

Hirnstimulation – Physiologische Grundlagen

Hartwig Roman Siebner, Ulf Ziemann

3.1	Einführung	– 28	3.3	Transkranielle Stimulation des primären motorischen Kortex	– 35
3.2	Allgemeine Betrachtungen	– 28	3.3.1	Transkranielle elektrische Stimulation des primären motorischen Handareals	– 37
3.2.1	Die periphere elektrische Neurostimulation	– 28	3.3.2	Transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Handareals	– 38
3.2.2	Neuroanatomische Grundlagen	– 31	3.3.3	Transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Beinareals	– 42
3.2.3	Ankopplung des elektrischen Feldes an die kortikale neuronale Aktivität	– 33	3.3.4	Kortikospinale Aktivierung der spinalen Motoneurone	– 42
			Literatur	– 44	

ZUM THEMA

Dieses Kapitel behandelt die elektrophysiologischen Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) am Beispiel der Stimulation des primären motorischen Kortex. Die neurophysiologischen Mechanismen der TMS sind im Vergleich zur Elektrostimulation des peripheren Nervs ungleich komplexer und viele Fragen sind aktuell noch unbeantwortet. Selbst wenn eine »fokale« achtförmige Reizspule verwendet wird, ist die TMS nicht umschrieben genug, um einzelne Neuronenpopulationen im Kortex selektiv zu stimulieren. Wird die Reizspule tangential auf die Schädeloberfläche aufgesetzt, induziert der Magnetreiz ein relativ homogenes, horizontal ausgerichtetes elektrisches Feld in dem unter der Spule liegenden Kortex. Aufgrund theoretischer Erwägungen wird angenommen, dass die TMS bevorzugt Aktionspotenziale in solchen Axonen auslöst, die parallel zum induzierten elektrischen Feld verlaufen und einen gebogenen Verlauf haben. Die durch das elektromagnetische Wechselfeld induzierten Aktionspotenziale breiten sich über synaptische Verbindungen im stimulierten Kortex aus

und verursachen ein komplexes Muster an exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Aktionspotenzialen. Diese indirekten, »transsynaptischen« Effekte tragen wahrscheinlich wesentlich zur kortikalen Neurostimulation bei. Neben technischen Variablen wie der Reizintensität oder der Reizkonfiguration beeinflussen intrinsische Variablen wie die Ausrichtung der Axone im stimulierten Kortex relativ zur Orientierung des induzierten elektrischen Feldes, der Abstand des zu stimulierenden Kortex von der Schädeloberfläche oder das aktuelle Erregbarkeitsniveau der kortikalen Neurone zum Zeitpunkt der TMS wesentlich die Effizienz der transkraniellen Neurostimulation. Die Auslösung von Aktionspotenzialen in kortikokortikalen oder kortikosubkortikalen Projektionsneuronen führt zur transsynaptischen Ausbreitung der Neurostimulation in mit dem kortikalen Zielareal verbundene Hirnregionen. Dieser Mechanismus ist vermutlich für funktionelle »Netzwerkeffekte« der TMS von entscheidender Bedeutung.

3.1 Einführung

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird über ein zeitlich veränderliches Magnetfeld im Hirngewebe ein elektrisches Feld induziert, um Nervenzellen zu reizen (► Kap. 2). Hierfür wird in der Regel eine Reizspule tangential zur Schädeloberfläche aufgelegt und mit einem zeitveränderlichen Strom gespeist. Bei homogener Leitfähigkeit des Gewebes führt ein transkranieller Magnetimpuls zu einem Stromfluss im Gewebe, der parallel zum Strom in der Stimulationspule verläuft und eine entgegengesetzte Stromrichtung hat (► Kap. 2). Seit ihrer Einführung durch Barker et al. (1985) wurde die TMS in zahlreichen Untersuchungen weltweit eingesetzt, um die kortikale Erregbarkeit und Konnektivität insbesondere des motorischen Systems zu untersuchen oder um Hirnfunktionen passager zu beeinflussen (► Kap. 1). Trotz der breiten Anwendung der TMS sind wichtige Fragen zur Ankopplung des induzierten elektrischen Feldes an die kortikalen Neurone bislang unbeantwortet:

- Welche Anteile des Kortex werden präferenziell erregt?
- Werden auch Axonbündel im subkortikalen Marklager von der TMS effektiv stimuliert?
- Welche Neuronenpopulationen haben die niedrigste Reizschwelle?
- An welcher Stelle werden die Neurone erregt?

Am besten sind die Mechanismen der transkraniellen Neurostimulation für die TMS des primären motorischen Kortex untersucht (Übersicht bei Amassian et al. 1987; Di Lazzaro et al. 2004). Im Folgenden wird der derzeitige neurophysiologische Kenntnisstand zur Wirkweise transkranieller elektrischer und magnetischer Stimuli unter besonderer Berücksichtigung der TMS des primären motorischen Kortex zusammengefasst.

3.2 Allgemeine Betrachtungen

3.2.1 Die periphere elektrische Neurostimulation

Bei der TMS handelt es sich um eine induktive (elektromagnetoelektrische) Nervenstimulation, wobei über den »Umweg« eines zeitlich veränderlichen Magnetfeldes im Gewebe ein elektrisches Feld induziert wird. Da das magnetische Feld nur dazu dient, ein elektrisches Feld im Gehirn aufzubauen, ist der Begriff »Magnetstimulation« irreführend, hat sich aber in der Praxis durchgesetzt. Da das im Gehirn

induzierte, elektrische Feld die transkranielle Neurostimulation bewirkt, basiert die Nervenreizung durch die TMS prinzipiell auf denselben Mechanismen wie bei der konventionellen Elektrostimulation. Wie bei der Elektrostimulation ist für die Depolarisation eines Axons der räumliche Gradient des induzierten elektrischen Feldes (d. h. die Änderungsrate der Feldstärke entlang einer bestimmten Raumrichtung) im Verhältnis zum Verlauf des Axons entscheidend (► Kap. 2). Überschreitet die durch den elektrischen Gradienten induzierte Membrandepolarisation eine kritische Schwelle, kommt es zu einer drastischen Zunahme der Durchlässigkeit depolarisierender Ionenkanäle (v. a. Natrium-Kanäle). Diese Permeabilitätsänderung der Ionenkanäle bewirkt einen akuten Einstrom von Natrium-Ionen von extra- nach intrazellulär und löst ein Aktionspotential aus (► Exkursbox »Aktionspotential und neuronale Erregungsfortleitung«).

Die TMS beruht also auf einer elektrischen Stimulation kortikaler Neurone. Es ist daher sinnvoll, sich zunächst die wesentlichen Prinzipien der peripheren elektrischen und magnetischen Nervenstimulation zu vergegenwärtigen, um die Wirkweise der TMS zu verstehen. Bei der konventionellen elektrischen Nervenstimulation ist die Situation relativ übersichtlich, da ein Bündel von im Nerv parallel verlaufenden Axonen stimuliert wird. Hierzu wird eine bipolare Stimulationselektrode parallel zum Nervenverlauf auf der Haut platziert und ein rechteckförmiger Impuls mit einer Dauer von wenigen hundert Millisekunden verabreicht. Verursacht der elektrische Gewebsstrom im Axon einen auswärtsgerichteten transmembranösen Strom, wird an dieser Stelle das Membranpotential depolarisiert. Ist die Depolarisation des Axons überschwellig, entsteht ein Aktionspotential, das orthodrom und antidrom entlang des Axons fortgeleitet wird. Bei der bipolaren elektrischen Stimulation eines lang gestreckten, peripheren Nervs fließt der Gewebsstrom zunächst in alle Richtungen von der Anode weg. Im Nervenabschnitt zwischen den beiden Elektroden verläuft der induzierte Gewebsstrom vorwiegend in horizontaler Richtung, um dann unter der Kathode wieder eine vorwiegend vertikale Ausrichtung anzunehmen. An dieser umschriebenen Stelle unter der Kathode erfolgt die Nervenstimulation, da sich dort die Stromlinien vom Nervenverlauf weg hin zur Kathode »biegen« und einen auswärtsgerichteten transmembranösen Stromfluss induzieren (► Kap. 2, ■ Abb. 2.2). An dieser Stelle wird die Axonmembran depolarisiert. Überschreitet die Membrandepolarisation eine kritische Schwelle, kommt es zu einer akuten Permeabilitätsänderung der spannungsabhängigen Ionenkanäle und es wird ein Aktionspotential

ausgelöst (► Exkurs »Aktionspotenzial und neuronale Erregungsfortleitung«).

Exkurs

Aktionspotenzial und neuronale Erregungsfortleitung

Unter einem Aktionspotenzial versteht man eine kurzzeitige, in ganz charakteristischer Form ablaufende Auslenkung des Ruhemembranpotenzials einer Nervenzelle (Neuron) oder Muskelzelle. Das Ruhemembranpotenzial liegt typischerweise zwischen -90 und -70 mV. Eine anfängliche Depolarisation der Membran triggert, sobald ein Schwellenpotenzial erreicht wird, eine Kaskade von Öffnungs- und Schließungsvorgängen an spannungsabhängigen Ionenkanälen. Die Öffnung der spannungsaktivierten Kanäle verursacht transmembranöse Ionenströme, welche das Membranpotenzial akut verändern. Hierbei reagiert die Zellmembran nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip. Bleibt ein depolarisierender Reiz unterschwellig, wird kein Aktionspotenzial ausgelöst. Ist der depolarisierende Reiz überschwellig, wird ein gleichförmiges Aktionspotenzial induziert, egal wie stark der auslösende überschwellige Reiz ist. Die Dauer eines neuronalen Aktionspotenzials beträgt ca. 1–2 ms. Das Aktionspotenzial ist auf die Eigenschaften verschiedener Gruppen von Ionenkanälen in der Plasmamembran der Zelle zurückzuführen. Es lassen sich 4 Phasen des Aktionspotenzials beschreiben (► Abb. 3.1):

In der Initiationsphase wird durch einen passenden Reiz das Membranpotenzial bis zum Schwellenpotenzial angehoben. Der auslösende Reiz kann ein Aktionspotenzial am benachbarten Membranabschnitt (im Rahmen der elektrotonischen Weiterleitung des Aktionspotenzials entlang der Zellmembran) oder die Öffnung von Ionenkanälen (Na^+ , Ca^{2+}) an der postsynaptischen Membran (im Rahmen der synaptischen Neurotransmission) sein.

Die Depolarisationsphase bezeichnet den steilen Anstieg des Potenzials bis in den positiven Bereich. Den ersten sehr steilen Abschnitt bezeichnet man als Aufstrich, die Potenzialumkehr bis zu einem Bereich zwischen $+20$ und $+30$ mV ins Positive als »overshoot«. Die Depolarisation entspricht also einem Anstieg des Potenzials von negativeren hin zu positiveren Werten. Der anschließende Abfall in Richtung des Ruhepotenzials wird als Repolarisationsphase beschrieben. Wird das Potenzial noch ein Stück unter das Niveau des Ruhepotenzials ausgelenkt, um dann langsam wieder das Ruhemembranpotenzial zu erreichen, spricht man von der Nachhyperpolarisation.

Die Neurone verfügen über eine Reihe von Ionenkanälen. In der Ausgangslage befindet sich die Zelle in Ruhe. Im Ruhezustand liegt an der Zellmembran ein negatives Ruhemembranpotenzial an. Das Ruhemembranpotenzial wird von der Durchlässigkeit bestimmter Kaliumkanäle und dem transmembranösen Konzentrationsgefälle der Kaliumionen bestimmt. Die spannungsaktivierten Natriumkanäle sind im Ruhezustand geschlossen.

Für das Aktionspotenzial sind vor allem bestimmte für Natrium- bzw. Kaliumionen spezifische Ionenkanäle verantwortlich, die sich in Abhängigkeit vom Membranpotenzial öffnen. Bei Depolarisation über einen kanalspezifischen Wert erfolgt eine Konformationsänderung spannungsabhängiger Natriumkanäle. Der Kanal wird dadurch durchlässig für Ionen und geht für wenige Millisekunden in den geöffneten Zustand über. Natriumionen, deren Konzentration sehr weit von ihrem Gleichgewichtspotenzial entfernt ist, strömen in die Zelle ein und depolarisieren die Zellmembran. Hierdurch werden weitere Kanäle geöffnet, noch mehr Ionen können in das Neuron einströmen.

Aber noch bevor das Potenzialmaximum erreicht ist, beginnen die spannungsabhängigen Natriumkanäle zu inaktivieren. Gleichzeitig werden die spannungsabhängigen Kaliumkanäle aktiviert und Kalium strömt aus der Zelle aus. Im Vergleich zu den schnell öffnenden Natriumkanälen brauchen die Kaliumkanäle wesentlich länger für die Öffnung der Kanäle. Während die Natriumleitfähigkeit bereits ihr Maximum erreicht hat, sind die Kaliumkanäle gerade erst zur Hälfte geöffnet. Die spannungsaktivierten Kaliumkanäle erreichen ihr Maximum erst, wenn fast alle Natriumkanäle schon inaktiviert sind. Dadurch liegt der maximale Natriumeinstrom in die Zelle etwas vor dem Spannungsmaximum des Aktionspotenzials, während der Zeitpunkt des maximalen Kaliumausstroms aus der Zelle in die Phase der steilsten Repolarisation fällt. Während der Repolarisation nähert sich das Potenzial wieder dem Ruhepotenzial an. Die spannungsabhängigen Kaliumkanäle schließen, die spannungsabhängigen Natriumkanäle werden langsam wieder aktivierbar. In vielen Neuronen ist noch



eine Nachhyperpolarisation zu beobachten. Sie erklärt sich durch eine auch weiterhin noch erhöhte Kaliumleitfähigkeit, wodurch das Potenzial noch näher am Kaliumgleichgewichtspotenzial liegt. Die Leitfähigkeit ist höher, weil während des Aktionspotenzials eingeströmte Kalziumionen entsprechende Kaliumkanäle öffnen und normalisiert sich erst, wenn der Kalziumspiegel wieder absinkt. Auch eine erhöhte Pumprate der Natrium-Kalium-ATPase kann einen Beitrag zur Nachhyperpolarisation leisten.

Nach dem Abklingen des Aktionspotenzials ist das Axon für eine kurze Zeit nicht mehr erregbar. Diese Refraktärzeit wird bestimmt durch die Zeit, welche die spannungsabhängigen Natriumkanäle zur Wiederaktivierung benötigen. Während der absoluten Refraktärzeit (<1 ms), wenn die Repolarisation noch im Gange ist, können sich diese Kanäle überhaupt nicht wieder öffnen. Während der relativen Refraktärzeit (wenige Millisekunden) benötigt man stärkere Reize und erhält schwächere Aktionspotenziale.

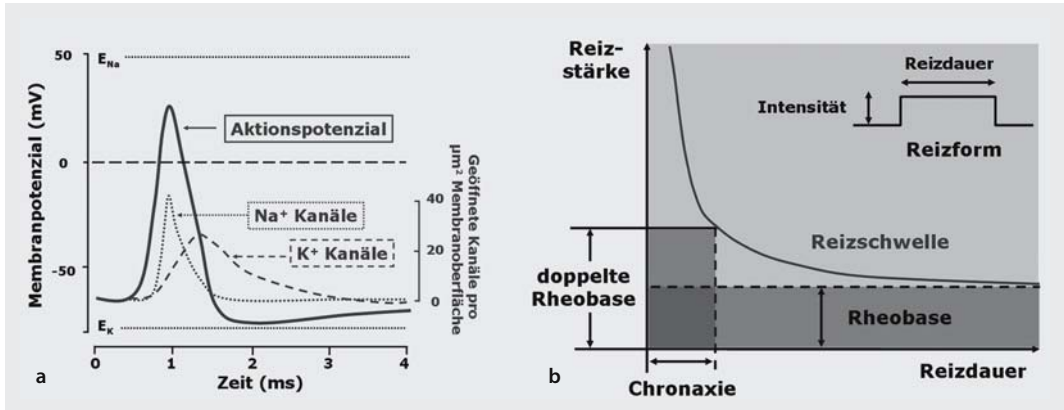
Das Auslösen eines Aktionspotenzials wird im Jargon auch als »Feuern« bezeichnet. Aktionspotenziale können verlustfrei entlang der Zellmembran fortgeleitet werden und ermöglichen so die Erregungsfortleitung im Nervensystem und die Kontraktion der Muskulatur. Die umschriebene Änderung des Plasmamembranpotenzials kann an der nächsten Stelle der Membran wieder als Reiz dienen, was die Grundlage der Reizfortleitung ist. Bei myelinisierten Axonen springt die Erregungsfortleitung von einer Einschnürung der Myelinscheide (Ranvierscher Schnürring) zur nächsten Einschnürung. Diese »springende« (saltatorische) Erregungsausbreitung ermöglicht eine besonders schnelle Erregungsfortleitung entlang des Axons.

Die Erregungsfortleitung von einem Neuron auf ein benachbartes Neuron erfolgt über die synaptische

Neurotransmission. Erreicht ein Aktionspotenzial die Synapse, wird eine Überträgersubstanz, die auch als Botenstoff oder Neurotransmitter (z. B. Glutamat) bezeichnet wird, »explosionsartig« in den synaptischen Spalt abgegeben. Je mehr Aktionspotenziale hintereinander die Synapse erreichen, desto mehr Transmitterstoffe werden ausgeschüttet. Im Gegensatz zum Aktionspotenzial ist das postsynaptische Potenzial also keine »Alles-oder-Nichts-Antwort«, sondern es hängt von der präsynaptischen Erregung ab. Die Neurotransmitter aktivieren über Rezeptoren Ionenkanäle (Na^+ , Ca^{2+}) an der postsynaptischen Membran. Der hierdurch ausgelöste Einstrom von Ionen generiert ein exzitatorisches postsynaptisches Potenzial (EPSP). Ein einzelnes postsynaptisches Potenzial reicht nicht aus, um in der postsynaptischen Zelle ein fortgeleitetes Aktionspotenzial auszulösen. Dazu müssen im postsynaptischen Neuron mehrere postsynaptische Potenziale gleichzeitig generiert werden. Zudem kann an inhibitorischen Synapsen über inhibitorische Botenstoffe (z. B. GABA) an der postsynaptischen Membran durch Aktivierung von Chloridkanälen ein hyperpolarisierender Strom und somit ein inhibitorisches postsynaptisches Potenzial (IPSP) generiert werden. EPSP und IPSP können über eine Vielzahl an Synapsen gleichzeitig im postsynaptischen Neuron generiert werden. Die Summe aller zeitgleich generierten EPSP und IPSP bestimmt, ob in der postsynaptischen Zelle ein fortgeleitetes Aktionspotenzial ausgelöst wird oder nicht. Die Erregung wird somit an den Synapsen immer nur in eine Richtung – vom präsynaptischen auf das postsynaptische Neuron fortgeleitet.

Innerhalb des Nervensystems wird die neuronale Erregung innerhalb eines Neurons als fortgeleitete Auslenkung des Ruhemembranpotenzials weitergeleitet (► Exkurs »Aktionspotenzial und neuronale Erregungsfortleitung«). Zwischen zwei Neuronen erfolgt die neuronale Erregung über ein chemisches Signal an der Synapse (► Exkurs »Aktionspotenzial und neuronale Erregungsfortleitung«). Neurone lassen sich auch von »außen« elektrisch reizen. Die künstliche Reizung der Axone peripherer Nerven kann durch die intakte Haut hindurch mit der konventionellen elektrischen Neurostimulation erfolgen. Die Effizienz der Stimulation

hängt von der Intensität und der Dauer des rechteckförmigen Stromimpulses ab (■ Abb. 3.1). Im Ruhezustand wirken hyperpolarisierende zellauswärts gerichtete, transmembranöse Ionenströme (Kalium-Kanäle) dem depolarisierenden elektrischen Strom entgegen. Daher müssen Reizstärke und Reizdauer ausreichend sein, um eine überschwellige Depolarisation der Zellmembran zu erreichen. Die Reizstärke, die bei einer festgelegten Reizdauer erforderlich ist, um ein Aktionspotenzial im Axon zu induzieren, kann elektro-physiologisch bestimmt werden. Die Kurve, welche die Beziehung zwischen minimal erforderlicher



■ **Abb. 3.1a,b.** a Schematische Darstellung eines Aktionspotenzials: Die dicke, durchgezogene Linie zeigt die Auslenkung des Membranpotenzials, während die zwei grau gestrichelten Linien den Öffnungszustand der transmembranösen Na⁺- und K⁺-Kanäle während des Aktionspotenzials darstellen. b Reizschwellenkurve für die elektrische Nervenstimulation mit einem rechteckförmigen elektrischen Reizstrom. Die

dicke durchgezogene Reizschwellenkurve gibt an, welche Reizintensität bei einer gegebenen Reizdauer gerade noch ausreicht, um in einem Axon ein Aktionspotenzial auszulösen. Aus dieser Kurve lassen sich Rheobase und Chronaxie berechnen, welche die neuronale Erregbarkeit des Axons charakterisieren. (Nähere Erläuterungen ► Abschn. 3.2.1 und Exkursbox »Aktionspotenzial und neuronale Erregungsfortleitung«)

Reizintensität und Reizdauer darstellt, beschreibt die elektrische Erregbarkeit der Nervenzelle. Diese Reizzeit-Reizstrom-Kurve lässt sich durch Rheobase und Chronaxie beschreiben (■ Abb. 3.1). Die Stromstärke, die bei sehr langer Stimulationsdauer gerade noch ausreicht, um ein Aktionspotenzial auszulösen, wird als Rheobase bezeichnet. Die Chronaxie beschreibt die minimal erforderliche Reizdauer bei Stimulation mit zweifacher Rheobase und ist ein Maß für die elektrische Erregbarkeit der Nervenfaser. Stark myelinisierte Axone haben eine kürzere Chronaxie und eine niedrigere Rheobase als schwach oder unmyelinisierte Axone. Aufgrund der niedrigeren Reizschwelle sind gut myelinisierte Axone daher bei gleicher Stimulationsdauer mit einer wesentlich geringeren Reizintensität zu erregen als schlecht oder nicht myelinisierte Axone.

Auch mit der peripheren Magnetstimulation lassen sich die Axone peripherer Nerven stimulieren (► Kap. 12). Maccabee et al. (1988) untersuchten den Effekt unterschiedlicher Spulenorientierungen einer kleinen Rundspule, um mit der TMS eine optimale Nervenstimulation zu erzielen. Die Messung der Amplitude des durch den Magnetstimulus ausgelösten Muskelsummenaktionspotenzials (MSAP) zeigte, dass die Axone immer dann optimal stimuliert wurden, wenn eine Spulenorientierung verwendet wurde, die einen parallel zum Nerv verlaufenden Gewebsstrom induzierte. Analog zur peripheren elektrischen

Nervenstimulation mit Oberflächenelektroden erfolgt die Nervenstimulation bei der peripheren Magnetstimulation an dem Ort, wo die Richtung des induzierten elektrischen Feldes vom Verlauf des Nerven zu divergieren beginnt. An dieser Stelle führt das »gekrümmte« elektrische Feld zu einem auswärtsgerichteten, depolarisierenden Ionenstrom durch die Zellmembran der Axone (► Kap. 2, ■ Abb. 2.2). Dagegen lösen Spulenorientierungen, die ein elektrisches Feld quer zum Verlauf der Nerven induzieren, eine minimale Erregung der Axone und somit nur ein sehr kleines MSAP aus.

3.2.2 Neuroanatomische Grundlagen

Bei der transkraniellen Neurostimulation der menschlichen Hirnrinde ist die Situation ungleich komplizierter, da hier nicht wie beim peripheren Nerv ein wohlgeordnetes Faserbündel aus parallel angeordneten Axonen stimuliert wird. Die Hirnrinde ist eine hochkomplexe neuronale Struktur, die aus einer Vielzahl unterschiedlicher Neuronenpopulationen besteht, die eine unterschiedliche räumliche Ausrichtung und Erregbarkeit aufweisen. Werden bei der peripheren Neurografie ausschließlich Axone stimuliert, sind bei der Stimulation der Hirnrinde die kortikalen Neurone mit ihren Dendriten, Soma und Axon dem induzierten elektrischen Feld ausgesetzt und deshalb ist der Ort, an dem die Erregung initiiert wird,

weniger offensichtlich als bei der elektrischen Stimulation peripherer Axone eines Nervs. Dennoch gilt auch für kortikale Neurone, dass der elektrische Strom dann Aktionspotenziale auslöst, wenn das elektrische Feld einen auswärtsgerichteten Ionenstrom im Axon induziert, der die Zellmembran depolarisiert. In kortikalen Neuronen lassen sich am ehesten Aktionspotenziale auslösen, wenn das induzierte elektrische Feld von den Dendriten zum Axon fließt und dort an der Zellmembran des Somas oder proximalen Axons im Bereich des initialen Axonhügels einen auswärtsgerichteten Strom induziert (Roth 1994). Mögliche Faktoren, die die Effizienz der Neurostimulation bestimmen, sind die relative Differenz im Leitungswiderstand zwischen Dendritenbaum und Axon und eine Biegung des Axons beim Eintritt in die weiße Substanz. Der relativ hohe elektrische Widerstand des Dendritenbaums favorisiert bei einer Stromrichtung vom Dendritenbaum zum Axon einen Eintritt des Stroms in das Neuron im Bereich des Somas. Eine Biegung des Axons führt zu einem auswärtsgerichteten depolarisierendem Strom bei einem gleichförmig ausgerichteten elektrischen Feld.

Die kortikale Mikroarchitektur ist komplex und weist in jedem Kortextareal spezifische Besonderheiten auf. Als mögliche neuronale Zielstrukturen für die TMS kommen vor allem die in Längsrichtung (also senkrecht zur Kortexoberfläche) verlaufenden Axone der Pyramidenzellen sowie die in Querrichtung (also parallel zur Kortexoberfläche) verlaufenden horizontalen Faserbündel in Betracht. Die kortikalen Neurone eines Kortextareals sind vielfältig über Synapsen miteinander verknüpft. Daneben sind die intrinsischen Neurone des Kortex (Interneurone) mit anderen Kortextarealen über kortikokortikale Axone synaptisch verbunden. Zudem verbinden kortikosubkortikale und subkortikokortikale Neurone jedes Kortextareal mit subkortikalen Strukturen wie den Basalganglien, dem Thalamus, Zerebellum und Rückenmark. Daraus folgt, dass eine lokale, kortikale Neurostimulation sich transsynaptisch ausbreiten kann, wenn in den entsprechenden Axonen ein Aktionspotenzial ausgelöst wurde.

Dies hat zwei wichtige Implikationen für die Wirkweise der TMS:

- Zum einen können die Neurone, in denen der transkraniale Stimulus Aktionspotenziale ausgelöst hat, über synaptische Verbindungen andere, primär nicht überschwellig stimulierte Neuronenpopulationen, erregen. Die transsynaptische Erregungsausbreitung im stimulierten Kortex löst eine Mischung aus exzitatorischen (exzitatorisches postsynaptisches Potenzi-

al, EPSP) und inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen (IPSP) aus, welche das Ausmaß an neuronaler Erregung im stimulierten Kortex modulieren (Verstärkung durch EPSP/Hemmung durch IPSP). In der Tat führt die TMS des primären motorischen Kortex zu einer Erregung unterschiedlicher bahnender und hemmender Interneuronenpopulationen. Die Erregbarkeit dieser intrakortikalen Interneuronensysteme kann mit transkranieller Einzelreizung unter tonischer Vorinnervation (► Kap. 15) oder in Konditionierungs-Test-Protokollen mittels Doppelpuls-TMS untersucht werden (► Kap. 16–17). Diese Modulation des direkten Reizeffektes durch transsynaptische Auslösung sekundärer Aktionspotenziale in neuronalen Netzwerken hat vermutlich einen wesentlichen Anteil an dem neuronalen Nettoeffekt der TMS. Die transsynaptische Aktivierungskomponente der TMS erklärt, warum im Gegensatz zur peripheren Nervenstimulation die aktuelle Erregbarkeit der kortikalen Neuronenverbände zum Zeitpunkt der TMS einen ausgeprägten Einfluss auf die Effizienz der transkraniellen Neurostimulation hat. Das augenfälligste Beispiel ist die Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit und damit der Amplitude des motorische evozierten Potenzials (MEP) durch willkürmotorische Aktivierung (► Kap. 5–11).

- Zum anderen kann sich die durch TMS induzierte Erregung eines Kortextareals über die Generierung von kortikokortikalen und kortikosubkortikalen Aktionspotenzialen in Regionen des Zentralnervensystems ausbreiten, die mit dem direkt stimulierten Kortex neuronal verbunden sind. Diese transsynaptische Erregungsausbreitung wird in der klinischen Diagnostik genutzt, um die kortikomuskuläre Überleitung mithilfe der Aufzeichnung von MEP zu bestimmen (► Kap. 5–11). Sie kann aber auch genutzt werden, um kortikokortikale Interaktionen zwischen zwei Kortextarealen zu untersuchen (► Kap. 18 und 33).

Auch die kortikale Makrostruktur ist im Vergleich zum peripheren Nerv viel komplexer. Einzelne Kortextregionen sind in ihrer Lage und Ausdehnung starken interindividuellen Unterschieden unterworfen und die Übergänge häufig nicht klar abgrenzbar. Zudem hat der Kortex keine ebene Oberfläche, sondern besteht aus Hirnfurchen (Sulci) und Hirnwindungen (Gyri). Durch die ausgeprägte Faltung der Hirnrinde ist die räumliche Ausrichtung der gleichen neuronalen Elemente im Gyrus- oder Sulcusbereich des Kortex interindividuell unterschiedlich. Dies

kann erhebliche Auswirkungen darauf haben, welche neuronalen Elemente durch die TMS stimuliert werden (► Abschn. 3.2.3).

Im oberflächlichen Anteil einer Hirnwindung sind die Axone der Pyramidenzellen gegenüber der Schädel- und Hemisphärenoberfläche senkrecht bzw. radiär ausgerichtet, während die horizontalen Axonbündel des Kortex parallel zur Schädel- bzw. Hirnoberfläche verlaufen. In der Wand eines Sulcus ist die Situation umgekehrt. Hier verlaufen die Axone der Pyramidenzellen parallel und die horizontalen Axonbündel senkrecht zur Schädel- bzw. Hemisphärenoberfläche. Am Sulcusgrund ist dagegen die Ausrichtung der Axone wieder vergleichbar zur Krone des Gyrus. Am Übergang von der Krone des Gyrus zum Sulcus (und von der Wand zum Grund des Sulcus) sind die Axone der Pyramidenzellen und die horizontalen Axonbündel schräg zur Hemisphärenoberfläche ausgerichtet. Gleiches gilt, wenn der Sulcus nicht senkrecht, sondern schräg zur Hemisphärenoberfläche verläuft. Entsprechende Überlegungen gelten für die präferenzielle Ausrichtung der kortikofugalen und kortikopetalen Axone in der subkortikalen weißen Substanz.

3.2.3 Ankopplung des elektrischen Feldes an die kortikale neuronale Aktivität

Die Effizienz der TMS hängt von der Stärke des induzierten elektrischen Feldes im Hirngewebe ab. Je kürzer die Anstiegszeit des magnetischen Feldes desto effizienter ist die energetische Ankopplung des magnetischen Feldes an das Gewebe (► Kap. 2). Das induzierte elektrische Feld ist proportional zur Anstiegszeit (zum Gradienten) des induzierten magnetischen Feldes. Diese sollte unter 100 μ s liegen, um eine möglichst effiziente Neurostimulation zu erzielen.

Entsprechend der Abnahme des magnetischen Feldes mit der Entfernung von der Spule nimmt die Stärke des induzierten elektrischen Feldes im Gewebe mit zunehmender Eindringtiefe ab (► Kap. 2). Mit einer Standardrundspule mit einem Spulendurchmesser von 12 cm fällt das induzierte Magnetfeld ca. 2 cm unterhalb der Spulenoberfläche auf 50% ab. Die eingeschränkte Tiefenwirkung erklärt, warum die direkte Reizwirkung der TMS auf oberflächliche Anteile des Gehirns begrenzt bleibt und tiefe Hirnstrukturen wie der Thalamus oder die Basalganglien nicht direkt gereizt werden können.

Die begrenzte Tiefenwirkung erklärt auch die Zunahme der kortikalen motorischen Reizschwelle mit zunehmendem Abstand zwischen Reizspu-

le und primärem motorischen Kortex. Bei der TMS des primären motorischen Handareals ist weiterhin zu berücksichtigen, dass der in der Krone des präzentralen Gyrus gelegene kaudale Anteil des dorsalen prämotorischen Kortex näher der Stimulationsspule anliegt als der in der vorderen Wand des Sulcus centralis gelegene primäre motorische Kortex selbst. Eine analoge Überlegung gilt z. B. für die Stimulation des supplementären motorischen Kortexareals im Interhemisphärenspalt. Wird dieses Areal mit der TMS stimuliert, so ist gleichzeitig mit einer effektiveren Stimulation der oberflächlich gelegenen medialen prämotorischen Rindenareale zu rechnen.

In einem sphärischen Volumenleiter mit homogener Leitfähigkeit induziert eine tangential aufliegende Spule ein homogenes elektrisches Feld im Gehirn, das parallel zur Spulenebene ausgerichtet ist. Diese Annahme wurde auch auf die transkranielle Kortexstimulation übertragen. Es wird angenommen, dass eine tangential der Schädeloberfläche aufliegenden Spule im Hirngewebe ein parallel zur Oberfläche ausgerichtetes, homogenes Feld induziert (► Kap. 2, ■ Abb. 2.2). Dies ist ein wesentlicher Unterschied zur elektrischen Kortexstimulation, bei der das elektrische Feld im Kortex unter der Anode im Wesentlichen in alle Richtungen von der Anode weg verläuft und somit ein elektrisches Feld induziert, das z. T. senkrecht oder horizontal zur Kortexoberfläche verläuft.

Die Annahme, dass die TMS ein homogenes, horizontal ausgerichtetes elektrisches Feld im Gehirn induziert, gilt nur dann uneingeschränkt, wenn das stimulierte Gewebe eine homogene Leitfähigkeit hat. Nun ist die Leitfähigkeit der Strukturen im Schädelinnenraum aber unterschiedlich. Die inhomogene Leitfähigkeit der verschiedenen Gewebsanteile kann sowohl die Homogenität als auch die Ausrichtung des induzierten elektrischen Feldes beeinflussen. Der Liquor cerebrospinalis hat die höchste Leitfähigkeit und der induzierte Gewebsstrom kann sich hier sehr gut ausbreiten. Die sich im Liquor ausbreitenden Wirbelströme sind z. B. eine Voraussetzung dafür, dass eine transkranielle Stimulation zu einer direkten peripheren Erregung des N. facialis an der Schädelbasis führen kann, obwohl der Nerv mehr als 10 cm vom eigentlichen Reizort entfernt ist (► Kap. 9).

Aber auch die elektrische Leitfähigkeit der aus Liquor und Pia mater bestehenden Grenzschicht, welche die aneinanderliegenden Kortexareale der Sulcuswände voneinander trennt, könnte die Ausrichtung des induzierten elektrischen Feldes beeinflussen. So ist unklar, ob das induzierte elektrische Feld parallel zur Oberfläche der Großhirnhemisphäre (bzw.

Spulenebene) verläuft oder parallel zur pialen Kortexoberfläche verläuft und somit dem Windungsverlauf des Kortex folgt. Wenn die durch die Pia mater und Liquor cerebrospinalis gebildete Schicht zwischen den gegenüberliegenden »Wänden« eines Sulcus im Vergleich zur Hirnrinde einen relativ hohen Leitungswiderstand hätten, wäre zu erwarten, dass die horizontale Ausrichtung des induzierten elektrischen Feldes eher dem Windungsverlauf der Gyri und Sulci folgt. Hätte die piale Grenzschicht einen Leitungswiderstand, der dem der benachbarten Hirnrinde vergleichbar ist, wäre ein Verlauf des induzierten elektrischen Feldes parallel zur Hirnoberfläche anzunehmen. In diesem Fall erregt das induzierte elektrische Feld an der Krone des Gyri und in der Wand des Sulcus unterschiedliche neuronale Elemente, da sich die Ausrichtung der Pyramidenzellen und der horizontalen Axonenbündel zwischen Krone und Sulcuswand um ca. 90° ändert (► Abschn. 3.2.2).

Aber auch die graue und weiße Substanz unterscheiden sich in ihrer elektrischen Leitfähigkeit. Da der Gewebswiderstand der weißen Substanz höher ist als der der grauen Substanz, wird angenommen, dass die induzierten Gewebsströme in der weißen Substanz vergleichsweise niedriger sind als in der grauen Substanz. In der Tat belegen am Affen durchgeführte TMS-Experimente, dass die Erregung der kortikospinalen Neurone selbst bei maximaler Stimulusintensität auf den Kortex begrenzt bleibt (Edgley et al. 1997). Nach Amassian et al. (1987) leitet die subkortikale weiße Substanz unter der Krone des Gyri aufgrund der vorwiegend radial ausgerichteten Axone der Pyramidenzellen (Amassian et al. 1987) präferenziell Ströme, die senkrecht zur Kortexoberfläche ausgerichtet sind. Dagegen hat die Gehirnrinde aufgrund der vielen horizontal und vertikal ausgerichteten Axone auch eine gute Leitfähigkeit für horizontal zur Kortexoberfläche ausgerichtete Gewebsströme.

Es besteht allenfalls bruchstückhaftes Wissen darüber, welche kortikalen Neurone durch die TMS am einfachsten erregbar sind und wo genau die Auslösung eines Aktionspotenzials erfolgt. Aufgrund der elektrischen Eigenschaften des Neurons ist die Schwelle für eine elektrische Erregung am niedrigsten im Bereich des Zellsomas oder des proximalen Axons, wo der Gewebstrom bei ausreichender Depolarisation des Membranpotenzials ein Aktionspotenzial auslösen kann. Dagegen sind die Effekte der Elektrostimulation auf den Dendritenbaum aufgrund seines höheren elektrischen Widerstandes relativ vernachlässigbar. Die Empfänglichkeit gegenüber der TMS hängt sicherlich auch vom Zelltyp ab. Obwohl hier systematische Untersuchungen fehlen, wird angenommen,

dass Pyramidenzellen, intrakortikale, kortikokortikale oder thalamokortikale Projektionsneurone mit langen Axonen sich durch das induzierte elektrische Feld besser stimulieren lassen als intrakortikale Interneurone mit einer starken dendritischen Verästelung, aber einem kurzen Axon.

Neben der Stärke des induzierten elektrischen Feldes bestimmen die Ausrichtung des Neurons im elektrischen Feld, die Größe des Neurons und die Erregbarkeit der Membran des Neurons den Effekt der TMS (Amassian et al. 1987). Präferenziell werden solche kortikalen Neurone erregt, deren Axone parallel zum induzierten elektrischen Feld ausgerichtet sind. Innerhalb des homogenen elektrischen Feldes werden allerdings nur diejenigen Axone erregt, die einen gebogenen Verlauf haben (► Kap. 2). Dies liegt daran, dass der elektrische Strom eine Potenzialdifferenz im Verlauf des Axons induzieren muss, um eine Nervenstimulation zu bewirken. Nur durch die Biegung des Axons entsteht ein auswärtsgerichteter, depolarisierender Membranstrom, der bei ausreichender Stärke und Dauer ein Aktionspotenzial auslöst (► Kap. 2, ► Abb. 2.2). Die komplexen räumlichen Zusammenhänge zwischen dem induzierten elektrischen Feld und dem Verlauf der kortikalen Neuronen erklären, warum eine Drehung oder Verkipfung der Reizspule unterschiedliche Neuronenpopulationen im stimulierten Kortex anregen kann.

Inwieweit gebogene Axone im subkortikalen Marklager von der TMS effektiv erregt werden können, ist unklar. Subkortikale, horizontal verlaufende kortikokortikale Neurone, die benachbarte Cortexareale verbinden (z. B. U-Fasern) oder Axone von Pyramidenzellen im Sulcusbereich, die zunächst eine horizontale Verlaufsrichtung haben und dann subkortikal eine Biegung in die Tiefe machen, sind theoretisch optimal geeignet, um von einem gleichförmigen horizontalen Feld erregt zu werden. Da diese Axone myelinisiert sind, könnten die damit verbundene Abnahme der axonalen Erregbarkeitsschwelle und der gebogene Verlauf den erhöhten Gewebswiderstand der weißen Substanz gegen horizontale Ströme mehr als ausgleichen.

Eine besondere Situation besteht dort, wo Axone durch knöcherne Austrittspforten hindurchziehen, z. B. durch die Neuroforamina der Wirbelsäule oder den Canalis facialis an der Schädelbasis. Aufgrund der besseren Leitfähigkeit gegenüber dem umgebenden Knochen werden die elektrischen Feldlinien in den Foramina gebündelt, um an der Austrittsstelle des Nervs aus dem knöchernen Kanal zu divergieren. Die divergierenden elektrischen Feldlinien verursachen einen auswärtsgerichteten, transmembranösen Strom,

der zu einer umschriebenen Depolarisation der Axone und zur Ausbildung eines Aktionspotenzials führt. Diese »Bündelung« des elektrischen Feldes in knöchernen Kanälen wird in der klinischen Routinediagnostik, z. B. bei der foraminale Stimulation des Spinalnerven zur Bestimmung der peripheren motorischen Leitungszeit (► Kap. 6) oder zur Funktionsdiagnostik des N. facialis (► Kap. 9) genutzt.

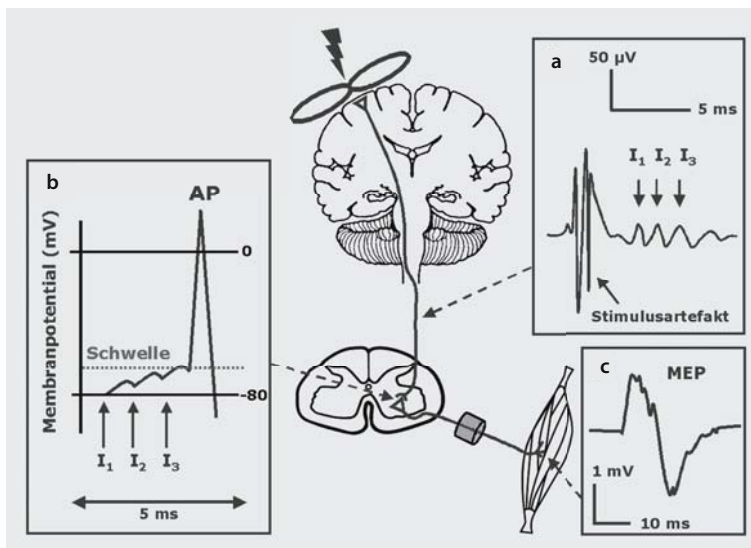
3.3 Transkranielle Stimulation des primären motorischen Kortex

Die TMS über dem primären motorischen Handareal induziert über ein elektromagnetisches Wechselfeld ein Gewebsstrom im Kortex. Dieser löst in Abhängigkeit von der Reizintensität, Reizkonfiguration und der Spulenausrichtung eine unterschiedliche Anzahl von descendierenden Erregungswellen in den schnell leitenden kortikospinalen Neuronen aus, die monosynaptische Verbindungen mit den spinalen Motoneuronen haben (Übersicht bei Amassian et al. 1987; Ziemann u. Rothwell 2000; Di Lazzaro et al.

2004). Jede descendierende Erregungswelle entspricht hierbei zeitlich-räumlich synchronisierten Aktionspotenzialen.

Diese Erregungswellen depolarisieren über exzitatorische monosynaptische Verbindungen die zervikalen spinalen Motoneurone. Hierbei summieren sich die EPSP der einzelnen Wellen an den Motoneuronen auf. Wenn die Depolarisation einen Schwellenwert überschreitet, wird im Motoneuron ein Aktionspotenzial generiert, das über das periphere motorische Axon zum Zielmuskel fortgeleitet wird. Die Summe aller peripheren motorischen Aktionspotenziale verursacht im Zielmuskel ein MEP (► Abb. 3.2). Da die durch die TMS hervorgerufene kortikomuskuläre Erregung über kortikale, spinale und neuromuskuläre Synapsen fortgeleitet wird, ergibt sich, dass das Erregbarkeitsniveau des stimulierten motorischen Kortex, der spinalen Motoneurone und der neuromuskulären Strukturen das MEP beeinflussen.

Bei der Erregungsausbreitung vom Kortex zum Muskel kommt es zu einer Chronodispersion, die zu einer asynchronen Erregung der motorischen Einheiten eines Muskels führt. Diese Dispersion bedingt



► **Abb. 3.2a–c.** Erregung der schnell leitenden, kortikomuskulären Bahnen mit der TMS. **a** Multiple descendierende kortikospinale Erregungswellen: Ein überschwelliger transkranieller Einzelreiz verursacht in den schnell leitenden Neuronen des kortikospinalen Trakts eine Serie von descendierenden Erregungswellen (hier: I1-, I2- und I3-Welle). **b** Auslösung eines Aktionspotenzials (AP) in der spinalen motorischen Vorderhornzelle: Die descendierenden Erregungswellen lösen transsynaptisch im spinalen Motoneuron kurz hintereinander exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) aus. Die depo-

larisierende Wirkung der EPSP summiert sich auf und löst bei Überschreiten der Reizschwelle ein Aktionspotenzial (AP) aus. Dieses wird entlang des peripheren motorischen Axons zum Muskel fortgeleitet. **c** Motorisches evoziertes Potenzial: Am Zielmuskel kann über Elektroden ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) aufgezeichnet werden. Das MEP ist ein Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP). Alle durch den transkraniellen Einzelreiz ausgelösten Potenziale einzelner motorischer Einheiten tragen zum MEP bei. (Nähere Erläuterungen ► Abschn. 3.3)

eine partielle Phasenauslöschung der Aktionspotenziale der einzelnen motorischen Einheiten, was sich auf die Form und Amplitude des mit Oberflächenelektroden abgeleiteten MEP auswirkt (► Kap. 5 und 11). Insbesondere sind die MEP kleiner, länger andauernd und polyphasischer als das MSAP, welches durch supramaximale elektrische Stimulation des peripheren Nervs ausgelöst wird (► Kap. 5).

Im Folgenden wird die durch transkraniellen Stimulation des primären motorischen Handareals ausgelöste Erregung der deszendierenden kortikospinalen Bahnen exemplarisch näher beschrieben, da diese besonders gut untersucht wurde. Auf die praktische Durchführung der TMS des primären motorischen Handareals wird nicht näher eingegangen (vgl. hierzu ► Kap. 7).

Exkurs

Physiologie der kortikospinalen deszendierenden Erregungswellen

Bei anästhesierten Katzen oder Affen wurde die freigelegte Kortexoberfläche elektrisch stimuliert und die Reizantwort direkt vom kortikospinalen Trakt abgeleitet (Übersicht bei Amassian et al. 1987). Diese Untersuchungen zeigten, dass ein oberflächlicher elektrischer Einzelreiz eine Serie von schnell fortgeleiteten (60–70 m/s), deszendierenden Erregungswellen (engl. *descending waves* oder *descending volleys*) im kortikospinalen Trakt auslösen kann. Diese deszendierenden Erregungswellen werden durch synchronisierte orthodrome Aktionspotenziale in den schnell leitenden, kortikospinalen Axonen der großen Pyramidenzellen generiert, die monosynaptische exzitatorische Verbindungen mit den spinalen Motoneuronen eingehen. Zwar können auch langsam leitende kortikospinale Pyramidenzellen zumindest teilweise durch die bipolare Kortexstimulation erregt werden, diese tragen jedoch nicht nennenswert zur Generierung der deszendierenden Erregungswellen bei.

Die erste Welle wird direkte Welle oder auch D-Welle (engl. *D-wave*) genannt, da die kurze Latenz der D-Welle eine direkte Erregung des kortikospinalen Neurons auf Höhe der subkortikalen weißen Substanz belegt. Bei anodaler Stimulation der Kortexoberfläche hat die D-Welle eine niedrigere Reizschwelle als indirekte Wellen (s. unten) und lässt sich daher bei gerade überschwelliger Reizintensität isoliert auslösen. Die D-Welle persistiert als einzige der deszendierenden Wellen nach Ablation des motorischen Kortex. Aufgrund des hohen Leitungswiderstandes der Dendriten wird angenommen, dass der Strom im Bereich des Zellso-mas in das Neuron eintritt und am ersten oder zweiten Ranvierschen Schnürring des Axons austritt und dort über eine Depolarisation des Axons ein Aktionspotenzial auslöst.

Wird die Intensität der anodalen elektrischen Kortexstimulation erhöht, lassen sich zusätzlich zur D-Welle weitere deszendierende Wellen auslösen. Diese folgen der D-Welle in einem regelmäßigen Abstand von ~1,5 ms. Im Gegensatz zu der D-Welle werden diese Wellen durch eine synchrone transsynaptische Erregung (EPSP) der schnell leitenden Pyramidenbahnen ausgelöst und spiegeln somit eine indirekte Erregung der schnell leitenden kortikospinalen Axone wider. Diese indirekte Wellen oder I-Wellen (engl. *I-waves*) haben eine Periodizität von ~600 Hz. Die erste nach der D-Welle auftretende I-Welle wird als I₁-Welle bezeichnet, die späteren I-Wellen entsprechend der zeitlichen Reihenfolge ihres Auftretens als I₂, I₃- oder I₄-Welle. Mikroableitungen von einzelnen, schnell leitenden Axonen zeigten, dass bei Stimulation des primären motorischen Kortex in manchen kortikospinalen Axonen die I-Wellen auf die D-Wellen folgten, während in anderen Axonen die I-Wellen ohne vorausgehende D-Welle auftraten. Die hochgradige Periodizität der I-Wellen wurde mit einer Serie aufeinander abgestimmter EPSP, die in unterschiedlichen, miteinander verschalteten Interneuronenpopulationen generiert werden, erklärt. Dies schließt nicht aus, dass hochfrequente intrakortikale Oszillationen oder spezifische Antwortigenschaften der neuronalen Zellmembran bestimmter kortikaler Neurone zur Amplitude und Periodizität der I-Wellen beitragen.

Wie effektiv der kortikale elektrische Reiz D- oder I-Wellen auslöst, hängt von der Anordnung der Stimulationselektroden und der Reizintensität ab. Bei monopolarer anodaler Stimulation über eine kleine, dem motorischen Kortex aufliegende Anode und eine entfernte, großflächige Kathode wird bei leicht überschwelliger Reizstärke zunächst selektiv eine D-Welle



ausgelöst und erst mit steigender Reizintensität werden I-Wellen generiert. Eine monopolare kathodale Stimulation (über eine kleine, dem motorischen Kortex aufliegende Kathode und eine entfernte, groß-flächige Anode) oder eine bipolare Stimulation (über zwei eng benachbarte Elektroden) löst bereits bei Intensitäten an der Reizschwelle eine Mischung aus D- und I-Wellen aus.

Intrazelluläre Ableitungen von großen Pyramidenzellen konnten ein monosynaptisches exzitatorisches postsynaptisches Potenzial (EPSP) als Ursache für die erste I-Welle identifizieren. Amassian et al. (1987) unterscheiden ein tiefes und oberflächliches System von horizontal ausgerichteten Axonenbündeln im primären motorischen Kortex (engl. *superficial and deep tangential system*). Die oberflächlichen horizontalen Axone liegen in Lamina I der Hirnrinde, während die tiefen horizontalen Axone etwas unterhalb der Somata der großen Betz-Pyramidenzellen in Lamina V anzutreffen sind. Eine selektive monopolare Stimulation des oberflächlichen oder tiefen horizontalen Axonennetzes zeigte, dass nur die Stimulation der tiefen horizontalen Neuronenverbände in der Lamina V eine monosynaptisch generierte I-Welle auslösen konnte. Somit scheinen die in der Lamina V horizontal verlaufenden intrinsischen Axone des motorischen Kortex nicht jedoch die horizontalen Axone in der Lamina I wesentlich zur Generierung der deszendierenden kortikospinalen Wellen beizutragen. Die antidrome Stimulation der schnell leitenden Pyramidenzellen löste keine I-Wellen aus, so dass eine rekurrente, transsynaptische Erregung des Kortex über Axonkollaterale als Mechanismus für die Generierung der I-Wellen nicht wahrscheinlich ist.

Einen weiteren wichtigen Baustein im Verständnis der Mechanismen der Kortexstimulation lieferte die passagere Funktionsunterbrechung des primären motorischen Kortex durch Kühlung der pialen Kortexoberfläche: Die Kühlung oberflächlicher Rindenschichten führte zunächst zum Verschwinden der späten I-Wellen. Im weiteren Verlauf wurden auch tiefere Kortex-

schichten effektiv gekühlt. Dies führte dazu, dass zunächst die frühen I-Wellen verschwanden. Basierend auf diesem Befund wurde die Hypothese formuliert, dass die I-Wellen durch die Anregung einer Kette von exzitatorischen Interneuronen ausgelöst werden, wobei die späten I-Wellen durch EPSP in weiter oberflächlich gelegenen und die frühen I-Wellen durch EPSP in tiefer gelegenen Interneuronenpopulationen generiert werden. Dabei sind die Neuronenpopulationen, welche die erste, zweite und dritte I-Welle hervorrufen, jeweils eine, zwei und drei Synapsen von der transsynaptisch aktivierten kortikospinalen Pyramidenzelle entfernt. Nach diesem Modell, haben die späten I-Wellen somit eine größere funktionelle »Distanz« zu den einzelnen Pyramidenzellen, da mehr Neurone (Synapsen) zwischengeschaltet sind.

Da eine Läsion des Thalamus keinen Einfluss auf die Auslösbarkeit der deszendierenden Erregungswellen im kortikospinalen Trakt hatte, wurde geschlossen, dass die thalamokortikalen Projektionen keine Rolle bei der Generierung der D- und I-Wellen spielen. Dagegen konnten sowohl nach bipolarer oberflächlicher Stimulation des benachbarten primären somatosensorischen Kortex oder des prämotorischen Kortex hochamplitudige, deszendierende Wellen im kortikospinalen Trakt ausgelöst werden. Hierbei handelte es sich ganz überwiegend um I-Wellen, was eine Erregungsausbreitung als Ursache ausschließt. Nach Resektion des primären motorischen Kortex ließen sich durch Stimulation über dem primären sensorischen oder prämotorischen Kortex keine deszendierenden Erregungswellen mehr evozieren. Hieraus wurde gefolgert, dass die Oberflächenstimulation benachbarter Kortexareale zu einer Erregung kortikokortikaler Projektionen vom prämotorischen und somatosensorischen Kortex zum primären motorischen Kortex führt. Nach dieser Hypothese kommt es über die Aktivierung kortikokortikaler Eingänge zu einer indirekten, transsynaptischen Erregung der schnell leitenden kortikospinalen Axone und zur Auslösung deszendierender I-Wellen.

3.3.1 Transkranielle elektrische Stimulation des primären motorischen Handareals

Die physiologischen Grundlagen der direkten elektrischen Kortexstimulation wurden tierexperimentell insbesondere von der Arbeitsgruppe um Vahe E.

Amassian erforscht (► Exkurs »Physiologie der kortikospinalen deszendierenden Erregungswellen«). Im Jahr 1980 demonstrierten Merton u. Morton (1980) erstmals, dass es möglich ist den menschlichen motorischen Kortex mit elektrischen Stimuli nichtinvasiv durch die intakte Schädeldecke hindurch (transkraniell) zu stimulieren (► Kap. 1 und 20). Bei der trans-

kraniellen elektrischen Stimulation (TES) wird ein Stromfluss zwischen auf der Kopfhaut aufgebrachten Elektroden induziert und so das neuronale Gewebe im darunter liegenden Kortex erregt (► Kap. 20). Der kurze Rechteckpuls (50–100 μ s Impulsbreite) mit konstanter Spannung (ca. 200–440 V) induziert einen kurzzeitigen Zusammenbruch des Gewebewiderstandes und führt bei ausreichender Reizstärke zu einer überschwelligem Depolarisation des Membranpotenzials neuronaler Zellen und löst in kortikalen Axonen ein Aktionspotenzial aus.

Die meisten Studien zur TES des primären motorischen Handareals nutzen ein bipolare lateromediale Elektrodenanordnung (TES_{l,m}) mit Platzierung der Anode über dem primären motorischen Handareal (6 oder 7 cm lateral vom Vertex) und die Kathode über dem Vertex, was der direkten anodalen Kortexstimulation im Tierexperiment sehr nahe kommt (► Exkursbox »Physiologie der kortikospinalen deszendierenden Erregungswellen«). Trotz der geringeren Fokalität entfaltet die anodale TES_{l,m} des menschlichen Kortex sehr ähnliche Erregungseffekte im kortikospinalen Trakt wie die direkte monopolare anodale Kortexstimulation im Tierexperiment am freigelegten Kortex (► Exkursbox »Physiologie der kortikospinalen deszendierenden Erregungswellen«). Intra- oder perioperative Ableitungen der deszendierenden Erregungswellen vom zervikalen Epiduralraum bei Patienten, die an der Wirbelsäule operiert wurden, konnten zeigen, dass ein transkranieller anodaler Einzelreiz (TES_{l,m}) sowohl eine D-Welle als auch eine Serie von I-Wellen auslösen kann (■ Abb. 3.3; ► Exkursbox »Physiologie der kortikospinalen deszendierenden Erregungswellen«). Die direkte Ableitung der deszendierenden Erregungswellen bestätigte somit die Hypothese, dass die TES des primären motorischen Kortex D- und I-Wellen im kortikospinalen Trakt auslöst (Day et al. 1989). Die »D- und I-Wellen-Hypothese« der transkraniellen Stimulation basierte zunächst auf indirekten Untersuchungen der kortikospinalen Überleitung. Hierbei wurden durch die transkranielle Stimulation des motorischen Handareals ausgelöste Veränderungen der Entladungsrate einzelner motorischer Einheiten (engl. *single motor units*) in einem willkürmotorisch aktivierten Muskel der kontralateralen Hand erfasst.

Wie bei der invasiven monopolaren anodalen Stimulation des freigelegten Kortex rekrutiert die anodale TES_{l,m} knapp über der Reizschwelle zunächst selektiv eine D-Welle. Wird die Stimulusintensität schrittweise gesteigert, lassen sich zunächst die I₂- und I₃-Welle bei höherer Intensität auch eine I₁-Welle auslösen. Die durch die anodale TES_{l,m} evozierte D-Welle wird

durch eine direkte Depolarisation des proximalen kortikospinalen Axons 2–3 Ranviersche Schnürringe vom Zellsoma entfernt ausgelöst. Auch eine kathodale TES_{l,m} kann eine D-Welle auslösen, die allerdings eine 0,2 ms längere Latenz hat als die durch eine anodale TES induzierte D-Welle. Im Gegensatz zu den I-Wellen wird die Reizschwelle der durch anodale TES_{l,m} ausgelösten D-Welle nicht durch Fluktuationen des Membranpotenzials des kortikospinalen Neurons beeinflusst. So hat eine willkürliche Voraktivierung keinen Einfluss. Die I-Wellen werden dagegen über eine transsynaptische Erregung der kortikospinalen Neurone generiert (► Exkursbox »Physiologie der kortikospinalen deszendierenden Erregungswellen«). Daher haben hier Fluktuationen der intrinsischen Erregbarkeit der kortikalen Neurone, die an der Generierung der I-Wellen beteiligt sind, einen erheblichen Einfluss auf die Auslösbarkeit der I-Wellen.

3.3.2 Transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Handareals

Auch nach einer TMS des primären motorischen Handareals wurden die deszendierenden kortikospinalen Erregungswellen auf Höhe des Halsmarks abgeleitet (Edgley et al. 1997; Di Lazzaro et al. 2004). Besonders aussagekräftig sind perioperative, epidurale Ableitungen bei wachen Patienten, denen aufgrund chronischer Schmerzen im Bereich der Halswirbelsäule ein System zur chronischen epiduralen Stimulation implantiert wurde (Di Lazzaro et al. 2004). In den meisten Untersuchungen wurde ein monophasischer Stimulus mit einer achtförmigen Reizspule über dem primären motorischen Handareal verabreicht (■ Abb. 3.2). Je nach Spulenorientierung induzierte der monophasische Puls im stimulierten Kortex ein horizontales elektrisches Feld mit einer Flussrichtung von hinten nach vorne (TMS_{p-a}), von vorne nach hinten (TMS_{a-p}) oder von lateral nach medial (TMS_{l-m}).

Abhängigkeit der kortikospinalen Erregung von der Richtung des induzierten Gewebsstroms

Vergleiche zwischen verschiedenen Elektrodenanordnungen bei TES oder der Spulenform und Spulenorientierung bei TMS zeigen, dass die Art und Ausrichtung der elektrischen Felder den Stimulationort und damit auch die induzierten Stimulationseffekte definieren (■ Abb. 3.3; Di Lazzaro et al. 1998a). Eine TMS_{l,m} induziert analog zur TES_{l,m} bei der Mehr-

zahl der Probanden präferenziell eine D-Welle. I-Wellen lassen sich mit der $TMS_{l,m}$ nur mit höheren Reizintensitäten auslösen. Das durch eine anodale $TES_{l,m}$ ausgelöste MEP kann durch eine $TMS_{l,m}$ deutlich verstärkt werden, wenn die $TMS_{l,m}$ ca. 100 μs nach der $TES_{l,m}$ gegeben wird (Rothwell et al. 1992). Daraus wurde geschlossen, dass die $TMS_{l,m}$ und die $TES_{l,m}$ bei der Generierung der D-Welle überlappende Neuronenpopulation stimulieren.

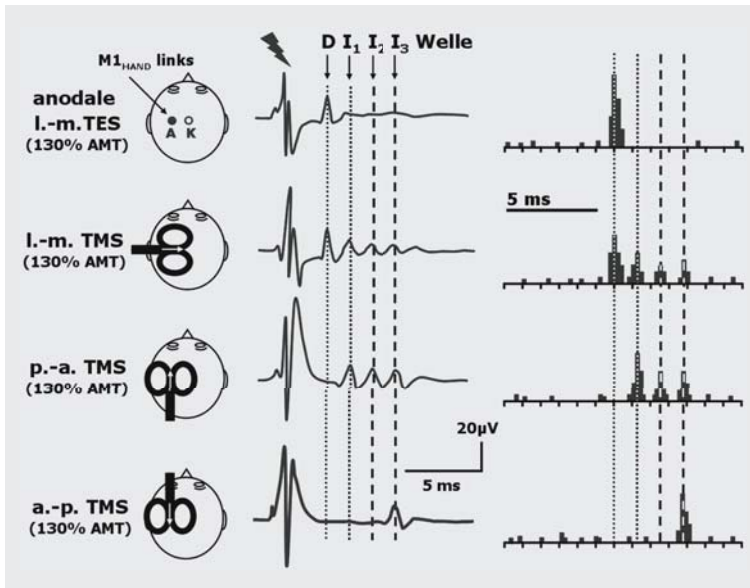
Die Ableitungen der deszendierenden Erregungswellen nach einer Einzelreiz-TMS zeigen, dass die $TMS_{p,a}$ mit einer fokalen achtförmigen Reizspule bei leicht überschwelliger Reizintensität zunächst präferenziell eine I_1 -Welle auslöst. Wird die Stimulusintensität schrittweise erhöht, evoziert die $TMS_{p,a}$ späte I-Wellen und zuletzt auch eine D-Welle. Passend zur Hypothese einer präferenziellen Auslösung von I-Wellen durch posterior-anteriore Gewebsströme (► Exkursbox »Physiologie der kortikospinalen deszendierenden Erregungswellen«) löst eine gerade überschwellige $TMS_{p,a}$ in der kontralateralen Hand MEP aus, die eine um 1–2 ms längere kortikomuskuläre Latenz haben als die MEP, die mit einer anodalen $TES_{l,m}$ oder einer $TMS_{l,m}$ ausgelöst werden (Day et al. 1989; Werhahn et al. 1994).

Bei einem parallel zur Sagittallinie verlaufenden Gewebsstrom hat die Richtung des Stroms (anterior-posterior oder posterior-anterior) einen wichtigen Einfluss auf die durch die monophasische TMS induzierten deszendierenden Erregungswellen. Bei $TMS_{a,p}$ sind im Vergleich zur $TMS_{p,a}$ höhere Stimulusintensitäten erforderlich, um deszendierende Erregungswellen auszulösen (Di Lazzaro et al. 2002a). Im Gegensatz zur $TMS_{p,a}$ induziert eine gerade überschwellige $TMS_{a,p}$ als erste Erregungswelle meist eine späte I_3 -Welle und erst bei höheren Stimulusintensitäten eine frühe I-Welle (Di Lazzaro et al. 2002a). Aufgrund der Richtungsselektivität der TMS-induzierten Aktivierung von D- und I-Wellen wurde vorgeschlagen, dass die kortikospinalen Axone, welche die D-Welle generieren, eine lateromediale Ausrichtung haben, während die Axone, welche die I-Wellen generieren eine posteroanteriore Orientierung (I_1 -Welle) oder antero-posteriore Orientierung (I_3 -Welle) haben.

Eine Abhängigkeit der kortikospinalen Erregung von der Richtung des induzierten Gewebsstroms zeigte sich auch in der Modulation des Entladungsverhaltens (»Feuerungsrate«, engl. *firing rate*) einzelner motorischer Einheiten durch die Einzelreiz-TMS des kontralateralen Handareals (Werhahn et al. 1994; Sakai et al. 1997). Sakai et al. (1997) leiteten mit Nadelelektroden von einzelnen motorischen Einheiten des M. interosseus dorsalis manus I. (IOD 1) die moto-

rischen Potenziale ab, während gesunde Probanden die motorische Einheit mit einer Entladungsrate von ~ 10 Hz willkürlich voraktivierten. Die Modulation der Entladungsrates der jeweiligen motorischen Einheit durch eine gerade überschwellige, transkranielle Stimulation des kontralateralen Handareals wurde über die Erstellung eines Poststimulus-Zeithistogramms (engl. *post-stimulus time histogram*, PSTH) erfasst. Sowohl die anodale $TES_{l,m}$ als auch die TMS mit einer fokalen achtförmigen Reizspule führten zu einer Zunahme der Entladungswahrscheinlichkeit ca. 23–28 ms nach dem transkraniellen Stimulus. Häufig zeigten sich ein oder zwei abgrenzbare Spitzen (engl. *peak*) in der Entladungswahrscheinlichkeit mit fixer Latenz und kurzer Dauer (1–2 ms) – vereinbar mit einer monosynaptischen Erregung des spinalen Motoneurons durch die deszendierenden Erregungswellen (► Abb. 3.3). Der Zeitpunkt der stimulationsbedingten Zunahme in der Entladungswahrscheinlichkeit hing von der Richtung des kortikal-induzierten Gewebsstroms ab. Induzierte die TMS medial oder anterior ausgerichtete Gewebsströme im motorischen Kortex, so trat der früheste Anstieg in der Entladungswahrscheinlichkeit etwa 1,5 ms nach dem durch eine anodale $TES_{l,m}$ ausgelösten, frühen »Peak« auf. Dagegen führte eine TMS, die Gewebsströme mit lateraler oder posteriorer Ausrichtung induzierte, zu einem späteren Anstieg der Entladungswahrscheinlichkeit ca. 4,5 ms nach dem durch die anodale $TES_{l,m}$ ausgelösten »Peak«. Diese Resultate sind bemerkenswert, da sich im Gegensatz zu den invasiven Ableitungen der D- und I-Wellen kein wesentlicher Unterschied in der Erregung der spinalen Motoneurone zwischen der $TMS_{l,m}$ und der $TMS_{p,a}$ zeigt. Im Kontext der D- und I-Wellenhypothese lässt sich dieses Befundmuster wie folgt deuten: Eine gerade überschwellige, monophasische TMS bewirkt eine präferenzielle Aktivierung der I_1 -Welle, wenn der induzierte Gewebsstrom eine posterior-anteriore oder lateral-mediale Ausrichtung hat ($TMS_{p,a}$ oder $TMS_{l,m}$). Dagegen kommt es zu einer präferenziellen Aktivierung der I_3 -Welle bei einem anterior-posterior oder medial-lateral ausgerichteten Gewebsstrom ($TMS_{a,p}$ oder $TMS_{m,l}$).

In früheren Arbeiten wurde hervorgehoben, dass bei der TES der induzierte Strom in alle Richtungen radiär von der Elektrode wegläuft und daher vertikal als auch parallel zur Kortexoberfläche ausgerichtete Gewebsströme induziert. Im Gegensatz dazu induziert die TMS mit einer tangential aufliegenden Reizspule ein rein horizontal ausgerichtetes elektrisches Feld. Diese Unterschiede im induzierten elektrischen Feld wurden für die differenziellen Reizeffekte der TES und TMS verantwortlich gemacht. Eine rezente Studie legt



■ **Abb. 3.3.** Einfluss der im Gewebe induzierten Stromrichtung auf die Erregung der schnell leitenden, kortikospinalen Bahnen. Schematische Darstellung der evozierten deszendierenden Wellen im kortikospinalen Trakt und der Poststimulus-Zeithistogramme (engl. *post stimulus time histogram*, PSTH) für die bipolare TES_{I.-m.} und die fokale monophasische TMS. Für die TMS sind 3 Spulenorientierungen (TMS_{I.-m.}, TMS_{p.-a.} und die TMS_{a.-p.}) dargestellt, die jeweils im Gewebe eine unterschiedliche Richtung des induzierten Stromes bewirken (Pfeil). In der Mitte sind die gemittelten epiduralen Ableitungen der ausgelösten deszendierenden kortikospinalen Erregungswellen dargestellt. Die Spitzenlatenzen der D-Welle, der ersten I-Welle

(I1) und der späteren I-Wellen (I2 und I3) sind als vertikale gepunktete Linien dargestellt. Die Auslenkung vor der D-Welle entspricht dem Stimulusartefakt. Die unterschiedlichen Stimulationsformen lösen unterschiedliche deszendierende Erregungswellen aus. Rechts sind die PSTH einer einzelnen motorischen Einheit dargestellt. TES und TMS führen zu einem kurzzeitigen Anstieg in der Feuerungsrate der motorischen Einheit, wobei das zeitliche Auftreten der Entladungsgipfel sich analog zu den ausgelösten, deszendierenden Erregungswellen verhält. A Anode; K Kathode. (Weitere Erläuterungen ► Abschn. 3.3.2)

jedoch nahe, dass keine prinzipiellen Unterschiede im Wirkmechanismus zwischen der TES und der TMS bestehen (Brocke et al. 2005; ► Kap. 20). Sowohl eine TMS_{p.-a.} als auch eine TES_{p.-a.} führten in der kontralateralen Hand zu MEP mit einer vergleichbaren kortikomuskulären Latenz, wobei die indirekten, transsynaptischen Reizeffekte mit einer gegenüber der TES_{I.-m.} um ca. 2 ms verlängerten MEP-Latenz überwogen (► Kap. 20, ■ Abb. 20.1). Dieser Befund stützt die Hypothese, dass sowohl bei der TMS als auch bei der TES die Ausrichtung der parallel zur Kortexoberfläche verlaufenden horizontalen Komponente des induzierten elektrischen Feldes für die Stimulations-effekte entscheidend ist.

Unklar ist bislang, welche deszendierenden Wellen durch einen »schräg« ausgerichteten Gewebsstrom, der von posterolateral nach anteromedial senkrecht zum Sulcus centralis verläuft, ausgelöst werden. Diese TMS_{p.l.-a.m.} mit einer Ausrichtung im 45°-Winkel zur Sagittallinie benötigt die geringste Reizstärke,

um ein MEP in Muskeln der kontralateralen Hand zu induzieren (Mills et al. 1992) und wird daher in den meisten TMS-Untersuchungen des primären motorischen Handareals verwendet. Dennoch liegt bislang keine Studie vor, in der die deszendierenden Erregungswellen nach einer TMS_{p.l.-a.m.} epidural abgeleitet wurden. Somit ist bislang offen, ob eine posterolaterale-antemediale Ausrichtung des induzierten Gewebsstroms präferenziell I-Wellen oder eine D-Welle auslöst. Denkbar ist, dass diese Stromrichtung D- und I-Wellen gleich gut auslösen kann und deshalb mit den niedrigsten kortikalen Reizschwellen assoziiert ist.

Die durch die anodale TES_{I.-m.} oder die TMS_{I.-m.} ausgelöste D-Welle wird durch eine direkte Depolarisation des proximalen kortikospinalen Axons 2–3 Schnürringe vom Zellsoma entfernt ausgelöst. Daraus folgt, dass die D-Welle von Fluktuationen in der kortikalen Erregbarkeit nicht wesentlich beeinflusst wird. So wird die Amplitude dieser »frühen« D-Welle nicht

durch eine willkürliche Kontraktion kontralateraler Handmuskeln verstärkt. Dagegen sind die I-Wellen aufgrund ihrer transsynaptischen Entstehung empfindlich gegenüber Schwankungen in der kortikalen Erregbarkeit. Deshalb lassen sich alle I-Wellen durch eine willkürliche Kontraktion fazitätieren (Di Lazzaro et al. 1998b) oder durch eine »ermüdende« Kontraktion für 2–3 min nach Ende der Kontraktion supprimieren (Di Lazzaro et al. 2003). Als praktische Konsequenz ergibt sich, dass Untersuchungen, welche eine Änderung der kortikalen Erregbarkeit mit der monophasischen TMS erfassen wollen, eher eine Spulenorientierung und Reizintensität verwenden sollten, die präferenziell I-Wellen auslösen.

Einfluss von Spulentyt und Stimuluskonfiguration auf die deszendierende kortikospinale Erregung

Auch der verwendete Spulentyt hat einen Einfluss auf die präferenzielle Aktivierung von D- oder I-Wellen (Übersicht bei Di Lazzaro et al. 2004). Wird mit einer über dem Vertex zentrierten Rundspule im primären motorischen Handareal ein posteroanteriorer Gewebsstrom induziert, kann zervikal eine »verzögerte« D-Welle epidural abgeleitet werden (Di Lazzaro et al. 2002a). Die Latenz dieser D-Welle ist im Vergleich zu der »frühen« D-Welle, die mit einer anodalen $TES_{l,m}$ oder mit einer $TMS_{l,m}$ (achtförmige Reizspule) ausgelöst wird, um ca. 0,2 ms verzögert. Im Gegensatz zur »frühen« D-Welle wird diese »verzögerte« D-Welle durch willkürliche Voraktivierung verstärkt. Die längere Latenz und die Modulierbarkeit durch Voraktivierung sprechen dafür, dass der durch die Rundspule induzierte posterior-anteriore Gewebsstrom die Axone der Pyramidenzellen am initialen Segment des Axons erregt (■ Abb. 3.3).

Neben der monophasischen Stimuluskonfiguration wird insbesondere für die repetitive TMS (rTMS) eine biphasische Pulsform verwendet (► Kap. 2). Die verwendete Pulsform wirkt sich auf das präferenzielle Aktivierungsmuster von D- oder I-Wellen aus (Übersicht bei Di Lazzaro et al. 2004). Im Vergleich zur monophasischen TMS führt biphasische TMS zu einer komplexeren Aktivierung der kortikospinalen Neurone. Dies wird dadurch erklärt, dass beide Phasen des biphasischen Stimulus in der Lage sind deszendierende Erregungswellen auszulösen, was zu einer variablen Generierung von D-Wellen und I-Wellen führt.

Doppelpuls-TMS und deszendierende kortikospinale Erregungswellen

Die Aufzeichnung der deszendierenden Erregungswellen erbrachten auch wesentliche Aufschlüsse über

die neurophysiologischen Grundlagen der verschiedenen Doppelpulsprotokolle, die zur Untersuchung der Erregbarkeit des primären motorischen Kortex eingesetzt werden (Übersicht bei Di Lazzaro et al. 2004; ► Kap. 16–18). Diese Doppelpulsprotokolle nutzen einen konditionierenden Stimulus um eine akute Veränderung der kortikalen Erregbarkeit zu induzieren. Der konditionierende Effekt auf die kortikale Erregbarkeit äußert sich in einer Hemmung (Doppelpulshemmung) oder Bahnung (Doppelpulsbahnung) des durch einen nachfolgenden überschwelligeren Teststimulus erzeugten MEP. Mehrere Doppelpulsprotokolle sind mittlerweile etabliert, welche die Erregbarkeit verschiedener hemmender Interneurone im primären motorischen Kortex testen (► Kap. 16–18). Zwei Doppelpulsprotokolle verabreichen den konditionierenden Stimulus und den Teststimulus über dieselbe Spule über dem primären motorischen Kortex. Der Unterschied zwischen den Protokollen besteht in der Intensität des konditionierenden Stimulus und dem zeitlichen Abstand zwischen den beiden Reizen. Die resultierende Hemmung wird als intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen (engl. *short-interval intracortical inhibition*, SICI) oder als intrakortikale Hemmung bei langen Interstimulusintervallen (engl. *long-interval intracortical inhibition*, LICI) bezeichnet (► Kap. 16). Andere Doppelpulsprotokolle verabreichen den konditionierenden Stimulus in einer anderen Struktur des Nervensystems. Um die interhemisphärische Hemmung (engl. *interhemispheric inhibition*, IHI) zu testen, wird der konditionierende Stimulus im kontralateralen motorischen Handareal verabreicht (► Kap. 18). Um die afferente Hemmung des motorischen Kortex zu untersuchen wird der konditionierende Stimulus, z. B. über einem kontralateralen gemischten Nerv verabreicht bei Testung der afferenten Hemmung kurzer Latenz (engl. *short-latency afferent inhibition*, SAI; ► Kap. 17). Die spinale epidurale Aufzeichnung der deszendierenden Erregungswellen zeigte, dass bei allen Formen der Inhibition (SICI, LICI, IHI und SAI) die späten I-Wellen unterdrückt werden, während die I_1 -Welle (und in einem gewissen Ausmaß auch die I_2 -Welle) unbeeinflusst blieben. Auch die einmalige Gabe von Lorazepam, einem positiven Modulator am $GABA_A$ -Rezeptor führte zu einer selektiven Suppression der späteren I-Wellen ohne die I_1 -Welle oder die Schwelle für die Auslösung der I-Wellen zu beeinflussen (Di Lazzaro et al. 2000).

Diese Befunde bestätigen zum einen den intrakortikalen Ursprung der mit den Doppelpulsprotokollen gemessenen Hemmung. Sie identifizieren zum anderen die Suppression der Neuronenpopulationen,

die an der Generierung der späten I-Wellen beteiligt sind, als wichtigen Mechanismus der intrakortikalen Hemmung. Die divergierenden Effekte intrakortikaler Hemmung auf die frühen und späten I-Wellen machen es schließlich sehr wahrscheinlich, dass die frühen und späten I-Wellen unterschiedliche neuronale Substrate im primären motorischen Kortex haben.

Die Aufzeichnung der deszendierenden Erregungswellen wurde auch verwendet, um die intrakortikale Doppelpulsbahnung zu untersuchen. Von besonderem Interesse ist hier die intrakortikale Bahnung bei kurzen Interstimulusintervallen (engl. *short-interval intracortical facilitation*, SICF), da hier die Bahnung der MEP auf eine fazilitatorische Interaktion zwischen I-Wellen zurückgeführt wird (► Kap. 16). Transkranielle Doppelpulse mit einem Interstimulusintervall von 1,2 ms führten zu einer klaren Fazilitierung der I₂- und I₃-Welle nicht jedoch der I₁-Welle (Di Lazzaro et al. 1999). Dagegen führt die intrakortikale Fazilitierung (engl. *intracortical facilitation*, ICF; ► Kap. 16) ausgelöst durch einen unterschwelligen konditionierenden Stimulus zu keiner Modulation der deszendierenden Erregungswellen trotz einer klaren Bahnung der MEP (Di Lazzaro et al. 2006). Diese Diskrepanz zeigt die Grenzen der Ableitung der deszendierenden Erregungswellen zur Aufklärung der Physiologie der TMS auf. Eine Limitation dieser Methode besteht darin, dass die deszendierenden Wellen nicht muskelspezifisch sind und somit zwar mit dem peripher aufgezeichneten MEP in einem Zielmuskel korrelieren können, aber nicht notwendigerweise kausal verknüpft sind. Zudem basiert die epidurale spinale Ableitung auf der räumlich-zeitlich synchronisierten Aktivität in vielen kortikospinalen Axonen. Alle asynchron deszendierenden Aktionspotenziale werden nicht erfasst, sondern führen sogar zur Phasenauslöschung und damit zu einer Amplitudenabnahme der aufgezeichneten Erregungswellen.

3.3.3 Transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Beinareals

Perioperative Ableitungen der deszendierenden kortikospinalen Erregungswellen auf Höhe des Rückenmarks konnten nachweisen, dass im Wachzustand sowohl die anodale TES über dem Vertex als auch die TMS des primären motorischen Beinareals eine Serie von deszendierenden Wellen mit einer Periodizität von ~1,5 ms (~600 Hz) induziert (Di Lazzaro et al. 2001). Im Gegensatz zum primären motorischen Handareal haben die durch die TES und TMS ausgelösten MEP

die gleiche Latenz. Dies liegt daran, dass beide Stimulusmodalitäten vermutlich bei leicht überschwelliger Stimulation präferenziell eine I₁-Welle auslösen. Bei höherer Reizintensität treten spätere I-Wellen hinzu. Eine D-Welle wird am ehesten durch eine anodale TES mit Positionierung der Anode 2 cm lateral vom Vertex evoziert. Die Modulierbarkeit der deszendierenden Wellen zeigt Analogien zur TMS des primären motorischen Handareals. Eine willkürliche Voraktivierung fazilitiert die I-Wellen nicht aber die D-Welle. Die intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen (SICI) supprimiert die späten I-Wellen ohne die frühen I-Wellen zu beeinflussen.

3.3.4 Kortikospinale Aktivierung der spinalen Motoneurone

Wie in ► Abschn. 3.3.2 ausgeführt, löst ein überschwelliger transkranieller Stimulus in den schnell leitenden, kortikospinalen Axonen eine Serie von synchronisierten Aktionspotenzialen aus, die als deszendierende Erregungswellen über dem kortikospinalen Trakt abgeleitet werden können. Über exzitatorische monosynaptische Verbindungen löst jede dieser deszendierenden Erregungswellen ein EPSP in den spinalen Motoneuronen aus. Die in kurzer Abfolge entstehenden EPSP summieren sich in ihrer Wirkung auf das postsynaptische Neuron auf und führen zu einer zunehmenden Depolarisation der postsynaptischen Membran. Überschreitet die postsynaptische Depolarisation eine kritische Schwelle, wird im spinalen Motoneuron ein Aktionspotenzial generiert, das zu der entsprechenden motorischen Einheit des Zielmuskels weitergeleitet wird. Entsprechend zeigen EMG-Ableitungen von einzelnen motorischen Einheiten eine deutliche, kurzzeitige Zunahme der Entladungswahrscheinlichkeit nach der TMS. Die konstante Latenz und das enge Zeitfenster des Anstiegs im Entladungsverhalten sprechen für eine Exzitation der Motoneurone im Wesentlichen über eine monosynaptische kortikospinale Verbindung, auch wenn ein zusätzlicher Beitrag einer polysynaptischen kortikospinalen Reizübertragung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Die transsynaptische Erregung der spinalen Motoneurone hängt vom Aktivierungszustand des Zielmuskels ab. Im entspannten Zustand ist das Membranpotenzial der spinalen Motoneurone »weit entfernt« von der Schwelle und deshalb müssen sich mehrere EPSP aufsummieren, um ein Aktionspotenzial im spinalen Motoneuron auszulösen. Die Reizübertragung vom kortikospinalen Neuron auf das spi-

nale Motoneuron ist dagegen viel effektiver, wenn die TMS während einer willkürlichen Voraktivierung des Muskels verabreicht wird. Die Voraktivierung führt dazu, dass immer ein Teil des Motoneuronpools mit seinem Membranpotenzial nahe an der Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotenzials ist und dann ein einzelnes EPSP (getriggert durch eine deszendierende Erregungswelle) ausreicht, in diesen Motoneuronen ein Aktionspotenzial auszulösen.

Dies hat für das am Zielmuskel abgeleitete MEP mehrere Konsequenzen:

Zum einen ist die kortikomotorische MEP-Latenz im voraktivierten Muskel um einige Millisekunden kürzer als im Ruhezustand, da die deszendierenden Erregungswellen weniger Zeit brauchen, um die spinalen Motoneurone bis zur Aktionspotenzialschwelle zu depolarisieren (► Kap. 6). Die effizientere kortikospinale Erregungsüberleitung erklärt auch, warum die kortikale Reizschwelle im voraktivierten Muskel deutlich niedriger ist als in Muskelruhe (► Kap. 14). Auch die Bahnung der MEP Amplitude während einer willkürlichen Muskelaktivierung wird zum großen Teil auf der Ebene des spinalen Motoneurons vermittelt, da während Voraktivierung eine vergleichbar starke deszendierende Erregung eine größere Anzahl spinaler Motoneurone aktiviert als in Muskelruhe.

Die Latenzverkürzung und Amplitudenfazilitierung des MEP bei zunehmender Willkürkontraktion wurde auch mit dem von Hennemann beschriebenen Rekrutierungsverhalten der spinalen Motoneurone erklärt (Henneman et al. 1965). Demnach werden zunächst kleine motorische Einheiten im Zielmuskel über kleine und langsam leitende kortikospinale Pyramidenzellen und spinale Motoneurone rekrutiert. Mit zunehmendem Kraftgrad werden zunehmend große kortikospinale Neurone, spinale Motoneurone und motorische Einheiten mit höheren Leitgeschwindigkeiten rekrutiert.

In vielen TMS-Studien wird mittels Einzelreiz ein MEP ausgelöst und die relative Änderung der Reizschwelle oder der mittleren MEP-Amplitude vor, während und nach einer Intervention (z. B. Lernen, afferente sensorische Stimulation, Gabe eines Pharmakons oder Applikation einer konditionierenden rTMS) untersucht. Da das MEP auf einer vorwiegend transsynaptischen Aktivierung der kortikospinalen Motoneurone und einer transsynaptischen Erregung der spinalen Motoneurone beruht, können Erregbarkeitsänderungen sowohl auf kortikaler als auch spinaler Ebene zu den Effekten der Intervention auf die kortikale Reizschwelle und die MEP-Amplitude beitragen.

Vier komplementäre elektrophysiologische Methoden stehen zur Verfügung, um zwischen Erregbarkeitsveränderungen auf kortikaler oder spinaler Ebene zu differenzieren:

- Die erste, direkteste Methode basiert auf der perioperativen Ableitung der durch die TMS ausgelösten deszendierenden Erregungswellen. Nehmen nach einer Intervention eine oder mehrere der deszendierenden I-Wellen in der Amplitude zu oder ab, kann geschlossen werden, dass die Intervention die transsynaptische Erregbarkeit der kortikospinalen Neurone auf kortikaler Ebene moduliert hat. Diese Methode ist invasiv und kann nur an wenigen ausgesuchten Patienten durchgeführt werden.
- Die zweite Methode nutzt den Vergleich zwischen monophasischer $TMS_{p,a}$ und anodaler $TES_{l,m}$. Da die gerade überschwellige $TMS_{p,a}$ die kortikospinalen Neurone vorwiegend transsynaptisch erregt und I-Wellen induziert, werden die durch die monophasische $TMS_{p,a}$ ausgelösten MEP durch eine Änderung der kortikalen Erregbarkeit beeinflusst. Dagegen stimuliert die gerade überschwellige anodale $TES_{l,m}$ direkt das proximale kortikospinale Axon und generiert eine relativ reine D-Welle, welche nicht durch kortikale Erregbarkeitsschwankungen beeinflusst wird. Da eine einzelne D-Welle im entspannten Zustand nicht ausreicht, um im spinalen Motoneuron ein Aktionspotenzial und somit ein MEP auszulösen, muss die Untersuchung im leicht voraktivierten Zielmuskel erfolgen. Die Notwendigkeit der willkürlichen Vorinnervation limitiert diesen methodischen Ansatz, da die willkürliche Voraktivierung eine Erregbarkeitsänderung, die ausschließlich im Ruhezustand vorhanden ist, verdecken kann. Um dieses Problem zu umgehen, kann die TES mit der peripheren Auslösung eines H-Reflexes kombiniert werden. Hierbei wird das Intervall zwischen transkranieller und peripherer Stimulation so gewählt, dass der periphere afferente Eingang (H-Reflexbogen) und die kortikospinale deszendierende D-Welle am spinalen Motoneuron etwa zeitgleich eintreffen. In Motoneuronen, die überlappende synaptische Eingänge haben, fazilitieren sich die EPSP des H-Reflexbogens und der deszendierenden D-Welle, so dass die Untersuchung in Muskelruhe durchgeführt werden kann.
- Eine dritte Methode stimuliert den kortikospinalen Trakt auf Höhe des Foramen magnum (Ugawa et al. 1991). Hierzu werden zwei Oberflächenelektroden 2–3 cm rechts und links vom Ini-

on platziert. Da auch hier nur eine deszendierende Welle ausgelöst wird, kann die Hirnstammstimulation in der Regel nur während leichter tonischer Vorinnervation ein MEP auslösen. Zudem ist unklar, inwieweit diese Art der Stimulation selektiv die schnell leitenden, kortikospinalen Axone stimuliert oder nicht auch Aktionspotenziale in anderen deszendierenden Bahnen auslöst.

- Eine vierte Methode nutzt eine periphere Stimulation, um über die Aufzeichnung der F-Welle oder des H-Reflexes Änderungen der Erregbarkeit spinaler Motoneurone zu erfassen. Die Annahme ist, dass eine Änderung des durch die TMS ausgelösten MEP bei fehlender Modulation der F-Welle oder des H-Reflexes eine selektive Änderung der kortikalen Erregbarkeit anzeigt. Das Problem dieses Ansatzes besteht darin, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass die TMS und die periphere elektrische Stimulation dieselbe Population spinaler Motoneurone erregen. Wenn z. B. eine Intervention zu einer selektiven Erregbarkeitsänderung in der Neuronenpopulation führt, die durch die deszendierenden kortikospinalen Wellen erregt werden, kann die Amplitude der F-Welle oder des H-Reflexes unverändert bleiben und somit ein falsch negatives Ergebnis liefern. Um dieses Problem zu umgehen, kann eine schwellennahe TMS (oder besser TES) mit dem H-Reflex so kombiniert werden, dass die kortikospinale Erregung die durch den H-Reflex induzierte Erregung am spinalen Motoneuronpool monosynaptisch fasziliert. Eine nach Intervention gefundene Änderung der MEP-Amplitude zeigt bei unveränderter H-Reflex-Fazilitierung (und unveränderter Amplitude des nichtkonditionierten H-Reflexes) mit hoher Wahrscheinlichkeit an, dass die Modulation der MEP-Amplitude wesentlich durch intrakortikale Mechanismen bedingt ist (Modugno et al. 2001).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass eine Differenzierung zwischen einem spinalen und kortikalen Beitrag zu einer Änderung der MEP-Amplitude eine methodische Herausforderung darstellt. Es sollten möglichst mehrere komplementäre Methoden verwendet werden, wenn es darum geht eine spinale Erregbarkeitsänderung nach einer Intervention mit hinreichender Sicherheit auszuschließen.

Literatur

- Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL (1987) Physiological basis of motor effects of transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20: 74–93
Wichtiger Übersichtsartikel, der die tierexperimentellen Untersuchungen zur invasiven elektrischen Stimulation des freigelegten motorischen Kortex zusammenfasst.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106–1107
Erstbeschreibung der TMS als nicht-invasive schmerzlose Methode zur Stimulation der kortikospinalen Neurone.
- Brocke J, Irlbacher K, Hauptmann B et al. (2005) Transcranial magnetic and electrical stimulation compared: does TES activate intracortical neuronal circuits? *Clin Neurophysiol* 116: 2748–2756
- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A et al. (1989) Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412: 449–473
Wichtige Studie, die durch Bestimmung der kortiko-muskulären Latenz und Ableitung des spontanen Entladungsverhaltens einzelner motorischer Einheiten die Stimulationsmechanismen von TMS und TES bei Gesunden vergleicht.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P (1998a) Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 397–401
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A et al. (1998b) Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol* 508: 625–633
- Di Lazzaro V, Rothwell JC, Oliviero A et al. (1999) Intra-cortical origin of the short latency facilitation produced by pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Exp Brain Res* 129: 494–499
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M (2000) Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 111: 794–799
- Di Lazzaro, Oliviero A, Profice P (2001) Descending spinal cord volleys evoked by transcranial magnetic and electrical stimulation of the motor cortex leg area in conscious humans. *J Physiol* 537: 1047–1058
Wichtige Studie, die über die perioperative Ableitung der kortikospinalen deszendierenden Erregungswellen die Mechanismen der TMS und TES des primären motorischen Beinareals bei Gesunden vergleicht.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F et al. (2002a) Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape. *Clin Neurophysiol* 113: 114–119
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E (2002b) The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 138: 268–273
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA (2003) Direct demonstration of reduction of the output of the human motor cor-

- tex induced by a fatiguing muscle contraction. *Exp Brain Res* 149: 535–538
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F et al. (2004) The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 115: 255–266
Umfassende Zusammenfassung der bis 2004 durchgeführten Untersuchungen zur Aktivierung kortikospinaler descendierender Erregungswellen durch transkranielle (magnetische und elektrische) Stimulation des primären motorischen Kortex.
 - Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A (2006) Origin of Facilitation of Motor Evoked Potentials after Paired Magnetic Stimulation: Direct Recording of Epidural Activity in Conscious Humans. *J Neurophysiol* 96: 1765–1771
 - Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S (1997) Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey. *Brain* 120: 839–853
 - Henneman E, Somjen G, Carpenter DO (1965) Excitability and inhibitability of motoneurons of different sizes. *J Neurophysiol* 28: 599–620
 - Maccabee PJ, Amassian VE, Cracco RQ, Cadwell JA (1988) Analysis of peripheral motor stimulation in humans using the magnetic coil. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70: 524–533
 - Merton PA, Morton HB (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227
Erstbeschreibung der TES als nichtinvasive Methode zur Stimulation der kortikospinalen Neurone.
 - Mills KR, Boniface SJ, Schubert M (1992). Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:17–21
Wichtige Studie zum Einfluss der Spulenausrichtung der achtförmigen Reizspule über dem primären motorischen Handareal auf die kortikale Reizschwelle. Die Studie konnte zeigen, dass die kortikospinalen Projektionen am effizientesten erregt werden, wenn die TMS im Kortex einen posterior-anterioren Stromfluss senkrecht zum Sulcus centralis induziert.
 - Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD et al. (2001) Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 140: 453–459
 - Patton HD, Amassian VE (1954) Single and multiple unit analysis of the cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17: 345–363
 - Roth BJ (1994) Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng* 22: 3–4
 - Rothwell JC, Day BL, Amassian VE (1992) Near threshold electrical and magnetic stimulation activate overlapping sets of cortical neurons in humans. *J Physiol* 452: 109
 - Sakai K, Ugawa Y, Terao Y et al. (1997) Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res* 113: 24–32
Elegante Studie zum Einfluss der Spulenausrichtung über dem primären motorischen Handareal auf die Erregung der frühen und späten descendierenden I-Wellen.
 - Ugawa Y, Rothwell JC, Day BL et al. (1991) Percutaneous electrical stimulation of corticospinal pathways at the level of the pyramidal decussation in humans. *Ann Neurol* 29: 418–427
 - Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU et al. (1994) The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93: 138–146
Studie zum Einfluss der Spulenausrichtung einer achtförmigen Reizspule über dem primären motorischen Handareal auf die Erregung der kortikospinalen Neurone. Eine Limitation dieser Studie ist, dass nur zwei Spulenausrichtungen untersucht wurden.
 - Ziemann U, Rothwell JC (2000) I-waves in motor cortex. *J Clin Neurophysiol* 17: 397–405



<http://www.springer.com/978-3-540-71904-5>

Das TMS-Buch

Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation

Siebner, H.R.; Ziemann, U. (Hrsg.)

2007, XXVI, 652 S., Softcover

ISBN: 978-3-540-71904-5