Aus der Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. med. W. Paulus) im Zentrum Neurologische Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss von Stimulationsintensität und Spulencharakteristik auf die Effektivität niederfrequenter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS)

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Jochen Harms
aus Braunschweig

Göttingen 2008

Dekan:	Prof. Dr. med. C. Frömmel			
	Prof. Dr. med. W. Paulus			
II. Berichterstatter/in: III.Berichterstatter/in:				
Tag der mündlichen Prüfung:				

INHALTS VERZEICHNIS

	Abkürzungsverzeichnis	S.3
I.	Einleitung	S.4
	I.1. Fragestellung	S.
II.	Material und Methoden	S.10
	II.1 Versuchspersonen	S.10
	II.2 Versuchsdurchführung	S.10
	II.2.1 Oberflächenelektromyographie	S.10
	II.2.2 Positionierung der TMS-Spulen	S.11
	II.2.3 Schwellenwerte	S.11
	II.2.4 Stimulationsspulen	S.12
	II.3 Experimente	S.16
	II.3.1 rTMS-Hauptexperiment	S.16
	II.3.1.1 rTMS-Intervention	S.18
	II.3.1.2 Messung der kortikospinalen und intrakortikalen	S.19
	Erregbarkeit	
	II.3.2 rENS-Kontrollexperiment	S.21
	II.4 Datenanalyse	S.22
III.	Ergebnisse	S.24
	III.1 Baselinemessungen	S.24
	III.2 Konditionierende Effekte	S.26
	III.2.1 Konditionierende Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit	S.26
	III.2.2 Konditionierende Effekte auf die intrakortikale	S.29
	III.2.3 Konditionierender Effekt der repetitiven elektrischen	S.31
	Nervenstimulation	
IV.	Diskussion	S.32

V.	Zusammenfassung	S.38
VI.	Literaturverzeichnis	S.39

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMT aktive motorische Schwelle (active motor threshold)

ANOVA Varianzanalysen für Untersuchungen mit Messwiederholungen

ap anterior-posterior

CSP kontralaterale Ruheperiode (contralateral silent period)

EMG Elektromyographie

FDI Musculus interosseus dorsalis I (first dorsalis interosseus)

fMRT funktionelle Magnetresonanztomographie

F-Wert Fischer-Wert

GABA y-Aminobuttersäure (Gamma-aminobutyric acid)

Hz Hertz

ICF intrakortikale Fazilitation
ICI intrakortikale Inhibition
ISI Interstimulusintervall

I-Welle indirekte Welle

M1 primär motorischer Kortex

MEP motorisch evoziertes Potential

pa posterior-anterior

pa-ap posterior-anterior/anterior-posterior

p-Wert Irrtumswahrscheinlichkeit

rENS repetitive elektrische Nervenstimulation

RMT motorische Ruheschwelle (resting motor threshold)

rTMS repetitive transkranielle Magnetstimulation

s Sekunde

SD Standardabweichung
SI Stimulationsintensität

TES transkranielle elektrische Stimulation

TMS transkranielle Magnetstimulation

V Volt

I. EINLEITUNG

Bis zur Entdeckung des Sprachzentrums durch Broca im Jahre 1861 ging die wissenschaftliche Welt davon aus. dass das menschliche Gehirn jede einzelne Funktion nur als ganze Einheit bewältigen kann. Um die funktionelle Plastizität des Gehirns zu untersuchen, wurden klinische Beobachtungen herangezogen. Im Speziellen studierte Jackson Epilepsiepatienten mit sich ausbreitenden fokal motorischen Anfällen. Aus seinen Untersuchungen schloss er, dass der motorische Kortex in verschiedene anatomische Gebiete aufgegliedert sein musste. Um direkt einzelne Bereiche des Gehirns zu stimulieren, wurden durch Fritsch und Hitzig (1870) erstmals gezielt Untersuchungen mit Nadelelektroden an freigelegten Gehirnen von lebenden Hunden durchgeführt. Fokale Stimulationen menschlichen Gehirn konnten nur während neurochirurgischer Einariffe vorgenommen werden (zitiert in Meyer 1992, S. 1-5; Rothwell et al. 1991).

Erstmals im Jahre 1980 war es durch Verkürzung der Reizdauer und Erhöhung der elektrischen Spannungen auf mehrere hundert Volt Merton und Morten möglich, mit Hilfe eines Hochvoltstimulators eine transkranielle elektrische Stimulation (TES) des motorischen Kortex durchzuführen. Diese Methode ermöglichte die Stimulation des Gehirns bei wachen Probanden ohne Freilegung des Gehirns. Die hohen elektrischen Spannungen bei der TES führten aber gleichzeitig zu starken Erregungen von peripheren Schmerzrezeptoren und heftigen Kontraktionen des M. temporalis. Der routinemäßige Einsatz dieser Technik blieb damit nur bedingt möglich.

Erst die von Barker et al. im Jahr 1985 eingeführte transkranielle Magnetstimulation (TMS) brachte der Medizin die Möglichkeit der breitflächigen fokalen Untersuchung des menschlichen Gehirns. Die Methode der TMS ist schmerzarm, ohne großen technischen Aufwand und hat ein geringes Nebenwirkungsprofil. Die Technik stützt sich auf das Faraday'sche Gesetz der elektromagnetischen Induktion. Dabei wird in einer zirkulären Kupferspule durch ein Stimulationsgerät mit Stromstößen von bis zu 5000 Ampère und einer Dauer von einigen hundert Mikrosekunden ein Magnetfeld erzeugt. Der schnelle Wechsel der Magnetfeldstärke bewirkt in den benachbarten Nervenzellen und ihren Vernetzungen einen Stromfluss. Das Magnetfeld passiert die Schädelkalotte und die Dura mater ohne maßgebliche Abschwächung. Die

induzierten elektrischen Ströme fließen dabei parallel zur Spulenebene. Mit Hilfe der TMS wurde es möglich, die Hirnrinde fokal zu erregen. Bei Stimulationen des primären motorischen Kortex (M1) resultieren Kontraktionen der entsprechenden kontralateralen Muskulatur. Das elektrische Summenpotential der Muskelkontraktion kann als motorisch evoziertes Potenzial (MEP) mit Hilfe der Elektromyographie (EMG) abgeleitet werden. Die Elektromyographie bietet damit die Möglichkeit, TMS-**Effekte** des motorischen Systems zu quantifizieren und Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit vom Kortex bis in den Muskel zu bestimmen. Durch die Verwendung zweier zeitlich aufeinander folgender Einzelreize lässt sich die intrakortikale Erregbarkeit darstellen. Grundlage dieser Technik ist, dass die physiologische Nachwirkung eines TMS-Impulses eine bestimmte Zeit überdauert und in dieser Zeit die physiologische Wirkung eines weiteren Magnetreizes beeinflussen kann. Mit der Konstellation eines ersten unterschwelligen Reizes (konditionierender Reiz) und eines zweiten überschwelligen Reizes (Test-Reiz) lassen sich intrakortikale Netzwerke untersuchen (Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996). Die konditionierende Stimulation wird dabei unterschwellig gewählt, so dass sie kortikal agiert und selbst keine kortikospinale Entladung hervorruft. Der Effekt des konditionierenden Reizes in diesem Doppelreiz-Protokoll führt bei relativ kurzen Zwischenreizintervallen von ein bis fünf Millisekunden zu einer Abschwächung des Testreiz-MEP. Bei relativ langen Interstimulationsintervallen von sieben bis zwanzig Millisekunden kommt es zu einer Vergrößerung des Testreiz-MEP. Diese Phänomene werden als intrakortikale Inhibition (ICI) und intrakortikale Fazilitation (ICF) bezeichnet (Sanger et al. 2001). Der exakte neuronale Mechanismus, der diesem Phänomen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Vermutlich stellt dieser Mechanismus die Integrität inhibitorischer und exzitatorischer intrakortikaler Interneurone dar, die die Erregbarkeit kortikospinaler Neurone kontrollieren (Ziemann et al. 1996; Di Lazzaro et al. 1998; Ziemann 2001).

Die Untersuchungsmöglichkeiten des kortikospinalen und intrakortikalen Systems ermöglichen den Einsatz der TMS in der klinischen Untersuchung und bei Verlaufskontrollen von Patienten mit Erkrankungen des motorischen Nervensystems. Anfang der 90er Jahre wurde durch die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ein interventioneller Einsatz der TMS möglich. Der Begriff rTMS drückt dabei aus, dass eine bestimmte Anzahl von Impulsen in einem definierten Zeitraum in regelmäßigen Abständen abgegeben wird. Die rTMS kann dabei zu einer

Veränderung der kortikalen Erregbarkeit führen (Siebner und Rothwell 2003). Viele Studien haben die Effekte der rTMS auf die kortikale Erregbarkeit mit Einzelimpuls TMS im Bereich der M1-Region untersucht. Diese Studien haben gezeigt, dass die Stärke und Richtung der rTMS einen Einfluss auf die erzeugten kortikalen (Siebner und Rothwell Veränderungen haben 2003). aber auch der Erregungszustand des stimulierten Kortex zum Zeitpunkt der Experimente von Bedeutung ist (Lang et al. 2004; Siebner et al. 2004). Den Haupteinfluss auf die Richtung der Erregbarkeitsveränderung hat die Frequenz der rTMS. Niedrige rTMS-Frequenzen im Bereich von 1 Hz tendieren zu einer Inhibition der kortikalen Erregbarkeit (Chen et al. 1997; Touge et al. 2001; Wassermann et al. 1996). Frequenzen größer als 5 Hz neigen dazu, anhaltende fazilatorische Effekte zu produzieren (Peinemann et al. 2004; Quartarone et al. 2005). Längere Stimulationszeiten führen bei der hochfrequenten und der niederfrequenten rTMS zu stärkeren und längeren Effekten (Quartarone et al. 2005; Touge et al. 2001).

Die gewonnenen Erkenntnisse der rTMS im Bereich des motorischen Kortex wurden im weiteren Verlauf auf klinisch relevante Gebiete übertragen. Die suppressiven Einflüsse auf die kortikale Erregbarkeit nutzten vielen Studien, um zerebrale Dysfunktionen wie Schizophrenie (Poulet et al. 2005), Depressionen (Klein et al. 1999, Avery et al 2006), Epilepsie (Tergau et al. 1999, Kinoshita et al. 2005) und Bewegungsstörungen (Siebner et al. 1999) positiv zu beeinflussen. Diese klinischen Studien erzeugten meist leider nur schwache Effekte, die von kurzer Dauer und sehr variabel unter den teilnehmenden Patienten waren. Die Aussicht auf Optimierung des therapeutischen Potentials der sehr nebenwirkungsarmen rTMS sollte aber Anlass zur Diskussion geben. Ein wenn auch nur geringer therapeutischer Erfolg der rTMS bei diesen neurologischen Erkrankungen könnte zu einer Verringerung der Dosis von nebenwirkungsreichen Pharmaka führen und damit einen Gewinn an Lebensqualität für den Patienten bedeuten.

Eine vergleichende Beurteilung der einzelnen rTMS-Untersuchungen ist aufgrund von Unterschieden in meist mehreren Parametern der Studien nur schwer möglich (zur Übersicht siehe Sommer und Paulus 2003, Wassermann und Lisanby 2001). Es wurden häufig verschiedene Stimulatoren mit unterschiedlichen Spulen und unterschiedlichen rTMS-Protokollen verwendet, die sich in der Frequenz, der Intensität, der Pulskonfiguration, der Stromflussrichtung im Gehirn und der Anzahl der rTMS-Pulse unterschieden. Einen entscheidenden Einfluss auf die variierenden

Ergebnisse der einzelnen rTMS-Studien könnten dabei die physikalischen Eigenschaften der verschiedenen TMS-Geräte haben. Es wurde gezeigt, dass die Effekte auf die kortikale Erregbarkeit abhängig sind von der Pulskonfiguration der TMS-Stimulatoren (Sommer et al. 2002; Tings et al. 2005). Außerdem unterscheiden sich die TMS-Spulen der einzelnen Hersteller in der Größe, der Form, sowie der Stärke und der Verteilung des induzierten Magnetfeldes (Bohning 2000; Weyh et al. 2005). Die meisten Studien benutzten zur Intervention einen biphasischen Stromkurvenverlauf bei der rTMS, untersuchten aber die Effekte der Intervention mit Hilfe von monophasischen TMS-Impulsen (Sommer und Paulus 2003). Da die monophasische TMS nicht das gleiche neuronale Netzwerk untersucht, das die biphasische rTMS beeinflusst, ist eine Interpretation dieser Untersuchungen schwierig.

Es gibt weiterhin Grund zur Annahme, dass die Änderung des kortikalen Erregungszustands abhängig ist von der Intensität der rTMS. Im primär motorischen Kortex können rTMS-Stimulationen oberhalb oder unterhalb der motorischen Ruheschwelle (RMT) appliziert werden. Überschwellige Stimulationen mit der 1-HzrTMS können dabei eine lang anhaltende Inhibition der motorischen Erregbarkeit auslösen (Chen et al. 1997; Muellbacher et al. 2000). Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, ob sich die Veränderungen auf spinaler Ebene, durch eine Beeinflussung bzw. Ausbreitung des magnetischen Feldes auf benachbarte Gebiete der M1-Region, oder direkt auf die stimulierte M1-Region beziehen (Fitzgerald et al. 2002; Gerschlager et al. 2001). Eine weitere Möglichkeit stellt die afferente Rückkoppelung dar. Die sensorische Antwort auf eine durch die rTMS ausgelöste überschwellige Muskelaktivität bewirkt ebenfalls eine Veränderung der Erregungsbereitschaft der M1-Region (Bestmann et al. 2004, Murakami et al. 2007). In vorangehenden Studien wurde schon gezeigt, dass eine lang anhaltende (2 Stunden), hochfrequente, periphere elektrische Nervenstimulation eine Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit der kontralateralen M1-Region bewirken kann (Kaelin-Lang et al. 2002; Ridding and Taylor 2001, Ridding et al. 2000). Unterschwellige 1-Hz-rTMS-Stimulationen der M1-Region und damit keine messbare Aktivität im EMG der peripheren Muskulatur können aber auch eine Verringerung der kortikospinalen und intrakortikalen Erregbarkeit erzeugen. Die durch unterschwellige 1-Hz-rTMS erzeugte Inhibition tendiert generell dazu, schwächer und weniger konstant zu sein als die überschwellige 1-Hz-rTMS (Fitzgerald et al. 2002; Maeda et al. 2000; Romero et al. 2002; Siebner et al. 1999; Sommer et al. 2002; Touge et al. 2001).

I.1 Fragestellung

In der vorliegenden Doktorarbeit sollten folgende Fragen zu den konditionierenden Effekten der 1-Hz-rTMS im Bereich der M1-Region untersucht werden.

- 1. Wie wirkt sich der suppressive Effekt der 1-Hz-rTMS im Bereich der M1-Region auf die kortikale Erregbarkeit aus?
- 2. Wie stark lassen sich die inhibitorischen Einflüsse der 1-Hz-rTMS auf intrakortikaler Ebene im Verhältnis zur kortikospinalen Ebene nachweisen?
- 3. Welchen Einfluss hat die unterschwellige rTMS-Stimulation im Vergleich zur überschwelligen rTMS-Stimulation auf die intrakortikale und kortikospinale Ebene?
- 4. Lässt sich im Versuch ein unterschiedliches Verhalten achtförmiger Spulen verschiedener Hersteller in Bezug auf die intrakortikale und kortikospinale Antwort auf eine über- und unterschwellige 1-Hz-rTMS nachweisen?
- 5. Welche Unterschiede zeigt eine monophasische bzw. biphasische Messung der Interventionseffekte bei einer biphasisch durchgeführen rTMS?
- 6. Wir stark ist der afferente Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit bei einer überschwelligen 1-Hz-rTMS, überprüft durch die 1-Hz-rENS bei identischem Versuchsaufbau?

II. MATERIAL & METHODEN

II.1 Versuchspersonen

Die Hauptexperimente wurden an 15 gesunden Probanden, sechs Frauen und neun Männer, im Alter zwischen 23 und 37 Jahren durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 26 ± 4 Jahren. An den Nebenexperimenten nahmen acht Probanden teil, drei Frauen und fünf Männer im Alter zwischen 23 und 37 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 28 Jahre. Alle Probanden waren Rechtshänder. Vor den Experimenten wurden die Probanden in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt. Sie gaben ihre schriftliche Einwilligung zu dem von der Ethikkommission der Universität Göttingen begutachteten und genehmigten Versuchsaufbau.

II.2 Versuchsdurchführung

II.2.1 Oberflächenelektromyographie

Während der Experimente saßen die Probanden in einem Zahnarztstuhl mit verstellbarer Kopfstütze. Es wurde eine bequeme Sitzposition der Probanden angestrebt, um eine bestmögliche muskuläre Entspannung zu gewährleisten. Die **EMGs** erfolgte mit Hilfe von zwei Silber/Silberchlorid-Ableitung des Oberflächenelektroden (Durchmesser 9mm). Die differente Elektrode wurde mit Heftpflaster auf dem Muskelbauch des Musculus interosseus dorsalis I (FDI) der rechten Hand. die indifferente Elektrode über dem entsprechenden Sehnenansatzpunkt befestigt. Das erhaltene Signal wurde verstärkt und bei 10 Hz mit dem NeuroLog System (Digitimer LTD., Herts, UK) gefiltert. Das Signal wurde dann über einen 1401plus A/D-Konverter bei 5 kHz am PC mit dem Programm Signal 1.62 (CED, Cambridge, UK) untersucht und gespeichert.

II.2.2 Positionierung der TMS-Spulen

Die TMS-Spule wurde während der Experimente tangential zum Kopf gehalten mit einem Winkel von ca. 45 Grad zur sagittalen Achse und dem Griff der Spule nach posterior-lateral zeigend. Zur optimalen Positionierung der Spule wurde diese in ca. 5 mm großen Schritten über der M1-Region bewegt und Testreize über der jeweiligen RMT des Probanden abgegeben. Die optimale Spulenposition befand sich dort, wo die größten MEPs gemessen wurden. Mit Hilfe eines Filzstiftes wurde die Spulenposition festgehalten, um eine genaue Repositionierung zu ermöglichen. Da in den Versuchen zum Teil zwei unterschiedliche Bauarten von Spulen zum Einsatz kamen, wurde dieser Vorgang jeweils separat für die einzelnen Spulen durchgeführt und markiert. Während der Versuchsdurchführung wurde die Spule mit beiden Händen des Untersuchers in der gewünschten Position gehalten. An jedem Versuchstag wurde die optimale Spulenposition neu bestimmt.

II.2.3 Schwellenwerte

Nach der optimalen Positionierung der Spule wurde ein Testreiz appliziert, der oberhalb der RMT lag. Anschließend wurde die Leistung des Stimulators in 1%igen Schritten reduziert, bis nur noch fünf von zehn Impulsen ein MEP mit einer Amplitude von mehr als 50 µV hervorriefen. Dieser Wert stellte dann die RMT dar. Weiterhin wurde noch die Intensität des Stimulators bei der 1-mV-Schwelle bestimmt. Dabei wurde die Leistung des Stimulators in 1%igen Schritten erhöht, bis der Mittelwert von 10 MEPs eine Amplitude von 1 mV ergab. Die RMT und die 1-mV-Schwelle wurden sowohl für den Magstim-Stimulator als auch für den Medtronic-Stimulator bestimmt. Um später mit dem Magstim-Stimulator auch Doppelreizmessungen durchzuführen, wurde zusätzlich die AMT bestimmt. Der Proband wurde gebeten mit Hilfe einer Pflasterrolle zwischen Daumen und Zeigefinger der rechten Hand eine isometrische Spannung im FDI-Muskel aufzubauen. Die Leistung des Stimulators wurde in 1%igen Schritten von der RMT reduziert, bis kein vergrößertes MEP oder keine kontralaterale Ruheperiode (CSP) mehr durch den Testreiz zu beobachten war.

II.2.4. Stimulationsspulen

In den Experimenten wurden zwei verschiedene achtförmige Spulen für die 1-Hz-TMS-Messungen verwendet, eine Medtronic-MC-B70-Spule und die (Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, DK) und eine Magstim-Double-70mm-Spule (Magstim Company Ltd., Whitland, Wales, UK). Beide Spulen wurden mit dem Medtronic-MagPro-Stimulator betrieben (Medtronic Functional Diagnostics, früher: Dantec Corporation, Skovlunde, DK). Um die Magstim-Spule mit dem MagPro-Stimulator zu verbinden, wurde ein dafür entwickelter Adapter benutzt (Weyh et al. 2005). Damit die Magstim-Spule nicht überhitzte, wurde die Spannung der Spule mit Hilfe eines Voltmeters (Alcron Boddin, Kemme, Deutschland) gemessen und daraus die Temperatur der Spule bestimmt. Tabelle 1 gibt die von den Herstellern bereitgestellten technischen Daten der beiden Spulen wieder. Vor den Experimenten wurden die Spulen außerdem in zwei Ebenen geröntgt, um die Aufbauunterschiede der Spulen visuell wiederzugeben (Abbildung 1). Außerdem wurden auch Testmessungen der Spulen vorgenommen. Abbildung 2 gibt die direkten Messungen auf der Oberfläche der Spulen bei einer biphasischen Stimulation mit gleicher Intensität graphisch wieder.

Tabelle 1

	innerer Spulenradius	äußerer Spulenradius	Spulen- windungshöhe	Anzahl der Spulen- windungen	max. Feld- stärke
Magstim- Spule- Double-70-mm	27.5 mm	46 mm	6 mm	9	Ca. 1 Tesla ¹⁾
Medtronic- Spule- MC-B-70	10 mm	50 mm	6 mm	10	ca. 2.7 Tesla ²⁾

Tabelle 1 charakterisiert die beiden in den Experimenten benutzten Spulen. Die Informationen wurden von den Herstellerfirmen der Spulen bereitgestellt (Magstim Company, Whitland, Wales und Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, DK). Die maximale Feldstärke wurde direkt auf der Oberfläche der jeweiligen Spule mit einem biphasischen Sinuskurvenverlauf gemessen, ausgelöst mit einem Magstim-Rapid¹⁾ bzw. einem Medtronic-MagPro²⁾.

Abbildung 1

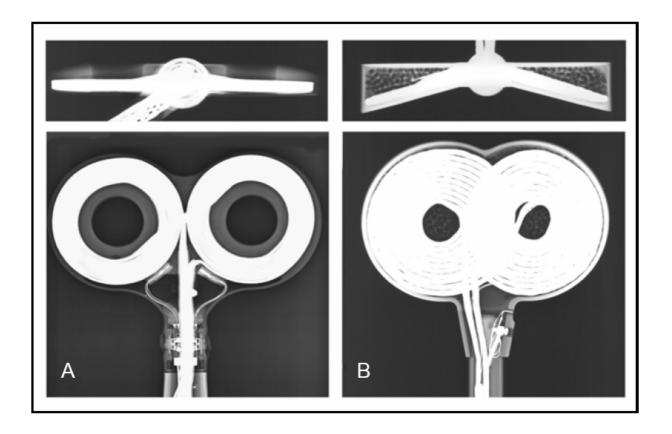


Abbildung 1 zeigt jeweils zwei Röntgenbilder der in den Experimenten verwendeten Spulen in der Seitenansicht (oben) und der Frontalansicht (unten).

- (A) Magstim-Spule-Double-70-mm
- (B) Medtronic-Spule-MC-B-70

Abbildung 2

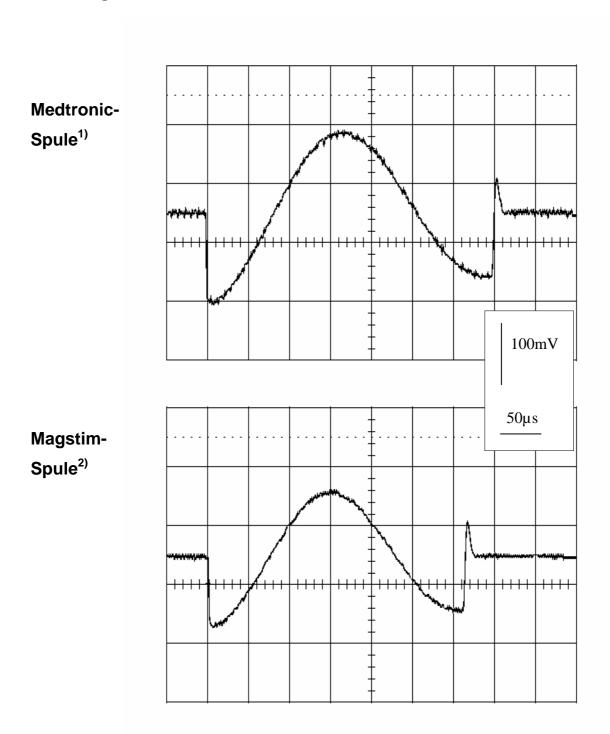


Abbildung 2 zeigt die gemessenen Pulskonfigurationen der Medtronic-Spule-MC-B-70 (oben) und der Magstim-Spule-Double-70-mm (unten). Die maximale Feldstärke wurde direkt auf der Oberfläche der jeweiligen Spule mit einem biphasischen Sinuskurvenverlauf gemessen, ausgelöst mit einem Magstim-rapid¹⁾ bzw. einem Medtronic-MagPro²⁾.

II.3 Experimente

II.3.1 rTMS-Hauptexperiment

Alle Probanden nahmen an vier 1-Hz-rTMS-Sitzungen teil mit mindestens sieben Tagen Intervall zwischen den jeweiligen Experimenten (Abbildung 3). Der Aufbau des rTMS-Protokolls war jedes Mal identisch, bis auf die Intensität der Stimulation den Typ der Spule. Die vier rTMS-Protokolle wurden in pseudorandomisierten Weise mit ausgeglichener Reihenfolge unter den Probanden durchgeführt. Die kortikospinale und intrakortikale Erregbarkeit wurden über der M1-Region vor (Baseline) und zweimal nach (Post-rTMS₁ und Post-rTMS₂) der Intervention gemessen. Ein kompletter TMS-Messdurchgang dauerte ca. 10 Minuten. Dabei bestand jeder TMS-Messdurchgang aus drei Blöcken. Im ersten Block wurde mit dem rTMS-Aufbau (biphasischer Impuls der jeweiligen rTMS-Spule) die kortikospinale Erregbarkeit gemessen. Im zweiten und dritten Block erfolgten monophasische Stimulationen mit zwei Magstim-Stimulatoren und einer Magstim-Spule. Dabei wurde im zweiten Block mit dem Testimpuls die kortikospinale und mit konditionierenden Doppelimpulsen die intrakortikale Erregbarkeit gemessen. Mit Hilfe des dritten Blocks wurde die Dauer der CSP bestimmt.

Der Aufbau des Experiments beinhaltete drei Variablen:

- 1. Zeitpunkt der Messungen (Baseline, Post-rTMS₁ und Post-rTMS₂)
- 2. Stimulusintensität (über- oder unterschwellige rTMS)
- 3. Typ der Spule (Medtronic oder Magstim)

Abbildung 3

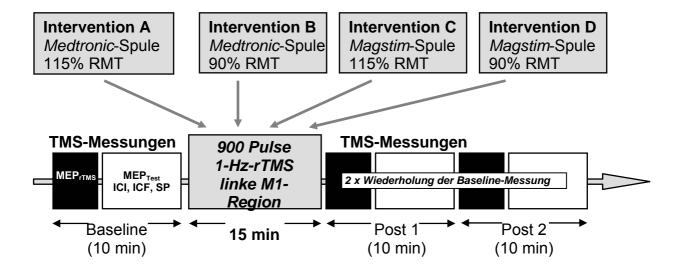


Abbildung 3 zeigt den schematischen Aufbau des Experiments mit den vier verschiedenen Interventionen A-D, sowie den Messblöcken (schwarzer Block biphasische TMS und weißer Block monophasische TMS) vor und nach der Intervention.

II.3.1.1 rTMS-Intervention

Der konditionierende Teil des Experiments bestand aus einer 1-Hz-rTMS Intervention mit 900 Impulsen (15 min). Zur Durchführung der rTMS wurde ein Medtronic-MagPro-Stimulator (Medtronic Functional Diagnostics, früher: Dantec Corporation, Skovlunde, DK) benutzt um die linke M1-Region zu stimulieren. Die Stimulationen des MagPro erfolgten biphasisch mit einem posterior-anterioren (pa) Stromfluß im Gehirn in der ersten Phase. Dieser Aufbau orientierte sich an früheren Untersuchungen in denen die rTMS auf die gleiche Weise mit einem Magstim-rapid-Stimulator durchgeführt wurde (Kammer et al. 2001).

Der Aufbau der 1-Hz-rTMS Experimente beinhaltete die beiden Faktoren Intensität und Typ der Spule. Die Intensität wurde bei 10% unter und 15% über der individuellen RMT gesetzt (bezeichnet als unterschwellige und überschwellige rTMS). Die magnetischen Reize wurden durch eine achtförmige Spule appliziert, die mit dem MagPro-Stimulator verbunden war. Eine Medtronic-MC-B70-Spule oder eine Magstim-Double-70-mm-Spule wurde dabei verwendet (Tabelle 1 und Abbildung 1 und 2). Die vier rTMS-Konditionen bestanden aus überschwelliger rTMS mit einer Medtronic-Spule (Med-115%) oder mit einer Magstim-Spule (Mag-115%) und aus unterschwelliger rTMS mit einer Medtronic-Spule (Med-90%) oder einer Magstim-Spule (Mag-90%).

II.3.1.2 Messung der kortikospinalen und intrakortikalen Erregbarkeit

Erster Messblock

Die kortikospinale Erregung wurde mit einem biphasischen Pulskurvenverlauf des MagPro-Stimulator und der Stimulationsspule, die bei der jeweiligen rTMS zum Einsatz kam, gemessen. Vor dem Experiment wurde die Stimulusintensität bestimmt, die im Durchschnitt eine MEP-Amplitude von 1 mV erzeugte. Die Stimulusintensität wurde dann für alle biphasischen Einzelimpuls TMS-Messungen in dem Experiment verwendet. Das durchschnittliche Intervall zwischen den Impulsen betrug 4 s (Bereich zwischen 3,8 und 4,2 s). Der biphasische Stimulus löste dabei eine posterior-anterior/anterior-posteriore (pa-ap) Stromrichtung im Gehirn aus. Ein Messblock bestand aus jeweils 50 Einzelimpulsen. Bei den Messungen sollten die gleichen Nervennetzwerke erreicht werden, die auch mit der rTMS beeinflusst wurden.

Zweiter Messblock

Der Zweite Messblock beinhaltete die gepaarten Pulsparadigma, die von Kujirai et al. wurden (1993). Um den Vergleich zu bereits vorhandenen Untersuchungen zu gewährleisten (Übersicht: Sommer and Paulus 2003), wurde die TMS mit einer Magstim-Double-70-mm-Spule und zwei Magstim-200-Stimulatoren (Magstim Company Ltd., Dyfed, Wales) durchgeführt. Im Gegensatz zur rTMS und dem ersten Block der Messungen, die mit biphasischer TMS durchgeführt wurden, hatten die Stimuli eine monophasische Konfiguration. Der monophasische Impuls hatte eine pa-Stromrichtung im Gehirn. Der Testimpuls für die gepaarte TMS wurde für eine durchschnittliche Amplitude von 1 mV im ruhenden FDI-Muskel festgelegt. Die Stärke des konditionierenden Impulses bestand aus 80% der individuellen AMT. Es wurde ein ISI von 2 ms und ein ISI von 12 ms benutzt, um die ICI und die ICF zu testen. Insgesamt wurden 90 MEPs im entspannten FDI-Muskel in einem Block gemessen. Davon wurden 50 MEPs nur mit dem Testpuls (MEP_{Test}) und 20 MEPs jeweils mit gepaarter TMS mit 2 oder 12 ms ISI bestimmt.

Dritter Messblock

Bei dem dritten und letzten Block jeder Messung wurden 10 MEPs mit monophasischen Einzelimpulsen bei leichter Kontraktion des rechten FDI-Muskels gemessen (ca. 20% der maximalen Kraftintensität). Zur besseren Kontrolle der gleichmäßigen Muskelkontraktion für den Probanden wurde der Oszillographenausschlag akustisch wiedergegeben. Wie im zweiten Messblock wurde eine Magstim-Double-70-mm-Spule mit einem Magstim-200-Stimulator verwendet. Dabei entsprach die Intensität der monophasischen Einzelimpuls-TMS und die Stromrichtung im Gehirn auch der des Testpulses im zweiten Block. Mit dem dritten Messblock wurde die Dauer der CSP gemessen.

II.3.2 rENS-Kontrollexperiment

Das Kontrollexperiment wurde durchgeführt, um die konditionierenden Effekte der überschwelligen repetitiven elektrischen 1-Hz-Nervenstimulation (rENS) auf die kortikospinale Erregbarkeit zu untersuchen. Acht von den fünfzehn Probanden des Hauptexperiments bekamen rENS des rechten Nervus ulnaris, bestehend aus 900 überschwelligen Stimuli bei 1 Hz (15 min). Die elektrischen Stimulationen wurden mit einem Digitimer-DS-7-Stimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, England) mit einer Pulsbreite von 200 µs durchgeführt. Die Kathode wurde am rechten Handgelenk proximal von der Anode angebracht. Die Intensität des peripheren Stimulus wurde bestimmt durch den durchschnittlichen Ausschlag des rechten FDI-Muskel von 1 mV. Die TMS Messungen entsprachen denen des Hauptexperiments. Die Medtronic-Spule wurde für die biphasische Einzelpuls-TMS (MEP_{reNS}), und die Magstim-Spule für die monophasische Einzel- und Doppelpuls-TMS (MEP_{test}, ICI, ICF, CSP) verwendet.

II.4 Datenanalyse

In der ersten Datenanalyse wurden mögliche Unterschiede in den Messungen der Baseline untersucht. Für jede Messung wurden separate zwei-faktorielle Varianzanalysen für Untersuchungen mit Messwiederholungen (ANOVAs) mit "Spulentyp" (zwei Ebenen: Medtronic Spule und Magstim Spule) "Stimulationsintensität" (zwei Ebenen: 90% der RMT oder 115% der RMT) als abhängigen Faktoren durchgeführt. Die Baselinemessungen mit dem MagPro Stimulator beinhaltete die RMT, Testpulsintensität (SI_{1mV}), Durchschnitt MEP_{rTMS} und die Intensität der rTMS (SI_{rTMS}). Die Baselinemessungen mit dem monophasischen Magstimaufbau enthielten die RMT, AMT, SI_{1mV} und die Durchschnitt-MEP_{Test.}

Die durchschnittlichen MEP-Amplituden (mV) von MEP_{rTMS}, MEP_{Test}, ICI und ICF, sowie die Dauer der CSP (ms) wurden für jeden Block vor der rTMS (Baseline) und nach der rTMS (Post-rTMS₁ und Post-rTMS₂) berechnet. Für die Messungen von ICI und ICF wurden die durchschnittlichen Amplituden der konditionierenden MEPs mit den durchschnittlichen Amplituden der Testpulse gegenübergestellt. Die MEPs von ISI 2 und 12 ms wurden dabei benutzt, um die relative Stärke von ICI und ICF zu bestimmen. Die durchschnittlichen MEP_{rTMS}-Amplituden der beiden Postinterventionsblöcke wurden in das Verhältnis zu den Baselinewerten gestellt. Die CSP-Messungen wurden rektifiziert, aber nicht gemittelt. Von jeder einzelnen Messung wurde die Länge der CSP gemessen, wobei das Intervall zwischen dem Artefakt des magnetischen Impulses und der Rückkehr zur kontinuierlichen EMG-Aktivität bestimmt wurde.

Die relativen MEP_{rTMS}-Amplituden (als % der Baselinegröße) wurden in eine dreifaktorielle ANOVA eingegeben mit "Messzeitpunkt" (zwei Ebenen: Post-rTMS₁ und Post-rTMS₂), "Spulentyp" (zwei Ebenen: Medtronic-Spule und Magstim-Spule) und "Stimulationsintensität" (zwei Ebenen: 90% der RMT oder 115% der RMT) als abhängige Faktoren. MEP_{Test}, ICI, ICF und CSP wurden in separaten drei-faktoriellen ANOVAs mit "Messzeitpunkt" (drei Ebenen: Baseline, Post-rTMS₁ und Post-rTMS₂), "Spulentyp" Ebenen: Medtronic-Spule Magstim-Spule) (zwei und und "Stimulusintensität" (zwei Ebenen: 90% der RMT und 115% der RMT) als abhängige Faktoren berechnet. Eine einfach faktorielle ANOVA mit "Messzeitpunkt" (drei Ebenen: Baseline, Post-rTMS₁ und Post-rTMS₂) als abhängigem Faktor wurde durchgeführt, um die Veränderungen in der Erregbarkeit im Kontrollexperiment zu messen. Bei einem signifikanten F-Wert wurden weitere ANOVAs und gepaarte t-Tests durchgeführt, um die Haupteffekte und Interaktionen der ersten ANOVAs zu charakterisieren. Ein p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant für alle statistischen Untersuchungen gewertet. Alle Ergebnisse sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung angegeben.

III. ERGEBNISSE

III.1 Baselinemessungen

Die Baselinemessungen zeigten naturgemäß einen signifikanten Effekt der rTMS "Stimulationsintensität" SI_{rTMS} ($F_{(1,14)}$ = 556, p<0,0001). Die separat durchgeführten ANOVAs erbrachten für "Spulentyp" und "Stimulationsintensität" sowie deren Interaktionen für die Variablen der Baselinemessungen mit dem MagPro-Stimulator (RMT, SI_{1mV} , MEP_{rTMS} , und SI_{rTMS}) wie auch für die der Baselinemessungen mit dem monophasischen Magstimaufbau (RMT, AMT, SI_{1mV} und MEP_{Test}) keine signifikanten Effekte.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es keine signifikanten Unterschiede in den Baselinemessungen zwischen dem Magstim- und Medtronicaufbau in den vier rTMS-Messungen gab. (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2

		Med-115%	Med-90%	Mag-115%	Mag-90%
Magstim Messungen	RMT^1	42.40 ± 2.1	42.93 ± 1.9	42.07 ± 1.8	42.87 ± 1.9
	$\mathbf{SI_{1mV}}^1$	52.07 ± 2.6	52.27 ± 2.6	52.93 ± 2.4	53.6 ± 2.6
	AMT^1	31.73 ± 1.4	31.80 ± 1.3	32.20 ± 1.4	32.00 ± 1.2
	MEP_{test}^{2}	1.20 ± 0.1	1.17 ± 0.1	1.08 ± 0.1	1.13 ± 0.1
	ICI ³	58 ± 0.1	61 ± 0.1	57 ± 0.1	60 ± 0.1
	ICF ³	122 ± 0.1	125 ± 0.1	134 ± 0.1	126 ± 0.1
	CSP^4	135 ± 7	145 ± 9	144 ± 10	151 ± 7
Medtronic Messungen	RMT ⁵	49.00 ± 1.9	48.13 ± 1.9	47.33 ± 1.4	47.60 ± 1.5
	$\mathrm{SI}_{\mathrm{1mV}}^{5}$	59.67 ± 2.8	59.27 ± 2.8	57.50 ± 2.2	59.23 ± 2.7
	$\mathrm{SI_{rTMS}}^{5}$	56.40 ± 2.3	43.43 ± 1.7	54.25 ± 1.7	42.87 ± 1.4
	$\mathrm{MEP_{rTMS}}^2$	1.04 ± 0.1	1.11 ± 0.1	1.11 ± 0.1	0.94 ± 0.1

Tabelle 2 zeigt die motorischen Schwellenwerte (RMT und AMT), die Stimulationsintensitäten (SI_{1mV} – Testpuls Intensität, SI_{rTMS} – rTMS-Intensität), die ICI, ICF, CSP, MEP_{rTMS}, MEP_{Test} und CSP zum Zeitpunkt der Baseline. Die Einheiten der angegebenen Werte wurden aufgeführt in:

¹% der maximalen Stimulatorintensität,

² mV,

³ % der nicht konditionierten Antwort,

⁴ ms,

⁵ A/µs.

III.2 Konditionierende Effekte

III.2.1 Konditionierende Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit

Bei dem inhibitorischen Effekt der 1-Hz-rTMS auf die kortikospinale Erregbarkeit fanden sich Unterschiede zwischen den vier Protokollen (Abbildung 4). Wenn man die normalisierten MEP_{rTMS}-Amplituden als feste Variable betrachtet, zeigte die ANOVA einen Haupteffekt für "Spulentyp" ($F_{(1,14)}=6,633$, p=0,022) und "Stimulationsintensität" ($F_{(1,14)}=17,792$, p=0,001), sowie Interaktionen zwischen "Spulentyp", "Stimulationsintensität" und "Messzeitpunkt" ($F_{(1,14)}=5,469$, p=0,035). Außerdem konnte ein Trend zu einem Haupteffekt für "Messzeitpunkt" ($F_{(1,14)}=3,462$, p=0,084) erkannt werden, der einen Anstieg der MEP_{rTMS}-Amplitude der Post-rTMS₂ im Verhältnis zur Post-rTMS₁ erahnen ließ.

Die zwei-faktorielle ANOVA mit den Faktoren "Spulentyp" und "Messzeitpunkt" zeigte bei der überschwelligen rTMS, dass die Medtronic-Spule dazu tendierte, einen stärkeren inhibitorischen Einfluss auf die MEP-Amplituden zu erzeugen als die Magstim-Spule (Haupteffekt "Spulentyp": $F_{(1, 14)} = 3,722$, p = 0,074). Dieser Effekt war signifikant bei der unterschwelligen rTMS (Haupteffekt "Spulentyp": $F_{(1, 14)} = 12$, p = 0,004). zwei-faktorielle follow-up Eine ANOVA mit den Faktoren "Stimulationsintensität" und "Messzeitpunkt" zeigte einen Haupteffekt unabhängig vom Spulentyp (ANOVA für die Medtronic-Spule: $F_{(1, 14)} = 10,396$, p = 0,006; und ANOVA für die Magstim-Spule: $F_{(1, 14)} = 13,121$, p = 0,003).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Medtronic-Spule und höhere rTMS-Intensitäten mit einer stärkeren Abschwächung der MEP-Amplituden nach der 1-Hz-rTMS-Intervention einhergehen. 1-Hz-rTMS mit der Medtronic-Spule erzeugte bei beiden Stimulationsintensitäten einen signifikanten Rückgang der MEP_{rTMS}-Amplituden. Im Vergleich mit den Baselinewerten waren die MEP_{rTMS} des ersten Postinterventionsblocks (Post-rTMS₁) signifikant bei der Medtronic-Spule bei 115% RMT (t = 8,580; df = 14; p < 0,001) und bei 90% RMT (t = 2,868; df = 14; p = 0,012) reduziert. Dieser Effekt war bei der unterschwelligen rTMS mit der Magstim-Spule

nicht zu sehen. Dort führte nur eine überschwellige rTMS-Stimulation bei 115% RMT (t=3,611; df = 14; p = 0,003) zu einer signifikanten Veränderung. Die 1-Hz-rTMS mit der Magstim-Spule bei 90% der RMT führte sogar zu einer signifikanten Erhöhung der MEP_{rTMS}-Amplitude in der Post-rTMS₂-Messung (t=-2,444, df = 14, p = 0,028). Eine signifikante Verringerung der Post-rTMS₂-MEPs konnte nur noch bei der Medtronic-Spule mit überschwelliger rTMS-Intensität nachgewiesen werden (t=4,650; df = 14; p < 0,001).

Abbildung 4

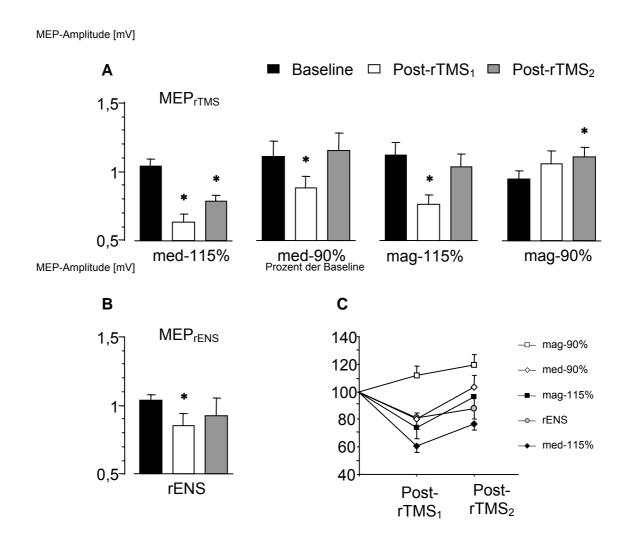


Abbildung 4 zeigt die Veränderungen der MEP-Amplituden:

- (A) nach den vier verschiedenen 1-Hz-rTMS-Stimulationen (MEP $_{\rm rTMS}$, n=15, nach Med-115% und Med-90% mit der Medtronic-Spule und Mag-115% und Mag-90 % mit der Magstim-Spule).
- (B) nach der repetitiven elektrischen Nervenstimulation (rENS, n=8).
- (C) Zusammenfassung der fünf Interventionstypen mit Bezug auf die Baseline. Die Daten sind als Durchschnittswerte mit dem Standardfehler angegeben.
- (*) hebt signifikante Unterschiede zur Baseline hervor (gepaarter t-Test; p < 0.05).

III.2.2 Konditionierende Effekte auf die intrakortikale Erregbarkeit

Auswertungen des zweiten Blocks der Untersuchungen mit der Magstim-Spule und den monophasischen unkonditionierten Impulsen zeigten in der Analyse für die Durchschnittsamplituden der MEP_{Test} keinen Haupteffekt für die Intensität der rTMS. Außerdem hatte der "Spulentyp" keinen beeinflussenden Effekt auf die MEP_{Test}-Amplituden. Es konnte nur ein Trend für die Interaktion zwischen "Spulentyp" und "Stimulationsintensität" der rTMS ($F_{(1, 14)} = 3.7$; p = 0,076) und zwischen "Spulentyp", "Stimulationsintensität" der rTMS und "Messzeitpunkt" ($F_{(1, 14)} = 2,6$; p = 0,09) gesehen werden. Diese Ergebnisse werden damit erklärt, dass nur eine überschwellige 1-Hz-rTMS eine konsistente Unterdrückung der MEP-Amplitude erzeugt (Abb. 5). Ein jeweils paarweise durchgeführter Vergleich der MEP_{Test}-Amplituden zwischen der Post-rTMS₁ und der Baseline zeigte eine signifikante Verringerung der MEP-Amplitude nach der überschwelligen 1-Hz-rTMS mit der Medtronic-Spule (p = 0,007) und einen statistischen Trend zur Verringerung bei der überschwelligen 1-Hz-rTMS mit der Magstim-Spule (p = 0,056). Im Gegensatz dazu erbrachte die unterschwellige 1-Hz-rTMS keine signifikante Veränderung der MEP-Amplituden unabhängig vom Typ von Spule.

Die 1-Hz-rTMS führte zu einer vorübergehenden Veränderung der ICF, die abhängig von der Intensität der rTMS, aber nicht vom Typ der Spule war. Zum Zeitpunkt Post-rTMS $_1$ führte die unterschwellige rTMS zu einer relativen Erhöhung der ICF, bei der überschwelligen rTMS zu einer relativen Verringerung der ICF (Abb. 5). Dieses wurde durch eine ANOVA mit den Faktoren "Stimulationsintensität" und "Messzeitpunkt" ($F_{(1.7; 24)} = 5.3$; p = 0.016) bestätigt. Im Gegensatz dazu wurde die ICI durch keines der rTMS-Protokolle verändert. Für die CSP zeigte die ANOVA eine Interaktion zwischen den Faktoren "Stimulationsintensität" und "Messzeitpunkt" ($F_{(1.8; 22)} = 4.1$; p = 0.028). Die CSP wurde nur in Abhängigkeit von der "Stimulationsintensität" beeinflusst, aber nicht durch den "Spulentyp" (Abb. 5). Bei der überschwelligen rTMS zeigte sich eine vorübergehende Verlängerung der CSP. Dieser Effekt konnte bei der unterschwelligen rTMS nicht nachgewiesen werden.

Abb. 5

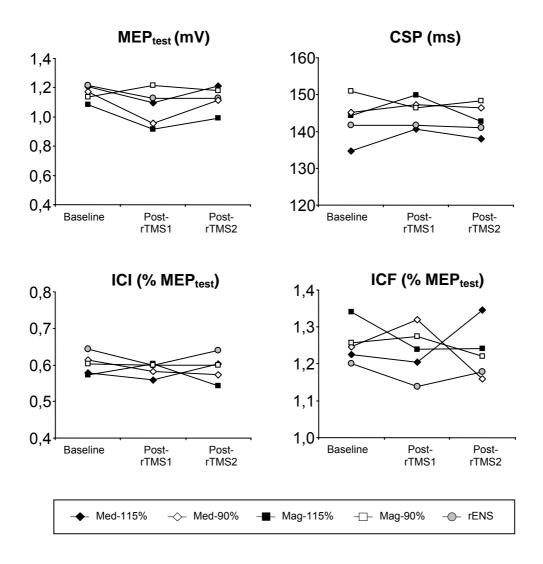


Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse der monophasischen Messungen mit der Magstim-Spule und zwei Magstim-200-Stimulatoren (MEP_{Test}, rTMS, CSP, ICI und ICF).

III.2.3 Konditionierender Effekt der repetitiven elektrischen Nervenstimulation

Die 1-Hz-rENS des rechten Nervus ulnaris am Handgelenk zeigte bei der Untersuchung mit biphasischen Stimuli der Medtronic-Spule auch eine Verringerung der MEP_{rENS} (Abb. 4). Eine ANOVA der MEP_{rENS} erbrachte eine Signifikanz für den Faktor "Messzeitpunkt" ($F_{(1,5;\ 10,5)} = 4;\ p = 0,042$) und ein daran angeschlossener t-Test zeigte eine vorübergehende Verringerung der MEP_{rENS} bei der Post-rTMS₁-Messung im Vergleich zur Baseline-Messung (p = 0,008). In allen anderen elektrophysiologischen Messungen des Kontrollexperiments wurden keine signifikanten Effekte beobachtet.

IV. DISKUSSION

Die durchgeführten Untersuchungen bestätigen zunächst bisherige Studien, nach denen eine 1-Hz-rTMS mit 900 Impulsen über der linken M1-Region eine vorübergehende Abschwächung der kortikospinalen Erregbarkeit kontralateraler kleiner Handmuskeln bewirken kann (Chen et al. 1997; Sommer et al. 2002; Touge et al. 2001). Die Versuche zeigten außerdem einen Einfluss der Stimulationsstärke und Spulenbauart auf die Modulation der Erregbarkeit durch die rTMS, die individuell an die Reizschwelle angepasst wurde. Die Intensität der 1-Hz-rTMS hatte aber auch einen Einfluss auf die intrakortikale Inhibition, aufgezeigt durch die ICF- und CSP-Messungen. Erweiternd konnte im Zusatzexperiment mit Hilfe der überschwelligen 1-Hz-rENS des kontralateralen Nervus ulnaris eine Abschwächung der kortikospinalen Erregbarkeit durch einen Abfall der MEP-Amplituden gemessen werden.

Diese Ergebnisse haben Auswirkungen auf unser Verständnis für niederfrequente rTMS in der M1-Region und die resultierenden Veränderungen auf die intrakortikale und kortikospinale Erregbarkeit des menschlichen Gehirns. Im Folgenden werden diese Erkenntnisse in drei Abschnitten diskutiert: (1) die Bedeutung der Stimulationsintensität, (2) die Spulenunterschiede bei rTMS-Studien und (3) der Einfluss der TMS-Messart, monophasisch oder biphasisch, auf die Ergebnisse von rTMS-Studien.

(1) In den Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass überschwellige 1-Hz-rTMS eine längere und stärkere Verringerung der MEP-Amplitude bewirkte als unterschwellige 1-Hz-rTMS. Diese Daten entsprechen einer Studie von Fitzgerald et al. (2002). Neu in dieser Studie ist, dass in den ersten Minuten nach der rTMS die Magstim-Spule Vergleich Medtronic-Spule, im zu der bei identischem Versuchsaufbau, zu einer geringeren Unterdrückung der kortikospinalen Erregbarkeit führte. Die Medtronic-Spule erzeugte nicht nur eine stärkere Verringerung der MEP-Amplitude bei überschwelliger 1-Hz-rTMS, sondern auch eine signifikante Verringerung der Erregbarkeit bei unterschwelliger Intervention. Die unterschwelligen Untersuchungen mit der Magstim-Spule brachten keine signifikante Hemmung hervor. Insgesamt waren die 1-Hz-rTMS-Effekte von kurzer Dauer. Zum Zeitpunkt des zweiten Messblocks, ca. zehn Minuten nach Ende der rTMS, befanden sich die MEP-Amplituden schon wieder im Bereich der Baseline.

Übereinstimmend mit vorherigen Studien zeigten die durchgeführten Untersuchungen, dass die suppresiven Einflüsse auf die intrakortikale Erregbarkeit durch die 1-Hz-Stimulation auch von der Intensität der Stimulation abhängig sind (Fitzgerald et al. 2002; Maeda et al. 2000; Romero et al. 2002; Siebner et al. 1999; Sommer et al. 2002; Touge et al. 2001). Die Dauer der CSP war vorübergehend durch die überschwellige, aber nicht durch die unterschwellige 1-Hz-rTMS verlängert. Zusätzlich hatten die über- und unterschwelligen Interventionen entgegengesetzte Effekte auf die relative Stärke der ICF. Die Größe der ICF wurde durch die unterschwellige 1-Hz-rTMS erhöht und durch die überschwellige 1-Hz-rTMS verringert. Insgesamt deuten diese Ergebnisse der intrakortikalen Messungen darauf überschwellige niederfrequente rTMS der unterschwelligen niederfrequenten rTMS überlegen ist, die inhibitorischen Kreisläufe der stimulierten M1-Region zu beeinflussen.

Die CSP und ICF werden durch unterschiedliche neuronale Netzwerke erzeugt. Die Dauer der CSP spiegelt wahrscheinlich die Erregbarkeit der intrakortikalen inhibitorischen GABA_B-Netzwerke wieder (Siebner et al. 1998; Werhahn et al. 1999; Lang et al. 2006). Die ICF bezieht sich wahrscheinlich auf das Gleichgewicht zwischen intrakortikalen inhibitorischen GABA_A und fazilitierenden glutaminergen Netzwerken (Liepert et al. 1997; Ziemann 2004). Analog zu der konditionierenden 5-Hz-rTMS der M1-Region und deren fazilitierenden Einfluss auf die kortikospinale

Erregbarkeit (Quartarone et al. 2005) zeigen die CSP- und die ICF-Messungen, dass sowohl die 5-Hz-rTMS als auch die 1-Hz-rTMS an mehr als einer Stelle in die fazilitierenden bzw. inhibitorischen Netzwerke eingreifen. Eine Erklärung für die genauen Vorgänge konnte diese Studie nicht liefern.

Für die Erklärung der höheren Effektivität der überschwelligen 1-Hz-rTMS bestehen mehrere mögliche Mechanismen. Erstens wird aufgrund der höheren Intensität überschwelliger rTMS eine größere Zahl kortikaler Neurone in der M1-Region beeinflusst als bei unterschwelliger rTMS. Zweitens könnte bei einer überschwelligen rTMS der M1-Region zusätzlich der benachbarte dorsale prämotorische Kortex erreicht werden, was die inhibitorische Wirkung der 1-Hz-rTMS über der M1-Region verstärken würde. Dieser Mechanismus wird durch eine Studie untermauert, die 1-Hz-rTMS direkt über dem dorsalen prämotorischen Kortex applizierte (Gerschlager et al. 2001). In dieser Studie konnte bei Stimulationsintensitäten der rTMS unterhalb der AMT über dem prämotorischen Kortex die kortikospinale Erregbarkeit in der gleichseitigen M1-Region signifikant verringert werden (Gerschlager et al. 2001). Drittens könnte der stärkere Effekt der überschwelligen 1-Hz-rTMS durch eine afferente Rückkopplung aus der Peripherie bedingt sein. Diese Hypothese wird durch das Kontrollexperiment gestützt, in dem peripher der Nervus ulnaris der rechten Hand mit 1 Hz stimuliert wurde und gleichsinnig eine vorübergehende Verringerung der kortikospinalen Erregung bewirkte. Außerdem wird diese Annahme von Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gestützt, die bei unterschwelligen und überschwelligen Stimulationen durchgeführt wurden (Baudewig et al. 2001; Bestmann et al. 2004). Die überschwellige rTMS zeigte eine erhöhte regionale synaptische Aktivität im Gegensatz zur unterschwelligen rTMS, die keine Aktivität der stimulierten M1-Region in der fMRT-Untersuchung hervorbrachte. In diesen Studien wurde diskutiert, dass die afferente Rückkoppelung durch die erzeugte Muskelbewegung einen Haupteinfluss auf das motorische System der M1-Region während der überschwelligen Stimulation hat.

(2) Die 1-Hz-rTMS mit der Medtronic-Spule hatte einen stärkeren inhibitorischen Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit als die 1-Hz-rTMS der Magstim-Spule. Obwohl die Intensität der beiden Spulen bei den Stimulationen vergleichbar war, zeigten Messungen mit Probespulen, dass die Konfiguration der jeweiligen Stimuli leichte Unterschiede aufwiesen (Abbildung 2). Die Magstim-Spule erzeugte eine volle

Sinuskurve mit einer relativ geringeren Amplitude und einer relativ kürzeren Dauer im Vergleich zu der Medtronic-Spule. Trotz dieser Unterschiede in der Konfiguration der Stimulusbildung, zeigten die Baselinemessungen Übereinstimmungen. Die motorischen Schwellen und die MEP-Amplituden der TMS zeigten keine signifikanten Unterschiede im direkten Vergleich der beiden Spulen.

Die applizierte rTMS mit der Magstim- und der Medtronic-Spule stimmte in der Stimulusintensität (A/µs) überein. Wie man annehmen muss, produzierten die beiden Spulen während der überschwelligen 1-Hz-rTMS einen vergleichbaren Effekt mit ähnlicher kortikospinaler Antwort.

Die Unterschiede der konditionierenden Effekte unter den beiden Spulen lassen sich nicht durch den Einsatz verschiedener Magnetstimulatoren erklären, weil beide Spulen mit demselben Gerät verbunden waren (Weyh et al. 2005). Aufgrund der ähnlichen Kapazitäten der Kondensatoren der Stimulationsgeräte, Magstim Company und Medtronic Functional Diagnostics, und der ähnlichen elektrischen Induktion der Spulen, war es möglich, beide Spulen mit dem Medtronic-Stimulationsgerät zu betreiben. Somit konnten die Magstim- und die Medtronic-Spule mit der gleichen Pulsdauer und Konfiguration wie vom Hersteller vorgesehen betrieben werden (Weyh et al. 2005). Außerdem kann die Stimulationsintensität der rTMS mit der Medtronic- und der Magstim-Spule nicht als Grund für die höhere Effektivität der Medtronic-Spule herangezogen werden. Die Stimulatorintesitäten für die rTMS der beiden Spulen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Für die unterschiedlichen Effekte der 1-Hz-rTMS mit der Medtronic- und der Magstim-Spule können hauptsächlich die großen Unterschiede im Spulendesign ausschlaggebend sein (Abbildung 1 und 2, Tabelle 1). Die Double-70mm-Spule der Firma Magstim, hat eine flache Oberfläche und die beiden Spulenwindungen haben einen inneren Radius von 27,5 mm und einen äußeren Radius von 46 mm. Bei einem biphasischen TMS-Puls erzeugt die Spule eine Sinuskurve mit einer Dauer von circa 320 ms. Im Gegensatz dazu hat die Spule MC-B70 der Firma Medtronic Functional Diagnostics eine leichte Biegung in der Spulenoberfläche und die beiden Spulenwindungen überschneiden sich in der Mitte der Spule. Der innere Radius misst 10 mm und der äußere Radius ist 50 mm groß. Die MC-B70-Spule beschreibt bei der Auslösung eines biphasischen TMS-Impulses zwar auch eine Sinuskurve, doch sind die Impulsdauer mit 360 ms und die Amplitude etwas höher im Vergleich zur Double-70-mm-Spule bei identischer Outputleistung. Aufgrund dieser großen

Unterschiede im Spulendesign der Hersteller, ist es wahrscheinlich, dass die Medtronic-Spule im Vergleich zu der Magstim-Spule etwas andere intrakortikale Netzwerke im Bereich des motorischen Kortex beeinflusst. Wenn dies der Fall sein sollte, spricht die Magstim-Spule mit der rTMS eine andere oder sich auch überlappende neuronale Population an, als eine andere Bauart von Spule. Diese Unterschiede der neuronalen Rekrutierung können der Grund für die unterschiedlichen Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit sein.

Den Mechanismus der 1-Hz-rTMS kann diese Studie nicht beantworten, doch es konnte gezeigt werden, dass es bei einem identischen rTMS-Protokoll mit verschiedenen achtförmigen Spulen signifikante Unterschiede in den induzierten Effekten gib. Aufgrund der Vielzahl von handelsüblichen achtförmigen Spulen, die für den Einsatz zur rTMS geeignet sind, hat dies einen entscheidenden wissenschaftlichen und therapeutischen Einfluss. Diese Spulen unterscheiden sich alle in ihrem herstellerspezifischen Design und damit ist es sehr wahrscheinlich, dass die Spulen außerdem Unterschiede im Bereich der Effektivität von rTMS induzierten Erregbarkeitsveränderungen aufweisen. Diese spezifischen Spulenunterschiede sollten bei der Bewertung von durchgeführten rTMS-Studien bedacht und in zukünftige Studien mit einbezogen werden.

(3) Viele frühere Studien benutzten zur Intervention eine biphasische rTMS im Bereich der M1-Region, aber die intrakortikale und kortikospinale Erregbarkeit wurde mit Hilfe einer monophasischen TMS gemessen. Aufgrund der neurobiologischen Unterschiede zwischen mono- und biphasischen Pulsen (Di Lazzaro et al. 2001) wird vermutet, dass bei diesem Vorgehen Veränderungen durch die konditionierenden Effekte der biphasischen rTMS auf die neuronalen Netzwerke nicht durch die monophasischen TMS-Messungen erfasst werden. In dieser Studie konnten die inhibitorischen Effekte nur mit den biphasischen TMS-Messungen beobachtet werden, die dem Aufbau der rTMS-Messungen entsprachen. Die TMS-Messungen mit einem unterschiedlichen Aufbau ergaben keine Effekte. Diese Diskrepanzen lassen sich durch die unterschiedliche Konfiguration der TMS-Pulse bei der rTMS (biphasische Pulse) und der Erregbarkeitsmessung (monophasische Pulse) erklären, die eine unterschiedliche neuronale Subpopulation in der M1-Region stimulieren. Der Magstim Aufbau benutzte monophasische Impulse mit einem posterior-anterior (pa) gerichteten Stromfluss im Gehirn und der rTMS-Aufbau induzierte einen pa-ap (volle

Sinuskurve) gerichteten Stromfluss im Gehirn. Dieser Unterschied spielt eine große Rolle, da epidurale Aufzeichnungen im Bereich der Halswirbelsäule gezeigt haben, monophasische pa-Stimulationen vergleichbar sind dass mit biphasischen Stimulationen die initial einem ap gerichteten Stomkurvenverlauf im Gehirn folgen (Di Lazzaro et al., 2001). Eine monophasische pa-Stimulation führt dabei hauptsächlich zu frühen I-Wellen. Mit steigender Intensität treten I1-, I2- und I3-Wellen auf. Monophasische ap-Stimulationen tendieren eher dazu, spätere I-Wellen bei leicht überschwelligen Stimulationen zu erzeugen. Sogar bei Stimulationen von 150% der Ruheschwelle lässt sich keine konstante I1-Welle feststellen. Biphasische pa-ap-Stimulationen des motorischen Kortex mit überschwelligen Intensitäten erzeugen Volleys, die den monophasischen ap-Stimulationen ähneln. Dementsprechend haben rTMS-Interventionen mit unterschiedlicher Pulskonfiguration auch unterschiedliche Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit (Sommer et al. 2002; Tings et al. 2005). In zukünftigen Studien sollten die TMS-Messungen vor und nach einer rTMS-Untersuchung so gut wie möglich denen der rTMS angepasst werden. Die Ergebnisse dieser Studie sind dabei aber nicht eindeutig, da die Messblöcke vor und nach der 1-Hz-rTMS nicht unter den Probanden ausgeglichen wurden. Es wurde in den Messblöcken immer zuerst mit biphasichen Stimuli und dann mit einem monophasichen Aufbau gemessen. Um dieses näher zu untersuchen, müsste in zukünftigen Studien die Reihenfolge der verschiedenen Messmethoden unter den Probanden ausgeglichen werden.

Zusammenfassend bestätigt diese Studie, dass die rTMS einen komplexen Einfluss auf das menschliche Gehirn hat und von vielen methodischen und physiologischen Variablen beeinflusst wird. Sowohl die Stimulationsintensität als auch der Typ der Spule haben einen Einfluss auf die 1-Hz-rTMS. Bei der stärkeren Unterdrückung der kortikospinalen Erregbarkeit durch die überschwellligen 1-Hz-rTMS-Stimulation spielt die afferente Antwort durch die Muskelkontraktion und eine lokale Mitbeeinflussung des prämotorischen Kortex eine Rolle im Vergleich zur unterschwelligen Stimulation. Dies muss bedacht werden, wenn rTMS Studien an gesunden Probanden oder Patienten verglichen werden, um physiologische und therapeutische Effekte zu analysieren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde eine Versuchsreihe mit 1-Hz-rTMS durchgeführt, um die Einflüsse auf die Reduktion der kortikalen Erregbarkeit genauer zu erforschen.

Bei den Untersuchungen wurden die Faktoren der Stimulationsintensität, des TMS-Spulentyps und der afferenten Rückkoppelung auf ihren Einfluss bei der rTMS untersucht. Fünfzehn gesunde Probanden bekamen eine 1-Hz-rTMS im Bereich des primären motorischen Kortex (M1) mit 900 biphasischen Impulsen appliziert, bei Intensitäten von 10% unter und 15% über der motorischen Reizschwelle (RMT). Für die rTMS wurden dabei zwei verschiedene achtförmige Spulen, der Firmen Magstim und Medtronic, an einen Medtronic-MagPro-Stimulator angeschlossen. In einem ersten Messblock wurden MEPs durch einen biphasischen Einzelimpuls mit dem jeweiligen rTMS-Aufbau (MEP_{rTMS}) vor und zweimal nach der Intervention gemessen. Ein zweiter Messblock mit monophasischer TMS jeweils hinter dem ersten Messblock untersuchte die Effekte der rTMS auf die kortikospinale und die intrakortikale Erregbarkeit. In einem Kontrollexperiment mit acht Probanden wurden die gleichen Messungen vor und nach einer 15 Minuten dauernden elektrischen 1-Hz-Nervenstimulation (rENS) des rechten Nervus ulnaris untersucht.

Varianzanalysen wiesen eine Interaktion zwischen der Intensität der rTMS, des Spulentyps und des Messzeitpunks nach. Sowohl die Stimulationsintensität als auch der Spulentyp haben einen Einfluss auf die rTMS-Effekte. Die Unterdrückung der kortikospinalen Erregbarkeit war am stärksten nach der überschwelligen 1-Hz-rTMS mit der Medtronic-Spule. Unabhängig von dem Spulentyp verlängerte die überschwellige im Vergleich zur unterschwelligen rTMS vorübergehend die kontralaterale Ruheperiode und unterdrückte die gepaarte Pulsfazilitation. Die afferente Aktivierung der M1-Region hat zumindest einen mitwirkenden Einfluss auf die stärkere Unterdrückung der kortikospinalen Erregbarkeit bei der überschwelligen 1-Hz-rTMS.

Diese Daten sollten bedacht werden, wenn die rTMS bei physiologischen Experimenten und therapeutischen Studien eingesetzt wird.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, Haynor DR, Claypoole KH, Wajdik C, Roy-Byrne P (2006): A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 59:187-94.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive stimulation of the human motor cortex. *Lancet* <u>1985</u>, <u>1</u>:1106-07.
- Baudewig J, Siebner HR, Bestmann S, Tergau F, Tings T, Paulus W, Frahm J (2001): Functional MRI of cortical activations induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroReport* <u>12</u>:3543-48.
- Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Fram J (2004): Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci* 19:1950-62.
- Bohning D: Introduction and overview of TMS physics. In George MS, Belmaker RH (eds), Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. American Psychiatry Press, Inc., Washington, D.C., London/England 2000, 13-44.
- Chen R., Classen J, Gerloff C, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997): Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* <u>48</u>:1398-403.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1998): Comparison of decending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in concious humans. *Clin Neurophysiol* 109:397-401.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Pilato F, Saturno E, Accurso A, Tonali P, Rothwell JC (2001): Comparison of decending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. *Exp Brain Res* 141:121-7.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J (2002): Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 113:1136-41.

- Gerschlager W, Siebner HR, Rothwell JC (2001): Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* <u>57</u>:449-55.
- Kaelin-Lang A, Luft AR, Sawaki L, Burstein AH, Sohn YH, Cohen LG (2002): Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. *J Physiol* 540:623-33.
- Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H (2001): Motor thresholds in humans a transcranial magnatic stimulation study comparing differdent pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 112:250-58.
- Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, Yamamoto J, Hitomi T, Shibasaki H (2005): Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy-A pilot study. *Seizure* 14:387-92.
- Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive tanscranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* <u>56</u>:315-20.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* <u>471</u>:501-19.
- Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004). Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* <u>56</u>:634-39.
- Lang N, Sueske E, Hasan A, Paulus W, Tergau F (2006): Pregabalin exerts oppositional effects on different inhibitory circuits in human motor cortex: a double-blind, placebo-controlled TMS study. *Epilepsia* 47:813-19.
- Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP (1997): The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm* 104:1207-14.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000): Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111:800-05.
- Merton PA, Morton HB (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subjekt. *Nature* <u>285</u>:227.

- Meyer BU: Magnetstimualtion des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1992.
- Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M (2000): Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behovior. *Clin Neurophysiol* 111:1002-07.
- Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Nakashima K (2007): Short-interval intracortical inhibiton is modulated by high-frequency peripheral mixed nerve stimulation.

 Neuroscience Lett 420:72-75
- Peinemann A, Reimer B, Löer C, Quartarone A, Munchau A, Conrad B, Siebner HR (2004): Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115:1519-26.
- Poulet E, Bruelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, d'Amato T, Saoud M (2005). Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* <u>57</u>:188-91.
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Santa'Angelo A, Romano M, Crupi D, Girlanda P, Rothwell JC, Siebner HR (2005): Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res* 161:114-24.
- Ridding MC, Taylor JL (2001): Mechanisms of motor-evoked potential facilitation folloowing prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol* 537:623-31.
- Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD (2000): Changes in muscule responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* <u>131</u>:135-43.
- Romero JR, Anschel D, Sparing R, Gangitanl M, Pacual-Leone A (2002): Subthreshold low frequency repetitive transcraniel magnetic stimulation selectively decreases fascilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 113:101-07.
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD (1991): Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76: 159-200
- Sanger TD, Garq RR, Chen R (2001): Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 530:307-17.

- Siebner HR, Rothwell J (2003): Tanscranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* <u>148</u>:1-16
- Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998): Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 23:1145-46.
- Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, Pascual-Leone A (1999). Low-frequency repetitive transcraniel magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52:529-37.
- Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nietsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004). Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 24:3379-85.
- Sommer M, Paulus W (2003): Pulse configuration and rTMS efficacy: a review of clinical studies. Suppl Clin Neurophysiol <u>56</u>:33-41.
- Sommer M, Lang N, Tergau F, Paulus W (2002): Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *Neuroreport* <u>13</u>:809-11.
- Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ (1999): Low-frequency reptitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 353:2209.
- Tings T, Lang N, Tergau F, Paulus W, Sommer M (2005): Orientation-specific fast rTMS maximizes corticospinal inhibition and facilitation. *Exp Brain Res* 164:323-33.
- Touge T, Gerschlager W, Brown P, Rothwell JC (2001): Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* <u>112</u>:2138-45.
- Wassermann EM, Lisanby SH (2001): Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* <u>112</u>:1367-77.
- Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, Hallett M (1996):

 Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulatior.

 Electroencephalogr *Clin Neurophysiol* <u>101</u>:412-17.
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999): Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* <u>517</u>:591-97.

- Weyh T, Wendicke K, Mentschel C, Zantow H, Siebner HR (2005): Marked differences in the thermal characteristics of figure-of-eight shaped coils used for repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* <u>116</u>:1477-86.
- Ziemann U (2001): Sensory-motor integration in human motor cortex at the premotoneurone level: beyond the age of simple MEP measurements. *J Physiol* 543:891-902.
- Ziemann U (2004): TMS drugs. Clin Neurophysiol 115:1717-29.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996): Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496:873-81.