die ELPStim ausgewichen.

Kortikal wurden die „hot-spots“ zur optimalen Spulenposition bestimmt (s. dazu 3.4.1.1. Kortikale Testung), peripher wurde die ELPStim an der Lokalisation der Spule durchgeführt. Verglichen wurden die erforderlichen motorischen Schwellen (MT), sowie die MEP/CMAP-Latenzen, MEP/CMAP-Amplituden und die zentralmotorischen Leitungszeiten (ZMLs).

3.4 Aufzeichnung der MEPs/CMAPs

Die MEPs/CMAPs wurden mit Oberflächenelektroden abgeleitet, welche, wie oben beschrieben, in der Muskelbauch-Sehnenansatz-Technik bilateral auf den APB- und den AH-Muskel aufgeklebt wurden. Hierbei wurde die „differente“ Elektrode mittig über dem Muskelbauch des Zielmuskels platziert, die „indifferente“ Elektrode am Muskelansatz und eine Erdung am Unterarm/Unterschenkel (s. Abbildung 15)(Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 5, Seite 60ff.).

Vor Aufkleben der Elektroden wurde mit entfettender Reinigung der Klebestellen der elektrische Widerstand zwischen Haut und Elektrode vermindert.

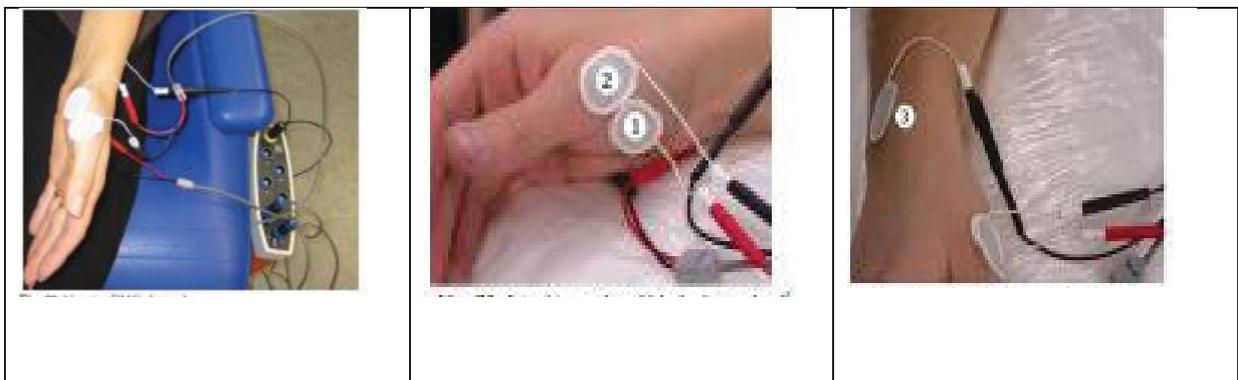


Abbildung 15 Richtige Position der Ableitelektroden: 1 „differente Elektrode 2 „indifferente Elektrode 3 Erdung
(aus Nexstim, 2012, Benutzerhandbuch, S.39f.)

Verwendete Aufnahmegeräte:

1. RC

Die Stimulation führten wir mit dem Magstim 200-Stimulator durch. Für die Aufnahmen wurde ein integriertes EMG-System verwendet (ISIS, Inomed Co., Emmendingen, Germany; 20000 Hz Abtastrate; Aufzeichnungsdauer 120 ms, Bandpassfilter: 0,5 – 1000 Hz). Es war aus technischen Gründen nicht möglich die RC mit dem Nexstim-Gerät zu betreiben.

2. HIC

Stimulation und Aufnahme wurden mit dem integrierten EMG-Aufnahmesystem des NBS-Systems durchgeführt (Nexstim Co., Finnland, 3000 Hz Abtastrate; Aufzeichnungsdauer 100 ms, Bandpassfilter: 10 – 500 Hz, Auflösung: 0,3 μ V Spitze-Spitze). Ebenfalls war es aus technischen und CE-rechtlichen Gründen nicht möglich, ein konventionelles EMG-Gerät mit einer höheren Abtastrate, wie das o.g. ISIS-Gerät, zusammen mit der HIC zu verwenden.

3.4.1 Versuchsablauf im Detail

3.4.1.1 Kortikale Testung

Die Untersuchung gliederte sich in folgende Schritte:

(1) Bestimmung des Stimulationsortes („hot spot“)

(2) Bestimmung der Reizschwelle (MT)

(3) Durchführung der Untersuchung:

a) Stimulation des rechten motorischen Handareals, entsprechende Ableitung vom linken APB

b) Stimulation des linken motorischen Handareals, entsprechende Ableitung vom rechten APB

c) Stimulation des rechten motorischen Beinareals, entsprechende Ableitung vom linken AH

d) Stimulation des linken motorischen Beinareals, entsprechende Ableitung vom rechten AH

Anschließend wurde die komplette Untersuchung mit dem zweiten Spulentyp wiederholt.

In der Versuchsserie wurde abwechselnd mit der RC oder HIC begonnen. Allerdings wurde aus praktischen Gründen (i. e. niedrigere Stimulationsschwellen) immer mit der Stimulation der oberen Extremität begonnen.

Ad (1)+(2) Bestimmung des Stimulationsortes und der Reizschwelle:

Der Ablauf richtete sich nach Kapitel 6-8, Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation von Ziemann und Siebner (Eds.) (Siebner and Ziemann, 2007) und den aktuell gültigen Guidelines zur TMS-Untersuchung (Rossi et al., 2009, Groppa et al., 2012a).

Zu beachten ist hierbei, dass wir vorsätzlich keinen MR-Datensatz unserer Probanden anfertigen ließen und somit die Navigation des Nexstim-Gerätes nicht verwendeten, da dies für die neurologische Standarddiagnostik zu aufwendig und teuer und damit nicht praktikabel wäre. Außerdem birgt jedes durchgeführte MRT das Risiko eines Zufallsbefundes, weshalb wir dies bei unserem Studiendesign aufgrund von ethischen und juristischen Implikationen vermeiden wollten. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen der HIC und RC zu gewährleisten und den *Bias* einer genaueren Spulenplatzierung der HIC auszuschließen, wählten wir das standardisierte und nicht navigierte Vorgehen.

Die Spulenorientierung und damit die Ausrichtung des induzierten Gewebestroms in Relation zum motorischen Kortex beeinflusst in der TMS die Amplitude und Latenz des gemessenen MEPs, weshalb wir folgende Positionierung wählten:

M1-Hand:

Die Spule wurde so positioniert, dass die Richtung des elektrischen Feldes senkrecht zur wahrscheinlichsten anatomischen Ausrichtung des Sulcus centralis zur Stimulation von M1-Hand verläuft.

Für die elektrophysiologische Routinediagnostik sollte die technische Stromrichtung in dem über dem Handareal liegenden Spulenteil von vorne nach hinten verlaufen. Der anteriore Rand der Rundspule wird dazu in perpendikulärer Richtung über der angenommenen Lage des zentralen Sulcus gehalten, dadurch wird ein technischer Stromfluss in der Spule von vorne nach hinten erzeugt, und damit eine Flussrichtung des Stroms im Hirngewebe von hinten nach vorne induziert (Brasil-Neto et al., 1992). Siehe dazu auch Abbildung 3.

M1-Bein:

Analog wird für das Beinareal eine Stromrichtung in der Spule von rechts nach links (M1-Bein rechts) bzw. links nach rechts (M1-Bein links) gefordert.

Siehe dazu auch Abbildung 4.

Die Kortexareale wurden in 5-10 mm Abständen mit 40% (M1-Hand) und 60% Stimulatorleistung (M1-Bein), i. e. supramaximale Stimulationsintensität, zur Bestimmung der größten motorischen Antwort stimuliert. War dieser Stimulationsort gefunden, war der „hot-spot“ bestimmt.

Die Stimulationsintensitäten werden jeweils als Prozentzahl der maximalen Stimulatorauswurfleistung verstanden.

An den ermittelten „hot-spots“ wurden für M1-Hand die Stimulatorleistungen beginnend bei 30% (resp. 45% für M1-Bein) in 2%-Schritten kontinuierlich erhöht um die MTs zu bestimmen. Der MT ist die niedrigste Stimulationsintensität, die in mindestens 50% der Versuche eine konsistente Antwort im Zielmuskel hervorruft (Tranulis et al., 2006, Rossini et al., 1994).

Definition des MT: 5/10 Antworten mit Amplituden je > 50 μ V

Wir verwendeten in unserer Studie eine leicht modifizierte Version der Rossini-Rothwell-Methode zur Ermittlung der MTs (Rossini et al., 1994, Rothwell et al., 1999). Diese Version wird in verschiedenen Publikationen wie durch Tranulis et al. empfohlen und gilt dem Mills-Nithi-Verfahren als mindestens ebenbürtig, bei dem eine obere und untere Schwellenschätzung durchgeführt und der arithmetische Mittelwert zwischen beiden verwendet wird. Die Rossini-Rothwell-Methode wird zudem im klinischen Setting am häufigsten verwendet (Tranulis et al., 2006, Mills and Nithi, 1997) und erschien uns gut umsetzbar, weshalb wir uns für diese Methode entschieden.

Einige Autoren halten diese Methode für ineffizient und ungenau definiert und empfehlen computerbasierte Verfahren wie die Maximum-Likelihood-Strategie (Awiszus, 2003, Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 14). Sie beziehen sich darauf, dass in den Leitlinien teilweise keine definierten Stimulationsintensitäten vorgegeben werden, sondern vage von „leicht überschwellig“ oder „eindeutig überschwellig“ gesprochen wird. Deshalb modifizierten wir diese Anleitungen und definierten die Stimulationsintensitäten zu jedem Zeitpunkt der MT-Bestimmung.

Ein computerbasiertes Verfahren war uns nicht zugänglich und wurde deshalb nicht verwendet.

War der MT nach o.g. Methode ermittelt, wurden kortikal mit ca. 110-120% des MT ca. 3-10 eindeutige Potenziale unter 20%iger tonischer Voraktivierung des Zielmuskels aufgezeichnet (i. e. active MT), alle anderen Stimulationen (spinal und peripher) wurden in entspanntem Zustand durchgeführt (i. e. resting MT). Die tonische Voraktivierung wurde via EMG kontrolliert.

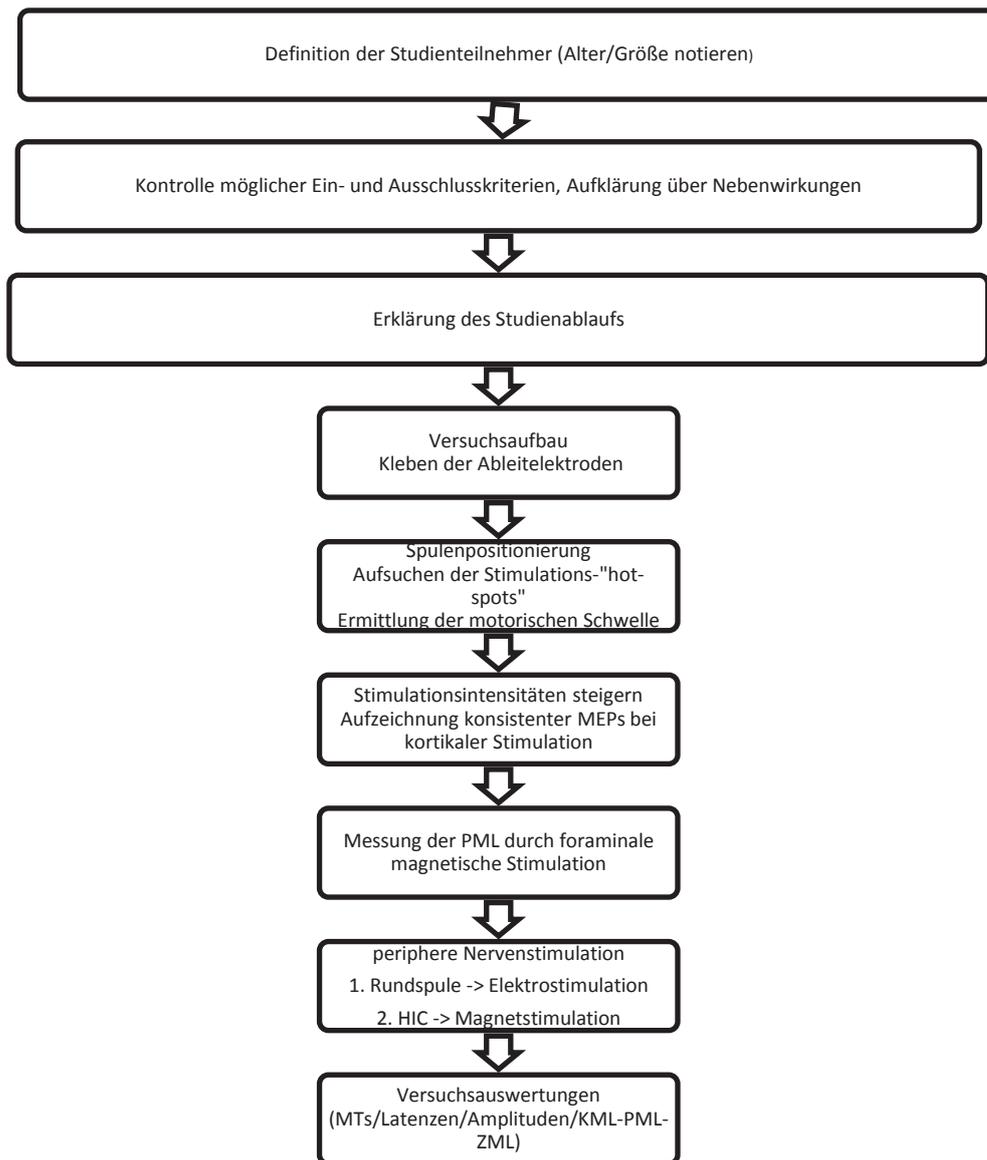


Abbildung 16 Flussschema des Versuchsablaufes

3.4.1.2 Spinale Testung

Nach der kortikalen Testung wurde mit der transkutanen magnetischen Testung über den Neuroforamina zervikal und lumbal fortgeföhren.

Praktisch wurde bei der transkutanen magnetischen Stimulation die jeweilige Spule zunächst in der Mittellinie oder 1-2 cm paramedian ipsilateral zum Zielmuskel platziert. Dabei wurde die Höhe der Spulenposition abhängig vom Zielmuskel gewählt (Matsumoto et al., 2013).

Transkutane Magnetstimulation der zervikalen Nervenwurzeln:

Der APB als Zielmuskel der oberen Extremität wird durch den N. medianus innerviert. Dieser entstammt dem Plexus brachialis und setzt sich aus den spinalen Segmenten C7-Th1 zusammen, weshalb wir uns zervikal am Dornfortsatz des Wirbelkörpers C7, auch genannt Vertebra prominens, orientierten.

Transkutane Magnetstimulation der lumbalen Nervenwurzeln:

Der AH als Zielmuskel der unteren Extremität wird durch Äste aus dem Plexus lumbosacralis (L4-S3) innerviert (Matsumoto et al., 2013). Deshalb platzierten wir die Spulen für die lumbale Wurzelstimulation über L4/5 in der Verbindungslinie der Beckenkämme.

Die technische Stromflussrichtung soll bei der Rundspule im unteren horizontalen Segment, das über dem spinalen Zielsegment ausgerichtet wird, in Richtung auf den Zielmuskel zeigen. Im Falle einer transkutanen Stimulation der zum rechten Arm/Bein ziehenden Nervenwurzeln sollte die technische Stromrichtung demzufolge von hinten betrachtet entgegen dem Uhrzeigersinn verlaufen. Bei Stimulation der Nervenwurzeln zur linken oberen/unteren Extremität im Uhrzeigersinn.

Hierbei muss darauf geachtet werden, dass die Zielmuskeln völlig entspannt sind und eine relativ geringe Stimulationsintensität verwendet wird, die 5-10% überschwellig ist, da man sonst Gefahr läuft, dass sich der Punkt der Nervenstimulation nach distal verschiebt, was in einem Fehler bei der Berechnung der PML resultiert (Taylor and Gandevia, 2004, Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 8, S.90ff.)

3.4.1.3 Periphere Testung

Am Ende der Untersuchung wurde die periphere Nervenstimulation am Handgelenk für den N. medianus und am Innenknöchel für den N. tibialis durchgeführt.

Hier verwenden wir, wie bereits oben beschrieben, zwei unterschiedliche Verfahren:
1. Bei der Testung mit der HIC wurde auch peripher die Spule verwendet.

2. Bei der Testung mit der RC wichen wir auf kathodale elektrische Stimulation aus, da die Rundspule, wie ebenfalls oben beschrieben, bisher peripher nicht befriedigend einsetzbar ist (Bischoff et al., 1995, Maccabee et al., 1988, Olney et al., 1990).

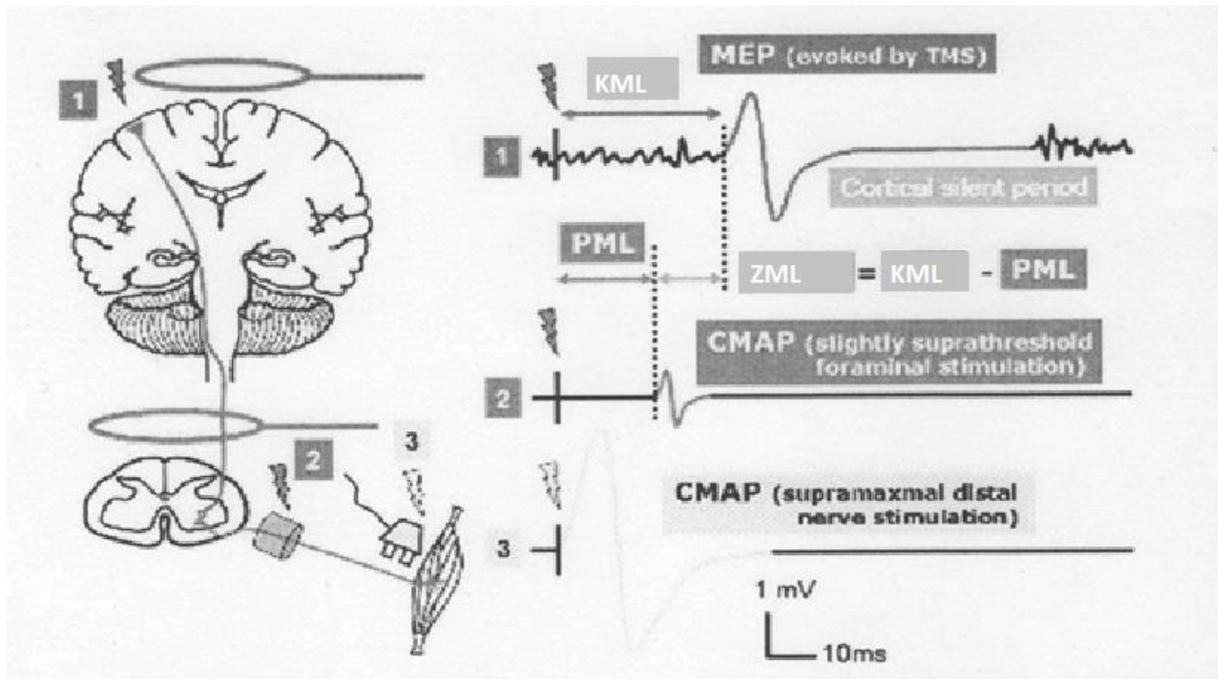


Abbildung 17 schematische Illustration der motorischen Reizantworten

Ausgelöst mit der TMS über M1 (1), über dem Foramen intervertebrale spinal (2), und am distalen Nerven (3). Bei Stimulation mit der HIC wurde in unserer Studie am peripheren Nerven auch die Spule verwendet. CMAP: Muskelsummenaktionspotential; MEP: motorisch evoziertes Potential (hierbei ist zu beachten, dass das MEP einem CMAP entspricht, aber transkraniell hervorgerufen wird); KML: kortikomuskuläre Leitungszeit; PML: peripher motorische Latenzzeit (Leitungszeit vom Neuroforamen zum Muskel); ZML = zentralmotorische Leitungszeit (aus Groppa et al., 2012a, S.868).

3.5 Auswertung

Nach Durchführung der Versuche wurden die ermittelten MEPs/CMAPs analysiert und wie folgt ausgewertet:

MTs, mittlere Latenzen und Amplituden wurden anhand von 3 konsekutiven MEPs, respektive 3 CMAPs, für jeden Muskel und jeden Probanden berechnet. Die statistische Analyse wurde mit der R Statistik Software, Version 3.1.3 (<http://www.r-project.org/>) durchgeführt.

Die Vergleiche der Latenzen und Amplituden zwischen den HIC- und RC-Messungen wurden mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt (Hollander, 1973). Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,01$ festgelegt.

Der Vergleich der MTs und ZML zwischen beiden Gruppen (HIC vs. RC) wurde mit dem gepaarten T-Test berechnet (zweiseitig, Signifikanzniveau $p < 0,01$)

3.5.1 Stimulationsintensitäten

Es wurden für jeden Probanden von jedem Stimulationsort (beidseits kortikal, spinal zervikal/lumbal und peripher) 3 MEPs/CMAPs ausgewählt, die repräsentativ für alle ermittelten Reizantworten eines Probanden ausgemessen wurden.

Anschließend wurden aus den 3 Reizantworten pro Stimulationsort die Mittelwerte für die MTs, Latenzen und Amplituden gebildet und für die weitere statistische Analyse verwendet.

Aus den Mittelwerten der Probanden an einem Stimulationsort wurde ein Mittelwert über alle Probanden an diesem Stimulationsort ermittelt.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen rechten und linken Muskeln, weshalb sie für die weiteren Berechnungen zu einer Gruppe zusammengefasst wurden.

Dieses Vorgehen wurde für die MEPs/CMAPs der HIC und Rundspule gleichermaßen angewandt und dann die beiden ermittelten Werte pro Stimulationsort (1. Kortikal: MT/Latenz/Amplitude RC vs. HIC; 2. Spinal: MT/Latenz/Amplitude RC vs. HIC; 3. Peripher: MT/Latenz/Amplitude ELPStim vs. HIC) verglichen.

Die Mittelwerte pro Spule und Stimulationsort wurden bei vorhandener Normalverteilung der MTs mit dem gepaarten T-Test verglichen, bei festgelegtem Signifikanzniveau von $p < 0,01$.

3.5.2 Latenzen

Analog zur Ermittlung der Stimulationsintensitäten wurden für beide Spulendesigns dieselben ausgewählten 3 MEPs/CMAPs verwendet. Es wurden die Latenzzeiten ausgemessen, der Mittelwert dieser jeweiligen Latenzzeiten gebildet und entsprechend dem Vorgehen für die Stimulationsintensitäten für die weitere Auswertung verwendet.

Als Latenzzeit wurde die Zeit zwischen der Impulsabgabe durch die Magnetspule bis zur sichtbaren Deflektion der EMG-Antwort von der Nulllinie festgelegt und ausgemessen.

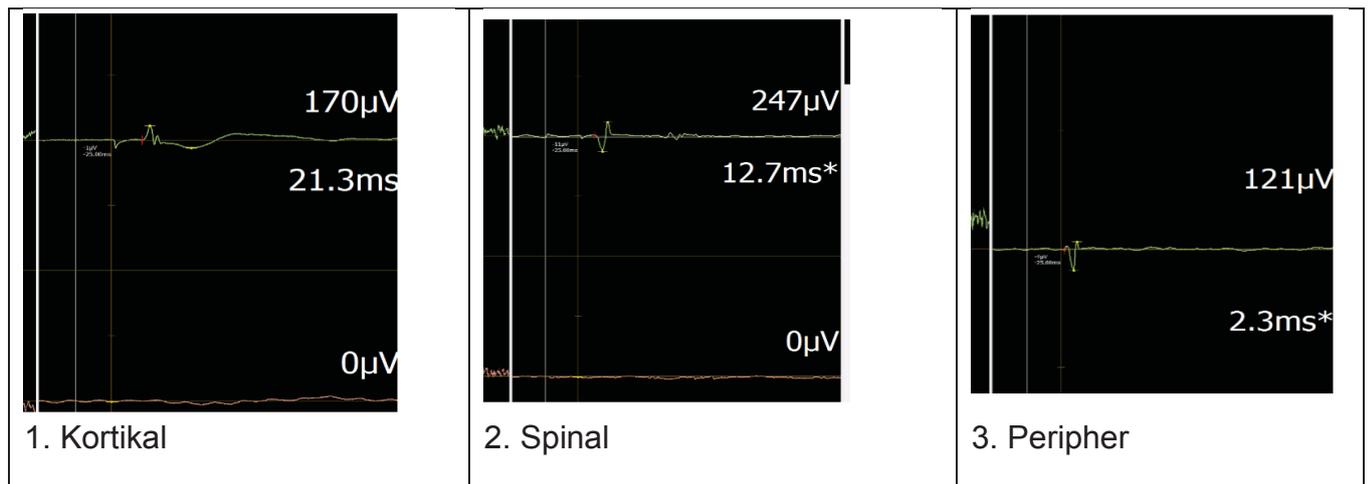


Abbildung 18 Beispiel für MEP/CMAP-Latenzbestimmung und Amplitudenbestimmung mit dem Nexstim NBS 4 System

Die Latenzzeiten wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests verglichen, das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,01$ festgelegt.

3.5.2.1 ZML-Berechnung

Anhand der ermittelten Latenzzeiten wurden nach o. g. Schema (s. 1.3 Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit) die ZMLs beider Spulen berechnet.

Um die gewonnenen Daten vergleichen zu können, wurden die ermittelten ZMLs der HIC und RC miteinander verglichen und mittels gepaartem T-Test auf signifikante Differenzen untersucht.

Zu beachten bei der ZML-Berechnung mittels transkutaner magnetischer Stimulation ist der Fehler in Abhängigkeit von der Länge des Spinalnervensegments im Spinalkanal. Dieser war für unsere Studie allerdings irrelevant, da wir bei beiden Spulentypen dieselbe Methode verwendeten und gesunde Probanden untersuchten.

Die Fragestellung zielte also nicht auf die Ermittlung der absoluten ZML ab, sondern es wurden die ZMLs der beiden Spulentypen unserer Probanden intraindividuell verglichen. Es wurde untersucht, ob sich durch die Verwendung der unterschiedlichen Spulengeometrien signifikante Veränderungen der ZML ergeben.

Wenn sich die Ergebnisse der Messungen durch die beiden Spulen nicht signifikant unterscheiden, gehen wir davon aus, dass beide für den Einsatz in der neurologischen Standarddiagnostik geeignet sind.

3.5.3 Amplituden

Die 3 ausgewählten MEPs/CMAPs wurden anschließend für die Amplitudenermittlung verwendet.

Dazu siehe folgende Abbildung:

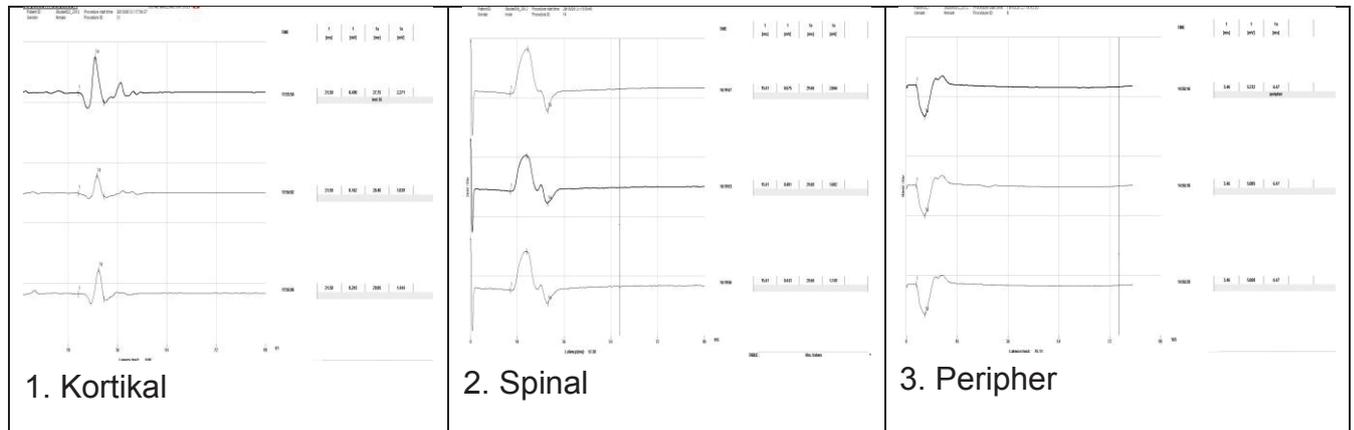


Abbildung 19 Beispiel für MEP/CMAP Latenzbestimmung und Amplitudenbestimmung mit dem ISIS-System

Hierbei wurde die sogenannte Spitze-zu-Spitze-Amplitude (engl. *peak-to-peak*) ermittelt, i. e. die Spannungsdifferenz vom maximal negativen zum maximal positiven Punkt des Ausschlags im EMG (Groppa et al., 2012a).

Die Amplituden wurden mittels des Wilcoxon-Tests verglichen, das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,01$ festgelegt.

4 Ergebnisse

Bei allen 25 Probanden konnten MEPs bzw. CMAPs erzeugt werden. Es ergaben sich keine Nebenwirkungen, im Allgemeinen empfanden die Probanden die Stimulation mit der HIC angenehmer in Bezug auf induzierte Parästhesien oder lokale Dysästhesien unterhalb der Stimulationsstelle.

Die Untersucher empfanden es sowohl kortikal als auch spinal einfacher MEPs/CMAPs vom AH mit der HIC auszulösen. Insgesamt war das Handling der RC jedoch aufgrund des niedrigeren Gewichts und der kompakteren Spulendimensionen gerade bei langen Stimulationsintervallen angenehmer für die Untersucher.

4.1 Kortikale Stimulation

MT:

Zunächst wurden die kortikalen motorischen Schwellen, die für die jeweiligen Spulentypen zur Auslösung von MEPs notwendig waren, miteinander verglichen.

Es zeigte sich, dass diese für die RC im Mittel 1,2x höher waren als für die HIC, d. h. mit der RC wurden in unserer Studie signifikant höhere MTs ermittelt.

Muskel	MTs und statistischer Test	HIC	RC
		kortikal	kortikal
APB	MTs [% Stimulator-Output]	34,0 ± 7.5	42,5 ± 8.7
	P-Wert (gepaarter T-Test HIC vs. RC)	< 0,0001	
AH	MTs [% Stimulator-Output]	53,4 ± 9.5	64,8 ± 10.6
	P-Wert (gepaarter T-Test HIC vs. RC)	< 0,0001	

Tabelle 2 Kortikale MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

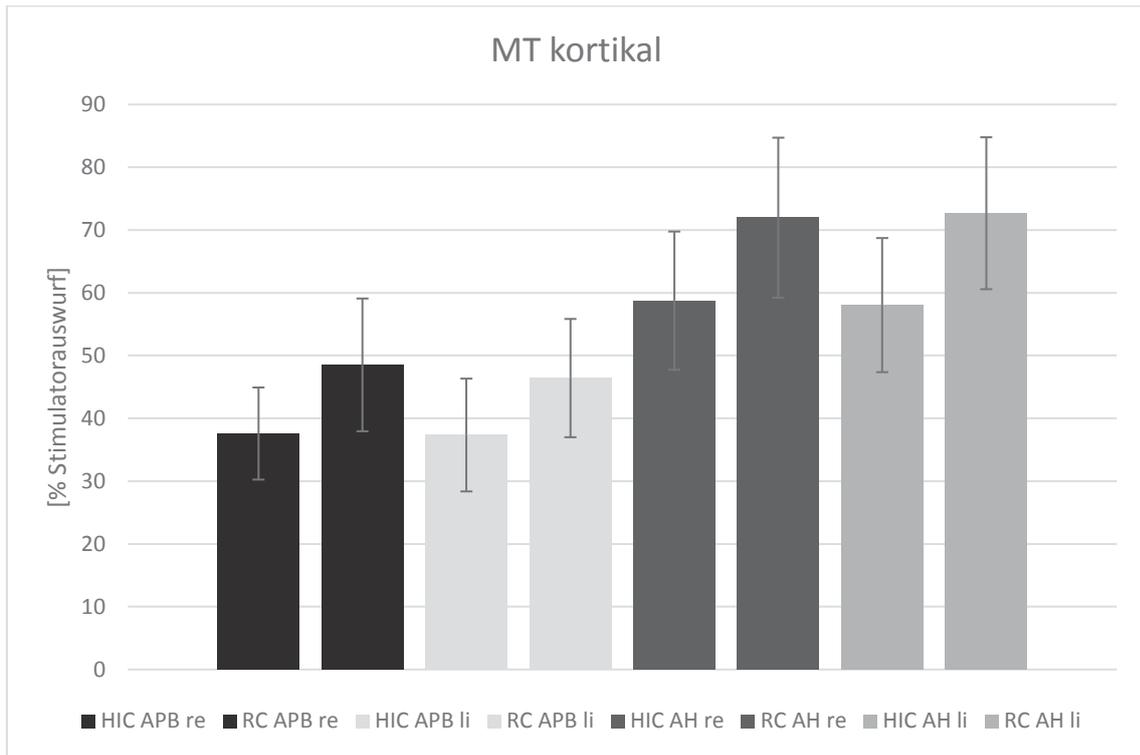


Diagramm 1 Darstellung der kortikalen MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

Latenzen:

Es wurden keine signifikanten Differenzen zwischen den Latenzen der APB-MEPs bzw. AH-MEPs infolge kortikaler Stimulation festgestellt.

Die beiden Spulendesigns lieferten hier vergleichbare Werte, wie in Tabelle 3 dargestellt.

Muskel	Latenzen und statistischer Test	HIC	RC
		kortikal	kortikal
APB	Latenzen [ms]	22,8 ± 1,6	23,0 ± 1,8
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs. RC)	0,15	
AH	Latenzen [ms]	44,7 ± 4,5	44,9 ± 4,6
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs. RC)	0,24	

Tabelle 3 Kortikale Latenzen für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

Amplituden:

Es zeigte sich kortikal keine signifikante Differenz zwischen den MEP-Amplituden der HIC und Rundspule für die obere Extremität, repräsentiert durch den APB-Muskel, jedoch für die untere Extremität, repräsentiert durch den AH-Muskel.

Die kortikalen Amplituden der MEPs für den AH-Muskel, die mithilfe der HIC erzeugt wurden, waren 2x so groß wie mit der RC.

Muskel	Amplituden und statistischer Test	HIC	RC
		kortikal	kortikal
APB	Amplituden [μ V]	1466,66	1806,69
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs. RC)	0,58	
AH	Amplituden [μ V]	705,02	374,14
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs. RC)	0,0002991 \approx 0,0003	

Tabelle 4 Kortikale Amplituden für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

4.2 Spinale Stimulation

MT:

Spinal war der Effekt, dass die HIC signifikant niedrigere MTs erzeugte, im Vergleich zur RC weniger prominent.

Zervikal zeigten sich für die kleinen Handmuskeln sogar Abweichungen von der Regel, d. h. hier waren die Schwellen für die RC an der oberen Extremität leicht erniedrigt im Vergleich zur HIC.

Muskel	MTs und statistischer Test	HIC	RC
		spinal	spinal
APB	MTs [% Stimulator-Output]	36 ± 4,4	33,9 ± 4,7
	P-Wert (gepaarter T-Test HIC vs. RC)	0,0006	
AH	MTs [% Stimulator-Output]	31,0 ± 5,6	33,0 ± 4,8
	P-Wert (gepaarter T-Test HIC vs. RC)	0,0002	

Tabelle 5 Spinale MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

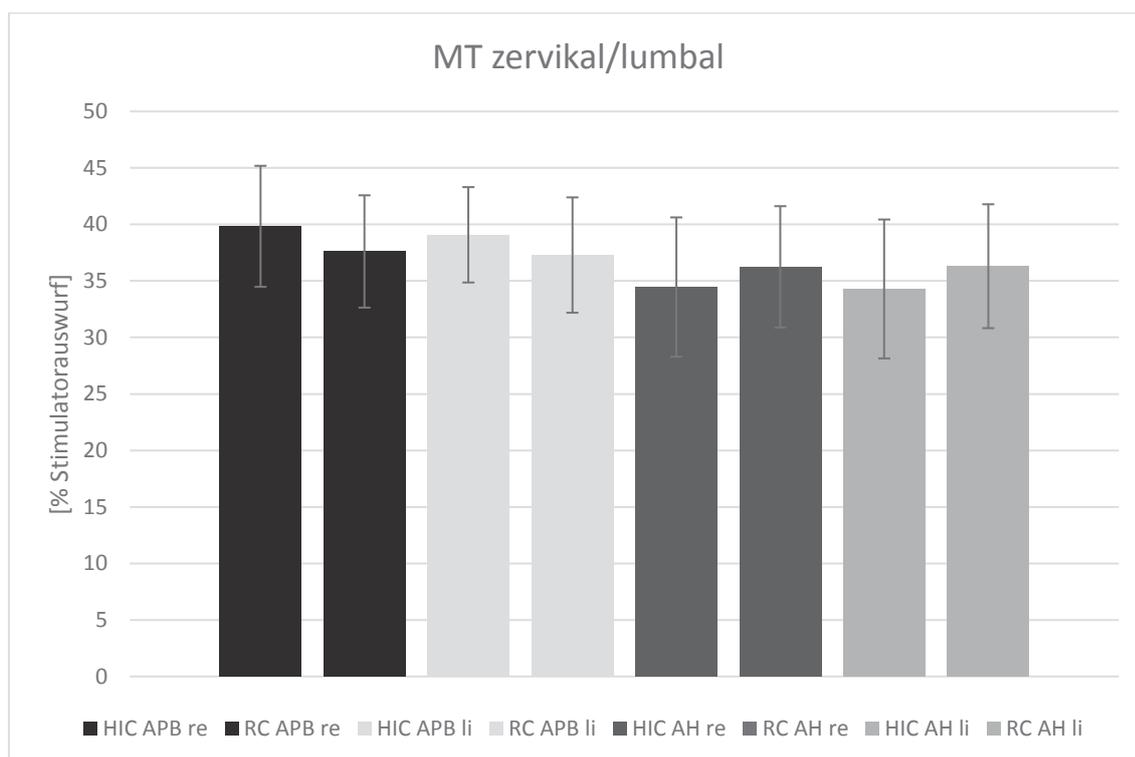


Diagramm 2 Darstellung der spinalen MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

Latenzen:

Bei den Latenzen für die lumbale Stimulation ($27,4 \pm 3,6$ ms vs. $28,1 \pm 3,7$ ms, $p = 0,0014$, Wilcoxon-Test) des N. tibialis ergaben sich signifikant kürzere Werte für die HIC.

Die Latenzen der zervikalen Stimulation zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Spulentypen.

Muskel	Latenzen und statistischer Test	HIC	RC
		spinal	spinal
APB	<u>Latenzen</u> [ms]	$15,3 \pm 1,9$	$15,3 \pm 2,4$
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs. RC)	0,62	
AH	<u>Latenzen</u> [ms]	$27,4 \pm 3,6$	$28,1 \pm 3,7$
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs. RC)	0,0014	

Tabelle 6 Spinale Latenzen für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

Amplituden:

Analog zur kortikalen Stimulation zeigte sich spinal keine signifikante Differenz zwischen den CMAP-Amplituden der HIC und RC für die obere Extremität, jedoch auch hier für die untere Extremität.

Die Stimulationen, generiert mit der HIC, erzeugten lumbal signifikant größere CMAP-Amplituden.

Muskel	Amplituden und statistischer Test	HIC	RC
		spinal	spinal
APB	Amplituden [μV]	223,64	261,98
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs. RC)	0,49	
AH	Amplituden [μV]	257,12	151,96
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs. RC)	0,0022	

Tabelle 7 Spinale Amplituden für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

4.3 Periphere Stimulation

MT:

Bei der peripheren Stimulation waren die ermittelten MTs zwischen HIC und elektrischer Stimulation nicht vergleichbar. Die MTs der HIC werden in % der Stimulorauswurfleistung angegeben, die MTs der ELPStim in mA.

Muskel	MTs und statistischer Test	HIC	ELPStim
		peripher	peripher
APB	MTs [% Stimulator-Output]	$31,8 \pm 5,3$	[mA] $10,9 \pm 4,2$
	P-Wert (gepaarter T-Test HIC vs. RC)	n/a	
AH	MTs [% Stimulator-Output]	$32,1 \pm 4,0$	[mA] $14,8 \pm 10,0$
	P-Wert (gepaarter T-Test HIC vs. RC)	n/a	

Tabelle 8 Periphere MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

Latenzen:

Für die periphere Stimulation des N. tibialis am Malleolus medialis ergab sich eine signifikant kürzere Latenz für die HIC.

Die periphere Stimulation des N. medianus am Handgelenk zeigte keine signifikanten Differenzen.

Muskel	Latenzen und statistischer Test	HIC	ELPStim
		peripher	peripher
APB	Latenzen [ms]	3,8 ± 1	3,6 ± 0,9
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs RC)	0,08	
AH	Latenzen [ms]	5,1 ± 1,2	5,5 ± 1
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs RC)	0,0009	

Tabelle 9 Periphere Latenzen für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

Amplituden:

Die elektrische Stimulation war überaus effektiv im Vergleich zur magnetischen Stimulation am peripheren Nerven zur simultanen Aktivierung der Nervenfasern und führte zu sehr hohen Amplituden und einer großen Differenz zwischen den mit den beiden verschiedenen Spulen gemessenen Amplitudengrößen.

Diese Differenzen waren für beide Extremitäten-Muskeln signifikant.

Muskel	Amplituden und statistischer Test	HIC	ELPStim
		peripher	peripher
APB	Amplituden [μV]	724,2	5655,98
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs RC)	< 0,0001	
AH	Amplituden [μV]	564,88	3253,66
	P-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test HIC vs RC)	< 0,0001	

Tabelle 10 Periphere Amplituden für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln

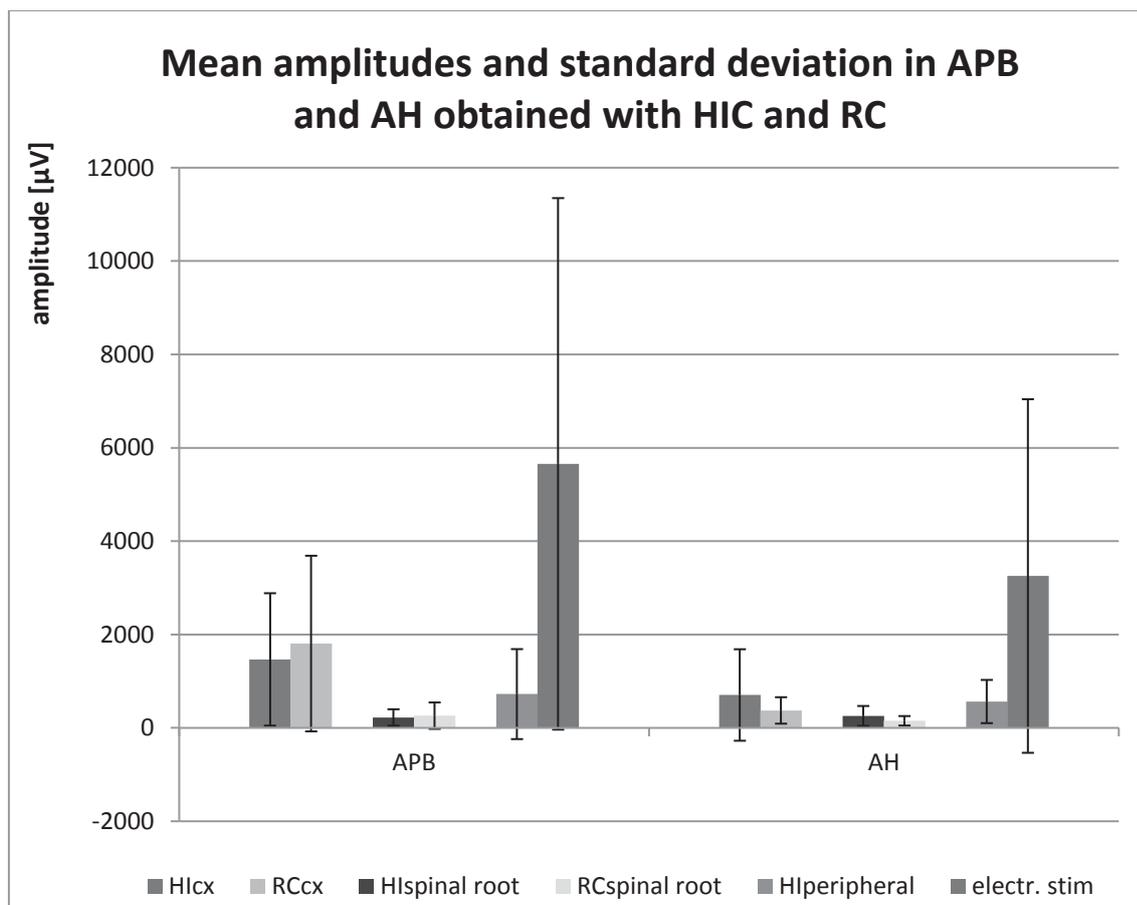


Diagramm 3 Zusammenfassung der Amplituden (kortikal/spinal/peripher) des APB und AH; HIC vs. RC/ELPStim

4.4 Zentralmotorische Leitungszeit

Die ZML nahm im Vergleich beider Spulen keine signifikant unterschiedlichen Dimensionen an.

ZML	APB		AH	
	HIC	RC	HIC	RC
Mittelwert ZML (latcx-latspin)	7,54	7,76	17,24	15,996
Min. ZML (latcx-latspin)	3,4	0,68	11,7	5,14
Max. ZML (latcx-latspin)	10	11,03	21,43	21,27
P-Wert (gepaarter T-Test HIC vs. RC)	0,34		0,28	

Tabelle 11 ZML HIC vs. RC; latcx = Latenz bei kortikaler Testung = KML, latspin = Latenz bei spinaler Testung = PML

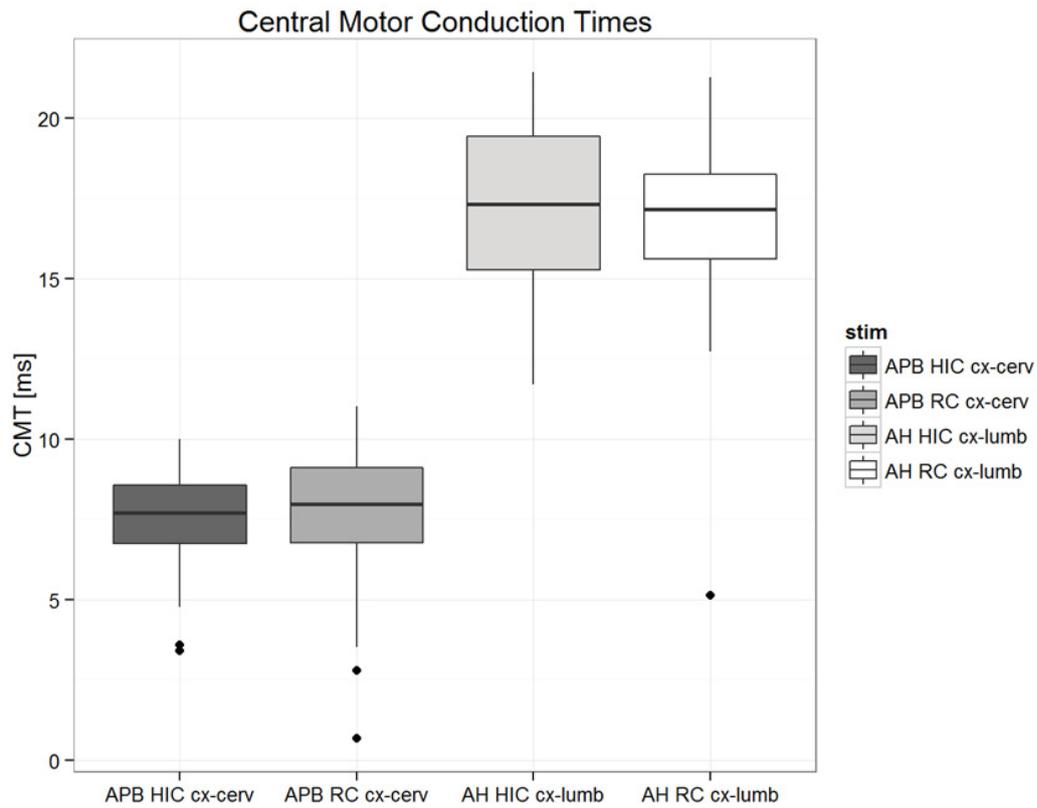


Diagramm 4 ZML des APB (HIC vs. RC) und des AH (HIC vs. RC)

Es ergaben sich nach statistischer Auswertung weder für die obere, noch für die untere Extremität signifikante Differenzen der ZML.

4.5 Vergleich zwischen beiden Spulen

Im Folgenden präsentieren wir Modelle bezüglich der induzierten E-Felder beider Spulen, abgebildet von oben, unter Verwendung eines sphärischen Kopfmodells (Ruohonen and Ilmoniemi, 2005, Hamalainen and Sarvas, 1987).

Die Berechnungen wurden durch Mitarbeiter der Firma Nexstim, der Herstellerfirma der HIC, durchgeführt. Dafür wurden die Umriss der E-Felder mit einem Messinstrument der Nexstim-Produkttestung für eine Eindringtiefe von 25 mm unter der Spule kalkuliert. Wenn eine kortikale Stimulation zur Auslösung von MEPs durchgeführt wird, findet die Reizung idealerweise 5-10 mm unterhalb der kortikalen Oberfläche statt. Dies entspricht ca. einem Punkt von 20-25 mm unterhalb der Spulenoberfläche.

Die Kalkulation berücksichtigt die neuronale Erregbarkeit unter Verwendung der Zellmembran-Zeitkonstante von 150 Mikrosekunden (Ruohonen and Ilmoniemi, 2005). Die RC-Kalkulation wurde nach Ruohonen et al. (Ruohonen and Ilmoniemi, 1999), die HIC-Berechnung anhand unserer Studiendaten durchgeführt.

4.5.1 Das induzierte E-Feld

Abbildung 20 und Abbildung 21 zeigen alle sichtbaren E-Feld-Konturlinien. Abbildung 22 und Abbildung 23 zeigen jeweils die Konturlinie des 90% Maximum E-Feld Areals.

4.5.1.1 Größe des induzierten E-Feldes

Ein größeres E-Feld relativ zur Stimulatorauswurfleistung konnte entsprechend dieser Kalkulationen mit der HIC im Vergleich zur RC erreicht werden.

Mit der RC wurden kortikal im Mittel 120% der erforderlichen Auswurfleistungen der HIC benötigt um vergleichbare MEPs erzeugen zu können.

Daraus lässt sich schließen, dass die HIC eine 20% stärkere Aktivierung hervorruft als die verwendete RC.

Abbildung 20 (RC) und Abbildung 21 (HIC) zeigen alle sichtbaren E-Feld-Konturen.

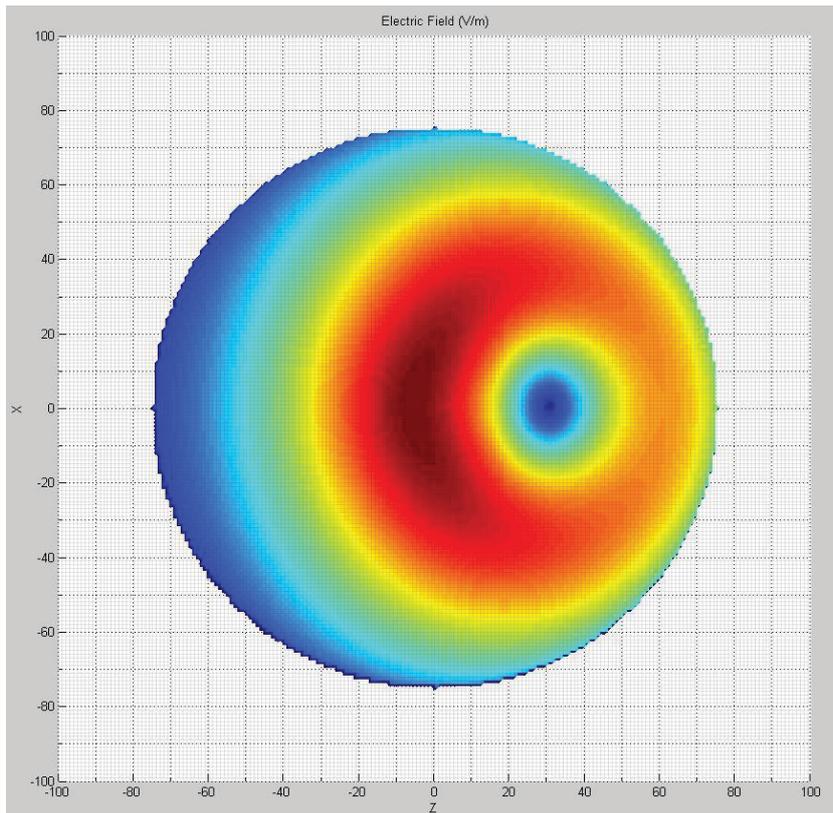


Abbildung 20 alle sichtbaren E-Feld Umrisse der RC

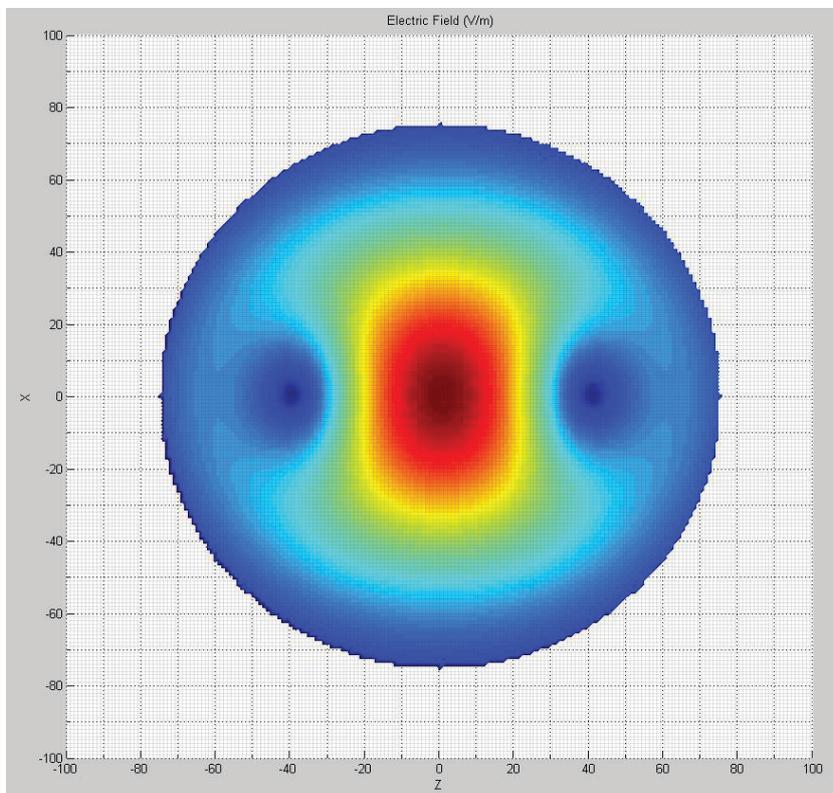


Abbildung 21 alle sichtbaren E-Feld Umrisse der HIC

4.5.1.2 Fokalität des induzierten E-Feldes

Es wurden Fokaliätsmodelle entworfen, die 90% des maximalen E-Feld-Areals zeigen.

Entsprechend dieser Berechnungen ist die HIC der Firma Nexstim fokaler als die RC der Firma Magstim. 90% des maximalen E-Feld-Areals der HIC entsprechen 42% des Areals, stimuliert durch die RC.

Zur Verdeutlichung: 90% des maximalen E-Feld-Areals der Rundspule sind ca. 2,36x so groß und damit weniger fokal als das E-Feld-Areal, hervorgerufen mit der HIC.

Die RC induziert ein größeres, eher "bohnenförmiges" E-Feld im Vergleich zum annähernd rund geförmten, fokaleren E-Feld durch die HIC (s. Abbildung 22/Abbildung 23).

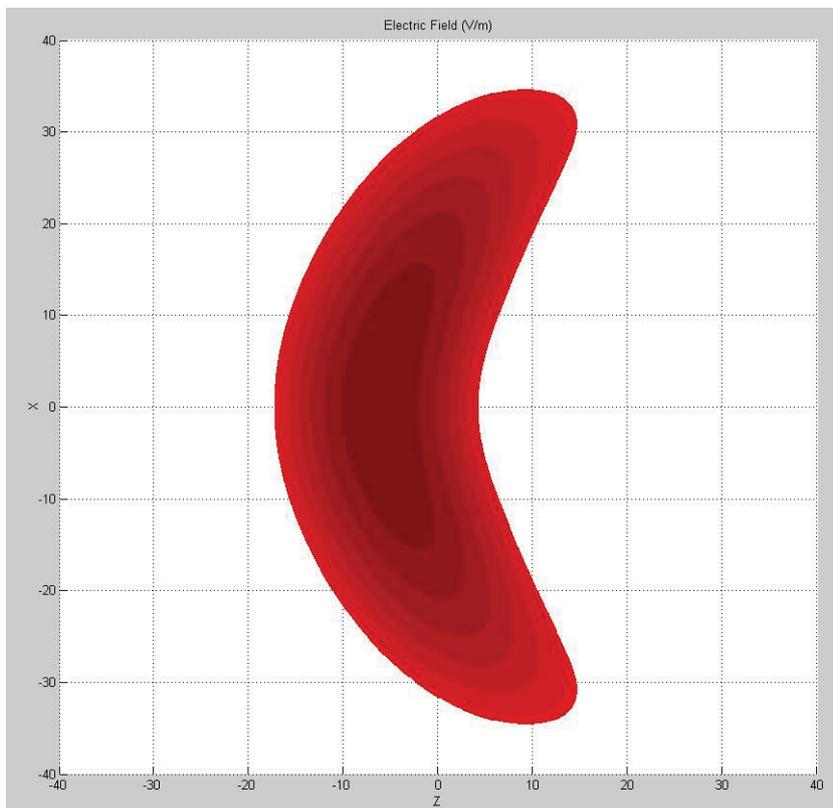


Abbildung 22 RC: Vergrößerung des E-Feldzentrums um die Fokaliät zu demonstrieren

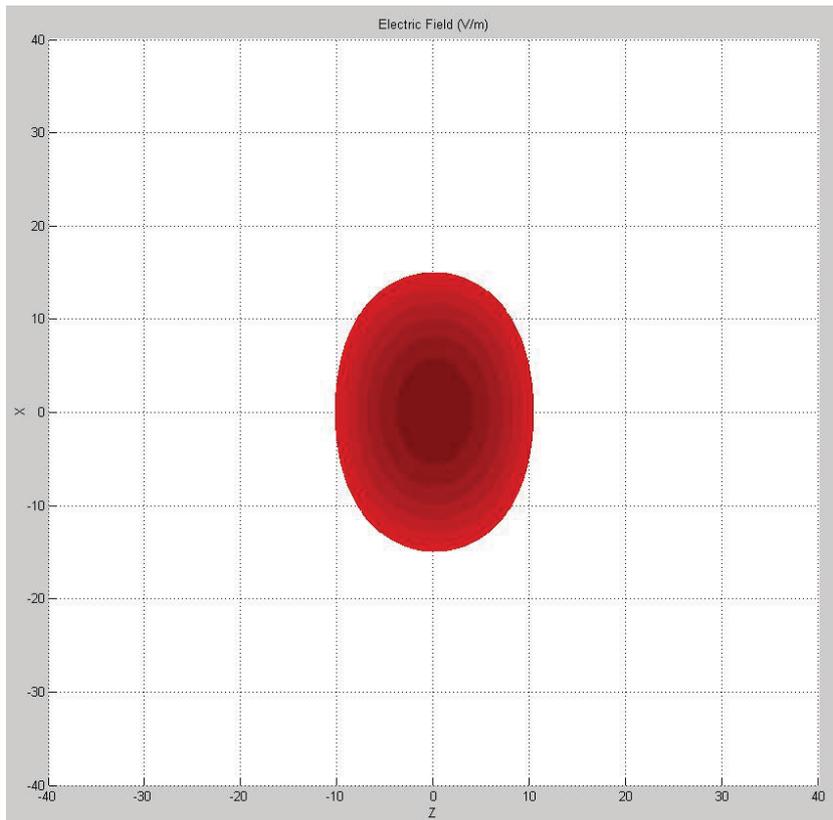


Abbildung 23 HIC: Vergrößerung des E-Feldzentrums um die Fokalität zu demonstrieren

4.5.2 Stimulationstiefe

Für die HIC wurde die Stärke des induzierten E-Felds einerseits für die genutzten Stimulationsintensitäten ermittelt (Tabelle 12), als auch die E-Feldstärke mit einer vorgegebenen Stimulationsstärke von 100% Stimulatorauswurfleistung (Tabelle 13) berechnet.

E-Feldwerte der HIC in Abhängigkeit vom Stimulatorauswurf [%]	
HIC Stimulatorauswurf	V/m
37%	75
50%	102
60%	122
75%	153
100%	204

Tabelle 12 HIC E-Feld in Abhängigkeit vom Stimulatorauswurf

E-Feldwerte der HIC in Abhängigkeit von der Stimulationstiefe [mm]	
Tiefe (mm)	V/m
15	312.4
20	249.8
25	200.0
30	160.4
35	128.6

Tabelle 13 HIC E-Feld in Abhängigkeit von der Stimulationstiefe

Wegen nicht verfügbarer technischer Details war eine analoge Berechnung für die RC nicht möglich.

Die Differenz zwischen gemessenen und errechneten E-Feldwerten bei maximaler Stimulatoreauswurfleistung resultiert hier in einer geringen Differenz von 4 V/m (204 V/m vs. 200 V/m in der Tiefe von 25 mm). Dies spricht für eine sehr akkurate Kalkulation.

In Zusammenfassung konnte mit der HIC ein größeres elektrisches Feld in Relation zum Stimulatoreauswurf erreicht werden.

Basierend auf unseren Messdaten erreichte die Rundspule aber bei höherer Stimulatoreauswurfleistung ein vergleichbares Aktivierungslevel wie das Nexstim NBS 4 System mit der HIC.

Unterstützende Daten wurden durch eine Studie geliefert, in der die Methode der rTMS zur Modulation von Blepharospasmen mit drei Spulentypen angewandt wurde (HI-Spule, Rundspule und 8er-Spule) (Kranz et al., 2010).

4.6 Graphische Darstellungen

Im Folgenden verdeutlichen wir die ermittelten Ergebnisse anhand von Boxplot-Graphiken. Es wurden die beiden Spulendesigns an allen Stimulationsorten (kortikal/spinal/peripher) gegenüberstellend verglichen.

Diagramm 5 und Diagramm 6 vergleichen die ermittelten Amplituden der MEPs/CMAPs, dabei zeigt Diagramm 5 die obere Extremität anhand des APB-Muskels, Diagramm 6 die untere Extremität mit dem AH-Muskel als Repräsentant.

Diagramm 7 und Diagramm 8 zeigen die ermittelten Latenzzeiten der evozierten MEPs/CMAPs, jeweils getrennt für obere und untere Extremität.

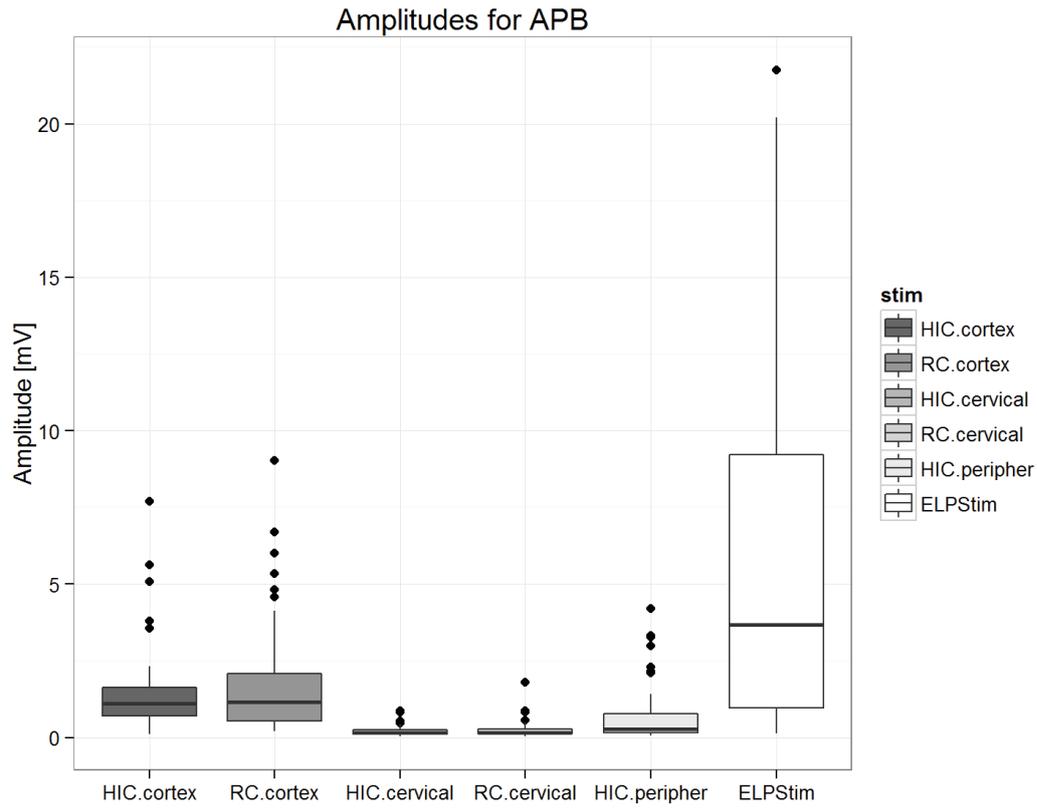


Diagramm 5 Amplituden (kortikal/zervikal/peripher) des APB; HIC vs. RC/ELPStim

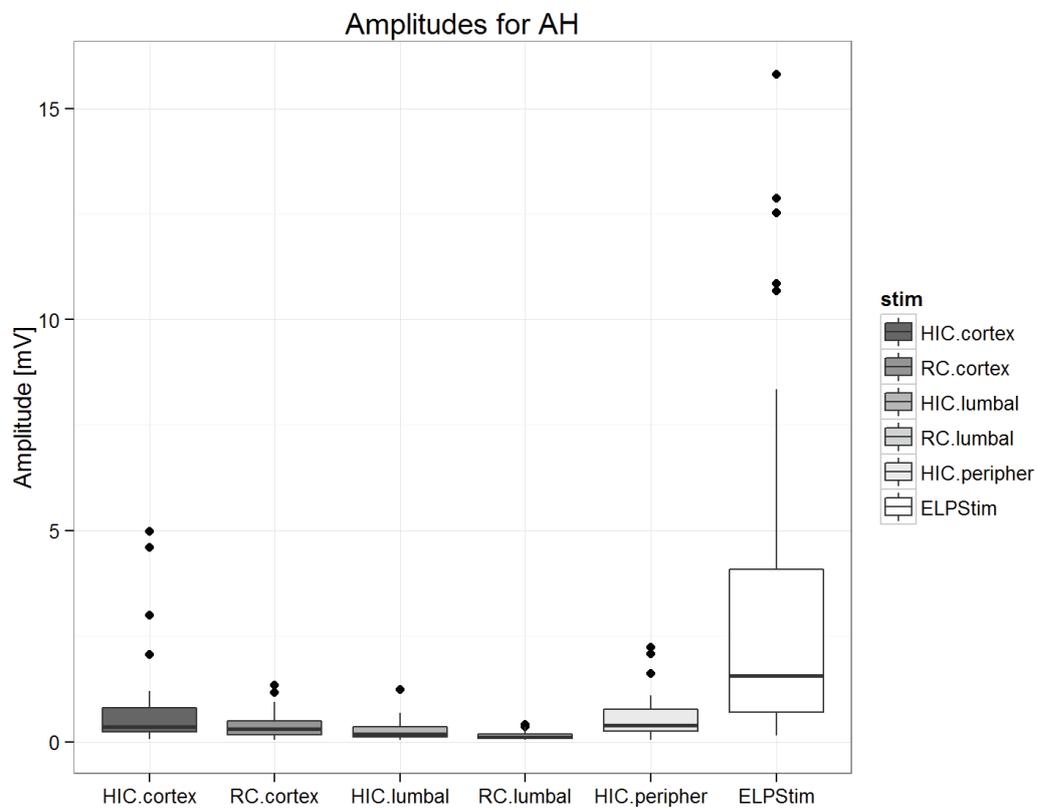


Diagramm 6 Amplituden (kortikal/zervikal/peripher) des AH; HIC vs. RC/ELPStim

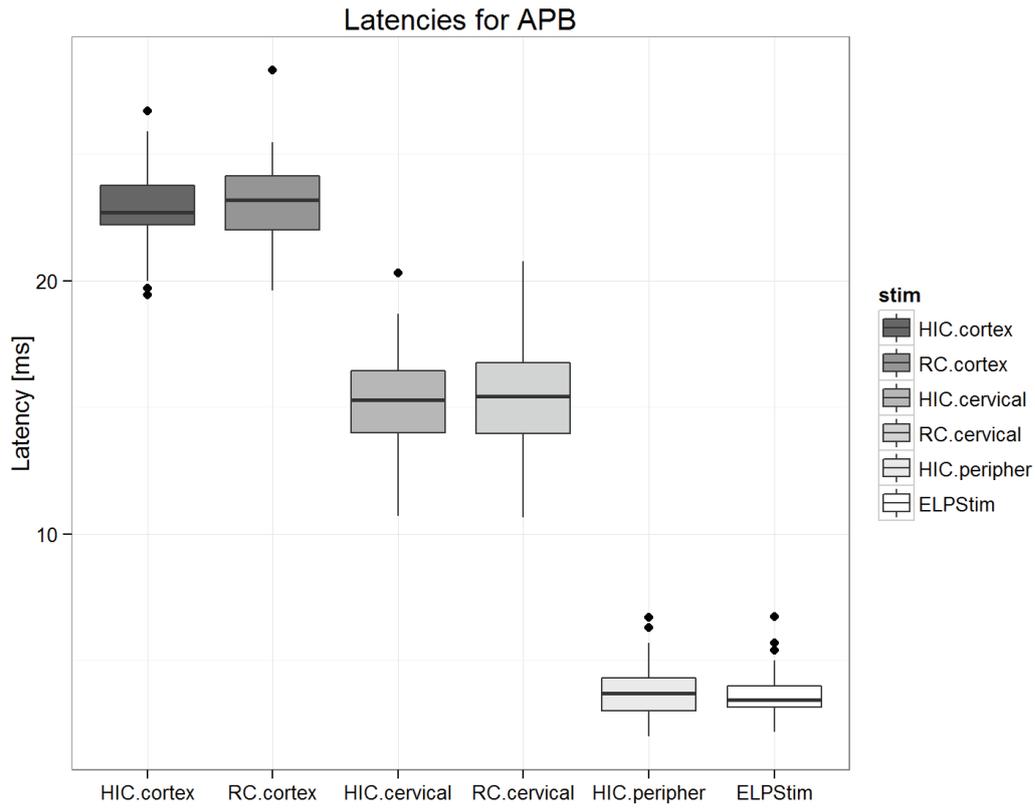


Diagramm 7 Latenzen (kortikal/zervikal/peripher) des APB; HIC vs. RC/ELPStim

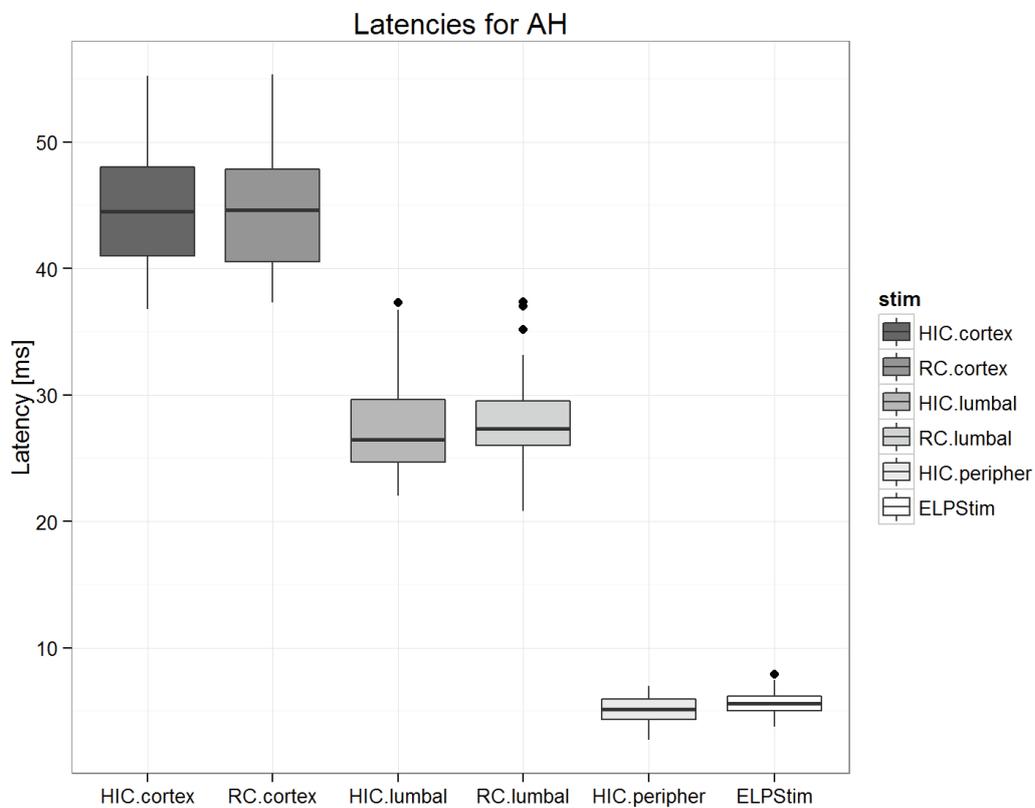


Diagramm 8 Latenzen (kortikal/lumbal/peripher) des AH; HIC vs. RC/ELPStim

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es folgt eine kurze Zusammenfassung unserer Ergebnisse.

	Kortikal	Spinal	Peripher
MTs	APB/AH 1,2x RC = HIC	APB RC < HIC AH vergleichbar	n.a.
Latenzen	APB/AH vergleichbar	APB vergleichbar AH HIC < RC	APB vergleichbar AH HIC < ELPStim
Amplituden	APB vergleichbar AH HIC = 2x RC	APB vergleichbar AH HIC > RC	APB ELPStim = 8x HIC AH ELPStim = 6x HIC

Tabelle 14 Zusammenfassung der Ergebnisse

ZML:

Es ergaben sich weder für die obere, noch für die untere Extremität signifikante Differenzen der ZML.

5 Diskussion

5.1 Evozierung der Reizantworten

Bei allen Probanden konnten MEPs/CMAPs evoziert werden (APB kortikal/zervikal/peripher; AH kortikal/lumbal/peripher).

Ein großer Vorteil der HIC waren die niedrigeren motorischen Schwellen, welche die Probanden subjektiv als sehr angenehm empfanden.

Für die Untersucher war das Handling der HIC lumbal und peripher subjektiv schwieriger als mit der RC. Dies lag vor allem an der deutlich größeren und schwereren Spulengeometrie. Eine exakte Positionierung war dadurch teilweise erschwert.

Insgesamt überwogen jedoch die Vorteile der HIC, da mit diesem Spulendesign die kortikale und lumbale Auslösung von AH-MEPs/CMAPs bei niedrigeren Stimulationsintensitäten möglich war.

Bei einigen Probanden musste zur Ermittlung von Reizantworten der unteren Extremität kortikal bei Stimulation mit der RC erwartungsgemäß mit beinahe 100% Stimulatorauswurfleistung gearbeitet werden. Dieser limitierende Höchstwert des Magnetstimulators wurde mit der HIC nicht erreicht.

Insgesamt führte der Einsatz der HIC zu einer effektiveren Stimulation mit weniger benötigten Stimulationen pro Protokoll und dadurch zu einer reduzierten Untersuchungsdauer.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Studienkollektiv

Wir führten die Untersuchung an neurologisch gesunden Probanden durch. Da der Vergleich zwischen einer HIC vs. RC/ELPStim bisher nicht existiert, müssen beide Methoden gesichert vergleichbare Ergebnisse liefern, bevor einer Testung an vermutet oder gesichert neurologisch erkrankten Personen erfolgen kann.

Es muss sichergestellt sein, dass mit der HIC, deren Einsatz von uns neu untersucht wurde, ebenso wie mit der RC in der neurologischen Standarddiagnostik physiologische MEPs von pathologischen MEP-Veränderungen unterschieden werden können.

Deshalb erachten wir die Testung an gesunden Versuchspersonen weiterhin als sinnvoll um erste Vergleichswerte zu erlangen.

Eine weiterführende Testung an neurologisch Kranken wäre vor dem Einsatz in der klinischen Praxis sinnvoll.

5.2.2 Fallzahl

In dieser Arbeit wurde eine Fallzahl von 25 Probanden untersucht. Es stellt sich deshalb die Frage ob fehlende oder gemessene Signifikanzen innerhalb der Messergebnisse durch eine zu geringe Fallzahl entstanden sind.

Wir entschieden uns initial für diese Probandengröße um erste Daten sammeln und auswerten zu können.

Auf dem Boden unserer Ergebnisse wäre es wünschenswert, eine Studie mit einer größeren Fallzahl anzulegen, um die hier gezeigten Tendenzen bestätigen bzw. exakter definieren zu können und etwaige Fehler dieser Arbeit auszugleichen.

Insgesamt ergab sich jedoch auch in dieser Probandengruppe ein recht eindeutiges Bild, das zeigt, dass die HIC der RC vergleichbare Ergebnisse liefert und deshalb mutmaßlich mit beiden Spulenformen neurologische Standarddiagnostik betrieben werden kann, bzw. dass die HIC z. B. für die Untersuchung der unteren Extremität sogar Vorteile birgt.

Dies wird unter 5.3 Diskussion der Ergebnisse weiter ausgeführt.

5.2.3 Auswahl der Zielmuskeln

Wir verwendeten als Referenzmuskel der unteren Extremität den Abductor hallucis Muskel und nicht, wie durch Groppa et al. empfohlen, den Tibialis anterior Muskel (Groppa et al., 2012a). Der Tibialis anterior Muskel wird wegen seines vergleichsweise großen Repräsentationsfeldes am Gyrus präzentralis empfohlen (Petersen et al., 2003), doch wir entschieden uns initial für den Fußmuskel, da dieser ein weiterer Standardmuskel der TMS ist. Da für den Tibialis anterior Muskel mehr Normwerte definiert wurden als für den AH-Muskel, wäre dieser im Nachhinein der Muskel der Wahl.

5.2.4 Auswahl der Spulen

Der Fokus aktueller Publikationen liegt auf der Messung von Fokalität und Stimulationstiefe verschiedener Spulentypen.

Das induzierte E-Feld und dessen Abschwächung im Kortex sind die wichtigsten Faktoren um die Effektivität von Spulentypen vergleichen zu können (Deng et al., 2013).

8er-Spulen werden als wichtigste Weiterentwicklung der RC in puncto Fokalität angesehen (Deng et al., 2013) und deren Weiterentwicklung in Form der HIC soll den Vorteil einer tieferen Stimulation bieten, als sie bei den Vorgängerspulen möglich war (Deng et al., 2013, Fadini et al., 2009, Roth et al., 2014). Diese Spulentypen wurden bisher hauptsächlich miteinander verglichen und die Überlegenheit der HIC gegenüber 8er-Spulen durch ein größeres/höheres E-Feld in einem tieferen kortikalen Level demonstriert (Zangen et al., 2005).

Vergleiche zwischen einer HIC und einer RC sind dagegen bisher nicht erfolgt.

Die RC ist aber bis dato das meistverwendete Spulendesign für diagnostische Testungen. Die Fokalität der Spule ist weniger ausgeprägt als bei der 8er-Spule, dafür kann im Vergleich dazu ein größeres und höheres E-Feld erschaffen werden, das die erfolgreiche Erzeugung von MEPs/CMAPs an Muskeln der unteren Extremität erlaubt. Die Erregung erfolgt dabei an der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz und bevorzugt an Biegungen der Axone (Di Lazzaro et al., 2004, Day et al., 1989, Amassian et al., 1989). Weiteres dazu auch unter 1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen.

Wir entschieden uns deshalb für den Vergleich zwischen einer HIC und RC, da es zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie keine Vergleichswerte dieser Spulentypen an gesunden Probanden gab. Außerdem soll die RC der HIC in Sachen E-Feldstärke theoretisch ähnlicher sein als eine konventionelle 8er-Spule. Der Vergleich schien uns wichtig, da die RC als Spulenform gerade in der Standarddiagnostik sehr häufig verwendet wird. Allerdings muss bei Verwendung der RC bei der peripheren Nervenstimulation die ELPStim verwendet werden. Dies war ein weiterer Punkt, weshalb uns der Vergleich zwischen HIC und RC/ELPStim interessant erschien.

Auch wenn Bischoff et al. Magnetspulen nicht für die periphere Stimulation empfehlen (Bischoff et al., 1995) wurden von Binkofski et al. mittels einer 8er-förmig konfigurierten Spule vielversprechende Daten präsentiert, die den Einsatz analog zur ELPStim untersuchten (Binkofski et al., 1999). Diese wollten wir mit der HIC in Analogie dazu evaluieren.

Der Vergleich zwischen verschiedenen Spulendesigns benötigt jedoch definierte Näherungswerte. Deshalb empfehlen Deng et al. (2013) das induzierte E-Feld bezüglich der Stimulationstiefe durch die „Halbwertstiefe“ ($d_{1/2}$) zu definieren, welche als die Distanz beschrieben wird, bei der das E-Feld auf die Hälfte des Ausgangswertes an der kortikalen Oberfläche abgefallen ist. Die Fokalität des E-Feldes soll durch die tangentielle Ausbreitung ($S_{1/2}$), die definiert ist als Division des „Halbwertsolumens“ ($V_{1/2}$) durch die o.g. „Halbwertstiefe“ ($S_{1/2} = V_{1/2}/d_{1/2}$), charakterisiert werden (Deng et al., 2013).

Diese empfohlenen Parameter der von uns verwendeten Spulen fehlen bis dato, da die von uns verwendete HIC in den Spulenvergleich von 50 verschiedenen Spulen von Deng et al. nicht inkludiert wurden (Deng et al., 2013). Diese Arbeit erschien jedoch nachdem unsere Studie bereits fertiggestellt war. Wir versuchten in Analogie zu dieser Veröffentlichung mit der Herstellerfirma unserer HIC einen Vergleich unserer Spulen zu erstellen.

Dabei waren jedoch v. a. die Vertraulichkeitsregeln der Herstellerfirma hinderlich und ein Vergleich der Spulen bezüglich des E-Feldes nur unzureichend möglich (s. 5.3.5).

Den Vergleich der HIC vs. RC halten wir weiterhin für sinnvoll, allerdings wäre im Nachhinein die Auswahl einer HIC, die von Deng et al. berücksichtigt wurde, einfacher gewesen.

5.2.5 EMG

Die EMG-, respektive MEP-Aufzeichnung im Nexstim-EMG-Modul erfolgt mit einer Abtastrate von 0,33 ms (3000 Hz).

Das EMG-Modul des ISIS-Gerätes, welches zur Aufzeichnung der MEPs durch die RC und elektrische Stimulation verwendet wurde, hat eine Abtastrate von 0,05 ms (20000 Hz).

Dies bedeutet, dass das ISIS-Gerät wesentlich präzisere Latenzzeiten präsentieren kann, während die Latenzen mit dem Nexstim-EMG-Modul NBS nur auf 0,33 ms genau berechnet werden. Durch die daraus entstehende Limitation war ein Vergleich der Latenzzeiten nur mittels Auf-/Abrundung der ISIS-Ergebnisse möglich.

In der klinischen Praxis werden Latenzdifferenzen nur dann als pathologisch erachtet, wenn sie die doppelte Standardabweichung überschreiten, welche mit bis zu 3 ms für den APB- und 4,8 ms für den AH-Muskel angegeben werden (Claus, 1990, Eisen and Shtybel, 1990, Ludolph et al., 1989, Tabaraud et al., 1989).

Diese doppelten Standardabweichungen würden auch durch die verschiedenen Abtastraten, die sich im Dezimalbereich von Millisekunden bewegen, nicht erreicht werden, weshalb diese bis zu einem gewissen Grad vernachlässigt werden können.

Wünschenswert wäre dennoch eine bessere Abtastrate im Nexstim-EMG-Modul NBS, um präzisere Ergebnisse in der Latenzbestimmung erhalten zu können. Eine Verwendung des EMG-Moduls des ISIS-Gerätes war aufgrund technischer Einschränkungen durch die CE-Regularien nicht möglich.

In unserem Studien-Setting wurden die MEP/CMAP-Latenzen im intraindividuellen Vergleich zwischen zwei Spulenarten erhoben. Signifikante Differenzen wurden auch hier wahrscheinlich nicht durch die verschiedenen Abtastraten erzeugt.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Es wurden in dieser Studie die Messparameter (1) MT, (2) Latenz, (3) Amplitude der MEPs/CMAPs mit zwei Spulendesigns (HIC vs. RC) an insgesamt sechs Stimulationsorten (beidseits kortikal/spinal/peripher) für vier Zielmuskeln (beidseits APB/AH) verglichen.

Außerdem wurde aus den Werten an den verschiedenen Stimulationsorten die ZML als Marker für die Integrität der kortikospinalen Faserbahnen ermittelt (gemäß $ZML = KML - PML$).

Als statistische Methode wurde im Vergleich der MTs und ZMLs von HIC vs. RC der zweiseitige gepaarte T-Test verwendet, da nachgewiesen konnte, dass diese Daten der Normalverteilung folgten. Dies ist der in der Statistik meistverwendete Test zum Vergleich zweier Stichproben.

Für den Vergleich der Latenzen und Amplituden verwendeten wir den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben.

Dies ist ein nicht-parametrischer Test, den wir für die statistische Auswertung nutzten, da der Shapiro-Wilk-Test (Royston, 1982, Shapiro and Wilk, 1965) zeigte, dass in den 24 Untersuchungsreihen (Amplituden und Latenzen für 2 Nerven, 2 Spulen und 3 Stimulationsstellen) einige Messungen signifikant von der Normalverteilung abwichen. Dieser Test ist unabhängig vom Vorliegen normalverteilter Werte anwendbar.

5.3.1 Kortikale Stimulation

MT:

Analog zu den Ergebnissen von Fadini et al. (Fadini et al., 2009), ergaben sich auch bei unseren Versuchen für die HIC signifikant niedrigere MTs im Vergleich zur RC.

Die MTs waren bei der kortikalen Stimulation des APB und AH für die HIC signifikant niedriger im Vergleich zur RC, was die Effektivität dieses Hochintensitätsspulentyps unterstreicht und unsere Erwartungen bestätigt.

Latenzen:

Es ergaben sich keine signifikanten Latenzdifferenzen bei der kortikalen Stimulation zwischen beiden Spulen.

Da die Latenzen auf die Stelle der Aktivierung rückschließen lassen, scheinen beide Spulentypen bei Stimulation der Gyri über M1-Hand und M1-Bein initiale Axon-segmente oder deren Fortläufer in den absteigenden kortikospinalen Faserbahnen zu aktivieren (Fox et al., 2004).

Dies lässt sich eventuell dadurch erklären, dass nur mit leicht überschwelliger Stimulationsintensitäten gearbeitet wurde, wodurch die Stimulation von tiefer gelegener, weißer Hirnsubstanz vermieden wurde. Es wurde mit leicht überschwelliger Stimulationsintensitäten gearbeitet, da dies dem Usus der neurologischen Standarddiagnostik entspricht, welche wir nachbilden wollten.

Wenn mit höheren Stimulationsintensitäten gearbeitet wird, muss darauf geachtet werden, ob sich die Stelle der Aktivierung dadurch nach distal verschiebt und ob sich beide Spulentypen dann immer noch analog verhalten oder ob die HIC dann ihrem Ruf als Hochintensitätsspule gerecht wird und tiefere Hirnstrukturen aktivieren kann als die RC, was in kürzeren Latenzen resultieren würde. Dies haben wir in diesem Studienablauf nicht untersucht.

Es bleibt allerdings Diskussionsgegenstand ob durch eine der beiden Spulen die Stelle der Aktivierung um mehrere Zentimeter verschoben werden kann, je nachdem ob Intensitäten auf dem Schwellenwertniveau (MT), auf leicht überschwelligem Niveau oder bei 100% Stimulatorleistung verwendet werden.

Wir bezweifeln, dass mit einer der beiden Spulen ein so starkes E-Feld aufgebaut werden kann, dass die Stelle der Aktivierung um ein signifikantes Ausmaß verschoben werden kann.

Dazu müssten allerdings Folgestudien mit deutlich überschwelliger Stimulation oder 100% Stimulatorleistung durchgeführt werden und die kortikalen Latenzzeiten reevaluiert werden.

Amplituden:

Es wird in existierenden Publikationen von einer großen interindividuellen als auch intraindividuellen Variabilität der MEP-Amplituden berichtet. Deshalb sollten die Ergebnisse eher qualitativ als quantitativ bewertet werden (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).

Die gemessenen Amplitudenunterschiede für die untere Extremität (AH) können also einerseits dadurch erklärt werden, sie können aber auch als ein Effekt der größeren Entfernung des M1-Bein von der magnetischen Spule durch die Lage im interhemisphärischen Spalt gedeutet werden. Dies resultiert in höheren erforderlichen motorischen Schwellen für den AH-Muskel.

Es ist deshalb initial ein größeres E-Feld erforderlich, welches bei der HIC wahrscheinlich durch Erzeugung eines größeren magnetischen Feldes durch den größeren Spulendurchmesser und/oder die zusätzlichen Spulenwindungen im Vergleich zur RC produziert werden kann. Es gilt, dass die Magnetfeldstärke mit einer Zunahme des Spulenstroms und/oder der Windungszahl gesteigert wird (s. 1.1.1 Magnetische und elektrische Felder).

Sollte die HIC nicht mithilfe des Durchmessers oder der Windungszahl ein größeres E-Feld erzeugen, wäre es auch möglich, dass die Differenzen durch die zugrunde liegende 8er-Spulengeometrie entstanden sind, da hierdurch nachgewiesenermaßen ein fokaleres Stimulationsareal aktiviert wird (Ueno and Matsuda, 1992, Deng et al., 2013).

Demzufolge wird bei optimaler Stimulation über dem „hot-spot“ des M1-Bein ebendort das maximale E-Feld „gebündelt“ und damit verstärkt (s. dazu auch Abbildung 22 und Abbildung 23). In den von uns angefertigten sphärischen Kopfmodellen konnten auch wir eine höhere Fokalität der HIC nachweisen.

Auch ist eine Kombination aus beiden Ansätzen denkbar. Dies zeigt, dass die TMS-Forschung noch lange nicht am Ziel ist.

5.3.2 Spinale Stimulation

MT:

Bei der spinalen Stimulation des AH für die HIC waren die MTs signifikant niedriger im Vergleich zur Rundspule, was für die Effektivität dieses Hochintensitätsspulentyps spricht.

Allerdings waren die motorischen Schwellen für den APB bei zervikaler Messung in dieser Datenerhebung für die HIC höher als für die Rundspule, was nicht ins Bild passt.

Hier stellt sich die Frage, ob die Fokalität der HIC auch zum Problem werden kann: Bei der zugrunde liegenden 8er-Spulengeometrie resultiert eine minimale Verschiebung der Spule in einer bedeutsamen Änderung der ermittelten MEPs/CMAPs (Mills et al., 1992, Brasil-Neto et al., 1992, Pascual-Leone et al., 1994a).

Kann der ermittelte „hot-spot“-Stimulationsort nicht präzise reproduziert werden, können dadurch höhere MTs ermittelt werden als mit der RC.

Gerade spinal erwies sich das Handling der HIC durch die größere Spulengeometrie als schwieriger im Vergleich zur RC. Dies lässt vermuten, dass die Messunsicherheiten dadurch zustande kamen.

Latenzen:

Bei den Latenzen fanden sich im Bereich der lumbalen Stimulation des AH-Muskels signifikante Differenzen.

Die kürzeren Latenzen der AH-CMAPs nach lumbaler Nervenwurzelstimulation durch die HIC lassen entweder eine bessere (i. e. fokalere oder tiefere) Gewebepenetration des elektromagnetischen Feldes vermuten oder die Spule wurde zu weit lateral in Richtung des Zielmuskels angelegt.

Während der Stimulation war es für beide Spulen schwierig die geeignete Aktivierungsstelle zu identifizieren und mit der HIC durch das höhere Gewicht ebenfalls schwierig konstant zu halten, deshalb ist es möglich, dass die Nervenwurzeln bei der Stimulation mit der HIC weiter distal aktiviert wurden als mit der Rundspule. Dadurch könnte eine kürzere Distanz zum AH-Muskel die Latenzen ungewollt verkürzt haben.

Kontrolluntersuchungen mit Fokus auf die exakte Spulenposition, eventuell mit einem Hilfsmittel wie einer Spulenhalterung, die das Gewicht der Spule reduziert, könnten diesen Fehler im Studienablauf nachweisen oder ausschließen.

Amplituden:

Die spinal gemessenen Amplituden für den AH-Muskel waren mit der HIC im Mittel ca. 1,6x größer als mit der Rundspule. Dies ist ein weiteres Indiz für die stärkere Gewebepenetration der HIC und legt zusammen mit den Ergebnissen der spinal kürzeren Latenzen die Vermutung nahe, dass beide Parameter durch einen gemeinsamen ursächlichen Faktor (i. e. HIC-Spulengeometrie) beeinflusst wurden.

In Zusammenschau mit unseren Ergebnissen kommen wir zu dem Schluss, dass mit der HIC, durch ein fokaleres elektrisches Feld, die synchronisierte Aktivierung von großen Nervenfaserguppen erleichtert wird. Dies erklärt möglicherweise die größeren gemessenen Amplituden.

5.3.3 Periphere Stimulation

MT:

Da die Stimulationsintensitäten bei magnetischer und elektrischer Stimulation mit unterschiedlichen Einheiten (% der max. Stimulatorleistung vs. mA) angegeben werden, waren hier die Stimulationsintensitäten der HIC und der elektrischen Stimulation am peripheren Nerven nicht vergleichbar. Sie wurden dennoch der Vollständigkeit halber ermittelt.

Da Bischoff et al. bereits hinreichend erklärt haben, weshalb eine periphere Nervenstimulation nicht mit Rundspulen durchgeführt werden sollte (Bischoff et al., 1995), unternahmen wir keinen Versuch diese Ergebnisse zu erhärten oder auch zu widerlegen.

Wir wichen deshalb direkt auf die ELPStim aus und nahmen in Kauf, dass diese Messreihen nicht verglichen werden konnten.

Latenzen:

Im Bereich der peripheren Stimulation erklären wir uns die kürzeren AH-Latenzen mit der HIC durch eine erschwerte Vergleichbarkeit und eventuell zu kurze Abstände zwischen Stimulationsort und Ableitelektrode mit der Spule. De facto müssen wir hier von ungenauen Messpunkten ausgehen.

Peripher wurden, wie bereits oben beschrieben, nicht die beiden Spulentypen direkt miteinander verglichen, sondern statt der RC wurde die ELPStim verwendet.

Durch das verwendete Rückwärtsprotokoll wurde versucht die peripheren Nerven an einem identischen Punkt zu reizen und, durch Anzeichnen dieser auf der Haut am Handgelenk (N. medianus), die Stimulationspunkte konsequent und möglichst exakt zu verwenden. Eine genaue Überwachung des Stimulationsortes der Nerven jedoch ließ sich aus verschiedenen Gründen nur unzureichend herstellen. Es ist davon auszugehen, dass dies bei den kurzen Distanzen zu den Zielmuskeln einen Einfluss auf die Latenzen hatte.

Die Reizung der Nerven peripher mit der ELPStim ist das Verfahren der Wahl, deshalb existieren dafür klare Empfehlungen bezüglich des Ortes der Nervenreizung (s. dazu auch die Bilder im Katalog der Herstellerfirma unserer verwendeten Elektrode unter

http://www.nihonkohden.de/fileadmin/Mediendatenbank/NK_Neuro_Katalog_kl.pdf, S. 23f.) sowie Normwerte (Nobrega et al., 2004).

Für Magnetspulen fehlen diese Empfehlungen sowie Normwerte aufgrund der geringen Datenlage.

Von Bischoff et al. wurde gezeigt, dass mittels der bisher verwendeten Spulen (z. B. Rundspule) die räumliche Orientierung des induzierten E-Feldes Richtung Nerv schwer vorherzusagen ist und eine Erhöhung der Stimulationsintensität eventuell die Aktivierung nach distal verschiebt, wodurch Messungen der CMAP-Latenzen beeinflusst werden. Dies erschwert die Bewertung der distalen motorischen Latenzen.

Wir unternahmen deshalb einen Versuch zu verstehen, ob die ablehnende Haltung gegenüber der allgemeinen Spulenverwendung peripher durch die Gruppe der HICs weiterhin begründet ist. Dafür setzten wir die HIC zur peripheren Stimulation im Vergleich zur ELPStim ein.

Als Bischoff et al. ihre Studie publizierten (Bischoff et al., 1995), existierte dieses Spulendesign noch nicht, eine Empfehlung gegen die Verwendung wurde nicht ausgesprochen. Die Studie von Binkofski et al., die den erfolgreichen Einsatz einer 8er-Spule nachweisen konnten (Binkofski et al., 1999), lässt vermuten, dass der Einsatz von Magnetspulen zur peripheren Nervenstimulation nicht grundsätzlich für alle Spulendesigns abgelehnt werden kann.

Anhand unserer Latenzergebnisse können wir keine klare Empfehlung für oder gegen die Empfehlung der HIC aussprechen.

Für den Medianusnerven scheinen beide Methoden bezüglich der Latenzen vergleichbar. Am Tibialisnerven lassen die Differenzen einen Fehler im Versuchsablauf vermuten. Da für die Latenzzeiten der Stimulationsort der ausschlaggebende Punkt ist, wurde vermutlich der von uns vorgeschlagene Punkt am Innenknöchel nicht optimal gewählt.

Wir legten uns am Handgelenk auf einen festgelegten Punkt 8 cm proximal der Handgelenkslinie fest. Dies scheint ein geeigneter Stimulationsort für beide Methoden gewesen zu sein, zumal hier keine signifikanten Differenzen ermittelt wurden.

Am Fuß wählten wir einen Punkt hinter dem Innenknöchel über der palpablen Arteria tibialis posterior. Allerdings maßen wir keine Distanz zum Zielmuskel an der Großzehe aus oder markierten den Punkt, da er uns inspektorisch gut wiederauffindbar schien.

Dabei fiel während der Durchführung der Studie bereits auf, dass sich die HIC durch ihre ausladende, starre Geometrie über dem Medianusnerven am ebenmäßigen Unterarm gut positionieren ließ, über dem Tibialisnerven durch den Innenknöchel jedoch schwierig umzusetzen war.

Vielleicht kann hier eine Distanzmessung helfen oder eine andere Spulengeometrie, die sich im Verlauf des Tibialisnerven um den Innenknöchel besser tangential positionieren lässt. Dies könnte zu geringeren Abweichungen der Latenzzeiten durch einen möglichst identischen Stimulationsort des Nerven mit beiden Methoden führen.

Amplituden:

Wie bereits erwartet, ergaben sich statistisch signifikante Differenzen durch höhere CMAP-Amplituden mit der ELPStim.

Die elektrische Stimulation war überaus effektiv zur simultanen Aktivierung der Nervenfasern (Amplitudengröße im Mittel 8x für APB und 6x für AH im Vergleich zur HIC).

Damit bestätigt unsere Studie vermutlich die Empfehlung von Bischoff et al. zu Ungunsten der Spulenverwendung peripher (Bischoff et al., 1995). Aufgrund der großen Amplitudenunterschiede zeigte sich, dass obgleich vielfachen Versuchs der Spulenpositionsoptimierung auch mit der HIC nicht bei allen Probanden maximale CMAPs erzeugt werden konnten.

Für eine bessere Vergleichbarkeit am peripheren Nerven könnte es bezüglich der Amplituden hilfreich sein, in Zukunft noch stärker wirksame HICs zu testen, die eine supramaximale Stimulation gewährleisten.

Letztlich kann die periphere Messung des N. tibialis in einer Routineuntersuchung mit der HIC nur eine grobe Abschätzung über das Vorliegen einer peripheren Nervenaffektion geben. Dies erlaubt durchaus eine Einschätzung der kortikalen und spinalen Stimulationsergebnisse. Wird in einem Labor die HIC routinemäßig für die Standarddiagnostik eingesetzt, ist die Ausarbeitung einer Standardposition, sowie damit verbundener Normwerte, unumgänglich.

5.3.4 Zentralmotorische Leitungszeit

In einigen Quellen wird verlangt, die ZML der unteren Extremität größenkorreliert zu verwenden, da diese bei Zielmuskeln der unteren Extremität abhängig von der Körperlänge ist (Claus, 1990).

Ursache hierfür ist, dass die ZML linear mit der Länge der Wegstrecke vom Motorkortex zum spinalen Motoneuron des Zielmuskels zunimmt, wobei die individuelle Länge des kortikospinalen Traktes gut mit der Körperlänge korreliert (Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 6, S.75f.).

Aus diesem Grund sollten besonders Normwerte der ZML immer unter Berücksichtigung der Körpergröße angegeben werden, da sonst v. a. bei Patienten/Probanden mit großer Körperlänge pathologisch lange ZML-Zeiten vorgetäuscht werden könnten.

Für die Größenkorrelation eignet sich folgende Formel:

$$\text{ZML} = 0,0805 \times \text{Körpergröße (cm)} + 3,7$$

(Siebner and Ziemann, 2007, Kapitel 8, S.96)

Wir führten diese Korrelation nicht durch, da wir keine Normwerte definieren wollten, sondern die Spulen im intraindividuellen Vergleich untersucht haben.

Dabei ging es vorrangig darum, die ermittelten ZML-Zeiten für beide Spulen im direkten Vergleich zu betrachten. Ob die ermittelten ZML-Zeiten dabei innerhalb publizierter Normwerte lagen, wurde nicht untersucht.

Durch eine Größenkorrelation, die nur Näherungswerte ergibt, wäre vielmehr eine Verfälschung der Daten möglich gewesen.

In der intraindividuellen Gegenüberstellung unserer Untersuchungsmethoden (HIC vs. RC/ELPStim) ergaben sich in Bezug auf die ZML vergleichbare Ergebnisse.

Da die ZML der wichtigste Parameter in der klinischen Diagnostik ist, ist eine Abwesenheit von signifikanten Differenzen ein Indiz dafür, dass beide Spulentypen analog für die von uns durchgeführte TMS-gestützte neurologische Standarduntersuchung verwendet werden können.

5.3.5 Vergleichbarkeit der beiden Spulen

Die verwendeten Spulentypen wurden bezüglich der ermittelten MEPs/CMAPs untersucht. Unsere Ergebnisse ließen mittels Kalkulationen Rückschlüsse auf das induzierte E-Feld mit beiden Spulen zu.

Ein größeres elektrisches Feld relativ zur Stimulatoreauswurfleistung konnte mit Hilfe dieser Berechnungen mit der HIC erreicht werden.

Dies konnte jedoch durch eine höhere Stimulatoreauswurfleistung des Magstim 200 ausgeglichen werden, sodass ein vergleichbares Aktivierungslevel wie mit dem Nexstim NBS 4 System und der HIC auch mit der RC möglich war.

Die vergleichbaren Latenzen und Amplituden in vielen unserer Messreihen unterstützen diese Vermutung.

Angelehnt an Paper, die verschiedene Spulendesigns verglichen haben (Deng et al., 2014, Roth et al., 2013) und in Anbetracht unserer Resultate, könnte man schlussfolgern dass die von uns verwendeten Spulen (RC und HIC) die kortikospinalen Axone in vergleichbarer Tiefe innerhalb der weißen Substanz aktivieren. Dies spräche für eine gute Vergleichbarkeit der von uns verwendeten Spulen. Außerdem wurden anhand unserer Ergebnisse Fokaliätsmodelle der Spulentypen modelliert, die zeigen, dass die HIC der Firma Nexstim punktueller zu stimulieren vermag als die RC der Firma Magstim. Die RC induziert ein größeres, eher "bohnenförmiges" E-Feld im Vergleich zum annähernd rund geformten, fokaleren (i. e. kleineren) E-Feld durch die HIC.

Dies erklärt vermutlich die niedrigeren MTs kortikal für beide Repräsentationsmuskeln und die kürzeren ermittelten Latenzen für den AH-Muskel spinal und peripher, ebenso die größeren Amplituden kortikal und lumbal.

5.4 Ausblick

Es gibt keine bisher existierenden Berichte über den hier präsentierten Vergleich zwischen einer HIC und einer RC für die diagnostische Standarduntersuchung.

Meist wurde die Überlegenheit der HIC im Vergleich zu einer gewöhnlichen 8er-Spule in Bezug auf ein höheres E-Feld auf einem tiefer penetrierenden kortikalen Level demonstriert (Roth et al., 2014).

Wir entschlossen uns die Vergleichbarkeit zwischen HIC und RC zu evaluieren, da die RC der meist verwendete Spulentyp für die diagnostische Testung ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die HIC auch für die Standarddiagnostik verwendet werden kann und vor allem bei der TMS der unteren Extremität Vorteile bringt. Sollte diese Spule in einer Forschungseinrichtung eingesetzt werden, müssen Normwerte definiert werden (Szelényi et al., 2013).

Die Möglichkeit, eine Spule (HIC) für verschiedene Zwecke verwenden zu können, könnte ein Vorteil im klinischen Alltag in Bezug auf reibungslosere Arbeitsabläufe bedeuten. Wünschenswert wäre die Durchführung der Standarddiagnostik vor dem therapeutischen Einsatz der HIC.

6 Schlussfolgerungen

Insgesamt sind wir der Meinung, dass die HIC auch für die Standarddiagnostik verwendet werden kann und vor allem bei der TMS der unteren Extremität Vorteile birgt. Durch niedrigere erforderliche MTs war eine Reizung v. a. kortikal über M1-Bein erleichtert.

Vergleichbare zentralmotorische Überleitungszeiten indizieren unterstützend, dass beide Spulen analog einsetzbar sind. Da die ZML der wichtigste TMS-Parameter in der klinischen Diagnostik ist, messen wir diesem Wert die höchste Bedeutung zu, wenn wir die Empfehlung aussprechen, dass beide Spulen gleichwertig eingesetzt werden können.

Andererseits ist die ZML nur eine Berechnung, basierend auf Latenzen. Die Amplituden der ermittelten MEPs/CMAPs werden dabei nicht berücksichtigt.

Bezüglich der Amplituden ist die HIC v. a. peripher nur fraglich einsetzbar. Sie zeigt peripher nicht die erhofften Vorteile, so war eine supramaximale Stimulation nicht bei allen Probanden möglich.

Weiterführende TMS-Untersuchungen müssen angeschlossen werden um die von uns erhobenen Daten und ermittelten Ergebnisse zu bestätigen.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- AMASSIAN, V. E., CRACCO, R. Q. & MACCABEE, P. J. 1989. Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 74, 401-16.
- AMASSIAN, V. E., EBERLE, L., MACCABEE, P. J. & CRACCO, R. Q. 1992. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85, 291-301.
- AMASSIAN, V. E., STEWART, M., QUIRK, G. J. & ROSENTHAL, J. L. 1987. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*, 20, 74-93.
- AUMÜLLER, G. 2007. *Anatomie*, Thieme.
- AWISZUS, F. 2003. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 13-23.
- BARKER, A. T., JALINOUS, R. & FREESTON, I. L. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-7.
- BINKOFSKI, F., CLASSEN, J. & BENECKE, R. 1999. Stimulation of peripheral nerves using a novel magnetic coil. *Muscle Nerve*, 22, 751-7.
- BISCHOFF, C., RIESCHER, H., MACHETANZ, J., MEYER, B. U. & CONRAD, B. 1995. Comparison of various coils used for magnetic stimulation of peripheral motor nerves: physiological considerations and consequences for diagnostic use. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 97, 332-40.
- BRASIL-NETO, J. P., COHEN, L. G., PANIZZA, M., NILSSON, J., ROTH, B. J. & HALLETT, M. 1992. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol*, 9, 132-6.
- BRODMANN, K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. *Leipzig: Barth*.
- CHEN, R., CROS, D., CURRA, A., DI LAZZARO, V., LEFAUCHEUR, J. P., MAGISTRIS, M. R., MILLS, K., ROSLER, K. M., TRIGGS, W. J., UGAWA, Y. & ZIEMANN, U. 2008. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 119, 504-32.
- CLAUS, D. 1990. Central motor conduction: method and normal results. *Muscle Nerve*, 13, 1125-32.
- COBURGER, J., KARHU, J., BITTL, M. & HOPF, N. J. 2012. First preoperative functional mapping via navigated transcranial magnetic stimulation in a 3-year-old boy. *J Neurosurg Pediatr*, 9, 660-4.
- COBURGER, J., MUSAHL, C., HENKES, H., HORVATH-RIZEA, D., BITTL, M., WEISSBACH, C. & HOPF, N. 2013. Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. *Neurosurg Rev*, 36, 65-75; discussion 75-6.
- COHEN, L. G., BANDINELLI, S., TOPKA, H. R., FUHR, P., ROTH, B. J. & HALLETT, M. 1991. Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 43, 36-50.
- COHEN, L. G., ROTH, B. J., NILSSON, J., DANG, N., PANIZZA, M., BANDINELLI, S., FRIAUF, W. & HALLETT, M. 1990. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75, 350-7.
- DAY, B. L., DRESSLER, D., MAERTENS DE NOORDHOUT, A., MARSDEN, C. D., NAKASHIMA, K., ROTHWELL, J. C. & THOMPSON, P. D. 1989. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol*, 412, 449-73.
- DENG, Z. D., LISANBY, S. H. & PETERCHEV, A. V. 2013. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*, 6, 1-13.
- DENG, Z. D., LISANBY, S. H. & PETERCHEV, A. V. 2014. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 125, 1202-12.

- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PILATO, F., SATURNO, E., DILEONE, M., MAZZONE, P., INSOLA, A., TONALI, P. A. & ROTHWELL, J. C. 2004. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*, 115, 255-66.
- EISEN, A. A. & SHYBEL, W. 1990. AAEM minimonograph #35: Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve*, 13, 995-1011.
- EPSTEIN, C. M., SCHWARTZBERG, D. G., DAVEY, K. R. & SUDDERTH, D. B. 1990. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*, 40, 666-70.
- EVANS, B. A., LITCHY, W. J. & DAUBE, J. R. 1988. The utility of magnetic stimulation for routine peripheral nerve conduction studies. *Muscle Nerve*, 11, 1074-8.
- FADINI, T., MATTHAUS, L., ROTHKEGEL, H., SOMMER, M., TERGAU, F., SCHWEIKARD, A., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2009. H-coil: Induced electric field properties and input/output curves on healthy volunteers, comparison with a standard figure-of-eight coil. *Clin Neurophysiol*, 120, 1174-82.
- FORSTER, M. T., HATTINGEN, E., SENFT, C., GASSER, T., SEIFERT, V. & SZELENYI, A. 2011. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery*, 68, 1317-24; discussion 1324-5.
- FOX, P. T., NARAYANA, S., TANDON, N., SANDOVAL, H., FOX, S. P., KOCHUNOV, P. & LANCASTER, J. L. 2004. Column-based model of electric field excitation of cerebral cortex. *Hum Brain Mapp*, 22, 1-14.
- FREGNI, F. & PASCUAL-LEONE, A. 2005. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression in neurologic disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 7, 381-90.
- GROPPA, S., OLIVIERO, A., EISEN, A., QUARTARONE, A., COHEN, L. G., MALL, V., KAELIN-LANG, A., MIMA, T., ROSSI, S., THICKBROOM, G. W., ROSSINI, P. M., ZIEMANN, U., VALLS-SOLE, J. & SIEBNER, H. R. 2012a. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 123, 858-82.
- GROPPA, S., SCHLAAK, B. H., MUNCHAU, A., WERNER-PETROLL, N., DUNNWEBER, J., BAUMER, T., VAN NUENEN, B. F. & SIEBNER, H. R. 2012b. The human dorsal premotor cortex facilitates the excitability of ipsilateral primary motor cortex via a short latency cortico-cortical route. *Hum Brain Mapp*, 33, 419-30.
- HALLETT, M. 2007. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55, 187-99.
- HAMALAINEN, M. S. & SARVAS, J. 1987. Feasibility of the homogeneous head model in the interpretation of neuromagnetic fields. *Phys Med Biol*, 32, 91-7.
- HENDRICKS, H. T., PASMANN, J. W., MERX, J. L., VAN LIMBEEK, J. & ZWARTS, M. J. 2003. Analysis of recovery processes after stroke by means of transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 20, 188-95.
- HERRMANN, L. L. & EBMEIER, K. P. 2006. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*, 67, 1870-6.
- HOLLANDER, M. 1973. *Nonparametric statistical methods*.
- JALINOUS, R. 1991. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 8, 10-25.
- JUNG, T. D., KIM, J. Y., LEE, Y. S., KIM, D. H., LEE, J. J., SEO, J. H., LEE, H. J. & CHANG, Y. 2010. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with chronic crossed aphasia: fMRI study. *J Rehabil Med*, 42, 973-8.
- KAMMER, T., BECK, S., THIELSCHER, A., LAUBIS-HERRMANN, U. & TOPKA, H. 2001. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol*, 112, 250-8.
- KIRKCALDIE, M. T., PRIDMORE, S. A. & PASCUAL-LEONE, A. 1997. Transcranial magnetic stimulation as therapy for depression and other disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 31, 264-72.
- KOBAYASHI, M. & PASCUAL-LEONE, A. 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, 2, 145-56.

- KRANZ, G., SHAMIM, E. A., LIN, P. T., KRANZ, G. S. & HALLETT, M. 2010. Transcranial magnetic brain stimulation modulates blepharospasm: a randomized controlled study. *Neurology*, 75, 1465-71.
- KRIEG, S. M., SHIBAN, E., BUCHMANN, N., GEMPT, J., FOERSCHLER, A., MEYER, B. & RINGEL, F. 2012. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg*, 116, 994-1001.
- KRIEG, S. M., SHIBAN, E., BUCHMANN, N., MEYER, B. & RINGEL, F. 2013. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol*, 124, 522-7.
- KUHNERT, J. 2007. *Untersuchung zu therapeutischen Effekten der repetitiven transkraniellen magnetischen Kortextstimulation bei Patienten mit Deafferenzierungsschmerzen*. Dissertation.
- LEFAUCHEUR, J. P., ANDRE-OBADIA, N., ANTAL, A., AYACHE, S. S., BAEKEN, C., BENNINGER, D. H., CANTELLO, R. M., CINCOTTA, M., DE CARVALHO, M., DE RIDDER, D., DEVANNE, H., DI LAZZARO, V., FILIPOVIC, S. R., HUMMEL, F. C., JAASKELAINEN, S. K., KIMISKIDIS, V. K., KOCH, G., LANGGUTH, B., NYFFELER, T., OLIVIERO, A., PADBERG, F., POULET, E., ROSSI, S., ROSSINI, P. M., ROTHWELL, J. C., SCHONFELDT-LECUONA, C., SIEBNER, H. R., SLOTEMA, C. W., STAGG, C. J., VALLS-SOLE, J., ZIEMANN, U., PAULUS, W. & GARCIA-LARREA, L. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 125, 2150-206.
- LUDOLPH, A. C., DIEKAMPER, S., MASUR, H. & ELGER, C. E. 1989. [Electromagnetic stimulation of the nervous system. II. Normal values in the peripheral nervous system and comparison with electrical stimulation methods]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 20, 159-64.
- MACCABEE, P. J., AMASSIAN, V. E., CRACCO, R. Q. & CADWELL, J. A. 1988. An analysis of peripheral motor nerve stimulation in humans using the magnetic coil. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 70, 524-33.
- MACCABEE, P. J., AMASSIAN, V. E., EBERLE, L. P. & CRACCO, R. Q. 1993. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol*, 460, 201-19.
- MACCABEE, P. J., EBERLE, L., AMASSIAN, V. E., CRACCO, R. Q., RUDELL, A. & JAYACHANDRA, M. 1990. Spatial distribution of the electric field induced in volume by round and figure '8' magnetic coils: relevance to activation of sensory nerve fibers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76, 131-41.
- MAEDA, F., KEENAN, J. P., TORMOS, J. M., TOPKA, H. & PASCUAL-LEONE, A. 2000. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 111, 800-5.
- MATSUMOTO, H., HANAJIMA, R., TERAOKA, Y. & UGAWA, Y. 2013. Magnetic-motor-root stimulation: review. *Clin Neurophysiol*, 124, 1055-67.
- MEYER, B. U. 1992. *Magnetstimulation des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung*, Springer Berlin Heidelberg.
- MEYER, G. 1987. Forms and spatial arrangement of neurons in the primary motor cortex of man. *J Comp Neurol*, 262, 402-28.
- MILLS, K. R., BONIFACE, S. J. & SCHUBERT, M. 1992. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85, 17-21.
- MILLS, K. R. & NITHI, K. A. 1997. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*, 20, 570-6.
- NEXSTIM 2012. Nexstim NBS 4 System User Manual. Nexstim Oy, Finland.
- NIELSEN, J. F., KLEMAR, B. & KIILERICH, H. 1995. A new high-frequency magnetic stimulator with an oil-cooled coil. *J Clin Neurophysiol*, 12, 460-7.
- NOBREGA, J. A., PINHEIRO, D. S., MANZANO, G. M. & KIMURA, J. 2004. Various aspects of F-wave values in a healthy population. *Clin Neurophysiol*, 115, 2336-42.
- OLNEY, R. K., SO, Y. T., GOODIN, D. S. & AMINOFF, M. J. 1990. A comparison of magnetic and electrical stimulation of peripheral nerves. *Muscle Nerve*, 13, 957-63.

- PASCUAL-LEONE, A., COHEN, L. G., BRASIL-NETO, J. P. & HALLETT, M. 1994a. Non-invasive differentiation of motor cortical representation of hand muscles by mapping of optimal current directions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93, 42-8.
- PASCUAL-LEONE, A., TORMOS, J. M., KEENAN, J., TARAZONA, F., CANETE, C. & CATALA, M. D. 1998. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 15, 333-43.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLE, J., WASSERMANN, E. M. & HALLETT, M. 1994b. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 (Pt 4), 847-58.
- PATTON, H. D. & AMASSIAN, V. E. 1954. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol*, 17, 345-63.
- PENFIELD, W. & JASPER, H. 1954. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*, Little, Brown & Co., Boston.
- PETERSEN, N. T., PYNDT, H. S. & NIELSEN, J. B. 2003. Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 152, 1-16.
- PICHT, T., MULARSKI, S., KUEHN, B., VAJKOCZY, P., KOMBOS, T. & SUESS, O. 2009. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*, 65, 93-99.
- PICHT, T., SCHULZ, J., HANNA, M., SCHMIDT, S., SUESS, O. & VAJKOCZY, P. 2012. Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery*, 70, 1248-56; discussion 1256-7.
- ROSSI, S., HALLETT, M., ROSSINI, P. M. & PASCUAL-LEONE, A. 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120, 2008-39.
- ROSSI, S., HALLETT, M., ROSSINI, P. M. & PASCUAL-LEONE, A. 2011. Screening questionnaire before TMS: an update. *Clin Neurophysiol*, 122, 1686.
- ROSSINI, P. M., BARKER, A. T., BERARDELLI, A., CARAMIA, M. D., CARUSO, G., CRACCO, R. Q., DIMITRIJEVIC, M. R., HALLETT, M., KATAYAMA, Y., LUCKING, C. H. & ET AL. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91, 79-92.
- ROSSINI, P. M. & ROSSI, S. 2007. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*, 68, 484-8.
- ROTH, B. J., SAYPOL, J. M., HALLETT, M. & COHEN, L. G. 1991. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81, 47-56.
- ROTH, Y., AMIR, A., LEVKOVITZ, Y. & ZANGEN, A. 2007. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol*, 24, 31-8.
- ROTH, Y., PELL, G. S., CHISTYAKOV, A. V., SINAI, A., ZANGEN, A. & ZAARoor, M. 2014. Motor cortex activation by H-coil and figure-8 coil at different depths. Combined motor threshold and electric field distribution study. *Clin Neurophysiol*, 125, 336-43.
- ROTH, Y., PELL, G. S. & ZANGEN, A. 2013. Commentary on: Deng et al., Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*, 6, 14-5.
- ROTH, Y., ZANGEN, A. & HALLETT, M. 2002. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol*, 19, 361-70.
- ROTHWELL, J. C., HALLETT, M., BERARDELLI, A., EISEN, A., ROSSINI, P. & PAULUS, W. 1999. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 97-103.
- ROYSTON, J. 1982. An extension of Shapiro and Wilk's W test for normality to large samples. *Applied Statistics*, 115-124.
- RUOHONEN, J. & ILMONIEMI, R. J. 1999. Modeling of the stimulating field generation in TMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 51, 30-40.

- RUOHONEN, J. & ILMONIEMI, R. J. 2005. Chapter 2 - Basic Physics and Design of Transcranial Magnetic Stimulation Devices and Coils. In: BY, E. & CHOKROVERTY, M. H. (eds.) *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology (Second Edition)*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann.
- RUOHONEN, J. & KARHU, J. 2010. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*, 40, 7-17.
- SCHMID, U. D., WALKER, G., HESS, C. W. & SCHMID, J. 1990. Magnetic and electrical stimulation of cervical motor roots: technique, site and mechanisms of excitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53, 770-7.
- SHAPIRO, S. S. & WILK, M. B. 1965. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 591-611.
- SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. 2007. *Das Tms-Buch : Handbuch Der Transkraniellen Magnetstimulation*, Springer Berlin Heidelberg.
- SZELENYI, A., WÖLFLE, J., FISCHER, I., STEIGER, H. J. & SABEL, M. 2017. Comparison of a special designed high intensity coil to a standard round coil-TMS-setting. *J Neurosci Methods*, 279, 72-78.
- SZELÉNYI, A., WÖLFLE, J. & SABEL, M. 2013. P 28. Comparison of a focal high intensity-coil and common round-coil for standard MEP diagnostics. *Clinical Neurophysiology*, 124, e77.
- T. KAMMER, A. T. 2003. Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde*, 22, 168-76.
- TABARAUD, F., HUGON, J., SALLE, J. Y., BOULESTEIX, J. M., VALLAT, J. M. & DUMAS, M. 1989. [Study of central motor pathways using cortical magnetic stimulation and spinal electrical stimulation: results in 20 normal subjects]. *Rev Neurol (Paris)*, 145, 690-5.
- TARAPORE, P. E., TATE, M. C., FINDLAY, A. M., HONMA, S. M., MIZUIRI, D., BERGER, M. S. & NAGARAJAN, S. S. 2012. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg*, 117, 354-62.
- TAYLOR, J. L. & GANDEVIA, S. C. 2004. Noninvasive stimulation of the human corticospinal tract. *J Appl Physiol (1985)*, 96, 1496-503.
- TERAO, Y. & UGAWA, Y. 2002. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*, 19, 322-43.
- TOFTS, P. S. 1990. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Phys Med Biol*, 35, 1119-28.
- TRANULIS, C., GUEGUEN, B., PHAM-SCOTTEZ, A., VACHERON, M. N., CABELGUEN, G., COSTANTINI, A., VALERO, G. & GALINOVSKI, A. 2006. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Neurophysiol Clin*, 36, 1-7.
- UDUPA, K. & CHEN, R. 2013. Central motor conduction time. *Handb Clin Neurol*, 116, 375-86.
- UENO, S. & MATSUDA, T. 1992. Magnetic Stimulation of the Human Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 649, 366-368.
- UGAWA, Y., ROTHWELL, J. C., DAY, B. L., THOMPSON, P. D. & MARSDEN, C. D. 1989. Magnetic stimulation over the spinal enlargements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52, 1025-32.
- ULFIG, N. 2008. *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*, Georg Thieme Verlag.
- WEBER, M. & EISEN, A. A. 2002. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle Nerve*, 25, 160-75.
- WEISS, C., NETTEKOVEN, C., REHME, A. K., NEUSCHMELTING, V., EISENBEIS, A., GOLDBRUNNER, R. & GREFKES, C. 2013. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex - retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. *Neuroimage*, 66, 531-42.
- WILSON, S. A., THICKBROOM, G. W. & MASTAGLIA, F. L. 1993. Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *J Neurol Sci*, 118, 134-44.
- YANG, S., XU, G., WANG, L., CHEN, Y., WU, H., LI, Y. & YANG, Q. 2006. 3D realistic head model simulation based on transcranial magnetic stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, Suppl, 6469-72.

- ZANGEN, A., ROTH, Y., VOLLER, B. & HALLETT, M. 2005. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol*, 116, 775-9.
- ZIEMANN, U. & ROTHWELL, J. C. 2000. I-waves in motor cortex. *J Clin Neurophysiol*, 17, 397-405.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Magstim Rundspule	13
Abbildung 2 Nexstim High Intensity Coil	14
Abbildung 3 Stimulation von M1-Hand mit der RC bzw. HIC.	16
Abbildung 4 Stimulation des primär motorischen Beinareals (M1-Bein) (Vorlage aus Groppa et al., 2012a, S.873).	17
Abbildung 5 Das induzierte E-Feld.	18
Abbildung 6 Leistungskreise und Pulsformen von Magnetstimulatoren.....	19
Abbildung 7 motorischer Homunkulus M1	21
Abbildung 8 Entstehung einer Depolarisation durch ein elektrisches Gradientenfeld.	24
Abbildung 9 Erregung der schnell leitenden, kortikomuskulären Bahnen mit der TMS.	27
Abbildung 10 Flussschema zur Ermittlung der ZML	28
Abbildung 11 Möglichkeiten der PML-Bestimmung	29
Abbildung 12 technische Details der HIC	36
Abbildung 13 Beispiel für die periphere elektrische Stimulaton	38
Abbildung 14 zwei Ansichten der HIC	39
Abbildung 15 Richtige Position der Ableitelektroden: 1 „differente Elektrode 2 „indifferente Elektrode 3 Erdung	40
Abbildung 16 Flussschema des Versuchsablaufes	44
Abbildung 17 schematische Illustration der motorischen Reizantworten	46
Abbildung 18 Beispiel für MEP/CMAP-Latenzbestimmung und Amplitudenbestimmung mit dem Nexstim NBS 4 System	48
Abbildung 19 Beispiel für MEP/CMAP Latenzbestimmung und Amplitudenbestimmung mit dem ISIS-System.....	49
Abbildung 20 alle sichtbaren E-Feld Umrisse der RC.....	61
Abbildung 21 alle sichtbaren E-Feld Umrisse der HIC.....	61
Abbildung 22 RC: Vergrößerung des E-Feldzentrums um die Fokalität zu demonstrieren.....	62
Abbildung 23 HIC: Vergrößerung des E-Feldzentrums um die Fokalität zu demonstrieren.....	63

9 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1 Darstellung der kortikalen MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln	51
Diagramm 2 Darstellung der spinalen MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln	53
Diagramm 3 Zusammenfassung der Amplituden (kortikal/spinal/peripher) des APB und AH; HIC vs. RC/ELPStim	57
Diagramm 4 ZML des APB (HIC vs. RC) und des AH (HIC vs. RC)	59
Diagramm 5 Amplituden (kortikal/zervikal/peripher) des APB; HIC vs. RC/ELPStim	65
Diagramm 6 Amplituden (kortikal/zervikal/peripher) des AH; HIC vs. RC/ELPStim..	65
Diagramm 7 Latenzen (kortikal/zervikal/peripher) des APB; HIC vs. RC/ELPStim...	66
Diagramm 8 Latenzen (kortikal/lumbal/peripher) des AH; HIC vs. RC/ELPStim.....	66

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gegenüberstellung RC + Magstim vs. HIC + NBS 4	36
Tabelle 2 Kortikale MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln	50
Tabelle 3 Kortikale Latenzen für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln	51
Tabelle 4 Kortikale Amplituden für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln ...	52
Tabelle 5 Spinale MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln	53
Tabelle 6 Spinale Latenzen für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln	54
Tabelle 7 Spinale Amplituden für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln	55
Tabelle 8 Periphere MTs für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln.....	55
Tabelle 9 Periphere Latenzen für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln	56
Tabelle 10 Periphere Amplituden für die jeweiligen Spulenformen und Zielmuskeln	57
Tabelle 11 ZML HIC vs. RC; latcx = Latenz bei kortikaler Testung = KML, latspin = Latenz bei spinaler Testung = PML	58
Tabelle 12 HIC E-Feld in Abhängigkeit vom Stimulatorauswurf	63
Tabelle 13 HIC E-Feld in Abhängigkeit von der Stimulationstiefe.....	64
Tabelle 14 Zusammenfassung der Ergebnisse	67

11 Danksagung

Ich danke Frau Professor Dr. Andrea Szélényi für die Möglichkeit, diese wissenschaftliche Arbeit an der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchführen zu können, für die Betreuung der Studie, die anregenden Diskussionen und die Durchsicht des Textes.

Weiterhin danke ich Henri Hannula und Matti Aho für die Berechnungen der elektrischen Felder.

Außerdem gilt mein Dank den teilnehmenden Probanden, ohne deren Bereitschaft, an meiner wissenschaftlichen Forschung teilzunehmen, diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Korrektoren für die Durchsicht des Textes bedanken.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, 12.04.2018

(Julia Wölfle)