

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

**Untersuchung
der Modulierbarkeit der sensorischen
Schmerzwahrnehmung durch
Theta-Burst-Stimulation**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Maik Levold

aus

Göttingen

Göttingen 2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
2. Der Schmerz	7
2.1 Anatomische und biochemische Grundlagen des Schmerzes	7
2.3 Der Schmerzmechanismus im menschlichen Gehirn	9
2.4 Der akute und chronische Schmerz	10
2.4.1 Akuter Schmerz	10
2.4.2 Chronischer Schmerz	11
2.5 Schmerz und Emotionen	13
2.6 Die Schmerzqualitäten	13
3. Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	14
3.1 Historische Einleitung	14
3.2 Das Prinzip der TMS	15
3.3 Klinische Anwendung	18
3.4 Sicherheitsaspekte und Kontraindikationen	21
3.5 rTMS und chronischer Schmerz	22
3.6 TMS und experimentell induzierter Schmerz	24
3.7 Stimulationsmuster der Theta-Burst-Stimulation	26
3.8 Ziel der Studie	29

4. Material und Methoden	29
4.1 Probanden	29
4.2 Versuchsaufbau/ Durchführung	29
4.3 TBS-Stimulation	30
4.4 Laser-Stimulation	32
4.5 Psychophysikalische Auswertung/ Skalierung der Wahrnehmung	32
4.6 Datenanalyse	32
5. Ergebnisse	33
6. Diskussion	36
7. Zusammenfassung/Ausblick	38
8. Literaturnachweis	40
9. Anhang	49
9.1 Abbildungs-/Diagrammverzeichnis	49
9.2 Patientenaufklärung	50
9.3 Einverständniserklärung	53
9.4 Einzelwert-Mustertabelle	54

Abkürzungsverzeichnis

ACC	vorderer zingulärer Kortex
ADM	Musculus abductor digiti minimi
AMT	aktive Motorkortexschwelle
BA	Brodmann`s Area
BDNF	Neurotrophin (<i>brain derived neurotrophic factor</i>)
cTBS	kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation
EEG	Elektroenzephalographie
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GAD	Angstsyndrom (<i>generalized anxiety disorder</i>)
IC	Insulärer Kortex
imTBS	intermediate Theta-Burst-Stimulation
iTBS	intermittent Theta-Burst-Stimulation
LEP	Laser-evozierte Potentiale
LTD	Langzeit Depression
LTP	Langzeit Potenzierung
MCS	Motorkortexstimulation
MEP	motorisch evoziertes Potential
MIA	Mechanically intensive afferents
NAS	numerische Analogskala
NSE	Neuronen spezifische Enolase
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
preM	prämotorische Region
QST	Quantitative sensorische Testung
S1/S2	somatosensorischer Kortex (primär/sekundär)
SEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
SMA	Supplementär motorische Areale
SPECT	single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissions-Tomografie)
tDCS	Transcranial direct current stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VAS	Visuelle Analogskala

1. Einleitung

Die Medizin unterscheidet zwischen dem sogenannten akuten und chronischen Schmerz. Der akute Schmerz stellt hierbei eine meist lokal auftretende Reaktion auf eine drohende oder bereits erfolgende Gewebeschädigung dar. Es handelt sich meist um ein zeitlich (Stunden bis Tage) begrenztes Geschehen. Die Hauptbedeutung ist somit die biologische Warnfunktion, der Verlauf sich zumeist progredient bessernd.

Hält der empfundene Schmerz länger als sechs Monate an oder ist wiederkehrend, spricht man vom chronischen Schmerz. Dieser ist das Ergebnis einer Entwicklung, Ursachen hierfür können unheilbare Erkrankungen, wie zum Beispiel bösartige Tumore oder rheumatische Leiden, sein. Häufig ist jedoch kein Zusammenhang mehr zwischen dem Schmerz und der Schädigung bzw. der Erkrankung, die einst den Schmerz auslöste, erkennbar. Der Schmerz hat seine Leit- und Warnfunktion verloren und hat ein eigenes Krankheitsbild erlangt.

Schätzungen zufolge leiden in Deutschland zwischen fünf bis sieben Millionen Menschen an chronischen Schmerzen. Bei ca. 10% dieser Fälle handelt es sich um ein schwer zu therapierendes Schmerzsyndrom. An erster Stelle dieser chronischen Leiden steht der Rückenschmerz in all seinen Facetten, gefolgt vom Kopfschmerz und dem neuropathischen Schmerz.

Die Lebensqualität der Schmerzpatienten ist erheblich beeinträchtigt. Nicht selten sind die eigentlichen körperlichen Beschwerden einhergehend mit psychosozialen Folgen. Die Menschen geraten in die soziale Isolation, leiden unter Depressionen und Persönlichkeitsveränderungen, unter denen aber nicht nur die Patienten selbst, sondern auch deren Angehörige leiden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der zu nennen ist, sind die volkswirtschaftlichen Folgekosten, die sich aus Behandlung, Rehabilitation, Arbeitsausfällen und der frühzeitigen Verrentung, der oben genannten Erkrankungen ergeben. Jährlich müssen nicht unerhebliche Summen hierfür bereitgestellt werden.

Der Verbesserung der schmerztherapeutischen Versorgung in Deutschland kommt daher im Sinne der Betroffenen und aus gesundheitsökonomischer Sicht eine große Bedeutung zu. Es besteht noch immer erheblicher Forschungsbedarf.

In den letzten Jahren konnte sich zunehmend die Betrachtung durchsetzen, dass die Schmerzwahrnehmung nicht von einem einzelnen zentralen Areal im Gehirn verarbeitet wird, sondern dass vielmehr eine Art Schmerzmatrix existiert, die eine Kombination unterschiedlicher Gehirnstrukturen darstellt. Diese Elemente, die alle an der Schmerzverarbeitung und dem Bewusstwerden beteiligt sind, werden zum Teil nacheinander, zum Teil gleichzeitig bei einem akuten Schmerzleiden aktiviert (primär und sekundär Somatosensorischer Kortex (S1/S2), die Insula, zingulärer Kortex, präfrontaler Kortex, Teile des Parietallappens).

Mit der Methode der repetitiven transkraniellen magnetischen Stimulation (rTMS) wurde eine Technik entwickelt, die es ermöglicht, im Humanexperiment kortikale Erregbarkeitsmodifikationen nicht-invasiv zu erzeugen, die über längere Zeit anhalten und somit wesentliche Kriterien extern modulierter Neuroplastizität erfüllen. Elektrophysiologische Untersuchungen konnten zeigen, dass die rTMS des primären motorischen Kortex in Abhängigkeit vom verwendeten Protokoll einen hemmenden oder bahnenden Einfluss auf kortikospinale und kortikokortikale Erregbarkeit ausüben kann. Die publizierten kontrollierten klinischen Studien legen nahe, dass die rTMS Schmerzen verschiedener Ursachen inklusive des experimentellen Schmerzes klinisch relevant beeinflussen kann.

Basierend auf diesem Konzept haben wir uns im Rahmen dieser Studie mit nachfolgender Frage beschäftigt: Existiert ein antinozizeptiver Effekt durch Einsatz von cTBS über dem primären motorischen Kortex?

Bei der cTBS handelt es sich um eine Modifizierung der rTMS mit einem komplexen zeitlichen Muster. Es werden hochfrequente Dreiersalven, sog. Bursts, mit 50 Hz verabreicht, die im Falle der cTBS kontinuierlich am Stimulationsort auftreten. Im Rahmen dieser Versuchsreihe konnte eine

Hemmung der kortikalen Erregbarkeit für ca. 30 - 60 Minuten beobachtet werden.

2. Der Schmerz

2.1 Anatomische und biochemische Grundlagen des Schmerzes

Jeder Reiz, der auf uns einwirkt, egal welcher Natur, setzt eine Kette biochemischer Reaktionen in Gang. Für die Wahrnehmung von Schmerz verfügt der Mensch über spezielle anatomische und physiologische Systeme. Die erste strukturelle Einheit ist ein sensorisches Neuron mit Rezeptoren für Schmerzreize. Vom afferenten Schmerzneuron der Peripherie wird die Nachricht Schmerz bis zum Rückenmark geleitet. Hier erfolgt unter dem Einfluss umfangreicher synaptischer Modulation eine Umschaltung auf Neurone, die in supraspinale Hirnregionen projizieren.

Nozizeptoren sind in der Haut und auch in tieferliegenden Organen weit verbreitet und kommen dort auf afferenten Endigungen von C-, A- δ - und A- β -Schmerzfasern vor.

Die Aufnahme, Leitung und Verarbeitung schmerzhafter Signale wird als sog. Nozizeption bezeichnet. Subjektives Empfinden des Schmerzerlebnisses wird dabei als Schmerz bezeichnet und über die erste Übertragungsstation, die sog. Nozizeptoren, empfangen. Dieses Nozizeptive System, welches man zum einen in polymodale Schmerzrezeptoren mit einer hohen Schwelle, d.h. Rezeptoren, die auf mehrere Reizarten (z.B. mechanisch, thermisch, chemisch und elektrisch) mit einer hohen Schwelle reagieren, und zum anderen in nicht korpuskuläre Nervenendigungen, die auf nicht nozizeptiv und auf nicht noxische, mechanische, thermische und chemische Reize geringer Intensität empfindlich reagieren, unterscheiden kann.

Biochemisch gesehen werden nach einer Gewebsverletzung von den geschädigten Zellen Substanzen freigesetzt, sogenannte Mediatoren, die entweder direkt aus diesen verletzten Zellen stammen oder nach der

Gewebeschädigung produziert werden. Sie entstammen Gewebszellen, Mastzellen sowie Immunzellen und stellen Gewebshormone im entzündlichen Gewebe dar.

Diese wirken als noxische Stimuli und führen zur Aktivierung und Sensibilisierung der C- und A- δ -Fasern in der Peripherie. Zusätzlich werden sogenannte „MIA“ aktiviert. Diese „mechanically intensive afferents“ sind im Regelfall stumme C-Fasern, die erst später durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren aktiviert und sensibilisiert werden. Sie leisten einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung einer zentralen Sensibilisierung. Das Signal wird über diese afferenten Fasern weiter ins Hinterhorn des Rückenmarks geleitet, wo es je nach Herkunft der betroffenen Afferenzen zur Ausschüttung von exzitatorischen Transmittern kommt.

Durch die Entzündungssituation kann es innerhalb von Stunden zu einer strukturellen Veränderung am Nozizeptor kommen bzw. wird die Gentranskription im Zellkern des Nozizeptors und der zentralen Zelle verändert. Dieses resultiert in einer vermehrten Anzahl von Ionenkanälen und Rezeptoren an den Zellmembranen, in einer gesteigerten Ausschüttung von Neurotransmittern und Transmitterneubildung wie zum Beispiel dem Neurotrophin BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) sowie in typischen Veränderungen von A- β -Fasern.

Diese beschriebenen Veränderungen spielen unter klinischen Aspekten eine entscheidende Rolle, da es zu einer sogenannten zentralen Sensibilisierung durch nicht nozizeptive Reize führt, die mit einer anhaltenden Aktivität der C-Fasern und veränderten A- β -Fasern beginnt und eine verstärkte, präsynaptische Freisetzung von Neurotransmittern im ZNS zur Folge hat.

Im Einzelnen wird zunächst eine Verbindung zwischen Glutamat und den AMPA- bzw. den NMDA-Rezeptoren eingegangen. Dabei werden die AMPA-Rezeptoren durch Na^+ -Einstrom aktiviert, wohingegen die NMDA-Rezeptoren durch das Vorhandensein von Mg^{2+} zunächst blockiert werden.

Dieses Mg^{2+} wird schließlich durch das anhaltende Bombardement auf die Membran der Hinterhornzellen aus dem NMDA-Rezeptor gelöst. Durch diesen

Effekt kann Na^+ nun ebenfalls über den NMDA-Rezeptor in die Zelle einströmen. Dieses resultiert in einer Steigerung der Impulsrate.

Der NMDA-Rezeptor stellt hierbei allerdings einen Sonderfall dar, da dieser auch Ca^{2+} in die Zellen einströmen lässt. Ca^{2+} fungiert hier als sogenannter „*second messenger*“ d.h. es dient zur intrazellulären Weiterleitung des von extrazellulär kommenden Signals, welches normalerweise die Zellmembran nicht passieren könnte. Konkret wird die Phosphorylierung von Ionenkanälen (AMPA-, NMPA-Rezeptor) an den Hinterhornzellen, die Gentranskription an den Hinterhornzellen aktiviert bzw. wird die Ausschüttung von Neurotransmittern durch das weiträumig intersegmentale Diffundieren von COX-2 und Stickstoff verstärkt.

Grundsätzlich sind Ca^{2+} -Ionen wichtige Botenstoffe im Inneren aller Zellen des menschlichen Organismus. Sie regulieren eine Vielzahl von zellulären Funktionen wie die Muskelkontraktion, Genexpression, den Zellzyklus und die Apoptose. Bezogen auf ein lang anhaltendes Schmerzgedächtnis können die oben beschriebenen Vorgänge eine Eigendynamik entwickeln, was zu einer permanenten Öffnung der Ionenkanäle führt.

2.3 Der Schmerzmechanismus im menschlichem Gehirn

Die aufgeführten Studien indizieren die kortikalen und subkortikalen Substrate, denen die Schmerzwahrnehmung unterliegt. Anstelle eines einzigen „Schmerzzentrums“ konnten neurophysiologische Studien ein ganzes Netzwerk von somatosensorischen (S1, S2, IC), limbischen (IC, ACC) und vereint parallel empfangenden (PFC) Strukturen von vielen nozizeptiven Nervenbahnen darstellen. Im Gegensatz zu Berührung, erzeugt Schmerz eine frühe Aktivität von S2 und IC was eine zentrale Rolle bei den sensorikunterscheidenden Funktionen des Schmerzes spielt (Bertolasi et al. (1998); Kofler et al. (1998); Di Lazzaro et al. (2004)). Die Intensität und auswirkende Qualität vom wahrgenommenen Schmerz ist das Ergebnis des Zusammenspiels zwischen aufsteigenden nozizeptiven Impulsen und antinozizeptiven Kontrollmechanismen.

2.4 Der akute und chronische Schmerz

2.4.1 Akuter Schmerz

Der akute Schmerz oder der akut rezidivierende Schmerz ist das häufigste Symptom, das die Betroffenen dazu führt, medizinische Hilfe zu suchen. Ein nozizeptiver Reiz führt zu einer sensorischen Schmerzempfindung (nozizeptiven Sensation), die als negativ bewertete Veränderung und als Bedrohung empfunden wird. Er führt zu einer Stimulation allgemeiner Art und speziell zu einer autonomen und somato-motorischen Aktivierung, einer mehr oder weniger ausgeprägten Alarmreaktion. Dieser Schmerz wird von einem unangenehmen Gefühl mehr diffuser Art Unannehmlichkeit begleitet, oft auch von Angst und Furcht. Diese bei akuten Schmerzen auftretenden Emotionen werden als primärer Schmerzaffekt bezeichnet. Gemäß neuro-anatomischen und -physiologischen Untersuchungen sind diese Hirnregionen für Schmerz und Emotion durch konvergierende und schlaufenbildende Nervenbahnen mit Rückkopplungen und einer ausgeprägten Plastizität eng miteinander verknüpft. Der Schmerzreiz, die Schmerzempfindung, die vegetativ-autonome und motorische Körperreaktion führen zu kognitiven, aber oft nur teilweise bewussten Beurteilungen und Einschätzung von Schmerz. Schmerzempfindung und primärer Schmerzaffekt stellen zwei verschiedene Dimensionen von Schmerz dar: Sie sind abhängig von der Intensität, der Dauer und der Bedrohung durch den Schmerz. Je stärker diese Faktoren ausgeprägt sind, desto stärker tritt die negative Schmerzemotion in Erscheinung. Mit der sog. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte gezeigt werden, dass die sensorische Schmerzempfindung zu größerer Hirnaktivität in anderen Hirnregionen (Kortex S1, S2) führt als der Schmerzaffekt (ACC im limbischen System). Die Schmerzintensität einer nozizeptiven Stimulation wird sowohl in den sensorischen als auch in den emotionalen Hirnzentren genau und graduiert gespeichert, in der Regel sequenziell und nicht parallel. Bei Schädigung der Insula des limbischen Systems resultiert eine «Schmerzsymbolie», bei der die Betroffenen Schmerzreize verspüren können, aber darauf nicht mehr adäquat reagieren. Die multiplen Konvergenzen im limbischen System (in der Amygdala,

dem anterioren Cingulum und der Insula) sprechen für dessen zentrale Bedeutung in der emotionalen, kognitiven und amnestischen Verarbeitung von Schmerz, zusammen mit den präfrontalen und somatosensorischen Kortexabschnitten S1 und S2. Das komplexe Zusammenspiel zwischen diesen Hirnregionen und andauernden endogenen oder exogenen Einflüssen macht die nach wie vor rätselhafte Chronifizierung von Schmerz besser verständlich. Es gibt kein spezifisches "Schmerzzentrum" im Gehirn. Die Verarbeitung verschiedener Aspekte der schmerzhaften Information – beispielsweise der Art der Stimulation, der Intensität des Reizes, der gefühlsmäßigen Reaktion und der gedanklichen Bewertung – findet in einem Netzwerk von Hirnzentren statt, auch wenn diese so stark interagieren, dass es schwierig ist, Schmerz Aspekte klar von einander abzugrenzen.

2.4.2 Chronischer Schmerz

Akute Schmerzen werden meistens durch eine Gewebeschädigung hervorgerufen und verschwinden oft von selbst, parallel zur Ausheilung. Akute Schmerzzustände, einschließlich Schmerzen nach Operationen (postoperativen Schmerzen), sind heute in der Regel durch Schmerzmedikation gut behandelbar. Die große Herausforderung der Schmerztherapie ist hingegen die Behandlung von chronischen Schmerzen. Diese sind in ihren Entstehungs- und Erscheinungsformen sehr vielfältig. Schmerzen können sogar entkoppelt von Gewebsschädigungen ohne eine direkte oder indirekte primäre Schädigung des Gewebes existieren. Ein Beispiel ist das Postdiskektomiesyndrom: Hier kommt es zu (chronischen) Schmerzen nach einer Bandscheiben-OP, obwohl das Gewebe (theoretisch) gar nicht mehr belastet ist. Ein weiteres Beispiel ist die sog. somatoforme Schmerzstörung: Hierbei existieren Schmerzen komplett ohne einen Bezug zu einem körperlichen Leiden. Deshalb kann sich ein chronischer Schmerz im Laufe der Zeit zu einem eigenständigen Krankheitsbild entwickeln - so daß man schließlich von einer (chronischen) Schmerzkrankheit spricht, welche die körperlichen, seelischen und auch die sozialen Belange

eines Patienten zunehmend mindert. Man kann diese Problematik in drei Ebenen darstellen:

1. Typische Anzeichen bei chronischen Schmerzen auf körperlicher Ebene sind eine (schmerzbedingte) zunehmende Bewegungsarmut und das Einnehmen von Schonhaltungen, welche wiederum die Gelenke und Muskeln belasten. Häufig werden hier in der Behandlung bereits erste große Fehler begangen, indem man nicht indizierte Operations-Maßnahmen empfiehlt. Die Folge sind oft iatrogene Schädigungen, sprich durch ärztliche Einwirkung entstandene Schäden.

2. Auf seelisch-emotionaler Ebene stehen vor allem depressive Verstimmungen als Folge der Schmerzkrankheit im Vordergrund. Ohnmachtsgefühle, (chronische) Müdigkeit und Erschöpfung, sowie Angst vor weiteren Folgen können ebenfalls existieren. Wird die Chronifizierung stärker, kommt es zudem zu sog. "vegetativen Beschwerden" (vegetativ = das unterbewußte Nervensystem betreffend). Typische Symptome sind innere Unruhe, Schwitzen, Tachykardien, Schlafstörungen, Globusgefühl und Sodbrennen.

3. Auf der sozialen Ebene sind ebenfalls häufig Einschränkungen, sowohl im familiären Umfeld, als auch innerhalb des Freundeskreises und im beruflichen Umfeld zu beobachten. Die genannten Leistungseinbußen bzw. -einschränkungen verhindern ein selbstbestimmtes, ausgeglichenes Leben. Der Schmerzpatient wird häufig isoliert, mit Konflikten konfrontiert oder als Simulant klassifiziert. Alle genannten Faktoren bilden einen nur schwer zu durchbrechenden Teufelskreis, die die betreffende Person in das soziale Abseits geraten lässt und zu weiterführenden Problemen führen kann.

2.5 Schmerz und Emotionen

Akuter und chronischer Schmerz sind untrennbar mit Emotionen verbunden. Dies lässt sich entwicklungsgeschichtlich, neurophysiologisch und letztlich auch philosophisch belegen und äußert sich auch in der Sprache des Schmerzes. In allen untersuchten Sprachen werden Schmerzen mit sensorischen, evaluativen und affektiv emotionalen Ausdrücken beschrieben. Schmerz wird fast immer als unangenehm empfunden, löst Angst aus, manchmal Ärger und Wut, später oft Depressionen, Verzweiflung und Enttäuschung – und er führt oft zu tiefgreifenden sozialen Veränderungen.

Die Hinweise aus der Praxis, dass diese Gefühle, deren Interpretation sowie soziale Einflüsse ihrerseits wieder Schmerzen verstärken können, wurden durch neurophysiologische Untersuchungen bestätigt. Man weiß heute, dass enge neuronale Beziehungen zwischen den Schmerzzentren im ZNS und den benachbarten Nuclei für affektive Zustände bestehen. Kortiko-limbische und spino-thalamische Bahnen integrieren nozizeptive Reize mit kontextueller Information und Gedächtnisspeicherung. Diese Bahnen vermitteln die kognitive Übermittlung von Schmerzaffekt und dienen wahrscheinlich der emotionalen Bewertung und Reaktion auf Schmerz.

2.6 Die Schmerzqualitäten

Die Empfindung von Schmerz ist grundsätzlich subjektiv. Zur Schmerzempfindung tragen sensorische affektive, vegetative und motorische Komponenten bei, die in loser Beziehung zueinander stehen (Schmidt et al. 2000). Die sensorische Komponente beschreibt, inwiefern die Sinnesempfindung Schmerz einen noxischen Reiz erfasst bzw. abbildet. Ein Reiz wird demnach in seiner Lokalität (z.B. der Hand), Beginn bzw. Ende und in seiner Intensität wahrgenommen. Es wird also zwischen einem noxischen und einem nicht-noxischen Reiz unterschieden.

Die affektive Komponente beschreibt die Bewertung des Schmerzes. Ein Sinneseindruck kann je nach Ausgangslage und Umständen, lust- oder

unlustbetonte Gefühle hervorrufen. Schmerz löst fast immer unlustbetonte Affekte (Emotionen) aus; das Wohlbefinden wird durch ihn negativ beeinflusst.

Die vegetative Komponente beinhaltet die autonomen und vegetativen Reaktionen auf schmerzhaft Reizung wie z.B. Gefäßverengung, -erweiterung, Blutdruckveränderung oder Pupillenerweiterung.

Die motorische Komponente ist zu erkennen, wenn man mit der Hand eine heiße Herdplatte berührt. Die Hand wird über einen Flucht- und Schutzreflex reflektorisch zurückbewegt, bevor man sich des eigentlichen Reizes bewusst wird.

Die sensorische Komponente umschreibt die Reizweiterleitung über thalamokortikale Bahnen wie z.B. S1/S2 oder die affektive Komponente über limbische Strukturen wie z.B. die Insula.

Alle aufgeführten Komponenten ergeben also in ihrer Verbindung zusammengesetzt die eigentliche Empfindung Schmerz.

3. Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

3.1 Historische Einleitung

Eine der ersten transkraniellen (v. lat. transkraniell = durch den Schädel hindurch) Magnetstimulationen gelang dem Arzt und Physiker Arsène d'Arsonval Ende des 19. Jahrhunderts an der französischen Wissenschaftsakademie in Paris. Er nutzte Starkstromspulen, wie sie in elektrischen Kraftwerken benutzt werden, um sich selbst und seine Probanden zu stimulieren, und konnte so nachweisen, dass ein sich veränderndes Magnetfeld in menschlichen Geweben einen Stromfluss induziert. Es folgten, vor allem in Selbstversuchen durchgeführte, Experimente mit sehr großen Spulen, die den Kopf der Probanden oft vollständig umschlossen. Die Probanden sahen lebhafte Phosphene (Lichtblitze-Magnetophosphene), und erlebten Kreislaufstörungen und Schwindelattacken bis hin zu Bewusstseinsverlusten.

100 Jahre später, im Jahre 1980, gelang es P.A. Merton und H.B. Morton am *National hospital for neurology and neurosurgery* in London durch Applikation eines Impulses mittels eines Hochvoltstimulators, das kortikospinale motorische System transkraniell zu stimulieren (TES) und hierdurch eine Kontraktion der kontralateralen Handmuskeln zu provozieren (Merton et Morton, 1980). Dieses war die erste Möglichkeit, eine nicht invasive, elektrophysiologische Methode zur Untersuchung der kortikospinalen motorischen Bahnen, am wachen Patienten durch die intakte Schädelbasis hindurch, durchzuführen (Rothwell et al. 1987). Auf Grund der sehr hohen erforderlichen Stromstärken, um den Widerstand der Schädelkalotte zu überwinden, kam es bei dieser Methode allerdings zu verstärkter Schmerzempfindung und erhöhter Kontraktion des Musculus temporalis.

An der Universität von Sheffield wurde von Antony Barker 1985 eine schonende Variante der Magnetstimulation vorgestellt. Sie ist auf die technische Entwicklung leistungsfähiger Kondensatoren zurückzuführen und verwendet deutlich kleinere Spulen, die die Großhirnrinde nur in einem kleinen Bereich stimulieren. Die Magnetstimulation des schädelnahen Kortex ist seitdem nahezu ohne Unannehmlichkeiten für die Probanden bzw. Patienten und technisch sehr einfach umzusetzen (Barker et al. 1985).

3.2 Das Prinzip der TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wird in der neurowissenschaftlichen Forschung und in der Therapie psychiatrischer Erkrankungen seit fast 20 Jahren eingesetzt. Durch die bereits beschriebenen kurzen magnetischen Impulse wird in der TMS elektrischer Strom in der Gehirnrinde (Cortex) erzeugt. Je nach Eigenschaften der magnetischen Impulse, sie können kurz bzw. lang sein, kann die kortikale Aktivität entweder verringert oder gesteigert werden.

Die TMS nutzt das physikalische Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Eine tangential am Schädel angelegte Magnetspule erzeugt ein ultrakurzes Magnetfeld der Dauer von 200-600 μ s mit einer magnetischen Flussdichte von bis zu 3 Tesla. Nach dem Induktionsgesetz führt das sich

verändernde Magnetfeld zur Induktion eines, ebenfalls ultrakurzen, elektrischen Feldes in stromleitenden Geweben im Schädelinneren. Die Stärke dieses elektrischen Feldes, und somit die Wirkung der TMS, fällt mit der Entfernung von der Spule exponentiell ab und hängt von den Eigenschaften des Kondensatorstromes und der Spule ab. Verwendet werden sogenannte Rundspulen und Doppelspulen. Letztere bestehen aus zwei Rundspulen, die sich jeweils am Rand berühren oder überlagern. Dadurch wird das Magnetfeld beider Teilspulen in diesem Bereich überlagert, und somit verstärkt.

Elektrotechnisch werden bei gängigen Magnetstimulatoren grundsätzlich monophasische von biphasischen Schaltungen unterschieden. Ein Schwingstromkreis wird von einem hochleistungsfähigen Kondensator gespeist und über einen starkstromkompatiblen Gleichrichterschalter (Thyristor) geschlossen. Nach einer halben Schwingung kehrt sich die Stromrichtung des Schwingkreises um (der Strom "schlägt zurück"). In der monophasischen Schaltung wechselt der Kondensator nach einer Viertelschwingung seine Polarität, und kann deshalb nicht durch den zurückschwingenden Strom wieder aufgeladen werden. Stattdessen wird die Stromschwingung über eine gleichrichtende Diode und einen elektrischen Widerstand abgefangen und exponentiell vermindert. In der biphasischen Schaltung hingegen wird der Kondensator vom zurückschwingenden Strom über eine gleichrichtende Diode auf submaximale Kapazität wieder aufgeladen und nach einer halben Schwingung abgeschaltet. In der Spule resultiert daher in der monophasischen Schaltung ein exponentiell abklingender Strom, in der biphasischen Schaltung ein Strom, der einer gedämpften Sinus-Vollschwingung ähnelt.

Ebenfalls unterschieden wird die Stimulation mit einzelnen Magnetfeld-Pulsen von der Stimulation mit Impuls-Salven, die sogenannte repetitive Magnetstimulation (rTMS). Für die rTMS werden sowohl mono-, als auch biphasische Strompulsformen verwendet. Im Allgemeinen vergrößert dabei die hoch-frequente TMS (5Hz oder >) die Motorkortex Exzitabilität, wohingegen niedere Frequenzen sie verringern.

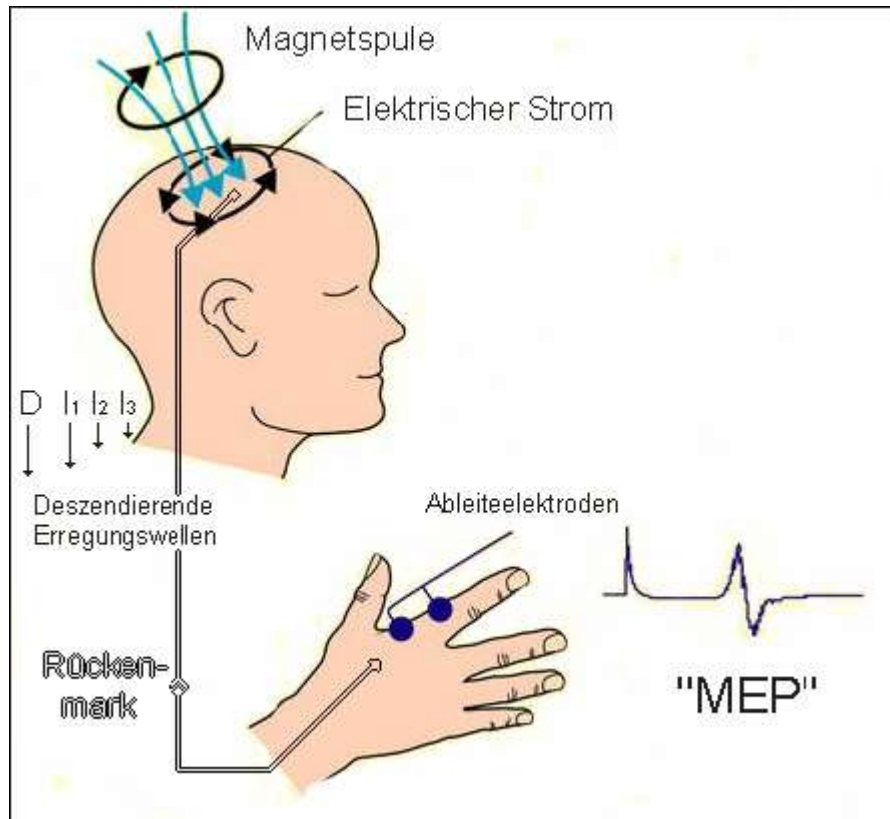


Abbildung 1
 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) des primärmotorischen Kortex (M1) zur Auslösung eines magnetisch evozierten motorischen Potentials (MEP).
 modifiziert nach Kobayashi M, 2003.

Motorisch evozierte Potentiale (MEP) sind elektrisch erzeugte Spannungsänderungen am Kortex mit konsekutiver Depolarisation (Aktionspotenzialbildung), die zu einer motorischen Antwort des Körpers führen (Muskelkontraktion). Welcher Zielmuskel kontrahiert, ist abhängig vom Stimulationspunkt.

Die Magnetstimulation führt im Gehirn zur Auslösung von Aktionspotenzialen. Der genaue Mechanismus ist leider trotz intensiver Forschung seit Einführung der Methode 1985 nach wie vor nicht in allen Einzelheiten verstanden.

Ab einer bestimmten Magnetfeldstärke wird ein ausreichend großes elektrisches Feld in der schädelnahen Großhirnrinde erzeugt, um Neurone zu depolarisieren. Diese Depolarisation findet am ehesten am Axon statt. Verläuft das induzierte elektrische Feld in Verlaufsrichtung des Axons, so ist die

benötigte Magnetfeldstärke am kleinsten. Die Magnetfeldstärke, die gerade benötigt wird, um eine Wirkung am Neuron zu bewirken, nennt man in der Neurophysiologie Erregungsschwelle. Nervenenden, -verzweigungen und vor allem -biegungen haben eine besonders niedrige Erregungsschwelle.

3.3 Klinische Anwendung

Verwendet wird die TMS in der neurowissenschaftlichen Forschung, in der Neurologie und in der Psychiatrie. Von wissenschaftlichem Interesse ist vor allem die kurzfristige Störung einer kleinen Hirnregion, um deren physiologische Funktion zu untersuchen. So kann man mit der Magnetstimulation über dem motorischen Kortex Muskelzuckungen auslösen, über der Sehrinde kann man Phosphene, aber auch Skotome erzeugen. Die rTMS von Hirnregionen, die für Sprache zuständig sind, kann für einige Minuten zur Verschlechterung der sprachlichen Ausdrucksfähigkeit der Probanden führen.

Die Auslösung von Muskelzuckungen durch Stimulation des motorischen Kortex wird in der Neurologie diagnostisch genutzt. Sie führen zu elektrischen Potenzialen (motorisch evozierte Potenziale; MEP), die mit Elektroden relativ einfach abzuleiten sind. Bestimmte Erkrankungen des Gehirns und des Rückenmarkes, wie die Multiple Sklerose, führen zu Veränderungen der MEP, die deshalb eine wichtige diagnostische Stütze darstellen. Ebenso von diagnostischem Interesse ist die Veränderung von Reizschwellen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie der Migräne oder der Epilepsie. Auch die Anwendung von Psychopharmaka oder Drogen führt zu Veränderungen der Reizschwelle, die mit der TMS messbar sind.

Die nicht-invasive kortikale Stimulation des primär motorischen Kortex hat bei besonderen Arten von chronischem aber auch experimentell herbeigeführtem Schmerz bereits hohes Interesse erregt. Insgesamt wurden dabei mit der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) die meisten Erfahrungen gesammelt. Die TMS und die rTMS haben sich in den letzten Jahren vor allem in der neurophysiologischen und neuropsychologischen Forschung als zuverlässige Methode etabliert.

rTMS in der Diagnostik: Die rTMS hat vor allem im sogenannten *brainmapping* (der Lokalisation verschiedener Hirnfunktionen), sowie bei Messungen zur kortikalen Erregbarkeit und der Modulation und Untersuchung funktioneller Netzwerke Anwendung gefunden (Lisanby et al. 2000).

So kann die TMS, bzw. rTMS eines umschriebenen Kortexareals „Positivphänomene“ auslösen, wie eine Bewegung bei Stimulation über den motorischen Kortex oder Lichtblitze durch Stimulation über dem primären visuellen Kortex (Hallett 2000; Merabet et al. 2003). Ferner kann die rTMS kognitive oder perzeptuelle Funktionen stören oder auch beschleunigen. So können je nach Areal und Frequenz der rTMS, während oder kurz nach der Stimulation, Wortfindungsstörungen (Epstein et al. 1996), visuelle Ausfälle (Amassian et al. 1998), aber auch eine Verkürzung linguistischer Leistungen auftreten (Mottaghy et al. 1999).

Die rTMS wird ferner als zukünftiges therapeutisches Verfahren in der Neurologie und Psychiatrie diskutiert. So fanden Mally und Stone (1999) eine Besserung der motorischen Symptomatik bei Parkinsonpatienten, was möglicherweise durch den derzeit diskutierten dopaminergen Effekt der rTMS zu erklären ist (Mally et Stone 1999; George et al. 2002). Die Ergebnisse weiterer Studien waren jedoch widersprüchlich und ein eindeutig positiver Effekt auf die motorische Symptomatik bei Patienten mit Parkinson ist damit noch nicht belegt (Siebner et al. 2000b; Dragasevic et al. 2002; Tsuji und Akamatsu 2003).

Migita et al. (1999) konnten als erste in einer Studie eine andauernde analgetische Wirkung bei einem Patienten mit zentralem Schmerz nach single-pulse TMS über dem motorischen Kortex nachweisen. Dieser analgetische Effekt passt zu den Ergebnissen folgender Studien, die beschrieben, wie therapieresistente neurogene Schmerzen zentralen und peripheren Ursprungs mit rTMS erfolgreich behandelt wurden (Lefaucheur et al. 2004). Den analgetischen Effekt der rTMS über dem motorischen Kortex konnten auch weitere, sehr kleine offene und kontrollierte Studien mit teilweise signifikanten Ergebnissen nachweisen (Lefaucheur et al. 2001a; Canavero et al. 2002; Rollnik et al. 2002; Töpper et al. 2003; Pleger et al. 2004). Dabei ist der

Zusammenhang von Ort der Stimulation, Ort der Schmerzentstehung (zentral, peripher) und analgetischen Effekt noch nicht klar (Lefaucher et al. 2004). So scheint etwa *paired-pulse* TMS über dem sensomotorischen Kortex eher eine aktivierende, über dem medialen frontalen Kortex aber eine unterdrückende Wirkung auf die Schmerzwahrnehmung zu haben (Kanda et al. 2003). Experimenteller, durch kaltes Wasser verursachter akuter Schmerz in den Extremitäten konnte unter rTMS über dem motorischen Kortex in einer Studie von Töpfer et al. (2003) nicht gelindert werden, im Gegensatz zu dem schmerzlindernden Effekt bei chronischen Phantomschmerzen. Der analgetische Effekt der rTMS scheint außerdem unter den meisten Stimulationsbedingungen nur wenige Minuten, in einer Studie von Lefaucher aber auch einige Tage anzudauern. (Lefaucher et al. 2001b; Pleger et al. 2004). Darüber hinaus haben Lefaucher et al. (2004) mit monatlichen Sitzungen hochfrequenter rTMS über dem motorischen Kortex über ein Jahr lang eine Patientin mit neurogenen Schmerzen erfolgreich behandelt. Ein anhaltender analgetischer Effekt nach Behandlung mit rTMS ist zwar aufgrund der Wirkweise der rTMS somit denkbar, jedoch noch nicht hinreichend erwiesen (Pridmore und Oberoi 2000). Hingegen gibt es eindeutige Hinweise auf einen vorübergehenden analgetischen Effekt der rTMS über dem motorischen Kortex bei peripheren zentralen neurogenen Störungen. Es wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen der regionalen Hirnaktivität und dem analgetischen Effekt der rTMS vermutet (Tamura et al. 2004a). Der genaue Wirkmechanismus sowie ideale Stimulationsparameter einer analgetischen rTMS sind jedoch noch nicht erforscht.

Auch bei psychiatrischen Krankheitsbildern wurde die TMS, bzw. rTMS bereits als Therapeutikum erprobt. Eine Reduktion manischer Symptome fand sich in zwei Studien mit hochfrequenter rTMS über dem rechten präfrontalen Kortex, konnte jedoch in einer dritten Studie nicht bestätigt werden (Grisaru et al. 1998; Kaptsan et al. 2003; Michael und Erfurth 2004).

Es gibt Hinweise darauf, dass die rTMS auch bei psychisch bedingten Angstzuständen („*generalized anxiety disorder*“/Angstsyndrom) zu einer Linderung des Leidens führen kann. Auch im Tierversuch konnte ein

anxiolytischer Effekt der rTMS nachgewiesen werden (Kanno et al. 2003). Bei Zwangsstörungen sind die Ergebnisse nach präfrontaler rTMS zu widersprüchlich, um auf einen therapeutischen Effekt der rTMS schließen zu können (Greenberg et al. 1997; Martin et al. 2003). Drei kleinere Studien weisen auf eine Verbesserung der Symptomatik einer posttraumatischen Belastungsstörung nach rTMS hin, wobei sehr unterschiedliche Stimulationsparameter ähnliche Besserungsraten mit sich brachten (Grisaru et al. 1998; McCann et al. 1998; Cohen H et al. 2004). Bei Schizophrenien gibt es bereits einige Studien, nach denen niederfrequente rTMS über dem linken temporoparietalen Kortex eine Reduktion akustischer Halluzinationen mit sich brachte (Hoffmann et al. 2000; d'Alfonso et al. 2002). Eine Studie von Klein et al. (1999) konnte jedoch keine positiven Effekte auf auditive Halluzinationen bei schizophrenen Patienten nach rechter präfrontaler niederfrequenter rTMS nachweisen. Nahas et al. (2000) beschrieben eine Verbesserung der Negativsymptomatik schizophrener Patienten nach eintägiger linksseitiger präfrontaler hochfrequenter rTMS.

3.4 Sicherheitsaspekte und Kontraindikationen

Seit Einführung der Magnetstimulation 1985 sind kaum Nebenwirkungen beobachtet worden. In Einzelfällen berichten Probanden von einem Spannungskopfschmerz, welcher durch eine eventuelle Beteiligung der Muskulatur und damit verbundener Kontraktion der Kopfhaut herrührt. Am meisten gefürchtet ist jedoch das sehr seltene Auftreten eines epileptischen Anfalles bei rTMS. Deshalb wurden 1998 in einem Konsens strenge Anwendungsvorschriften für die TMS erarbeitet.

Bei Personen mit normaler kortikaler Erregbarkeit ist das Risiko der Anfallsauslösung jedoch bei Verwendung einzelner und gepaarter Stimuli als äußerst gering einzustufen, wenn diese mit einer unregelmäßigen Frequenz von $< 0,25$ Hz verabreicht werden. Bei Personen mit abnormal erhöhter kortikaler Erregbarkeit können dagegen bereits wenige Stimuli ausreichen, um einen Anfall auszulösen. Wird eine konstante Stimulationsfrequenz verabreicht, kann abhängig vom Stimulationsprotokoll auch bei normaler kortikaler

Erregbarkeit ein epileptischer Anfall ausgelöst werden. Im repetitiven Stimulationsmodus steigt das Anfallsrisiko mit Anzahl der verabreichten Stimuli, der Stimulationsintensität und der Stimulationsfrequenz. Auch das Einhalten strenger Begrenzungen bietet keine absolute Sicherheit, da neurobiologische Faktoren das Auslösen eines Anfalls wesentlich mitbestimmen. Insbesondere im repetitiven Stimulationsmodus kann die TMS, wie bereits oben erwähnt Spannungskopfschmerz auslösen, der aber nach mehreren Stunden abklingt.

Da das sich rasch ändernde Magnetfeld eine Kraft auf ferromagnetische Materialien ausübt, stellen intrakranielle Metallclips und Cochlear-Implantate absolute Kontraindikationen der TMS dar. Ventile, intrakranielle Katheter, Herzschrittmacher und Hörgeräte könnten geschädigt werden und stellen daher wie extrakranielle Metallimplantate relative Kontraindikationen dar (Claus et al. 1999).

Nach der TMS wurden weder wesentliche Änderungen der Serum-Prolaktin-Konzentration oder Reaktionen in kognitiven und motorischen Tests festgestellt (Bridgers und Delaney 1989), noch wurden relevante EEG Veränderungen beschrieben (Cohen LG et al. 1998).

Andere Langzeiteffekte sind bei TMS nicht bekannt und aufgrund des nichtionisierenden Charakters des induzierten elektromagnetischen Feldes auch nicht zu erwarten.

3.5 rTMS und chronischer Schmerz

Tamura et al. (2004b) hatten untersucht, inwieweit rTMS über dem Motorkortex (M1) laser-evozierte Potentiale beeinflussen kann. 1 Hz rTMS hatte zu einer Zunahme der subjektiven Schmerzen, die sich mit Hilfe der evozierten Potentiale durch eine Zunahme der Amplituden weiter stützen ließ, geführt. Die ersten klinisch systematischen Untersuchungen bei Schmerzen gehen auf eine Arbeit von Lefaucheur et al. (2001a) zurück. Patienten mit therapieresistentem Schmerz wurden jeweils 20 Minuten lang mit entweder 10 Hz (erregbarkeitserhöhend), 0,5 Hz (erregbarkeitsvermindernd) oder Plazebo-TMS über M1 stimuliert. Nur in der 10-Hz-Gruppe kam es zu einer signifikanten Verminderung der Schmerzskalierung. Insofern konnte analog zu den invasiven

Daten gezeigt werden, dass eine Aktivierung und nicht eine Hemmung des Motorkortex, wahrscheinlich über dessen Verbindungen zum Thalamus, auch nicht invasiv zu einer Schmerzreduktion führen kann. In einer weiteren Arbeit aus dem Jahr 2001 wurde von der gleichen Arbeitsgruppe gezeigt, dass die Schmerzminderung bis zu 8 Tage nach der Verumstimulation anhielt. In einer Studie von Pleger et al. (2004) wurde bei 7 von 10 Patienten mit einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom eine Schmerzreduktion für etwa 45 Minuten mit einem Maximum 15 Minuten nach der Stimulation beschrieben.

Das pathophysiologische Konzept, welches sich in dieser Art und vor allem dem Ort der Stimulation widerspiegelt, ist vornehmlich durch die bereits frühzeitig positiven Effekte begründet, die man Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts bei nicht beherrschbarem Thalamusschmerz beobachten konnte. Erstmals wandten Tsubokawa et al. (1991) das Verfahren der invasiven Motorkortexstimulation (MCS) durch epidural implantierte Elektroden an. Dem zu Grunde lagen vorangegangene tierexperimentelle Untersuchungen, bei denen eine burstförmige Hyperaktivität thalamischer Neurone, die nach Läsionen des Tractus spinothalamicus zu beobachten war, durch eine Stimulation des primären motorischen Kortex lang anhaltend unterdrückt werden konnte. Basierend auf PET Untersuchungen lässt sich dieser MCS-Effekt einerseits über eine Beeinflussung der affektiv-motivationalen Schmerzkomponente via medialen Thalamus und anterioren Cingulum, andererseits über eine Beeinflussung der nozizeptiven Verarbeitung auf spinaler Ebene durch verstärkte deszendierende Hemmung erklären. Aufgrund der Invasivität der MCS sowie der relativ hohen Rate an Therapieversagern wuchs das Interesse an der TMS.

Der präzentrale Gyrus (M1) auch Brodmann's Area (BA) 4 genannt, liegt direkt vor dem zentralen Sulcus. Es gibt einige wenige Berichte darüber, dass man eine Schmerzerleichterung durch die genaue Anregung mit der wiederholenden transkraniel magnetischen Stimulation (rTMS) in derartig benachbarten kortikalen Regionen, der dem postzentralen Gyrus (S1), der prämotorischen Region (preM) und dem ergänzenden Motorgebiet (SMA) erreichen konnte.

Mit Hilfe funktioneller Bildaufbereitungsstudien wie zum Beispiel durch die Positronen Emissionstomographie (PET) und evozierten Potenzialen mit subdural gelegenen Bratrost-Elektroden konnte gezeigt werden, dass schmerzverwandte Aktivierungen nicht nur in M1 sondern auch in S1, preM, SMA, und anderen Gebieten vorkommen (Coghill et al. 1999; Peyron et al. 2000; Ohara et al. 2004). M1 selbst ist für eine gewisse Modulation des preM und SMA verantwortlich (Bestmann et al. 2003). Gemäß neuen Berichten (Lefaucheur et al. 2001a, 2004; Kanda et al. 2003; Töpfer et al. 2003; Tamura et al. 2004a; Pleger et al. 2004), kann rTMS von M1 ähnliche Effekte wie der elektronischen Stimulation von M1 bei Patienten mit dem medizinisch unnachgiebigen Deafferentationsschmerz bewirken. Jedoch ist es nicht leicht, dasselbe kortikale Gebiet wiederholt zu stimulieren, und die Ergebnisse der Anregung neigen dazu, sich zu ändern. Außerdem wird der elektrische durch rTMS herbeigeführte Strom allgemein auf den Kortex beschränkt (Sekino et Ueno 2004).

3.6 TMS und experimentell induzierter Schmerz

Bezogen auf M1 konnte bisher gezeigt werden, dass sowohl hohe als auch niedrige Frequenzen der rTMS subjektive Schmerzwahrnehmung verringern und dass man die chronische Schmerzwahrnehmung verkleinern kann (Lefaucheur et al. 2001a; Khedr et al. 2005; Leo et al. 2007; Pridmore et al. 2005). Im Zusammenhang mit experimentell herbeigeführten Schmerz scheinen die Effekte der hoch- bzw. die niedrigfrequenten Reize des rTMS über M1 von der Art der Noxe abhängig zu sein. Akuter C-Faser vermittelter, durch intradermal Capsaicin-verwalteter Schmerz verursacht, wird durch 1 Hz rTMS über dem Motorischen Kortex gedämpft, wohingegen in anderen Studien A- δ -Fasern laser-induzierten Schmerz vergrößert (Tamura et al. 2004a). Ähnlich gegensätzliche Effekte konnten nach 20 Hz rTMS (Johnson et al. 2006; Summers et al. 2004) beobachtet werden. Im Gegensatz dazu vergrößert 10 Hz rTMS über M1 die elektrisch induzierte durch A- δ Fasern modulierte Schmerzschwelle (Yoo et al. 2006), wiederum andere fanden heraus, dass

10 Hz rTMS nur als unangenehm empfunden wird ohne eine direkte Wirkung auf die Schmerzschwelle zu haben (Leo et al. 2007; Pridmore et al. 2005).

Wie bereits oben erwähnt wurde in einer ganzen Reihe von Studien der TMS-Effekt auf experimentell induzierten Schmerz bei Verwendung unterschiedlicher Stimulationsorte und verschiedener Reizprotokolle untersucht.

Der häufigste Stimulationsort war dabei der primäre motorische Kortex. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass z.B. die Stimulation mittels TMS-Doppelpulsen und einem CO₂ Laser induzierten Reiz, bei Gesunden zu einem Absinken der Schmerzschwelle führt (Quartarone et al. 2005b). Bei niederfrequenten rTMS (1Hz) konnte bei niedriger Laserstimulation ebenfalls eine Herabsetzung der Schmerzschwelle, bei Capsaicin-abhängiger Stimulation allerdings eine Zunahme der Schmerzschwelle beobachtet werden (Lang et al. 2006). Erklärt werden kann dieses durch die unterschiedliche Beeinflussung von den bereits genannten A- δ - bzw. C-Fasern, und da die beiden Stimuli-Arten auch in verschiedenen Strukturen verarbeitet werden. Zusätzlich konnte mittels SPECT bei der Capsaicin-abhängigen Stimulation eine verminderte Durchblutung des rechten medialen präfrontalen Kortex, sowie eine gesteigerte Durchblutung im rechten anterioren Cingulum und linken prämotorischen Kortex bei 1 Hz rTMS nachgewiesen werden.

Neben dem Primären motorischen Kortex (M1) wurde auch der mediale frontale Kortex im Hinblick auf diesen oben beschriebenen Effekte untersucht. Doppelpuls-TMS führte dort zum einen zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle bei CO₂-Laser induziertem Schmerz zum anderen konnte eine weitere Versuchsreihe eine Verminderung der Schwelle für den elektrisch ausgelösten nozizeptiven Flexorreflex nachweisen (Lefaucheur et al. 2001b).

Andere Stimulationsorte wurden bisher deutlich weniger untersucht. Eine 1 Hz rTMS Stimulation über dem rechten präfrontalen Kortex führte bei Gesunden zu einer Erhöhung der Schmerztoleranzschwelle, nicht aber der Schmerzschwelle (Khedr et al. 2005). Eine Stimulation über dem sekundären somatosensorischen Kortex(S2) und dem okzipitalen Kortex, sowie eine 15-Hz rTMS über dem parietalen Kortex zeigten keinen Effekt (Leo 2007).

Abschließend kann man sagen, dass die Untersuchungen zum experimentellen Schmerz zeigen, dass sich mittels rTMS die zentrale Schmerzverarbeitung bei Gesunden beeinflussen lässt. Insbesondere scheinen die C-Faser-vermittelten und im medialen nozizeptiven System verarbeiteten Schmerzkomponenten einer Stimulation durch rTMS zugänglich. Insbesondere im Hinblick auf den therapeutischen Einsatz des rTMS bei chronischen Schmerzpatienten aber auch als Screeninginstrument lässt sich ein gewisses Potential erkennen, welches durch weitere Studien allerdings noch hervorgehoben werden muss.

3.7 Stimulationsmuster der Theta-Burst-Stimulation

Vor kurzem entwickelte Huang et al. (2005) eine spezifische rTMS Stimulation, um durch niederfrequente, repetitive magnetische Entladungen die menschliche M1 Erregbarkeit zu modulieren. Die Autoren unterscheiden dabei drei Stimulationsmuster von denen bekannt ist, dass unterschiedliche Effekte bei der M1 Aktivität entstehen. Bei der intermittierenden Theta-Burst-Stimulation (iTBS) handelt es sich um eine hochfrequente Stimulation, die die kortikale Erregbarkeit sehr stark steigert, wobei dieser Effekt bis zu einer 1/2 Stunde nach Stimulation anhält (3-5 Impulse bei 50 Hz; Frequenz 5Hz) und der Haupteffekt in der Erregbarkeit der Neurone des Motorkortex nachgewiesen werden konnte (Lee et al. 2003; Siebner et al. 2000a). In verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen wurden die oben beschriebenen Ergebnisse nachgewiesen (Hess et al. 1996; Huemmelke et al. 2002; Larson et Lynch 1986; Vickery et al. 1997). Die beschriebenen Effekte sind somit sowohl bei der Studie der normalen Physiologie des Menschen, als auch therapeutisch einsetzbar.

Grundsätzlich handelt es sich bei der Theta-Burst-Stimulation um eine salvenartige rTMS mit komplexen zeitlichen Mustern. Dabei werden hochfrequente Dreiersalven sog. Bursts verabreicht. Diese Dreiersalven bestehen aus 3 biphasischen Einzelreizen gleicher Intensität, die mit einer Frequenz von 50 Hz verabreicht werden; je nachdem welchen therapeutischen

Effekt man erzielen möchte, können diese Reize hemmende oder bahnende Nacheffekte auf die kortikale Erregbarkeit auslösen.

Man unterscheidet dabei:

1. iTBS (unterbrochenene Salven) bei 50Hz alle 200ms für 2 Sekunden; wiederholt alle 20 Sekunden für 20 Zyklen.
2. cTBS (kontinuierliche Salven) bei 50Hz alle 200ms für 40 Sekunden
3. imTBS(intermediate) Perioden dauern 5 Sekunden, wiederholt alle 10 Sekunden.

und die dazugehörigen Effekte:

1. Bahnung der kortikalen Erregbarkeit für bis zu 30-60 Minuten
2. Hemmung der kortikalen Erregbarkeit für ca. 30-60 Minuten
3. keine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit.

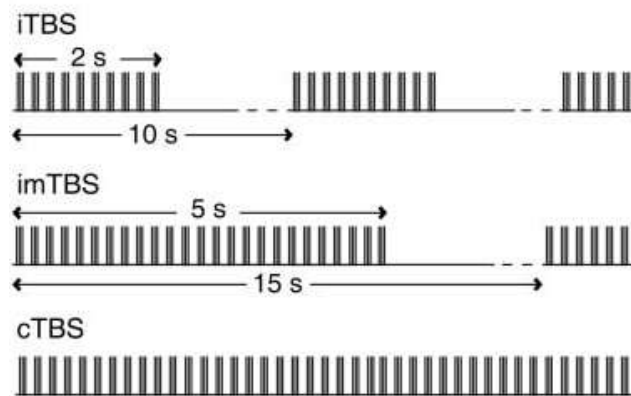


Abbildung 2
Schematische Darstellung der Theta-Burst-Stimulation(TBS) nach Huang et al. (2005)

Überwacht wurden die Aktivitäten über die Amplitude der motor-evozierten Potentiale (MEPs). Ununterbrochen führte TBS (cTBS) zu einer signifikanten Reduzierung der MEP Amplituden, was wahrscheinlich an der spezifischen Hemmung des Reizkreislaufs lag, wie es auch in einer späteren Studie bestätigt werden konnte (Di Lazzaro et al. 2005). Im Gegensatz dazu führt intermittierender TBS (iTBS) oberflächliche M1 Aktivität zu einer Vergrößerung der MEP Amplitude. Interessanterweise zeigt intermediate TBS (imTBS) keinerlei Effekte. Außerdem konnte gezeigt werden, dass neben M1 auch in dem menschlichen prämotorischen (Mochizuki et al. 2007) und dem visuellen

Kortex (Franca et al. 2006) durch TBS ein Einfluss auf die Erregbarkeit stattfindet.

3.8 Ziel der Studie

Die Absicht unserer Placebo-kontrollierten *cross-over-double-blind-study* war es, bei den gesunden Teilnehmern durch das Setzen eines akuten, laser-induzierten Schmerzreizes einen möglichen antinozizeptiven Effekt durch den Einsatz von cTBS zu untersuchen.

4. Material und Methoden

4.1 Probanden

Dreizehn gesunde, freiwillig teilnehmende Rechtshänder zwischen 18-30 Jahre alt, wurden zu Beginn der Versuchsreihe über alle relevanten Aspekte der Studie aufgeklärt. Nur diejenigen, die eine Einwilligung unterschrieben, wurden in unserer Studie berücksichtigt. Wir hielten uns an die Helsinki Vereinbarung und an das experimentelle Protokoll, welches von der Ethikkommission der Universität Göttingen unter der Ethiknummer 21/3/04 (Amandement) bewilligt wurde. Keiner der Probanden litt unter chronischen Schmerzsyndromen oder nahm regelmäßig Medikamente ein. Desweiteren konnte eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung in allen Fällen ausgeschlossen werden. Alle Teilnehmer erfuhren eine cTBS und Sham Stimulation.

4.2 Versuchsaufbau/ Durchführung

Allen Versuchsteilnehmern wurden im Verlauf der Testreihe laserevozierte Schmerzimpulse, sowohl an der linken als auch an der rechten Hand gesetzt. Vor Beginn der Testreihen durchliefen die Personen eine „Testrunde“, um die anstehenden Potentiale in ihrer Wirkungsstärke und den Ablauf des Versuches klar darzustellen. Die Versuchsteilnehmer saßen in aufrechter Haltung in einem

gepolsterten Stuhl mit Rückenlehne. Der eigentliche Versuch begann direkt im Anschluss, nach Erwärmen der Hand auf exakt 37° Celsius, und beinhaltete 40 laserevozierte Schmerzimpulse der rechten und linken Hand. Als erstes wurde ein fünf mal fünf Zentimeter großes Feld an der rechten Hand stimuliert. Die Stimulationsdauer betrug eine Millisekunde und die Intensität der Stimulation betrug aufsteigend von 200mJ (5.2 mJ/mm²) bis 800 mJ (20.8 mJ/mm²). Nach jeder erfolgten Stimulation klassifizierte der Proband den ausgelösten Reiz. Daraufhin wurde nach dem gleichen Schema die linke Hand stimuliert. Nach Abschluss der ersten Runde wurde der motorische Kortex des Patienten einer TMS unterzogen. Hierbei wurde der Patient nicht darüber aufgeklärt, ob es sich um eine Real- Stimulation oder eine Sham-Stimulation handelte.

Im direkten Anschluss an die Stimulation durchliefen die Patienten erneut die gleiche Versuchsreihe, wie vor der Stimulation. Nach Abschluss der zweiten Versuchsreihe wurde eine Pause von 15 Minuten eingelegt. Anschließend wurde eine dritte Versuchsreihe durchgeführt.

Nach Beendigung dieses Versuchs wurde der Proband entlassen und mit einer Pause von mindestens fünf Tagen erneut für die noch ausstehenden Testreihen einbestellt.

4.3 TBS-Stimulation

TBS wurde über dem Handareal des linken M1 aufgelegt (Abbildung3). Benutzt wurde eine standardmäßige 8-förmige Spule (MC-B70 Schmetterlingsspule) und der sog. MagPro Stimulator(Medtronic, Denmark) mit einem Außenradius von 75 mm, mit einem posterior-anterior-posterior laufenden Fluss in der Spule. Die Stimulationsrate war 80% der aktiven Motorkortexschwelle (AMT)(Huang et al. 2005).

Für die Bestimmung des Motorkortex Ruhepotentials (RMT) wurde die Spule tangential auf die Kopfhaut mit dem Griff nach hinten und einer Neigung von 45° von der Mittellinie aus gesehen, aufgesetzt. MEPs von dem rechten abductor digiti minimi Muskel (ADM) wurden abgeleitet und mittels Ag-AgCl Elektroden aufgezeichnet. Diese Prozedur wurde sowohl bei der Real-, als auch bei der Sham-Stimulation wiederholt. Die Signale wurden verstärkt und gefiltert

(1.59 Hz-1kHz, Rate 5Hz), digitalisiert durch micro-1401 AD Konverter (Cambridge Electronic Design, Cambridge UK) und aufgezeichnet durch eine Computersoftware (Cambridge Electronic Design, Version 2.13). AMT wurde definiert als die Minimumintensität bei der bei mindestens 3 von 6 aufeinanderfolgenden Stimuli ein MEP einer höheren Größe ($\sim 200\mu\text{V}$) im Vergleich zu der spontanen mittleren Muskelaktivität erzielt wurde.

Das Modell der cTBS besteht aus 3 Entladungen bei 50 Hz, die sich kontinuierlich in 200ms Intervallen wiederholen (i.e. 5Hz) für 40s (600 Pulses). In getrennten experimentellen Reihen wurde auch bei der Sham Stimulation das cTBS Verfahren mit der Sham-Spule (MC-P-B70) an den gleichen Stellen der Kopfhaut angewendet. Die experimentellen Versuchsreihen lagen dabei mindestens 5 Tage auseinander. Die Probanden aber auch die Untersucher, die die Laser Stimulation durchführten, wussten nicht welche Art der Stimulation zu diesem Zeitpunkt stattfand. Die Reihenfolge der Sitzungen war zufällig.



Abbildung 3 Fotodarstellung eines Probanden bei Versuchsdurchführung mittels Schmetterlingsspule (MagPro Stimulator)

4.4 Laser-Stimulation

Es wurde ein Tm: YAG Laser system (WaveLight Laser Technologie AG, Erlangen, Germany) eingesetzt, um einen schmerzhaften Stimulationsreiz zu setzen. Der Thulium Laser produziert infrarotähnliche Strahlung (Wellenlänge 2000nm, Pulsfrequenz 1ms, Laserstrahldurchmesser 7mm). Mit einer Eindringtiefe von 360µm in die menschliche Haut erlaubt dieser Laser ein präzises und gezieltes Emittieren der Hitze auf das Zielgebiet der primär nozizeptiven Afferenzen ohne subkutanes Gewebe zu verletzen (Treede et al. 2003).

4.5 Psychophysikalische Auswertung/Skalierung der Wahrnehmung

Im Verlauf dieser Testrunde wurde dem Probanden die genaue Klassifizierung (1-2.9) der wahrzunehmenden Schmerzen verdeutlicht und so eine Fehlinterpretation der anstehenden Reize ausgeschlossen. (warm: 1, schmerzhaft: von 2.1(kleinste) bis 2.9 (größte) – Numerische Analogskala)

4.6 Datenanalyse

Die verbale Klassifizierung wurde abhängig von der Laserintensität in drei Gruppen eingeteilt; dieses führte zu einer Klassifizierung im niedrigen Intensitätsbereich von 200-399 mJ (5.2-10.4 mJ/mm²), im mittlerem Intensitätsbereich von 400-599 mJ (10.4-15.6 mJ/mm²) und letztendlich im hohen Intensitätsbereich von 600-800 mJ (15.6-20.8 mJ/mm²). Wie die Laserintensität zeigte, konnte es bei einer Abweichungen von +/- 5% vom vorgegebenen Wert zu Datenpunkten zwischen 7 und 19 kommen. In jeder Gruppe (niedrige, mittlere, hohe Intensität) erhielten wir die Werte der verbalen Klassifizierung für beide Hände jeden Teilnehmers getrennt, durchschnittlich hinsichtlich der Runde (bef (vor der Stimulation/ aft1(direkt nach der Stimulation/ aft30 (30 Minuten nach der Stimulation) und Bedingungen (cTBS- oder Sham Stimulation). Eine Wiederholungsmessung ANOVA wurde

berechnet, mit der Absicht die Werte der verbalen Klassifizierung durch die Reihe der Probanden als unabhängige Variablen in Abhängigkeit von der HAND (links vs. rechts), den BEDINGUNGEN (Sham vs. cTBS), ZEIT (before, after1 und after30) und die INTENSITÄT der Laser Stimulation setzen zu können. Für den post-hoc Vergleich wurde der Tukey HSD test verwendet.

5. Ergebnisse

Alle Probanden berichteten sowohl während, als auch nach der Stimulation von keinen nennenswerten Nebenwirkungen; die Versuchsreihe wurde von allen Probanden toleriert.

Der niedrige Intensitätsbereich der Laserstimulation (200-399 mJ) war entweder nicht spürbar, oder verursachte in den meisten Fällen nur eine Empfindung, die als warm beschrieben wurde. Im Falle der mittleren Reizintensität (400-599 mJ) wurde der Reiz mittels der verbalen Klassifizierung mit an der Grenze zum Schmerz wahrgenommen. Die hohe Reizintensität (600-800 mJ) resultierte bei allen Probanden in einer schmerzhaften Wahrnehmung.

Die Wiederholungsmessungen ANOVA zeigten signifikante Haupteffekte der HAND [$F(1,12)=9.44$; $P=0.01$], ZEIT [$F(2,24)=9.04$; $P=0.001$] und Intensität [$F(2,24)=204.32$; $P<0.001$], wohingegen ein feststellbarer, aber nicht signifikanter Effekt bei den BEDINGUNGEN [$F(1,12)=4.51$; $P=0.055$] festgestellt werden konnte. Wir fanden eine weitere signifikante Wechselwirkung bei HAND x BEDINGUNG [$F(2,24)=4.28$; $P=0.026$] und HAND x BEDINGUNG x ZEIT [$F(2,24)=6.94$; $P=0.004$] heraus. Die anderen Wechselwirkungen sind als nicht signifikant zu bezeichnen ($P>0.05$).

Da der Haupteffekt der HAND und die Verknüpfung von HAND x BEDINGUNG x ZEIT signifikant waren, wurden die ANOVAs für beide Hände getrennt nochmals wiederholt.

Im Hinblick auf die Stimulation der rechten Hand konnte mittels ANOVA gezeigt werden, dass es einen signifikanten Haupteffekt bei BEDINGUNGEN [$F(1,12)=5.44$; $P=0.038$], ZEIT [$F(2,24)=6.52$; $P=0.005$] und INTENSITÄT [$F(2,24)=227.39$; $P<0.001$] gibt. Außerdem war noch die BEDINGUNG x ZEIT

Verknüpfung signifikant [$F(2,24)= 3.69$; $P=0.04$]. Im Falle der Stimulation der linken Hand der Effekt der BEDINGUNG war nicht nennenswert [$F(1,12)=3.38$; $P=0.09$], wohingegen die ZEIT [$F(2,24)=6.67$; $P<0.005$] und die INTENSITÄT [$F(2,24)=5.94$; $P<0.001$] signifikant waren. Überdies hinaus war nur noch die Verknüpfung BEDINGUNG x ZEIT nennenswert [$F(2,24)=5.94$; $P=0.008$].

Die Post-hoc Analyse führte zu keinen signifikanten Unterschieden bei den „Before-Meßwerten“, weder bei der Stimulation der rechten noch der linken Hand ($P>0.9$).

Hinsichtlich der Stimulation der rechten Hand konnte ein signifikanter Effekt bei der ZEIT bei mittlerer Reizintensität wenn cTBS angelegt wurde, festgestellt werden (bef vs. aft1 $P=0.02$; bef vs. aft30 $P=0.02$). In der Gruppe der hohen Reizintensitäten konnte nur direkt nach cTBS ein bezeichnender Unterschied festgestellt werden (bef vs. aft1 $P=0.04$).

Einen Unterschied konnte man lediglich zwischen BEDINGUNG (cTBS vs. sham) bei mittlerer Reizintensität (cTBS aft1 vs. sham aft1 $P=0.03$) feststellen. Alle anderen Vergleiche waren untergeordneter Rolle ($P>0.07$).

Im Hinblick auf die Stimulation der linken Hand war lediglich bei ZEIT bei hohen Intensitäten 30 min nach cTBS (bef vs. aft30 $P=0.01$) ein Effekt zu beobachten. Beim Vergleich der beiden BEDINGUNGEN (cTBS vs. sham) konnte eine Auffälligkeit 30 min nach Stimulation im niedrigen Intensitätsbereich (cTBS aft30 vs. sham aft30 $P=0.03$) und der mittleren Reizintensität (cTBS aft30 vs. sham aft30 $P=0.03$) festgestellt werden.

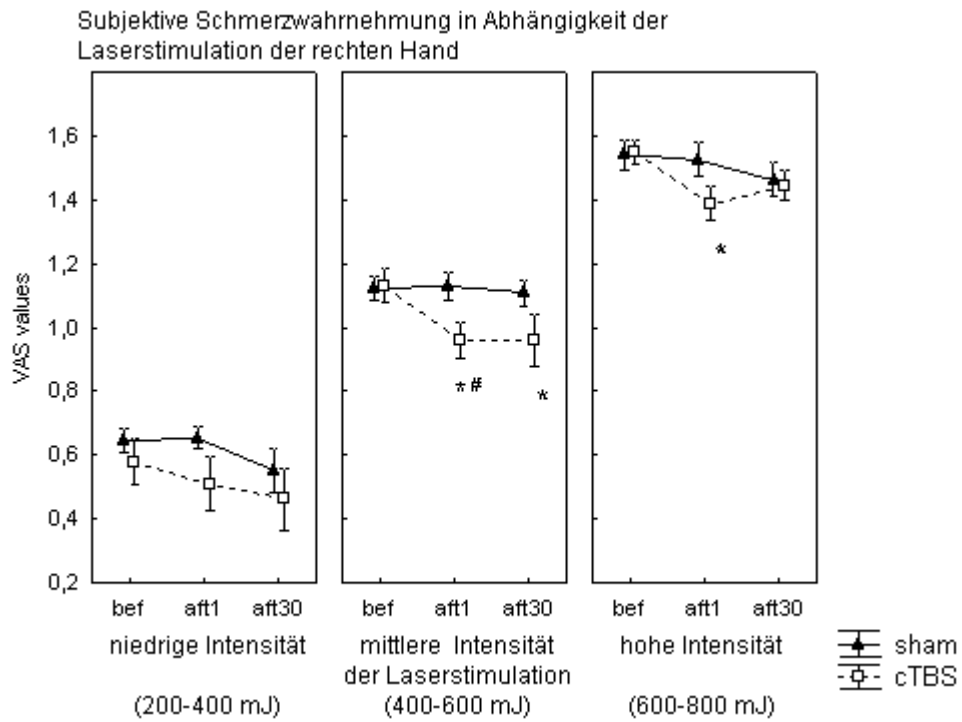


Abbildung 4

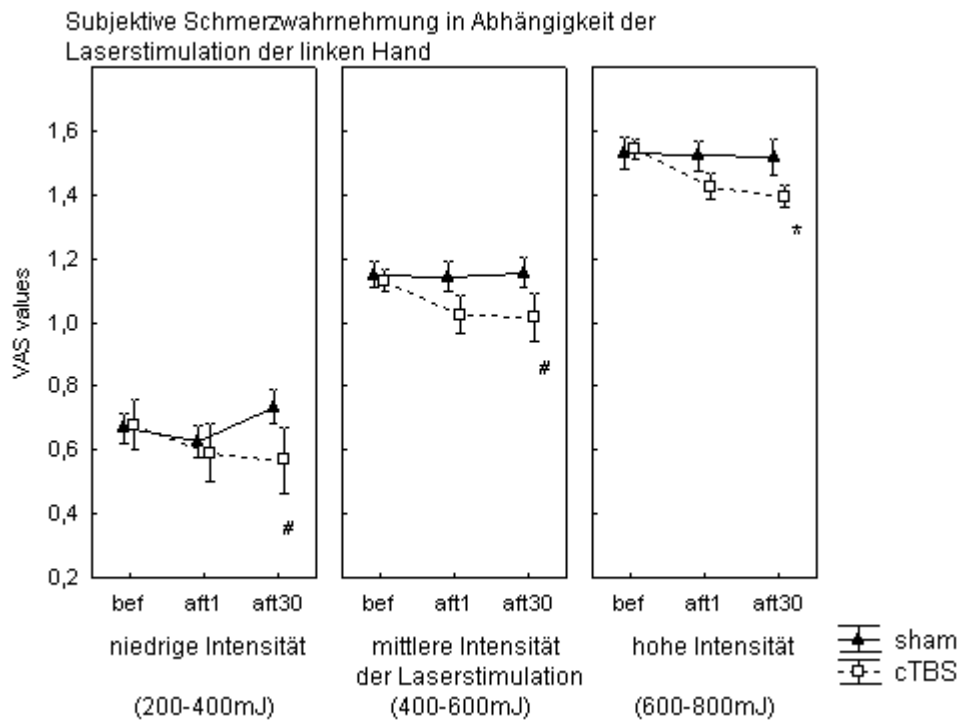


Abbildung 5

Abbildung 4 bzw. 5 zeigen die Mittel-VAS-Werte von allen 13 Probanden, im Falle der rechten Hand (A) und linken Hand (B) Laserstimulation vorher (bef),

sofort danach (aft1) und 30 Minuten danach (aft30) 40s cTBS- oder Sham-Stimulation. Der ANOVA zeigte signifikant BEDINGUNG x ZEIT-Wechselwirkung (rechte Hand: $p=0.04$, linke Hand: ($p=0.008$). Für den post-hoc Vergleich Tukey HSD Test wurde ($p < 0.05$) verwendet. Beachten Sie bitte, dass * bedeutende Unterschiede im Vergleich zu Vorwerten innerhalb derselben Bedingung (Ergebnisse des Tukey HSD Test, $p < 0.05$) kennzeichnet, und # zeigt sich signifikant unterscheidene Werte zwischen den Bedingungen zur gleichen Zeit (Ergebnisse des Tukey HSD Test, $p < 0.05$).

6. Diskussion

Unsere Ergebnisse konnten eine Reduzierung der experimentell induzierten subjektiven Schmerzwahrnehmung, hervorgerufen durch Laserstimulation auf dem Handrücken, nach 40s cTBS Stimulation über dem linken M1 Areal nachweisen. Die Reduzierung der Schmerzwahrnehmung war hauptsächlich kontralateral der durch cTBS stimulierten Areale und konnte nach der Sham-Stimulation nicht nachgewiesen werden. Der antinozizeptive Effekt des cTBS konnte sofort nach der Laserstimulation der rechten Hand, bei mittlerer Reizintensität (nahe an der Schmerzgrenze) nachgewiesen werden. Dieser Effekt blieb dauerhaft bis zu 30 Minuten nach der Stimulation bestehen (Abbildung 4). Im Falle der linken Hand, scheint der Effekt des cTBS verzögert einzutreten (Abbildung 5).

Funktionell vorstellende Studien nehmen eine bilaterale Schmerzverarbeitung an (Apkarian et al. 2005). So wie M1 stark mit dem schmerzabhängigen kortikalen Netzwerk verknüpft ist (Pridmore et al. 2005), könnte es sein, dass diese unilaterale Modulation dieser Region auch die Schmerzwahrnehmung der auf beiden Händen erzeugten Schmerzimpulse moduliert. Ferner konnte ein indirekter Effekt auf das kontralaterale (rechte) M1 oder primär somatosensorischen Kortex (S1) über transkallosale Verbindungen, wie es bereits bei dem intermittent TBS (iTBS) gezeigt werden konnte (Mochizuki et al. 2007) und so wäre es möglich, dass auf diese Weise der Schmerz beider Seiten gelindert werden kann.

Hinsichtlich unseres Experiments, ist eine tiefer gehende Diskussion in Bezug auf die mögliche vorliegende elektrophysiologische oder die funktionellen Mechanismen der M1 Stimulation zum momentanen Zeitpunkt äußerst spekulativ und erfordert weiterführende Untersuchungen.

Der Konsens vorangegangener rTMS und elektrischer Stimulations Studien, bei denen M1 in Bezug auf chronischen Schmerz stimuliert wurde, war, dass eine hochfrequente Stimulation effektiver ist als eine 1 Hz Stimulation (Leo et al. 2007; Pridmore et al. 2005; Andre-Obadia et al. 2006). In Anbetracht dessen, dass man glaubt das eine hochfrequente rTMS Stimulation die M1 Erregbarkeit steigert (Quartarone et al. 2005a), scheinen die zum momentanen Zeitpunkt und nach neuesten Erkenntnissen vermuteten suppressiven Effekte von cTBS dazu im Widerspruch zu stehen.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass diese Ergebnisse an chronisch Kranken beobachtet werden konnten und nicht an den gesunden Probanden während der experimentell induzierten Schmerzintervalle. Die Modifikationen dieser experimentell induzierten akuten Schmerzwahrnehmung scheinen von der Art der Noxe, die bei der Stimulation angewendet wird abzuhängen (Tamura et al. 2004a). Eine mögliche Erklärung ist, dass bei den chronischen Schmerzpatienten die neuronale Erregbarkeit im Vergleich zu den gesunden Probanden verändert ist und dass die hochfrequente Oberflächenstimulation zu einer Hemmung über Mechanismen wie es bereits in anderen Studien beobachtet werden konnte, führt (Quartarone et al. 2005a). Die andere mögliche Erklärung könnte sein, dass es einen prinzipiellen Unterschied in der Aktivierung zwischen unterschiedlichen kortikalen Verschaltungen und der Art der Stimulation (TMS, elektrische Stimulation) und verschiedenen Stimulationsmodellen (rTMS, TBS) gibt. Zusammenfassend kann man sagen, dass die vorliegenden Effekte der Mechanismen bei TBS und rTMS wahrscheinlich unterschiedlich sind. Beides beinhaltet viele grundlegende, elementare Mechanismen, die in der vorangegangenen LTP/LTD Literatur beschrieben worden sind. (Die Verstärkung der synaptischen Übertragung durch synaptische Plastizität bezeichnet man als Potenzierung, die Abschwächung als Depression). Je nach Dauer spricht man von Langzeit-

Potenzierung (long-term potentiation, LTP) bzw. Langzeit-Depression (long-term depression, LTD).

Die neuronalen Mechanismen der Theta-Burst Musterbeispiele sind immer noch spekulativ. Die Ergebnisse der Experimente, die Einzelketten des cTBS verwendeten, lassen vermuten, dass diese Art der Stimulation eine Mischung aus Erleichterung und Hemmung bei der synaptischen Übertragung mit einem oberflächlichen Effekt, der einen schnelleren und früher einsetzenden Effekt als die Hemmung hervorruft (Huang et al. 2004). Aufzeichnungen über absteigende kortikale Salven durch Einzel-TMS-Entladungen hervorgerufen, zeigen, dass das cTBS bevorzugt die I1-Welle unterdrückt, was wiederum indiziert, dass der synaptische Input für die Reduzierung der Initialentladung der kortikalen Neurone verantwortlich ist (Di Lazzaro et al. 2005). Zusätzlich wurden die Effekte des cTBS durch Memantine, ein Medikament, welches in die Übertragung der NMDA Rezeptoren eingreift, aufgehoben (Huang et al. 2007). Eine jüngst veröffentlichte Studie impliziert, dass cTBS die Schaltkreise, die für I1 Inputs verantwortlich sind, aktiviert und die Erregbarkeit von diesen glutamatabhängigen Synapsen, möglicherweise über einen LTD-ähnlichen Mechanismus, hemmt (Talelli et al. 2007).

7. Zusammenfassung/Ausblick

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die kurze, 40-Sekunden-cTBS der M1 einen vergleichbaren Effekt wie jene vorangegangenen beschriebenen Effekte des rTMS hervorruft (Leo et al. 2007; Pridmore et al. 2005). Die Schmerztoleranz verbessert sich nach cTBS, nicht aber nach der Sham-Stimulation. Eine Einschränkung unserer Studie ist, dass der zeitliche Verlauf jeglicher After-Effekte nicht über eine suffiziente Dauer hinweg beobachtet wurde. Eine weitere Einschränkung stellt die Unilateralität der cTBS dar, wenn man die Ergebnisse hinsichtlich der langsameren Entwicklung des antinozizeptiven Effekts nach der Stimulation der linken Hand interpretieren möchte. Weitere Studien werden nötig sein, um die zeitliche Komponente, die Parameter der Stimulation und die Intensität der Stimulation (Talelli et al. 2007) dieses Effektes

zu untersuchen. Des Weiteren ist festzustellen, ob cTBS einen antinozizeptiven Effekt auf chronisch Schmerzkranken bewirkt.

8. Literaturnachweis

1. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L (1998): Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway, *J Clin Neurophysiol* 15(4):288-304.
2. Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguiere F, Laurent B, Garcia-Larrea L (2006): Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 117(7):1536-44.
3. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK (2005): Human brain mechanisms of perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9(4):463-84.
4. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1(8437):1106-7.
5. Bertolasi L, Priori A, Tinazzi M, Bertasi V, Rothwell JC (1998): Inhibitory action of forearm flexor muscle affents on corticospinal outputs to antagonist muscles in humans. *J Physiol* 511(3):947-956.
6. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J (2003): Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. *Neuroimage* 20(3):1685-96.
7. Bridgers SL, Delaney RC (1989): Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 39(3): 417-9.
8. Canavero S, Bonicalzi V, Dotta M, Vighetti S, Asteggiano G, Cocito D (2002): Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 78(3-4):192-6.
9. Claus D, Foerster A, Schmitz JM, Bochanek T, Nouri S (1999): High-rate transcranial magnetic stimulation: influence on short-term-memory,

- heart rate and blood pressure changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 50:408-12.
10. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Ladarola MJ (1999): Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82(4):1934-43.
 11. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N (2004): Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 161(3):515-24.
 12. Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, Butefisch C (1998): Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15(4):305-24.
 13. D'Alfonso AA, Aleman A, Kessels RP, Schouten EA, Postma A, van Der Linden JA, Cahn W, Greene Y, de Haan EH, Kahn RS (2002): Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(1):77-9.
 14. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC (2004): The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 115(2):255-266.
 15. Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Ranieri F, Huang YZ, Rothwell JC (2005): Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol* 565(3):945-50.
 16. Dragasevic N, Potrebić A, Damjanović A, Stefanova E, Kostić VS (2002): Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mov Disord* 17(3):528-532.
 17. Epstein CM, Lah JJ, Meador K, Weissman JD, Gaitan LE, Dihenia B (1996): Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology* 47(6):1590-1593.

18. Franca M, Koch G, Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC (2006): Effects of theta burst stimulation protocols on phosphene threshold. *Clin Neurophysiol* 117(8):1808-13.
19. George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, Mishory A, Foust MJ, Bohning DE (2002): Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 18(4):170-81.
20. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL (1997): Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154(6):867-9.
21. Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z (1998): Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 44(1):52-55.
22. Hallett M (2000): Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406(6792):147-50.
23. Hess G, Aizenman CD et Donoghue JP (1996): Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 75(5):1765-1778.
24. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS (2000): Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 355(9209):1073-1075.
25. Huang YZ, Rothwell JC (2004): The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115(5):1069-75.
26. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45(2):201–6.
27. Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, Wen HY (2007): The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* 118(5):1028-32.
28. Huemmeke M, Eysel UT and Mittmann T (2002): Metabotropic glutamate receptors mediate expression of LTP in slices of rat visual cortex. *Eur J Neurosci* 15(10):1641-1645.

29. Johnson S, Summers J, Pridmore S (2006): Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain* 123(1-2): 187–192.
30. Kanda M, Mima T, Oga T, Matsuhashi M, Toma K, Hara H, Satow T, Nagamine T, Rothwell JC, Shibasaki H (2003): Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clin Neurophysiol* 114(5):860–6.
31. Kanno M, Matsumoto M, Togashi H, Yoshioka M, Mano Y (2003): Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on behavioral and neurochemical changes in rats during an elevated plus-maze test. *J Neurol Sci* 211(1-2):5-14.
32. Kaptan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N (2003): Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania. *Bipolar Disord* 5(1):36-9.
33. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC (2005): Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(6):833-38.
34. Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M (1999): Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 46(10):1451-1454.
35. Kobayashi M, Pascual-Leone A (2003): Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2(3):145-156.
36. Kofler M, Glocker FX, Leis AA, Seifert C, Wissel J, Kronenberg MF, Fuhr P (1998): Modulation of upper extremity motoneurone excitability following noxious finger Tapp stimulation in man: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 246(2):97-100.
37. Lang N, Harms J, Weyh T, Lemon RN, Paulus W, Rothwell JC, Siebner HR (2006): Stimulus intensity and coil characteristics influence the

- efficacy of rTMS to suppress cortical excitability. *Clin Neurophysiol* 117(10):2292-301.
38. Larson J and Lynch G (1986): Induction of synaptic potentiation in hippocampus by patterned stimulation involves two events. *Science* 232(4753):985-988.
39. Lee L, Siebner HR, Rowe JB, Rizzo V, Rothwell JC, Frackowiak RS, Friston KJ (2003): Acute remapping within the motor system induced by low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 23(12):5308-5318.
40. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP (2001a) : Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 31(4):247-52.
41. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP (2001b): Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 12(13):2963-5.
42. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP (2004): Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(4):612-6.
43. Leo RJ, Latif T (2007): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. *J Pain* 8(6):453-9.
44. Lisanby SH, Luber B, Perera T, Sackeim HA (2000): Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 3(3):259-273.
45. Mally J, Stone TW (1999): Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 162(2):179-184.
46. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. (2003): Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 182:480-491.

47. McCann UD, Kimbrell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, Wassermann EM, Willis MW, Post RM (1998): Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 55(3):276-279.
48. Merabet LB, Kobayashi M, Barton J, Pascual-Leone A (2003): Suppression of complex visual hallucinatory experiences by occipital transcranial magnetic stimulation. *Neurocase* 9(5):436-40.
49. Merton P, Morton H (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285(5762):227.
50. Michael N, Erfurth A (2004): Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2004 78(3):253-7.
51. Migita K, Uozumi T, Arita K, Monden S (1999): Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery* 36(5):1037-9.
52. Mochizuki H, Furubayashi T, Hanajima R, Terao Y, Mizuno Y, Okabe S, Ugawa Y (2007): Hemoglobin concentration changes in the contralateral hemisphere during and after theta burst stimulation of the human sensorimotor cortices. *Exp Brain Res* 180(4):667-75.
53. Mottaghy FM, Hungs M, Brüggmann M, Sparing R, Boroojerdi HF, Huber W, Töpper R (1999): Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 53(8):1806-12.
54. Nahas Z, DeBrux C, Chandler V, Lorberbaum JP, Speer AM, Molloy MA, Liberatos C, Risch SC, George MS (2000): Lack of significant changes on magnetic resonance scans before and after 2 weeks of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *J ECT* 16(4):380-90.
55. Ohara S, Crone NE, Weiss N, Vogel H, Treede RD, Lenz FA (2004): Attention to pain is processed at multiple cortical sites in man. *Exp Brain Res* 156(4):513-7.
56. Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Richard A, Lavenne F, Barral FG, Mauguière F, Michel D, Laurent B (2000):

- Parietal and cingulate processes in central pain. A combined positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of an unusual case. *Pain* 84(1):77-87.
57. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Völker B, Maier C, Tegenthoff M (2004): Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett* 356(2):87-90.
58. Pridmore S, Oberoi G (2000): Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain. *J Neurol Sci* 182(1):1-4.
59. Pridmore S, Oberoi G, Marcolin M, George M (2005): Transcranial magnetic stimulation and chronic pain: current status. *Australas Psychiatry* 13(3):258-265.
60. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Sant'angelo A, Battaglia F, Messina C, Siebner HR, Girlanda P. (2005a): Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res* 161(1):114-124.
61. Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Romano M, Crupi D, Girlanda P, Rothwell JC, Siebner HR (2005b): Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain* 128(8):1943-50.
62. Rollnik JD, Wüstefeld S, Däuper J, Karst M, Fink M, Kossev A, Dengler R (2002): Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain. *Eur Neurol* 48(1):6-10.
63. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Dick JP, Kachi T, Cowan JM, Marsden CD (1987): Motor cortex stimulation in intact man 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* 110(5):1173-1190.
64. Schmidt R, Schmelz M, Torebjork HE, Handwerker HO (2000): Mechano-insensitive nociceptors encode pain evoked by tonic pressure to human skin. *J Neurosci* 98(4):793-800.

65. Sekino M, Ueno S (2004): Numerical calculation of eddy currents in transcranial magnetic stimulation for psychiatric treatment. *Neurol and Clin Neurophysiol* 88:1-5.
66. Siebner HR, Peller M, Willloch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A, Conrad B, Bartenstein P (2000a): Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology* 54(4):956–63.
67. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Lehner C, Conrad B (2000b): Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 284(3):147-150.
68. Summers J, Johnson S, Pridmore S, Oberoi G (2004): Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurosci Lett* 368(2):197–200.
69. Talelli P, Cheeran BJ, Teo JT, Rothwell JC (2007): Pattern-specific role of the current orientation used to deliver Theta Burst Stimulation. *Clin Neurophysiol* 118(8):1815-23.
70. Tamura Y, Hoshiyama M, Inui K, Nakata H, Qiu Y, Ugawa Y, Inoue K, Kakigi R (2004a): Facilitation of Delta-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 62(12):2176-81.
71. Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, N Saito D, Arai N, Mochio S, Inoue K, Ugawa Y (2004b): Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain* 107(1-2):107-15.
72. Töpper R, Foltys H, Meister IG, Spring R, Boroojerdi B (2003): Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. *Clin Neurophysiol* 114(8):1521-30.
73. Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U (2003): Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 33(6):303-14.

74. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S (1991): Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 14(1):131-4.
75. Tsuji S, Akamatsu N (2003): Does transcranial magnetic stimulation improve the motor symptoms of Parkinson disease? *J Neurol* 250(3):47-50.
76. Vickery RM, Morris SH, Bindman LJ (1997): Metabotropic glutamate receptors are involved in long-term potentiation in isolated slices of rat medial frontal cortex. *J Neurophysiol* 78(6):3039-3046.
77. Yoo WK, Kim YH, Doh WS, Lee JH, Jung KI, Park DS, Park ES (2006): Dissociable modulating effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory and pain perception. *Neuroreport* 17(2):141–144.

9. Anhang

9.1 Abbildung/Diagrammverzeichnis

Abbildung 1: (Seite 17)

Transkranielle Magnetstimulation (TMS) des primärmotorischen Kortex (M1) zur Auslösung eines magnetisch evozierten motorischen Potentials (MEP). modifiziert nach Kobayashi M, 2003.

Abbildung 2: (Seite 28)

Schematische Darstellung der Theta-Burst-Stimulation(TBS) nach Huang et al. (2005)

Abbildung 3: (Seite 31)

Fotodarstellung eines Probanden bei Versuchsdurchführung mittels Schmetterlingsspule (MagPro Stimulator)

Abbildung 4: (Seite 35)

Darstellung der subjektiven Schmerzwahrnehmung in Abhängigkeit der Laserstimulation der rechten Hand

Abbildung 5: (Seite 35)

Darstellung der subjektiven Schmerzwahrnehmung in Abhängigkeit der Laserstimulation der linken Hand

9.2 Patientenaufklärung

Zentrum Neurologie

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)



Abt. Klin. Neurophysiologie

Leiter: Prof. Dr. W. Paulus

Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Telefon: +49 5 51 39-6650/52

Telefax: +49 5 51 39-8126

Information für Teilnehmerinnen und Teilnehmer über die Untersuchung: Einfluß transkranieller Magnetstimulation auf Schmerzschwellen und sensorische Diskriminationsschwellen

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir möchten Sie bitten, an o.g. wissenschaftlicher Untersuchung teilzunehmen und möchten Ihnen den Ablauf der Studie anhand dieses Informationsbogens erläutern. Sie selbst werden nicht unmittelbar von dieser Studie profitieren, die Ergebnisse ermöglichen es uns jedoch, weiterführende Erkenntnisse über Ursachen und Therapiemöglichkeiten von Schmerz zu gewinnen.

Es soll überprüft werden, ob sich Schmerzschwellen, Schmerzintensität sowie die Unterscheidungsschwellen für verschiedene sensorische Modalitäten durch die Applikation repetitiver transkranieller Magnetstimulation über der Kopfhaut verändert. Da wir für die wissenschaftliche Auswertung eine objektive Methode benötigen, um die Intensität von sensiblen Symptomen zu bestimmen, werden wir die Schmerzschwelle und die Schmerzintensität messen. Dafür werden kurze Hitzeimpulse berührungslos durch Lichtleiter auf das zu untersuchende Hautareal an der Hand appliziert. Diese Reize erzeugen einen kurzzeitigen stechenden Schmerz. Hierdurch entstehen im Gehirn bestimmte Potentialmuster, die über eine Hirnstromkurve (EEG) schmerzlos gemessen und anschließend analysiert werden können. Zu Verletzungen oder dauerhaften Schädigungen kommt es hierbei nicht. Außerdem werden wir die von Ihnen

wahrgenommenen Unterscheidungsschwellen für verschiedene sensible Modalitäten (Vibration, Druckschmerz, mechanischer Schmerz, Nadelreizstimulation) untersuchen.

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine nicht-invasive (=nicht in die Integrität des Körper eingreifende) und schmerzfreie Untersuchungsmethode. Die bereits vorliegenden, umfangreichen Erfahrungen haben gezeigt, dass diese Verfahren risiko- und nebenwirkungsarm sind, wenn die Ausschlusskriterien (siehe unten) beachtet werden. Die Stimulation erfolgt mittels einer Reizspule, die auf Ihren Kopf aufgelegt wird. Bei der überschwelliger Stimulation werden Sie eine leichte Zuckung in Muskeln der Hand verspüren.

Vor und nach der Magnetstimulation sollen Sie jeweils Fragen zu der von Ihnen wahrgenommenen Schmerzintensität und den von Ihnen wahrgenommenen verschiedenen sensiblen Modalitäten (Vibration, Druckschmerz, mechanischer Schmerz, Nadelreizstimulation) beantworten, die Ihnen auf Fragebögen gestellt werden. Zu einem Stimulationstermin werden Sie eine wirksame, zu einem anderen eine nicht wirksame Stimulation erhalten, eine sogenannte Placebo-Stimulation. Um Erwartungseffekte zu vermeiden, wird Ihnen die Art der Stimulation nicht mitgeteilt.

Insgesamt sind zur Durchführung der Untersuchung von Schmerzschwellen und Schmerzintensitäten 2 Untersuchungstermine von einer Dauer von je 2 h 30 min notwendig. Für Ihre Teilnahme an der Studie wird Ihnen eine Aufwandsentschädigung von 7 € / h bezahlt. Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und ohne daß Ihnen hieraus Nachteile entstehen, von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Bei vorzeitigem Abbruch der Teilnahme erfolgt eine anteilige Auszahlung der Aufwandsentschädigung. Nachhaltige Wirkungen auf Ihre Erkrankung werden durch diese Untersuchung nicht angestrebt und sind auch nicht zu erwarten.

Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:

1. Herzschrittmacher
2. Metallimplantate im Kopfbereich (in den Kopfbereich eingesetztes Metall, z.B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (Gefäßausstülpung im Bereich der Gehirngefäße), Implantation einer künstlichen Hörschnecke, eventuell auch Metallimplantate (Nägel, Platten, Schrauben) in anderen Körperabschnitten)

3. Alter < 18 oder > 60 Jahre.
4. Hinweise auf eine chronische oder Residuen (Reste) einer neurologischen Erkrankung (Erkrankung des Nervensystems) in der Vorgeschichte.
5. Intrazerebrale Ischämien (Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall/Blutungen) in der Vorgeschichte.
6. Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.
7. Vorliegen einer gravierenden internistischen (Erkrankung der inneren Organe) oder psychiatrischen (seelische Erkrankung) Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie (seelische Erkrankung mit Wahn, Trugwahrnehmungen und Störungen des Denkens) oder Manie (Erkrankung des Gemütes mit gehobener Stimmung).
8. Schwangerschaft oder Stillperiode
9. Drogen-, Medikamenten- und/oder Alkoholabhängigkeit
10. Rezeptive oder globale Aphasie (Störung des Sprachverständnisses bzw. zusätzlich des Sprechens)

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet. Die möglichen Risiken sind als sehr gering einzustufen, dennoch wurde eine Probandenversicherung (Versicherungsnummer 70-005125471-0, Gerling Industrie-Service GmbH, Theodor-Heuss-Allee 108, 60486 Frankfurt) abgeschlossen. Sollten Sie als Folge der Studie Gesundheitsschädigungen erleiden, bitten wir Sie, uns dies unverzüglich mitzuteilen, damit wir dies der Versicherung melden können.

Prof. Dr. med. Walter Paulus
Leiter der Abteilung
Klinische Neurophysiologie

Dr. Michael Nitsche
Assistenzarzt der Abteilung
Klinische Neurophysiologie

Dr. Andrea Antal
Klinische Neurophysiologie

9.3 Einverständniserklärung

Zentrum Neurologie

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)



Abt. Klin. Neurophysiologie

Leiter: Prof. Dr. W. Paulus

Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Telefon: +49 5 51 39 6650/52

Telefax: +49 5 51 39-8126

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung: Einfluß transkranieller Magnetstimulation auf Schmerzschwellen und sensorische Diskriminationsschwellen

Frau/Herr Dr. _____ hat mir heute anhand der Hinweise auf dem Informationsbogen für Teilnehmerinnen und Teilnehmer an der o.g. Studie die Durchführung der Untersuchung erläutert. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Alle mich interessierenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich erkläre darüber hinaus, daß ich alle Angaben zur Krankengeschichte wahrheitsgemäß gemacht habe.

Mir ist bekannt, daß ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die weitere Untersuchung ablehnen bzw. meine Einverständniserklärung widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile entstehen. Ferner ist mir bekannt, daß ich auch mein Einverständnis zur Speicherung personenbezogener Daten widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, daß Daten, welche sich aus der Studie ergeben, ohne Erwähnung meiner Identität anonym veröffentlicht oder an zuständige Behörden weitergeleitet werden. Alle Befunde sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt.

Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht.

Göttingen, den _____

Name der/des aufklärenden Ärztin/Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Name der/des Patientin/Patienten (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

9.4 Einzelwert-Mustertabelle

STIM. NO.	INTENSIT Y	ACTUAL INTENS.	SENSATI ON	PAIN VAS 0-10	STIM. NO.	INTENSIT Y	ACTUAL INTENSIT Y	SENSATI ON	PAIN VAS 0-10	STIM. NO.	INTENSIT Y	ACTUAL INTENSIT Y	SENSATI ON	PAIN VAS 0-10	STIM. NO.	INTENSIT Y	ACTUAL INTENSIT Y	SENSATI ON	PAIN VAS 0-10	
1	100				1	100				1	100				1	100				
2	150				2	150				2	150				2	150				
3	200				3	200				3	200				3	200				
4	250				4	250				4	250				4	250				
5	300				5	300				5	300				5	300				
6	350				6	350				6	350				6	350				
7	400				7	400				7	400				7	400				
8	450				8	450				8	450				8	450				
9	500				9	500				9	500				9	500				
10	550				10	550				10	550				10	550				
11	600				11	600				11	600				11	600				
12	650				12	650				12	650				12	650				
13	700				13	700				13	700				13	700				
14	750				14	750				14	750				14	750				
15	800				15	800				15	800				15	800				
16	750				16	750				16	750				16	750				
17	700				17	700				17	700				17	700				
18	650				18	650				18	650				18	650				
19	600				19	600				19	600				19	600				
20	550				20	550				20	550				20	550				
21	500				21	500				21	500				21	500				
22	450				22	450				22	450				22	450				
23	400				23	400				23	400				23	400				
24	350				24	350				24	350				24	350				
25	300				25	300				25	300				25	300				
26	250				26	250				26	250				26	250				
27	200				27	200				27	200				27	200				
28	150				28	150				28	150				28	150				

Temperature (°C)
before:
after:

SUBJECT: _____ AGE: _____
 yrs _____
 DATE: _____

Stimulated area: R L
 Hand Foot

Pth: _____ mJ _____

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die mich während meiner Promotion fachlich, materiell und emotional unterstützt haben.

An allererster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Walter Paulus für die freundliche Annahme als Doktorand, die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, in den Laboren der neurophysiologischen Abteilung arbeiten zu können, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. rer. nat. Andrea Antal, für die intensive Begleitung, die kritische Durchsicht, Korrektur und die Geduld, die sie mir während der Betreuung dieser Arbeit entgegengebracht hat.

Danken möchte ich selbstverständlich auch den Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben. Ohne ihre Mitarbeit wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch meinem Kommilitonen und Freund Ferdinand Hillers sei an dieser Stelle für die Hilfe und die vielen gemeinsamen Stunden während und nach der experimentellen Reihe gedankt.

Sehr dankbar für viele wertvolle Hinweise zur Lesbarkeit der Arbeit bin ich meinem Lektor Oliver Seim.