

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ableitung motorisch evozierter Potentiale von der
Zwerchfellmuskulatur nach transkranieller und zervikaler
Magnetstimulation**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Arwin Ansari
aus Gehrden

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abstract – Deutsche Version	5
Abstract – Englische Version	7
1 Einleitung	8
1.1 Einführung in die Thematik.....	8
1.2 Zwerchfell.....	10
1.2.1 Anatomie	10
1.2.2 Physiologie und Funktion.....	11
1.2.3 Erkrankungen des Zwerchfells	12
1.2.3.1 Klinische Symptome	12
1.2.3.2 Klinische Untersuchung	12
1.2.3.3 Diagnostik.....	13
1.2.3.4 Ätiologie und Pathophysiologie	15
1.2.3.5 Prognose	17
1.2.3.6 Therapie	18
1.3 Transkranielle Magnetstimulation	19
1.3.1 Geschichtlicher Überblick	19
1.3.2 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen	21
1.3.3 Messparameter motorisch evozierter Potentiale.....	23
1.3.4 Motorisch evozierte Potentiale der Zwerchfellmuskulatur	24
1.3.5 Kontraindikationen und Nebenwirkungen	27
2 Forschungsfragen und Hypothesen	29
3 Material und Methoden	31
3.1 Probanden	31
3.1.1 Rekrutierung	31
3.1.2 Aufklärung.....	31
3.2 Ethikvotum	31
3.3 Geräte und Material	32
3.3.1 Magnetstimulator und Reizspule.....	32
3.3.2 Aufzeichnungsgeräte	32
3.4 Studienablauf	32
3.4.1 Vorbereitung.....	32
3.4.2 Ableittechnik	33
3.4.3 Messparameter der MEPs.....	35
3.4.4 Statistische Auswertung	36

4 Ergebnisse	37
4.1 Deskriptive Ergebnisse der untersuchten Variablen.....	37
4.1.1 Alter, Größe und Gewicht der Probanden	37
4.1.2 Probanden ohne eine Pyramidenbahnaffektion	38
4.1.3 Probanden mit Störung der Pyramidenbahn zu den Extremitäten..	44
4.2 MEP-Latenzen: Korrelationen zwischen Zwerchfell und Extremitäten...	48
4.3 Korrelationen zwischen MEP-Latenzen und Körpergröße bzw. Alter.....	52
5 Diskussion	54
5.1 Bewertung der Ergebnisse	54
5.2 Kritik der Methodik	59
5.3 Ausblick auf zukünftige Forschungsvorhaben	61
6 Literaturverzeichnis.....	64
7 Anhang	71
7.1 Tabellenverzeichnis	71
7.2 Abbildungsverzeichnis	72
7.3 Eidesstattliche Versicherung	73
7.4 Anteilserklärung	74
7.5 Lebenslauf	75
7.6 Publikationsliste	76
7.7 Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
EMG	Elektromyografie
KML	Kortiko-muskuläre Latenz / Leitungszeit
M.	Musculus
mV	Millivolt
N.	Nervus
N	Gesamtstichprobe
MEP	Motorisch evoziertes Potential
ms	Millisekunden
n	Teilstichprobe
PML	Peripher motorische Latenz / Leitungszeit
PImax	Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck
PEmax	Maximaler expiratorischer Mundverschlussdruck
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SW-T	Shapiro-Wilk-Test
Sn Pdi	Transdiaphragmaler Sniff-Druck
Sn Pna	Nasaler Sniff-Druck
T	Tesla
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
twitch Pdi	Transdiaphragmaler Twitch-Druck.
ZML	Zentral-motorische Latenz / Leitungszeit

Abstract – Deutsche Version

Einleitung:

Die elektrophysiologische Diagnostik bei Verdacht auf Störungen der Atemfunktion erweist sich im klinischen Alltag als schwierig. Aus diesem Grund konnte bis zum heutigen Tag keine nicht-invasive neurophysiologische Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der motorischen Bahnen zur Zwerchfellmuskulatur etabliert werden. Das Hauptziel dieses Forschungsvorhabens war es, mit Hilfe transkranieller und spinaler Magnetstimulation reproduzierbare motorisch evozierte Potentiale (MEP) von der Zwerchfellmuskulatur gesunder Probanden abzuleiten und dadurch die Anwendbarkeit dieser Methode zu überprüfen.

Methodik:

Die Magnetstimulation erfolgte transkraniell und zervikal, die diaphragmale Ableitung im Seitenvergleich mittels Oberflächen Elektroden in der Medioclavicularlinie auf Höhe des 7. Inter-costalraumes. Die Stimulation erfolgte im Minimum dreimal, analysiert wurde die jeweils kürzeste Latenz der kortiko-muskulären und peripher motorischen Latenz (KML und PML). Die zentral-motorische Latenz (ZML) ergab sich durch Bildung der Differenz. Die Testung aller Probanden erfolgte parallel dazu mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) auf eine Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten. Probanden mit einer elektrophysiologisch nachgewiesenen Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Es wurden deskriptive Statistiken sowie Zusammenhangsanalysen berechnet.

Ergebnisse:

58 Probanden ohne klinische Hinweise einer Atemfunktionsstörung wurden untersucht, davon mussten 7 aus der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Der Mittelwert der ZML ($\pm 2SD$) zum linken Hemidiaphragma betrug 10.7 ± 4.0 ms bzw. rechtsseitig 10.8 ± 3.6 ms. Die Latenzen waren normalverteilt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Körpergröße und der KML zum linken ($p = 0.23$) bzw. zum rechten Hemidiaphragma ($p = 0.20$) und keine Korrelation zwischen dem Alter und der ZML zum linken ($p = 0.62$) bzw. zum rechten Hemidiaphragma ($p = 0.76$). Bei den einzelnen Probanden ließen sich mittels wiederholter Messungen unter Beibehaltung einer optimalen Ableitposition die Messergebnisse für die MEP-Latenzen ohne größere Abweichungen reproduzieren. Die Aufzeichnung der MEP vom Zwerchfell kann unter anderem durch eine inkorrekte Positionierung der Oberflächenableit-elektroden wie auch durch eine Adipositas gestört werden.

Schlussfolgerung:

Die Magnetstimulation ist eine praktikable Untersuchungsmethode zur Beurteilung der zentral-motorischen Bahnen zum Zwerchfell. Allerdings sind nachfolgende Studien notwendig, um zu untersuchen, ob anhand dieser Technik die zentrale Störungsquelle einer respiratorischen Störung aufgedeckt werden kann.

Abstract – Englische Version

Method for deriving motor evoked potentials of the diaphragm muscle after transcranial and cervical magnetic stimulation

Introduction:

Non-invasive respiratory electrophysiological tests are not well established in the clinical investigation of respiratory disorders. The aim of the study was to test the applicability of TMS to assess the integrity of the cortico-diaphragmatic motor system.

Methods:

Transcranial and cervical magnet stimulations were performed. Diaphragmatic response was derived by using surface electrodes placed in the 7th intercostal space. The stimulation was performed at least three times and the shortest latency of cortico-muscular and peripheral motor latency was used to determine central motor conduction time (CMCT). By using TMS subjects being diagnosed with a disturbance of the central motoric pathway to the arms and feet were excluded. Descriptive statistics were conducted and further analyses were carried out.

Results:

58 subjects without any clinical signs of a respiration disorder were examined whereof 7 were excluded from further analysis. The mean value of the CMCT ($\pm 2SD$) to the left hemidiaphragm was 10.7 ± 4.0 ms and 10.8 ± 3.6 ms to the right hemidiaphragm. The latencies were normally distributed. No significant correlation was found between the height and the cortico-muscular latency to the left ($p = 0.23$) and the right hemidiaphragm ($p = 0.20$) and no correlation was found between age and the CMCT to the left ($p = 0.62$) and right hemidiaphragm ($p = 0.76$). When recorded from an optimal position up to three MEP comparable in terms of latency and shape of the signal were registered in the same individual. Interference of recorded signals can occur among others by an incorrect positioning of the electrodes, or obesity.

Conclusions:

Magnetic stimulation is feasible for examining the function of the central motor pathway to the diaphragm. Further studies will have to examine, whether this technique can help in identifying the central origin of a respiratory dysfunction, e.g. in motor neuron diseases.

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist seit vielen Jahren eine etablierte nicht-invasive elektrophysiologische Untersuchungsmethode in der neurologischen Funktionsdiagnostik (Rossi et al., 2009). Sie wird unter anderem bei klinisch nachweisbaren Paresen der Extremitäten zur diagnostischen Abklärung des Vorliegens einer Pyramidenbahnschädigung eingesetzt. Allerdings wird die elektrophysiologische Diagnostik von Atemfunktionsstörungen aufgrund der anatomischen Besonderheiten des Diaphragmas im klinischen Alltag oft vernachlässigt. Prinzipiell eignet sich die zervikale und transkranielle Magnetstimulation in Verbindung mit der Elektromyografie (EMG) der Zwerchfellmuskulatur zur Beurteilung der Atemmuskulatur (Kabitz et al., 2014; Wragg et al., 1994). Die EMG-Ableitung kann dabei nicht-invasiv mit Hilfe von Oberflächenelektroden oder invasiv mit Nadelelektroden oder einem ösophagealen Katheter erfolgen (Bolton, 1993, 2008; Chen et al., 1995; Kabitz et al., 2014; Similowski et al., 1989).

Alternativ kann zur Beurteilung der Zwerchfellfunktion die potentiell schmerzhafte elektrische Stimulation des N. phrenicus unter anderem am hinteren Ende des M. sternocleidomastoideus durchgeführt werden (Bolton, 2008; Chen et al., 1995; Mills et al., 1995; Verin et al., 2002; Wragg et al., 1994). Bei dieser Methode erfolgt die Ableitung des Muskelsummenpotentials mit Hilfe von Oberflächenelektroden oder Nadelelektroden vom Zwerchfell zur Berechnung der Leitungsgeschwindigkeit des N. phrenicus (Mills et al., 1995; Verin et al., 2002). Allerdings ist bei der transkutanen elektrischen Stimulation des N. phrenicus mitunter eine hohe Stromspannung notwendig. Diese Methode stellt daher eine potentiell schmerzhafte und technisch anspruchsvolle Untersuchungsmethode dar (Mills et al., 1995; Similowski et al., 1989). Diese Aussage trifft ebenfalls auf die mit Nadelelektroden praktizierte elektrische Stimulation des N. phrenicus zu (Aubier et al., 1985). Nicht zuletzt besteht die Möglichkeit einer zervikalen magnetischen Stimulation des N. phrenicus, bei der Muskelsummenpotentiale von der Zwerchfellmuskulatur mit Hilfe eines ösophagealen Katheters abgeleitet werden (Luo, Moxham & Polkey, 2008). Zusammenfassend ist bei der elektrischen Stimulation des peripheren N. phrenicus und der Ableitung von dem Zwerchfell zugehöriger Muskelsummenpotentiale mit Hilfe von Nadelelektroden oder einem ösophagealen Katheter von einer geringeren Gefahr einer durch extradiaphragmatische Muskeln bedingten Signalkontamination auszugehen. Allerdings weisen die benannten Methoden gleichzeitig große Nachteile wie Invasivität, Schmerzhaftigkeit und technische Herausforderung an den Untersucher auf. Dabei besteht bei der Verwendung von

Nadelelektroden unter anderem die Gefahr der Auslösung eines Pneumothorax. Deshalb gibt es bis zum heutigen Tag insbesondere bei einem Verdacht auf eine zentrale Genese einer Zwerchfellschwäche keine routinemäßige nicht-invasive elektrophysiologische Untersuchungsmethode. Eine Ableitung von motorisch evozierten Potentialen (MEP) von der Zwerchfellmuskulatur nach Magnetstimulation mit Hilfe von Oberflächenelektroden ist – im Vergleich zur routinemäßigen Bestimmung von der Arm- und Beinmuskulatur – nur unter erschwerten Bedingungen möglich. Die Schwierigkeit besteht unter anderem darin, dass – abhängig von der Platzierung der Elektroden – zusätzlich die Muskelaktivität nahe gelegener extradiaphragmatischer Muskeln wie z. B. des M. serratus anterior oder des M. pectoralis major aufgezeichnet werden kann, wodurch eine isolierte Beurteilung der Zwerchfellfunktion erschwert wird (Demoule et al., 2003; Verin et al., 2002). Um jedoch in der klinischen Praxis anhand von Messwerten Rückschlüsse auf die Intaktheit der zur Zwerchfellmuskulatur leitenden zentralen motorischen Bahn ziehen zu können, ist eine weitgehend artefaktfreie MEP-Ableitung von der Zwerchfellmuskulatur bedeutsam. An dieses Defizit soll das geplante Forschungsvorhaben anknüpfen. Vor knapp 20 Jahren gab es bereits erste Studien mit TMS, mit deren Hilfe eine Beurteilung der zentralen motorischen Bahn zur Zwerchfellmuskulatur beschrieben wurde (Lissens, 1994). Später gelang es auch mit Hilfe dieser Methode, zentrale motorische Störungen der Zwerchfellfunktion unter anderem bei unter Atemnot leidenden Patienten, die an Amyotropher Lateralsklerose (ALS) erkrankt waren, aufzudecken (Similowski et al., 2000). In dieser Studie soll die transkranielle und spinale Magnetstimulation als nicht-invasive Methode zur MEP-Ableitung von der Zwerchfellmuskulatur jedoch an einem größeren Kollektiv von ca. 50 gesunden Probanden erfolgen, um die Praktikabilität dieser Untersuchungsmethode zur Beurteilung der kortiko-diaphragmatischen Bahn einschätzen zu können.

1.2 Zwerchfell

1.2.1 Anatomie

Das Zwerchfell ist ein kuppelförmiges, komplex aufgebautes Muskel-Sehnen-Geflecht, das die Brust- und die Bauchhöhle voneinander trennt (Qureshi, 2009). Es bildet den Boden des Thorax und das Dach des Abdomens und verändert seinen Höhenstand in Abhängigkeit von der Atmungsphase, der Körperhaltung und der Ausdehnung der Abdominalorgane (Qureshi, 2009). Das Organ befindet sich in der unteren Thoraxapertur und weist unter anderem Verbindungen zum Processus xiphoideus, zu den unteren sechs Rippen und zu den lumbalen Lendenwirbeln auf (Schiebler, Schmidt & Zilles, 1999). Außerdem hat das Zwerchfell Öffnungen für den Durchtritt von Leitungsbahnen, wie der Vena cava inferior, der Aorta descendens und der Abgänge des N. phrenicus, sowie für Organverbindungen zum Oesophagus (Schiebler, Schmidt & Zilles, 1999). Im Stehen und bei mittlerer Respirationslage projiziert sich die rechte Zwerchfellkuppel in der Medioclavicularlinie auf den vierten Intercostalraum und die linke Zwerchfellkuppel um einen halben Intercostalraum tiefer (Schiebler, Schmidt & Zilles, 1999). Bei forcierter Atmung kommt es zu einer stärkeren Veränderung des Zwerchfellstandes. In der tiefsten Inspirationsphase steht die rechte Zwerchfellkuppel in Höhe der 7. Rippe bzw. des 10. Brustwirbels und in der tiefsten Expirationsphase in Höhe der 4. Rippe bzw. des 8. Brustwirbels (Schiebler, Schmidt & Zilles, 1999). Das Zwerchfell besteht als wichtigster Atemmuskel aus einem zentral sitzenden v-förmig gelappten Sehnengeflecht, zu dem quergestreifte Muskelfasern bogenförmig in vertikaler Richtung hinziehen und konvergierend einstrahlen (Schiebler, Schmidt & Zilles, 1999). Die nervale Versorgung des Zwerchfells erfolgt über den sich aus den Spinalwurzeln C3 bis C5 speisenden N. phrenicus (Nicaise et al., 2012). Die arterielle Gefäßversorgung des Organs wird beidseits sichergestellt über die A. pericardiophrenica und die A. musculophrenica, die als Äste aus der A. thoracica interna entspringen, außerdem über die A. phrenica superior, die ihren Ursprung in der A. thoracica hat, sowie über die A. phrenica inferior, die aus der Aorta abdominalis, abgeht. Der venöse Abfluss des Blutes erfolgt über die gleichnamigen Venen (Schiebler, Schmidt & Zilles, 1999).

1.2.2 Physiologie und Funktion

Nach jahrelangen Forschungen konnten Erkenntnisse über die Funktionsweise sowie die Bedeutung des Zwerchfells als wichtigster Atemmuskel erlangt werden (Gibson, 1989).

Unsere heutige Vorstellung von den mechanischen Bewegungen des Zwerchfells basiert unter anderem auf einem besseren Verständnis der Topographie des Organs und seiner anatomischen Beziehungen zu den Nachbarstrukturen (Gibson, 1989). Außerdem wird anhand der heutzutage zur Verfügung stehenden Hilfsmittel, wie der Messung der Brustwandbewegung und des transdiaphragmatischen Druckes und nicht zuletzt der Elektrophysiologie, die Funktionsweise des Zwerchfells besser verständlich (Gibson, 1989).

Bereits Goldman und Mead (1973) fanden heraus, dass während der Atmung der obere Zwerchfellanteil in direkter Beziehung zur Innenfläche des Brustkorbs steht. In dieser sogenannten *zone of apposition* umhüllen die zwei Schichten der Pleura die Oberfläche des oberen Zwerchfells und die Innenfläche des Brustkorbs (Gibson, 1989).

Physiologisch verlaufen die Muskelfasern des Zwerchfells in der *zone of apposition* im unteren Brustkorb der inneren Thoraxwand anliegend in kranio-kaudaler, das heißt in vertikaler Richtung. Das führt dazu, dass in dieser Region bei Inspiration – parallel zur Kontraktion des Diaphragmas mit kranialer Zugrichtung der unteren Rippen – die sich im Abdomen befindlichen Strukturen und das Zwerchfell nach kaudal gezogen werden und sich der abdominelle Druck erhöht (McCool & Tzelepis, 2012). Dadurch kommt es zu einer Ausweitung des Brustkorbes bei zeitgleicher Absenkung des transthorakalen Druckes. Zudem hat dieser Vorgang Einfluss auf die Blutzirkulation mit Förderung des venösen Blutrückflusses zum Herzen (Qureshi, 2009). Während der Expiration bewegt sich das muskulär entspannte Zwerchfell zurück nach kranial. Die Hauptaktivität des Zwerchfells bei den mechanischen Bewegungen wird während der Inspiration von der sogenannten Inspirationsmuskulatur – den Intercostal- und den Skalenusmuskeln – unterstützt. Deren Aktionen sind messbar durch die Aufzeichnung von Muskelsummenpotentialen mittels Nadelelektroden in den Inspirationsmuskeln sowie sichtbar durch die Erweiterung des Brustkorbes während der Inspiration (De Troyer & Estenne, 1984). Bei forcierter Inspiration können zusätzlich zur Atemhilfsmuskulatur zugehörige Muskeln wie der M. sternocleidomastoideus sowie der M. serratus anterior rekrutiert werden. Außerdem kann das Zwerchfell in Kooperation mit den Bauchmuskeln in weiterer Funktion als „Bauchpresse“ bei der Defäkation oder bei Geburtswehen unterstützend wirken (Qureshi, 2009).

1.2.3 Erkrankungen des Zwerchfells

Nach den Ausführungen zu den physiologischen Vorgängen des Zwerchfells schließt in diesem Abschnitt eine Darstellung möglicher Erkrankungen des Zwerchfells an. Nach der Schilderung klinischer Symptome und angemessener Untersuchungstechniken werden diagnostische Möglichkeiten beschrieben. Im Anschluss daran folgt eine Einteilung der Ursachen mit Erläuterung pathophysiologischer Vorgänge sowie der Prognose von Erkrankungen des Zwerchfells. Abschließend fügt sich ein Überblick über therapeutische Ansätze an.

1.2.3.1 Klinische Symptome

Funktionseinschränkungen der Zwerchfellmuskulatur können ein breites Spektrum an subklinischen bis zu klinisch nachweisbaren Beschwerdebildern hervorrufen. Patienten mit einseitiger Zwerchfellparese sind zumeist asymptomatisch bei Ruheatmung, können jedoch unter Belastungsbedingungen wie sportlichen Aktivitäten über Luftnot klagen (Hart et al., 2002). Insbesondere bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie einer Adipositas und einer komorbiden pulmonalen Erkrankung erhöht sich bei Patienten mit einer einseitigen Zwerchfellparese unter Ruheatmung in Rückenlage die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Luftnot (Steier et al., 2008). Asymptomatische Patienten mit einer einseitigen Zwerchfellparese werden mitunter erst im Rahmen eines röntgenologischen Zufallsbefundes durch einen einseitigen Zwerchfellohochstand identifiziert (McCool & Tzelepis, 2012). Im Gegensatz dazu klagen Patienten mit bilateraler Zwerchfellparese deutlich häufiger über Atemnot bereits unter Ruhebedingungen oder in Rückenlage beim Schlafen und erst recht in Belastungssituationen (Gibson, 1989). Dadurch erklärt sich, dass Patienten mit beidseitiger Zwerchfellparese häufiger von Schlafstörungen und Hypoventilationszuständen während des Schlafes betroffen sind (Stradling & Warley, 1988). Zusätzlich klagen die betroffenen Patienten typischerweise über Begleitsymptome wie nächtliche Wachphasen, Fatigue und Tagesschläfrigkeit (McCool & Tzelepis, 2012).

1.2.3.2 Klinische Untersuchung

Bei Vorliegen einer Zwerchfellparese lassen sich bei einem Teil der Betroffenen während Ruheatmung eine Tachypnoe und ein verstärkter Einsatz der Atemhilfsmuskulatur nachweisen (Gibson, 1989). Das Kardinalsymptom einer Funktionsstörung des Zwerchfells ist das sogenannte paradoxe Abdomen, das durch eine atypische Einwärtsbewegung des Abdomens parallel zur Erweiterung des Brustkorbs in der Inspirationsphase gekennzeichnet ist (Gibson,

1989). Diese pathologische Atmung ist auf den verstärkten Einsatz der inspiratorischen Atemhilfsmuskulatur, der Muskulatur des Nackens sowie der abdominalen Muskulatur des Brustkorbes zurückzuführen (Hart et al., 2002).

1.2.3.3 Diagnostik

Zur diagnostischen Abklärung der Zwerchfellfunktion gibt es eine Reihe von Untersuchungen. Bei der verbreiteten Methode einer röntgenologischen Thoraxaufnahme weist ein erhöhter Zwerchfellstand mit einer zwar hohen Sensitivität bei allerdings geringer Spezifität auf eine Störung der Zwerchfellfunktion hin (Chetta et al., 2005). Einen wichtigen Stellenwert bei der Beurteilung der Physiologie der Atemmuskulatur nehmen Lungenfunktionsuntersuchungen ein, um atemmuskuläre Einschränkungen aufdecken zu können. Die Durchführung nicht-invasiver einfach durchführbarer Lungenfunktionstests wie der Bestimmung der Vitalkapazität in aufrechter Position und in Rückenlage können einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Störung der Zwerchfellfunktion geben (McCool & Tzelepis, 2012). Eine im Vergleich zu Normwerten gemessene 30- bis 50-prozentige Reduktion der Lungenvitalkapazität in Rückenlage deutet dabei auf die Diagnose einer bilateralen Zwerchfellparese hin, wohingegen eine 10- bis 30-prozentige Verminderung der Vitalkapazität im Sitzen im Rahmen einer diskreten Zwerchfellschwäche oder einer einseitigen Zwerchfellparese gewertet wird (Laroche et al., 1988a; Laroche et al., 1988b). Bei normaler oder geringgradig reduzierter Vitalkapazität in Rückenlage ist das Vorliegen einer klinisch relevanten Zwerchfellschwäche unwahrscheinlich (Mier-Jedrzejowicz et al., 1988). Außerdem kann anhand der Kombination weiterer Verfahren zur Beurteilung der inspiratorischen sowie der expiratorischen Atemmuskelfunktion die korrekte Diagnosestellung einer respiratorischen Zwerchfellmuskulaturschwäche erfolgen (Steier et al., 2007). In der Regel kann anhand der Messung leistungsabhängiger Parameter die diagnostische Präzision bei der Beurteilung der respiratorischen Muskulatur verbessert werden (Steier et al., 2007). Die probandenabhängige Untersuchung der Atemmuskelfunktion bzw. der Atemmuskelstärke in Ruhe kann durch die Erfassung des Mundverschlussdruckes (P 0.1) kurz nach Inspirationsbeginn erfolgen. Zu diesem Zweck wird ein Ventil zwei Minuten vor dem Mund verschlossen, gleichzeitig die Nasenatmung mit Klemme unterbunden und der Munddruck 100 Sekunden nach Beginn der Inspiration aufgezeichnet (Kabitz et al., 2014). P 0.1 stellt dadurch einen Marker für den mittleren Inspirationsdruck bei jedem Atemzug dar und zeigt die Last der Inspirationsmuskulatur sowie den zentralen Atemantrieb an (Kabitz et al., 2014). Ein weiteres Instrument ist die Bestimmung des maximalen inspiratorischen bzw. expiratorischen Mundverschlussdruckes (P_Imax/P_Emax). Die Aufzeichnung der P_Imax/P_Emax erfolgt durch

maximale In- bzw. Expiration während kurzzeitig verschlossener Atemwege mittels eines Mundstückes sowie einer Nasenklemme. Anhand der Messwerte ist eine Einschätzung der globalen Atemmuskulaturkraft möglich (Kabitz et al., 2014).

Außerdem kann die Bestimmung sogenannter nicht-invasiver Sniff-Drücke erfolgen (Kabitz et al., 2014). Der nasale Sniff-Druck (Sn Pna) steht für eine kurz anhaltende, maximale inspiratorische Atmung durch die Nase. Allerdings können Probleme der pleuralen Druckübertragung zu fälschlich reduzierten Messwerten führen. Moderat reduzierte Messwerte auf bis zu 60 Prozent des Referenzwertes für den maximalen inspiratorischen Druck und den nasalen Sniff-Druck sind bei Patienten mit einseitiger Zwerchfellparese sowie deutlich reduzierte Messwerte auf unter 30 Prozent des Normalwertes bei Patienten mit beidseitiger Zwerchfellparese nachweisbar (Laroche et al., 1988a; Laroche et al., 1988b).

Normalerweise sind die Messwerte für den maximal expiratorischen Druck unauffällig bei Patienten mit Störungen der Zwerchfellfunktion ohne Beeinträchtigung der expiratorischen Muskulatur (McCool & Tzelepis, 2012). Dagegen weist das Vorliegen verminderter Messwerte für den maximal inspiratorischen sowie expiratorischen Druck, einhergehend mit einer Funktionsstörung des Zwerchfells sowie der expiratorischen Muskulatur, auf eine generalisierte Störung wie beispielsweise bei der Muskeldystrophie hin (Laroche et al., 1988a; Mills et al., 1997). Außerdem kann alternativ die invasive Druckregistrierung des sogenannten transdiaphragmalen Sniff-Druckes (Sn Pdi) durchgeführt werden (Kabitz & Windisch, 2007; Kabitz et al., 2014). Zu diesem Zweck werden transnasal Ballonkatheter in die untere Speiseröhre und in den Magen eingeführt (McCool & Tzelepis, 2012). Der Sn Pdi errechnet sich dabei aus der Druckdifferenz der beiden in die Speiseröhre und den Magen eingeführten Ballonkatheter (McCool & Tzelepis, 2012). Die Beurteilung der Funktion der Atemmuskulatur bereitet Schwierigkeiten, falls bei den aufgeführten probandenabhängigen Tests knapp unter dem Referenzbereich befindliche Messwerte vorliegen (Kabitz & Windisch, 2007). Zur Verbesserung der Diagnosesicherheit einer Atemmuskelschwäche können dann probandenunabhängige Verfahren ergänzt werden (Kabitz & Windisch, 2007). Als Mittel der Wahl erfolgt nach zervikaler Magnetstimulation des N. phrenicus die Druckaufzeichnung mit Hilfe des invasiv bestimmten transdiaphragmalen Twitch-Druckes (twitch Pdi). Zur Messung des twitch Pdi ist das Einbringen von Ballonkathetern in die untere Speiseröhre sowie den Magen erforderlich (Kabitz & Windisch, 2007). Die Messung von Druckunterschieden kann dabei unter anderem unter Ruheatmung, maximaler nasaler Einatmung oder transkutaner magnetischer Stimulation des N. phrenicus erfolgen (McCool & Tzelepis, 2012). Dabei kann bei einem Sn Pdi größer als 80 cm H₂O (Männer) bzw. größer als 70 cm H₂O (Frauen) das Vorliegen einer klinisch

relevanten Zwerchfellschwäche ausgeschlossen werden (Polkey, Green & Moxham, 1995). Außerdem lässt sich bei einem twitch Pdi größer als 10 cm H₂O bei einseitiger bzw. größer als 20 cm H₂O bei beidseitiger Stimulation des N. phrenicus eine klinisch relevante Zwerchfellschwäche ausschließen (Steier et al., 2007). Die Bestimmung des twitch Pdi kommt allerdings erst in Betracht, wenn es aufgrund von Begleitumständen nicht möglich ist, die anderen Tests durchzuführen (Steier et al., 2007). Es bleibt festzuhalten, dass die Bestimmung des twitch Pdi trotz eines zuverlässigen Nachweises von bilateralen Zwerchfellparesen (Laroche et al., 1988b) invasiv und für den Patienten unangenehm ist (McCool & Tzelepis, 2012).

Außerdem ist es möglich, die Atemmuskelfunktion mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung des Zwerchfells zu beurteilen. Dabei deutet eine Zwerchfellexkursion von unter 10 mm auf eine Störung der Zwerchfellfunktion hin (Kim et al., 2011). Einsetzbar ist die Untersuchungsmethode bei bettlägerigen oder langzeitbeatmeten Patienten zur Abschätzung eines möglichen Weaning-Versagens (Kim et al., 2011). Außerdem spiegelt eine Verdickung des Zwerchfells eine Verkürzung des Zwerchfells während der Muskelkontraktion wider (Cohn et al., 1997), wohingegen eine geringe Zunahme des Durchmessers des Zwerchfells während der Inspiration auf eine Muskelatrophie im Rahmen einer Zwerchfellparese hindeutet (Gottesman & McCool, 1997). Die Veränderung der Zwerchfelldicke kann mit dieser Methode beispielsweise im Rahmen einer invasiven Beatmungstherapie dokumentiert werden (Grosu et al., 2012). Daher kann der Ultraschall des Zwerchfells zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Zwerchfellmuskulatur sowohl zur Diagnosestellung einer einseitigen oder bilateralen Zwerchfellparese als auch zum Monitoring der Remission einer Zwerchfellparese eingesetzt werden (Gottesman & McCool, 1997). Schließlich kann auch mit Hilfe elektrophysiologischer Methoden wie unter anderem der TMS eine diagnostische Beurteilung der Zwerchfellfunktion erfolgen. Da die TMS einen zentralen Bestandteil dieses Forschungsvorhabens darstellt, wird diese Methode im Abschnitt 1.3 genauer beschrieben.

1.2.3.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Im klinischen Alltag erfolgt bei Auftreten von Atemnot nicht regelmäßig eine differentialdiagnostische Abklärung einer möglichen Funktionsbeeinträchtigung des Zwerchfells (Davison & Mulvey, 1992). Die Bestimmung der Inzidenz einer Zwerchfellmuskelschwäche ist aufgrund wenig standardisierter Untersuchungstechniken bei der Funktionsmessung respiratorischer Muskeln in der klinischen Praxis sowie infolge der zudem häufig fehlenden Beschwerden der Betroffenen schwer durchzuführen (Laghi & Tobin, 2003). Eine Beeinträchtigung der Zwerchfellfunktion kann sich auf unterschiedliche Weise von der milden Form eines unzureichenden

Druckaufbaus bei einer Zwerchfellschwäche bis zu einer kompletten Lähmung der Zwerchfellmuskulatur äußern (Mier-Jedrzejowicz et al., 1988; Wilcox & Pardy, 1989). Laghi und Tobin (2003) beschrieben, dass unter anderem innervationsbedingte Störungen der kontraktile Eigenschaften des Zwerchfells sowie eine mechanische Beeinträchtigung der Verbindung zur Brustwand zu einer Störung der Funktionsfähigkeit der Zwerchfellmuskulatur führen können. Konkret muss eine Vielzahl von möglichen Störungsquellen bei der differentialdiagnostischen Abklärung einer Beeinträchtigung der Zwerchfellfunktion beachtet werden. Häufig liegen 1) traumatische, 2) kompressionsbedingte, 3) entzündliche (Qureshi, 2009), 4) infektiöse, 5) neuromuskuläre, 6) myopathische oder 7) neurodegenerative Ursachen für eine Erkrankung des Zwerchfells vor (McCool & Tzelepis, 2012).

Unter den traumatischen Ursachen werden unter anderem iatrogen bedingte Zwerchfellparesen im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen (Dimopoulou et al., 1998; Efthimiou et al., 1991) und Lungentransplantationen subsummiert (Ferdinande et al., 2004).

Ursächlich für eine Zwerchfellparese mit respiratorischer Insuffizienz, möglicherweise mit einer Indikation zur mechanischen Beatmung, kann eine traumatisch bedingte zervikale Rückenmarkschädigung sein (Wicks & Menter, 1986).

Außerdem kommt es bei ca. fünf Prozent aller bronchogenen oder mediastinalen Tumoren zu einer Kompression des N. phrenicus mit nachfolgender Zwerchfellparese (Qureshi, 2009).

Unter den entzündlichen Erkrankungen führt das Guillain-Barré-Syndrom häufig zu einer Affektion des N. phrenicus mit konsekutiver Beeinträchtigung der Zwerchfellmuskulatur, wodurch in bis zu 25 Prozent der Fälle eine mechanische Beatmung indiziert ist (van Doorn, Ruts & Jacobs, 2008). Zudem können inflammatorische Myopathien wie die Polymyositis, die Einschlusskörperchenmyositis und die Dermatomyositis (Teixeira et al., 2005) sowie die neuralgische Schulteramyotrophie die Reizweiterleitung im N. phrenicus beeinträchtigen (Lahrman et al., 1999).

Außerdem kann der N. phrenicus direkt infektiös durch einen Herpes Zoster (McCool & Tzelepis, 2012) oder Borrelien (Abbott et al., 2005) geschädigt werden.

Als Auslöser für eine Beeinträchtigung der Zwerchfellfunktion kommen außerdem neuromuskuläre Übertragungsstörungen in Betracht. In diesem Zusammenhang weisen beispielsweise an Myasthenia gravis leidende Patienten insbesondere im späteren Erkrankungsverlauf einen Befall ihrer Zwerchfellmuskulatur bis hin zu klinisch manifester Dyspnoe auf (Vincent, Palace & Hilton-Jones, 2001). Im Rahmen des Lambert-Eaton-Syndroms kommt es dagegen selten zu einer Beeinträchtigung der Zwerchfellfunktion (Laroche et al., 1989).

Es gibt außerdem eine Anzahl von erworbenen und vererbten Myopathien wie beispielsweise den Muskeldystrophien, die zu einer Störung der Zwerchfellfunktion führen können (Laghi & Tobin, 2003).

Als progrediente neurodegenerative Erkrankung befällt die Amyotrophe Lateralsklerose im Krankheitsverlauf das erste und zweite Motoneuron. Das hat im weiteren Verlauf der Erkrankung zur Folge, dass die Betroffenen aufgrund einer Schwäche der respiratorischen Muskulatur mit begleitender Atemfunktionsstörung versterben (Kaplan & Hollander, 1994). Demzufolge spielt das Auftreten einer Zwerchfellmuskelschwäche bei der ALS eine wichtige Rolle (Miscio et al., 2006).

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit Zustand nach Multiorganversagen oder Sepsis kommt es häufig im Verlauf zu einer Critical-Illness Polyneuropathie, die unter anderem auch zu einer Schwäche der Zwerchfellmuskulatur führen kann. Dabei tritt häufig ein verzögertes Weaning von maschineller Beatmung als typische Folgeerscheinung auf (Hermans et al., 2008).

Andere Erkrankungen mit Beteiligung des zweiten Motoneurons und einhergehender Funktionsstörung des Zwerchfells sind unter anderem die Syringomyelie, spinale Muskelatrophien sowie paraneoplastische motorische Neuropathien (McCool & Tzelepis, 2012).

Des Weiteren können, insbesondere unter intensivmedizinischen Bedingungen, eine Mangelernährung, Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie Elektrolytstörungen wie beispielsweise eine Hypokaliämie, -phosphatämie oder eine -calcämie zu Zwerchfellfunktionsstörungen mit der Indikation zu einer verlängerten maschinellen Beatmung führen (Knochel, 1982).

Nicht zuletzt kann die Zwerchfellfunktion auch durch eine pulmonale Erkrankung beeinträchtigt werden. In diesem Zusammenhang ist die in der Bevölkerung weit verbreitete COPD mit einhergehender Überblähung bzw. Hyperinflation der Lunge zu nennen. Der bei dieser Erkrankung auftretende pathologische Gasaustausch kann zu einer erhöhten Belastung der Inspirationsmuskulatur mit begleitender Verflachung des Zwerchfells und einer Verschlechterung der Kontraktionskraft der Zwerchfellmuskulatur führen. Das kann zur Folge haben, dass nur noch ein unzureichender Aufbau eines negativen intrathorakalen Druckes durch die Zwerchfellmuskulatur möglich wird (Laghi & Tobin, 2003; Decramer, 1997).

1.2.3.5 Prognose

Der Krankheitsverlauf bei Auftreten einer Zwerchfellparese wird maßgeblich von der zugrundeliegenden Ursache und deren Progression bzw. Remission beeinflusst. Während beispielsweise bei neuromuskulären Erkrankungen wie der Muskeldystrophie der Verlauf der Zwerchfell-

dysfunktion progredient ist, kann bei der infektiös bedingten neuralgischen Schulteramyotrophie eine Rückkehr der Muskelkraft der Zwerchfellmuskulatur bei einer Vielzahl der Betroffenen, bei teilweise jedoch beträchtlicher Krankheitsdauer, festgestellt werden (Hughes et al., 1999; Summerhill et al., 2008). Dabei ist bei einer neuralgischen Schulteramyotrophie eine Regenerationszeit des N. phrenicus von bis zu drei Jahren möglich (Hughes et al., 1999). In diesem Zusammenhang zeigte sich in einer Langzeituntersuchung mit 107 Patienten mit initial indizierter invasiver Beatmung bei symptomatischer Zwerchfellparese nach traumatisch erlittener Rückenmarksschädigung im oberen Zervikalmark, dass ca. 30 Prozent im Verlauf eines Jahres wieder selbständig atmeten und weitere 15 Prozent zumindest eine Erholung der Zwerchfellmuskelfunktion aufwiesen (Oo et al., 1999).

1.2.3.6 Therapie

Die Möglichkeiten der Behandlung von Betroffenen mit Funktionsstörungen der Zwerchfellmuskulatur sind abhängig von der zugrundeliegenden Ursache und der klinischen Symptomatik sowie des Auftretens von nächtlichen Hypoventilationszuständen (McCool & Tzelepis, 2012). Eine Schwäche der Zwerchfellmuskulatur, beispielsweise in Folge von Elektrolytentgleisungen wie bei einer Hypokaliämie, Hypomagnesämie, Hypocalcämie und einer Hypophosphatämie, ist durch eine Korrektur der Elektrolytstörung wieder behebbar (McCool & Tzelepis, 2012). Hingegen können Zwerchfellparesen im Rahmen einer neuralgischen Schulteramyotrophie auch ohne Therapie spontan remittieren, allerdings ist dabei unter Umständen von einer langjährigen Krankheitsdauer auszugehen (Hughes et al., 1999). Außerdem kann, je nach Schweregrad und Verlauf der Zwerchfellparese, eine kontinuierliche oder nur nachts zum Schlafen indizierte assistierte Beatmung notwendig sein (McCool & Tzelepis, 2012). In Abhängigkeit wiederum von der Ursache kann eine vorübergehende assistierte maschinelle Beatmung bei Zwerchfellparesen nach herzchirurgischen Eingriffen angezeigt sein (McCool & Tzelepis, 2012). Im Gegensatz dazu benötigen die meisten Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen im Krankheitsverlauf eine dauerhaft assistierte Beatmung entweder in invasiver Form mit Hilfe eines Tracheostomas und maschineller Beatmung oder in nicht-invasiver Form mit Hilfe nasaler oder Maskenbeatmung (McCool & Tzelepis, 2012).

Einen weiteren Therapieansatz stellt die Versorgung mit Hilfe einer operativen Zwerchfellplastik dar. Bei einem solchen chirurgischen Eingriff wird die betroffene Seite des Zwerchfells mit Hilfe einer Naht zwischen dem zentralen Sehnenbereich und den betroffenen Muskelanteilen gerafft (McCool & Tzelepis, 2012). Zwar existieren keine eindeutigen Richtlinien für den optimalen Zeitpunkt des Eingriffs, allerdings konnte in einer retrospektiven Analyse bei Betroffenen mit

einseitiger Zwerchfellparese und Beschwerden wie ausgeprägter Dyspnoe, Husten, Brustschmerzen sowie indizierter assistierter Beatmung nach einem operativen Eingriff eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden (Celik et al., 2010). Zunächst sollten einem chirurgischen Eingriff jedoch eine lange Beobachtungsphase des Krankheitsverlaufes sowie der Ausschluss passagerer Ursachen vorausgehen (McCool & Tzelepis, 2012). Der Eingriff kann bei Patienten mit einseitiger Zwerchfellparese unter anderem zu einer Verbesserung der Vitalkapazität und der absoluten Lungenkapazität sowie einem Rückgang der Dyspnoe führen (Freeman et al., 2009). Allerdings sind Betroffene mit bilateraler Zwerchfellparese von dem Eingriff bisher ausgenommen (McCool & Tzelepis, 2012). Ein weiterer allerdings kostenintensiver Therapieansatz ist die Versorgung von Betroffenen mit einem Zwerchfellschrittmacher. Dieser ist vorwiegend indiziert bei assistiert beatmeten Tetraplegikern mit hohem Querschnitt und zentral bedingter bilateraler Zwerchfellparese sowie intaktem N. phrenicus (McCool & Tzelepis, 2012).

1.3 Transkranielle Magnetstimulation

In diesem Abschnitt wird die in diesem Forschungsvorhaben zum Einsatz kommende elektrophysiologische Untersuchungsmethode der TMS näher erläutert. Die TMS ist unter anderem bei der Fragestellung nach zentralen motorischen Störungen mit Beurteilung der Leitungsgeschwindigkeit und somit der funktionellen Integrität der Pyramidenbahn ein wichtiges diagnostisches Instrument in der klinischen Neurophysiologie. Zunächst erfolgt ein kurzer geschichtlicher Überblick über wichtige Vorstufen bis zur Entwicklung der in der heutigen Form bekannten elektrophysiologischen Untersuchungsmethode der TMS. Im Anschluss daran werden physikalische und neurophysiologische Grundlagen der TMS sowie wichtige Messparameter erläutert. Dann folgt ein Überblick über die Ergebnisse anderer Forschungsgruppen zum besseren Verständnis der zugrundeliegenden Schwierigkeiten der in dieser Studie an einem größeren Kollektiv mittels TMS erfolgenden diagnostischen Abklärung der individuellen Funktionsfähigkeit der kortiko-diaphragmatischen Bahnen. Abschließend werden Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Messmethode dargestellt.

1.3.1 Geschichtlicher Überblick

Die Entwicklung zu der heutigen – sowohl in der klinischen Praxis als auch zu Forschungszwecken – verwendeten nicht-invasiven Untersuchungsmethode der weitgehend schmerzfreien TMS begann vor ca. 30 Jahren (Barker, Jalinous & Freeston, 1985). Ein viel

früherer Wegbereiter der TMS war jedoch die vor über einem Jahrhundert erstmalig durchgeführte direkte elektrische Stimulation des zentralen Nervensystems. Fritsch und Hitzig (1870/ 2009) lösten mit einer faradischen Stimulation an frei präparierten Großhirnhemisphären von Hunden Muskelzuckungen der kontralateralen Extremität aus. Kurze Zeit später bestätigte Bartholow (1874) diese Beobachtung mit einer direkten elektrischen Stimulation mittels einer Nadelelektrode an einem eröffneten ulzerierten menschlichen Gehirn. Später fassten Penfield und Boldrey (1937) wichtige Erkenntnisse zum besseren Verständnis der Vorgänge bei der elektrischen Stimulation des Gehirns zusammen. Zu diesem Zweck führten sie eine systematische direkte elektrische Stimulation intraoperativ an Gehirnen wacher Probanden mit Ableitung motorischer Aktionspotentiale von Muskeln der oberen und der unteren Extremität sowie des Kopfes durch. Ihre Messergebnisse waren Grundlage der ersten noch heute gültigen somatotopischen Darstellung des menschlichen Körpers im Motorkortex in Form eines Homunculus. Daraufhin wurden die ersten Experimente mittels elektrischer Stimulation des Motorkortex unter anderem an ungeöffneten Gehirnen von Affen (Gualtierotti & Paterson, 1954) und geöffneten Gehirnen von Katzen und Affen (Patton & Amassian, 1954) durchgeführt. In diesem Zusammenhang waren Patton und Amassian (1954) Vorreiter, indem sie die elektrischen Antworten kortikaler Pyramidenzellen in der Pyramidenbahn im Hirnstamm nach transkranieller elektrischer Hochvoltstimulation aufzeichneten und beschrieben. Die initial nach kortikalen Einzelreizen registrierten absteigenden Erregungssalven nach kurzer Latenzzeit bezeichneten sie als D-Welle (= direkt), als Reaktion auf eine direkte Stimulation der Axone, wohingegen sie die später mit längerer Latenzzeit auftretenden Impulse als I-Welle (= indirekt), als Hinweis auf eine synaptische Aktivierung derselben Neurone der Pyramidenbahn, bezeichneten. Jahre später erprobten Merton und Morton (1980) erstmalig an sich die Methode einer direkten transkraniellen elektrischen Kortexstimulation mit Hochspannungsreizen aus. Die mit dieser Methode mögliche Ableitung von Muskelsummenpotentialen von peripheren Muskeln mit der Bestimmung von Latenzzeiten sowie Beurteilung zentraler motorischer Bahnen war allerdings äußerst schmerzhaft. Dies liegt daran, dass die für den Messvorgang notwendige Hochvoltreizung zur Überwindung des Haut-, Fett- und Muskelgewebes des Kopfes gleichzeitig zur Stimulation von Nozizeptoren am Kopf führt, bevor es die Neurone im Kortex erregen kann. Der kurze Zeit später von Barker et al. (1985) neu entwickelte Magnetstimulator wies deutliche Vorteile im Vergleich zu der vorher verwendeten elektrischen Stimulation auf. Aufgrund der Verwendung eines Magnetfeldes als Stimulator für die Erregung des kortikalen Gewebes führte die Methode von Barker et al. (1985) zu einer geringen Aktivierung der Nozizeptoren der Kopfhaut, sodass die nun schmerzfreie transkranielle magnetische Stimulation zunehmend zu

Forschungszwecken und in der klinischen Neurophysiologie eingesetzt wurde und zu einer Verdrängung der transkraniellen elektrischen Hochspannungsstimulation führte (Rossi et al., 2009).

In der Folge wurden Magnetstimulatoren entwickelt, die in der Lage sind, mehrere Impulsreize in Form von Magnetstimuli abzugeben. Der Einsatz dieser sogenannten repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) führt während der Applikationszeit zu einer Unterbrechung der kortikalen Funktion und kann im Anschluss daran je nach Auswahl der Parameter entweder einen exzitatorischen oder inhibitorischen neuronalen Einfluss ausüben (Rossi et al., 2009). Aufgrund des erhöhten Sicherheitsrisikos der rTMS mit einem potentiell erhöhten Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle wird diese Methode unter Einhaltung besonderer Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt (Rossi et al., 2009).

1.3.2 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen

Bei der TMS wird mit Hilfe einer impulsgebenden stromdurchflossenen Magnetspule ein vorübergehendes Magnetfeld aufgebaut (Kammer & Thielscher, 2003). Danach wird, basierend auf der Gesetzmäßigkeit der elektromagnetischen Induktion nach berührungslosem Durchtritt des magnetischen Feldes durch die Schädeldecke, ein elektrisches Feld im Nervenzellverbund des Kortex generiert, da das menschliche Gewebe wie eine Leiterschleife wirkt. Das elektrische Feld führt insbesondere an den Axonen der kortikalen Neurone zunächst zu einer Depolarisation und – in einem Teil der Fälle – zur Auslösung eines Aktionspotentials (Maccabee et al., 1993). Dabei reduziert sich das elektrische Feld im menschlichen Körper mit zunehmender Entfernung von der Magnetspule, sodass deren Tiefenreichweite limitiert ist. Bereits Day et al. (1989) beschrieben, dass bei der TMS unter normalen Reizintensitäten eine Aktivierung der pyramidalen Neurone indirekt über synaptische Übertragung erfolgt. Im Gegensatz dazu kommt es bei der elektrischen Stimulation sowohl zu einer direkten als auch indirekten Aktivierung der Axone pyramidaler Neurone. Die Schmerzfreiheit der TMS beruht unter anderem darauf, dass das Magnetfeld, im Gegensatz zur direkten elektrischen Stromzufuhr über Elektroden, ungehindert und ohne Abschwächung den Schädelknochen sowie die Haut durchdringen kann. Aus diesem Grund können bei der TMS niedrigere Stimulationsintensitäten verwendet werden. Das bei der TMS induzierte elektrische Feld wird dabei unter anderem durch den geometrischen Verlauf des Magnetfeldes, der zeitlichen Änderungsrate des Magnetfeldes sowie der Verteilung der elektrischen Leitfähigkeit bestimmt. Die Beschaffenheit der verwendeten Magnetreizspule beeinflusst dabei das Magnetfeld sowie die Größe und Richtung des elektrischen Feldes und ist

demzufolge bedeutsam für die Erregung von Axonen. Aus diesem Grund führten Rösler et al. (1989) einen experimentellen Vergleich verschiedener Reizspulformen bei der Magnetstimulation durch. Sie konnten zeigen, dass mit Hilfe einer achtförmigen fokalen Doppelspule im Vergleich zu einer Rundspule eine umschriebene Region differenzierter mit Strom gereizt werden kann. Aus diesem Grund eignen sich achtförmige fokale Doppelspulen insbesondere für Forschungszwecke (Rösler et al., 1989). Hingegen stellten sie fest, dass bei Verwendung von Einfachrundspulen ein größeres elektrisches Feld zentral unterhalb der Reizspule gereizt wurde. Demzufolge wirke sich eine ungenauere Positionierung dieser Spulen zwecks Reizerzeugung nicht nachteilig aus, sodass diese Spulen einfacher für diagnostische Zwecke eingesetzt werden können (Rösler et al., 1989). Ein Einflussfaktor bei der Generierung des elektrischen Stroms bei der TMS ist die Reizstärke. Die Erhöhung der Reizstärke führt dabei über eine Ausbreitung des Magnetfeldes letztlich zu einer Steigerung der Anzahl depolarisierter Neurone sowie der Muskelsummenaktionspotentiale sowie zu einer Abnahme der motorischen Latenzzeiten dieser Potentiale (Meyer et al., 1991). In der Forschungsliteratur wird davon ausgegangen, dass die Struktur neuronaler Netzwerkverbindungen einen wichtigen elektrophysiologischen Aspekt bei der Erzeugung und Verteilung des elektromagnetischen Feldes im Verlauf der TMS neben der erwähnten Reizstärke und der geometrischen Anordnung des Magnetfeldes darstellt. Allerdings konnten die komplexen Mechanismen neuronaler Verbindungen bei der Reizübertragung bei der TMS bis zum heutigen Tag noch nicht hinreichend geklärt werden (Peterchev et al., 2012).

Zur Durchführung einer TMS wird zunächst ein Magnetstimulator zur Erzeugung eines elektrischen Stroms benötigt. Außerdem ist eine Magnetspule erforderlich, die abhängig von der Positionierung auf der Kopfoberfläche bestimmte Areale neuronalen Gewebes elektrisch stimuliert. Der Magnetstimulator besteht aus einem Kondensator und einer Stimulationsspule (Kammer & Thielscher, 2003). Mit Hilfe eines elektronischen Schalters erfolgt die Verbindung des Kondensators und der Spule zu einem sogenannten Schwingkreis. Im Anschluss daran entlädt sich der Kondensator, der über ein Hochspannungsnetzteil auf bis zu 5000 V aufgeladen wird. Die gespeicherte Ladung fließt als Strom (mit bis zu 10000 A) durch die Spule und baut dort ein vorübergehendes Magnetfeld auf. Dieses Magnetfeld hält den Stromfluss so lange aufrecht, bis die gesamte Ladung in den Kondensator zurückgeflossen ist und dort dann mit umgekehrter Polarität wiederum komplett geladen ist. Anschließend fließt die Ladung wieder in die entgegengesetzte Richtung zurück und baut erneut ein Magnetfeld auf. Es entsteht eine sinusförmige Schwingung, die aufgrund der Verluste im Schwingkreis abgeschwächt wird und langsam abklingt. Die Frequenz der Schwingung wird dabei bestimmt durch die Kapazität des Kondensators, die Induktivität der Spule und den Widerstand (Kammer & Thielscher, 2003).

1.3.3 Messparameter motorisch evozierter Potentiale

Die Ableitung eines MEP von einem Zielmuskel ist die am häufigsten bestimmte Kenngröße bei der TMS (Rossini et al., 1994). Bei einem MEP handelt es sich um die über eine Stimulation schneller Nervenfasern ausgelöste elektromyografische Summenantwort eines peripheren Zielmuskels. Das MEP wird nach der transkraniellen Stimulation des primären motorischen Kortex zumeist mit Hilfe von Oberflächen Elektroden abgeleitet (Müller & Ziemann, 2007). Dabei ist sowohl die Latenz bzw. die Leitzeit als auch die Amplitude des MEP durch den Einfluss verschiedener neurophysiologischer Phänomene sehr störanfällig. So kommt es aufgrund einer zeitlich versetzten Erregung einzelner motorischer Einheiten während der kortiko-muskulären Erregungsübertragung teilweise zu einer gegenseitigen Auslöschung der generierten elektrischen Potentiale der einzelnen motorischen Einheiten. Zur Sicherung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher MEP und der Aussagekraft dieser elektrophysiologischen Untersuchungsmethode ist deshalb ein standardisierter Ablauf bei der Aufzeichnung eines MEP von großer Bedeutung.

Zu Beginn der Untersuchung gilt es zunächst, 1) die optimale Magnetreizspulenposition sowie 2) die minimal erforderliche Reizstärke zur Auslösung eines MEP im Zielmuskel zu bestimmen. Die optimale Reizspulenposition ist gekennzeichnet durch die höchste Dichte kortiko-spinaler Nervenfasern und ausschlaggebend für die Reproduzierbarkeit konsistent großer MEP-Amplituden nach transkranieller Stimulation (Fuhr et al., 1991). Zudem erfolgt 3) die Vorinnervation der Muskulatur. Die Bestimmung der MEP sollte in leicht isometrisch vorgespannter Muskulatur durchgeführt werden. Mit Hilfe von leichter muskulärer Anspannung erfolgt eine Bahnung des kortiko-spinalen Systems, wodurch eine Verkürzung der noch zu besprechenden MEP-Latenz um ca. 3 ms im Vergleich zur Messung im entspannten Zustand nachweisbar ist (Hess, Mills & Murray, 1987). Eine starke Anspannung der Muskulatur hat allerdings keinen weiteren Einfluss auf die MEP-Latenz (Hess et al., 1987). Demzufolge ist eine leichte Anspannung des Zielmuskels mit ca. 20 Prozent der maximalen Kraft ausreichend (Müller & Ziemann, 2007).

Zur Bestimmung der kortiko-muskulären Latenz (KML) erfolgt standardisiert die Aufzeichnung von ca. 3 MEP mit reproduzierbarer Latenz. Die optimale Reizspulenposition hat ebenfalls einen direkten Einfluss auf die KML. Die Bestimmung der KML ist die Voraussetzung für die Berechnung des wichtigsten zu bestimmenden Parameters der Untersuchung, der zentralen motorischen Latenz (ZML). Die ZML eignet sich zur Beurteilung der funktionellen Integrität der kortiko-spinalen Bahn bzw. Pyramidenbahn (Müller & Ziemann, 2007). Dieser Parameter kennzeichnet die nach moderat überschwelliger Reizstärke bestimmte kürzeste Latenz vom Zeitpunkt

der transkraniellen Stimulation des primären motorischen Kortex bis zur Erregung des peripheren motorischen Neurons. Um eine Bestimmung der ZML durchführen zu können, ist es jedoch notwendig, zusätzlich zur transkraniellen noch eine spinale Stimulation des peripheren Motoneurons bzw. des Spinalnerves zur Ermittlung der peripher motorischen Latenz (PML) durchzuführen (Müller & Ziemann, 2007). Die ZML resultiert aus der Differenz zwischen der transkraniell ausgelösten KML und der spinal ausgelösten PML. Dabei hat die Reizstärke einen Einfluss auf die ZML. Bis zu einer ca. 120 Prozent überschwelligen Reizstärke kommt es zu einer Zunahme der Amplitude und zu einer Verkürzung der Latenzzeiten der Muskelsummenaktionspotentiale. Ausschlaggebend für die nachweisbare Beschleunigung der ZML sind die Vergrößerung des Magnetfeldes und die damit einhergehende Erhöhung der Anzahl aktivierter Neurone (Meyer et al., 1991).

1.3.4 Motorisch evozierte Potentiale der Zwerchfellmuskulatur

Zu Beginn dieses Kapitels erfolgt eine Erklärung dafür, weshalb das Ziel dieses Forschungsvorhabens darin besteht, eine nicht-invasive elektrophysiologische Messmethode zur Bestimmung der Leitzeiten der motorischen Bahnen zur Zwerchfellmuskulatur zu etablieren. Erkrankungen der Zwerchfellmuskulatur werden häufig von einer subklinischen respiratorischen Funktionsstörung begleitet. Zu diesem Zeitpunkt zeigen sich häufig noch keine Auffälligkeiten in der diagnostischen Beurteilung des respiratorischen Systems mittels klassischer Lungenfunktionsparameter wie beispielsweise Spirometrie und Blutgasanalysen (Miscio et al., 2006). Obwohl es bereits unterschiedliche diagnostische Hilfsmittel zur Beurteilung der Zwerchfellmuskulatur wie röntgenologische Darstellungen, die Messung des inspiratorischen Atemdruckes oder Ultraschall gibt, konnte bisher keine nicht-invasive elektrophysiologische Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Integrität der kortiko-diaphragmatischen Bahn in der klinischen Routine etabliert werden. Mit einer solchen – bei anderen Muskelgruppen bereits in der Routinediagnostik eingesetzten – Methode könnten Störungen der Zwerchfellfunktion frühzeitig bei klinisch noch inapparenten Beeinträchtigungen der respiratorischen Funktion aufgedeckt werden. Hiermit ließen sich auch bei Patienten mit verminderter Compliance sowie mit Schluckstörungen, wie beispielsweise im Verlauf neuromuskulärer Erkrankungen wie der ALS, Beeinträchtigungen der Zwerchfellfunktion diagnostizieren (Miscio et al., 2006).

Im Folgenden wird die Ausgangslage mit Hilfe des aktuellen Forschungsstandes bei der Bestimmung der kortiko-diaphragmatischen Latenz skizziert. Lange Zeit gab es keinen experimentellen funktionellen Nachweis für das Vorliegen einer motorischen Verbindungsbahn

zwischen dem Motorkortex und der Zwerchfellmuskulatur. Hinsichtlich dieser Fragestellung konnten auch Penfield und Boldrey (1937) in ihrer stilbildenden und viel zitierten somatotopischen Darstellung des Motorkortex noch keinen wesentlichen Erkenntnisbeitrag leisten. Nach Einführung der transkraniellen elektrischen Stimulation als elektrophysiologische Untersuchungsmethode am Menschen durch Merton und Morton (1980) erfolgten eine Vielzahl von Untersuchungen zur zentralen motorischen Leitungszeit zur Arm- oder Beinmuskulatur. Die MEP-Ableitung vom Zwerchfell mit Hilfe transkranieller und spinaler elektrischer Stimulation wurde erst Jahre später durch Gandevia und Rothwell (1987) durchgeführt. Für die invasive Aufzeichnung der abgeleiteten MEPs verwendeten sie einen gastro-ösophagealen Katheter und führten zusätzlich die Messung der mechanischen Antwort anhand der Veränderung des transdiaphragmatischen Druckes durch. Die Autoren erbrachten mit dieser Studie erstmalig den Nachweis, dass es neben den bereits erforschten zentralen motorischen Verbindungsbahnen vom Motorkortex zur Arm- und Beinmuskulatur auch zentrale motorische Verbindungsbahnen vom Motorkortex zum Zwerchfell gibt. Im Anschluss daran gab es zunächst eine Zurückhaltung bei der Initiierung weiterer MEP-Untersuchungen. Dies war unter anderem darin begründet, dass die Ableitung der elektromyografischen Antwort vom Zwerchfell nur unter erhöhtem Aufwand mit Hilfe invasiver Untersuchungstechniken wie unter anderem gastro-ösophagealen Kathetern (Gandevia & Rothwell, 1987) durchgeführt werden konnte. Kurze Zeit später wurde die Methode der zervikalen Magnetstimulation des N. phrenicus eingeführt, die daraufhin als einfachere Methode zur Untersuchung der Funktionsfähigkeit der Zwerchfellmuskulatur etabliert werden konnte (Mills et al., 1995). Allerdings gibt es potentielle Störfaktoren bei der zervikalen Magnetstimulation des N. phrenicus. Es kann dabei zu einer zusätzlichen Koaktivierung extradiaphragmatischer Muskeln mit einer Kontamination des abgeleiteten Potentials von der Zwerchfellmuskulatur bei der Ableitung mit Hilfe nichtspezifischer Oberflächenableitelektroden kommen (Luo et al., 1998). Die nachfolgenden Forschungsergebnisse der von Verin et al. (2002) initiierten Studie benennen Untersuchungsbedingungen, die das Auftreten einer Koaktivierung extradiaphragmatischer Muskeln deutlich vermindern können. Dazu leiteten Verin et al. (2002) sowohl nach elektrischer als auch nach zervikaler magnetischer Stimulation des N. phrenicus eine elektromyografische Antwort vom Zwerchfell ab, um die Leitungsgeschwindigkeit des Nervs zu dokumentieren.

Dann bestimmten sie bei fünf Probanden in verschiedenen Höhengsegmenten der Brustwand mit Hilfe sowohl von Oberflächenableitelektroden als auch mit Hilfe von Nadelelektroden die Leitungsgeschwindigkeiten des N. phrenicus. Dies hatte zum Zweck, eine Koaktivierung anderer Muskeln mit Einfluss auf die Leitungsgeschwindigkeit des N. phrenicus aufzuzeigen. Verin et al.

(2002) konnten im unteren Intercostalraum zwischen der 7. und 8. Rippe medial gerichtet in der Nähe zur kostochondralen Verbindungsstelle vergleichbare motorische Antworten und Leitungsgeschwindigkeiten des N. phrenicus sowohl bei der Verwendung von Oberflächenableit-elektroden als auch mit Nadelelektroden ableiten. Bei höher gelegenen Ableitpositionen mit überlagernden extradiaphragmatischen Muskeln wie unter anderem dem M. serratus anterior ergaben sich im Gegensatz dazu deutlich abweichende motorische Antworten und Leitungsgeschwindigkeiten des N. phrenicus. Diese Abweichung könne den Autoren zufolge auf eine Signalkontamination hindeuten. Aus ihren Ergebnissen schlossen Verin et al. (2002), dass eine modifizierte Platzierung von Oberflächenableit-elektroden – fernab von großen, das Zwerchfell überlagernden, extradiaphragmatischen Muskeln – die Reproduzierbarkeit der nach zervikaler magnetischer und elektrischer Stimulation aufgezeichneten Leitgeschwindigkeit des N. phrenicus deutlich verbessern kann. Demoule et al. (2003) überprüften, ob diese Beobachtung auch auf eine transkranielle Magnetstimulation der Zwerchfellmuskulatur übertragbar ist. Die TMS-Studien zur Überprüfung der kortiko-diaphragmatischen Bahnen von unter anderem Lissens (1994) dienten ihnen dabei als Grundlage. Demoule et al. (2003) führten dazu eine wichtige und grundlegende Studie hinsichtlich der Aussagekraft transkraniell ausgelöster und von der Zwerchfellmuskulatur sowohl mit Hilfe von Oberflächenableit-elektroden als auch mit Nadelelektroden abgeleiteter Latenzen motorisch evozierter Potentiale durch. Sie postulierten, dass die Gesamtlatenz der MEPs von der Funktionsfähigkeit des Zwerchfells abhängig ist. Zu diesem Zweck untersuchten Demoule et al. (2003) unter anderem mit Hilfe von TMS die Gesamtlatenz der MEPs vom Zwerchfell an neun gesunden Probanden sowohl mit Hilfe von Oberflächenableit-elektroden als auch mit Nadelelektroden an definierten anatomischen Orten ohne bzw. mit potentiell möglicher Überlagerung kontaminierender extradiaphragmatischer Muskeln. Einschließende elektromyografische Aktivität im Rahmen von willkürlicher Kontraktion des jeweiligen überlagernden Muskels wurde im Rahmen einer extra-diaphragmatischen Muskelkontamination gewertet. Demoule et al. (2003) interpretierten ihre Ergebnisse in Übereinstimmung mit Verin et al. (2002) dahingehend, dass sich eine transkraniell ausgelöste Potentiallatenzzeit vom Zwerchfell artefaktfrei bestimmen lässt. Ihre Schlussfolgerung erlangten sie aus der Beobachtung, dass sich – unabhängig von der Verwendung von Oberflächenableit-elektroden oder Nadelelektroden – die ermittelten Potentiallatenzzeiten fernab von überlagernden extradiaphragmatischen Muskeln in Höhe der Intercostalmuskulatur zwischen der 7. und 8. Rippe in der Nähe der Verbindungsstelle zwischen Rippen und Brustbein nicht wesentlich unterschieden. Im Gegensatz dazu wichen die ermittelten Potentiallatenzzeiten an Lokalisationen mit überlagernden extradiaphragmatischen Muskeln wie

dem M. pectoralis major oder dem M. serratus anterior aufgrund von Signalkontamination durch die jeweilige Muskulatur deutlich ab. Glerant et al. (2006) versuchten basierend auf dieser Studienlage, mit Hilfe der Verwendung von mehreren Oberflächenableitелеktrodenpaaren eine optimale Lokalisation für die Ableitung des Muskelpotentials nach elektrischer und magnetischer Stimulation des N. phrenicus ausfindig zu machen. Sie fanden im Rahmen ihrer Studie heraus, dass zwar die optimale Lokalisation für die Ableitung von Muskelpotentialen beim jeweiligen Testteilnehmer unter wiederholten Testbedingungen unverändert blieb, es allerdings unter den Testteilnehmern eine gewisse Variabilität hinsichtlich des optimalen Ableitortes gab.

Zusammenfassend gibt es bei der diagnostischen Abklärung von Störungen des Zwerchfells anhand der Aufzeichnung der MEP-Latenz mittels Oberflächenableitелеktroden von der Zwerchfellmuskulatur einige technische Störquellen zu beachten. Darunter fallen unter anderem die Bedeutung der optimalen Platzierung der Oberflächenableitелеktroden, eine mögliche Kontamination der Potentialantwort durch benachbarte extradiaphragmatische Muskelgruppen sowie – basierend auf der Dicke des Unterhautfettgewebes – der interindividuell unterschiedliche Abstand zwischen Muskeln und Oberflächenableitелеktroden (McCool & Tzelepis, 2012).

Das Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf der Grundlage der beschriebenen Studienergebnisse in der Forschungsliteratur mit Hilfe der transkraniellen und spinalen Magnetstimulation zentrale motorische Potentialleitzeiten zum Zwerchfell bestimmen zu können. Unter Zuhilfenahme eines größeren als in der bisherigen Forschungsliteratur beschriebenen Kollektivs gesunder Probanden wird die Generierung von Normwerten im EMG-Labor der Charité am Standort Mitte angestrebt.

1.3.5 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Der bereits langjährig etablierte routinemäßige Einsatz der TMS mit Einzelimpulsen als diagnostisches Instrument in der klinischen Neurophysiologie ist auf die weitgehende Schmerzfreiheit und Sicherheit der Untersuchungsmethode zurückzuführen. Unabhängig davon gibt es gewisse abklärungsbedürftige Risiken, die vor ihrem Gebrauch bedacht werden müssen. Die TMS darf aufgrund des ihr zugrundeliegenden Prinzips der Magnetstimulation nicht bei Probanden mit leitfähigen metallischen oder magnetischen Fremdkörpern wie potentiell störungsanfälligen Herz- oder Hirnschrittmachern sowie bei Probanden mit intrakraniellen Metallpartikeln am Kopf wie beispielsweise Aneurysma-Clips oder elektronischen Implantaten wie Cochlea-Implantaten erfolgen. Aufgrund der Aktivierung von Nervenzellen des Gehirns

durch die TMS ist es prinzipiell möglich, insbesondere bei Prädisponierten mit einer bekannten Epilepsie einen epileptischen Anfall auszulösen (Classen et al., 1995). Außerdem sind Schwangere von der Untersuchungsmethode auszuschließen. Zugleich zeigt der langjährige weltweite komplikationslose Einsatz der Einzelpuls-TMS die hohe Sicherheit der Untersuchungsmethode auf. Bei Personen mit normaler kortikaler Erregbarkeit ist dabei das Risiko der Triggerung eines epileptischen Anfalls als äußerst gering einzuschätzen. Im Einklang damit stehen eine Anzahl komplikationsloser quantitativer Untersuchungen an gesunden Probanden (Chokroverty et al., 1995; Kandler, 1990).

2 Forschungsfragen und Hypothesen

Die Studie dient dem Ziel, bei gesunden Personen mit Hilfe von Magnetstimulation MEP vom Zwerchfell abzuleiten, um auf diese Weise Normwerte für die kortiko-muskuläre Latenz (KML), peripher motorische Latenz (PML) und zentral-motorische Latenz (ZML) zu etablieren. Dies soll dem Zweck dienen, für die klinische Routinediagnostik eine nicht-invasive Messmethode zur Verfügung zu stellen, mit deren Hilfe eine Beurteilung der Intaktheit der kortiko-diaphragmatischen Bahn möglich ist. Im Rahmen der Studie werden zwei Forschungsfragen analysiert:

Forschungsfrage 1:

Ist es möglich, an einem Kollektiv gesunder Probanden ohne eine Störung der Atemmuskulatur mit Hilfe der nicht-invasiven Magnetstimulation MEP von der Zwerchfellmuskulatur mit Oberflächenableitetelektroden standardisiert und reproduzierbar abzuleiten und nachfolgend die Latenzen (KML, PML und ZML) zum linken und rechten Hemidiaphragma zu bestimmen? Dabei wird postuliert, dass sich mit dieser Messmethode an Gesunden auch im Seitenvergleich in einem Referenzbereich befindliche Messwerte für die KML zum Zwerchfell sowie die spinal ausgelöste PML zum Zwerchfell als auch für die ZML bestimmen lassen (Hypothese 1).

Forschungsfrage 2:

Inwieweit lassen sich bei der MEP-Ableitung zwischen den Latenzen von der Zwerchfellmuskulatur und den Latenzen von den Extremitäten Zusammenhänge aufzeigen? In diesem Zusammenhang sollen mit Hilfe einiger klinischer Parameter (KML, PML und ZML) folgende Hypothesen geprüft werden:

- Je länger die KML zu den Armen ist, umso länger ist auch die KML zu den Beinen (Hypothese 2).
- Je länger die ZML zu den Armen ist, umso länger ist auch die ZML zu den Beinen (Hypothese 3).
- Je länger die KML zu den Beinen ist, umso länger ist auch die KML zum Zwerchfell (Hypothese 4).
- Je länger die ZML zu den Beinen ist, umso länger ist auch die ZML zum Zwerchfell (Hypothese 5).
- Je länger die KML zu den Armen ist, umso länger ist auch die KML zum Zwerchfell (Hypothese 6).
- Je länger die ZML zu den Armen ist, umso länger ist auch die ZML zum Zwerchfell (Hypothese 7).
- Je größer der Proband ist, desto länger ist auch die KML zum Zwerchfell und zu den Extremitäten (Hypothese 8).
- Je älter der Proband ist, desto länger ist auch die ZML zum Zwerchfell und zu den Extremitäten (Hypothese 9).

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

An der Studie nahmen im Zeitraum vom 2.4.2014 bis zum 5.6.2014 58 gesunde Probanden im Alter von 21 bis 81 Jahren ($M = 46.3$) teil. Hiervon waren 27 weiblich.

3.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus der Patientenklientel der neurologischen Abteilung der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort Mitte. Bei den Patienten bestand unabhängig von der Studie die Indikation für eine MEP-Untersuchung. Sie wiesen keine klinischen Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz auf. Zusätzlich wurde ein gesunder Proband aus dem Umfeld der Universität (Mitarbeiter der Klinik) in die Studie aufgenommen.

3.1.2 Aufklärung

Alle Versuchspersonen wurden vor der Teilnahme an der Studie mit Hilfe einer Patienteninformation hinsichtlich der Ausschlusskriterien (Epilepsie, Herzschrittmacher etc.) befragt und umfassend über bekannte Risiken der TMS aufgeklärt. Es wurden ausschließlich Patienten untersucht, bei denen anamnestisch kein epileptisches Anfallsereignis bekannt war, die weder metallische Implantate im Kopf hatten und die keinen Herzschrittmacher trugen (Rossi et al., 2009). Alle Versuchspersonen wurden vor ihrer Teilnahme detailliert über das Ziel sowie die Versuchsdurchführung der Studie aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

3.2 Ethikvotum

Für das Studienprotokoll lag das positive Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin vor („Validierung einer Methode zur Ableitung motorisch evozierter Potentiale von der Zwerchfellmuskulatur nach transkranieller und spinaler Magnetstimulation mit dem Ziel der Etablierung von Normwerten“, 2014).

3.3 Geräte und Material

3.3.1 Magnetstimulator und Reizspule

In der Studie kam der Magnetstimulator Dantec MagPro zum Einsatz, der mit einer flachen Rundreizspule verbunden wurde. Damit war es möglich, monophasische Reizimpulse mit einem Magnetfeld mit einer maximalen Flussdichte von ca. 2.2 T im Spulenzentrum zu induzieren. Es wurde sowohl kortikal als auch auf spinaler Ebene eine flache Magnetrundspule verwendet.

3.3.2 Aufzeichnungsgeräte

Die Ableitung der MEP erfolgte nach transkranieller und spinaler Stimulation mit Hilfe selbstklebender Oberflächen Elektroden, die jeweils über dem Muskelbauch als Ableit- und über dem Sehnenansatz als Referenzelektrode befestigt wurden.

Die elektromyografischen (EMG) Signale wurden zu einem EMG-Gerät der Marke Nihon Coden weitergeleitet und dort gespeichert. Die aufgezeichneten Signale wurden für die nachfolgende statistische Datenanalyse mit Hilfe des Programms Keypoint der Herstellerfirma Dantec auf der Festplatte eines PCs gespeichert.

3.4 Studienablauf

3.4.1 Vorbereitung

Die Untersuchungen begannen erst, nachdem eine umfassende Aufklärung der Probanden durch den Studienarzt erfolgt war und die Probanden nach ausreichender Bedenkzeit ihre freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten. Die Ableitungen wurden im Neurophysiologischen Labor der Neurologischen Abteilung der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort Mitte durchgeführt. Die Studienmessungen erfolgten an einem Tag während des Klinikaufenthaltes der Patienten. Die Patienten saßen während des Untersuchungsablaufs auf einem Stuhl. Vor Beginn der Untersuchung besprach der Studienarzt mit dem Patienten nochmals kurz die einzelnen Schritte der Studie und beantwortete noch offene Fragen.

3.4.2 Ableittechnik

Im ersten Schritt wurde die Aufzeichnung der MEP mit Hilfe von Oberflächenableitelektroden von der Hand- (Ableitung vom M. interosseus dorsalis I) sowie distalen Beinmuskulatur (M. tibialis anterior) im Seitenvergleich durchgeführt. Dies diente dazu, Probanden mit einer klinisch nicht apparenten Pyramidenbahnaffektion aufzudecken und diese aus dem Kollektiv gesunder Probanden auszuschließen. An der unteren Extremität wurde die Ableitelektrode über den M. tibialis anterior als Zielmuskel und die Referenzelektrode über der Tuberositas tibiae befestigt. Die Erdung wurde am Unterschenkel angebracht. An der oberen Extremität befand sich die Ableitelektrode über dem M. interosseus dorsalis manus 1 als Zielmuskel und über dem Daumengrundgelenk als Referenzelektrode. Die Erdung wurde am Unterarm befestigt (Technik entsprechend nationaler Richtlinien, siehe http://www.dgkn.de/fileadmin/user_upload/pdfs/Richtlinien/EP/RL23_EPEmpfehlungen_fuer_die_Ausbildung_im_Bereich_Evozierte_Potentiale_.pdf).

Im zweiten Schritt erfolgte die TMS Untersuchung zur Zwerchfellmuskulatur. Für die diaphragmale Ableitung wurden Oberflächenableitelektroden an der Brustwand in Höhe des 7. Intercostalraumes in der Verbindungsstelle zwischen Brustbein und Rippen in Nähe der Medio-clavicularlinie befestigt. Die Referenzelektrode wurde im oberen Abschnitt des Brustbeins platziert (siehe Abbildung 1).

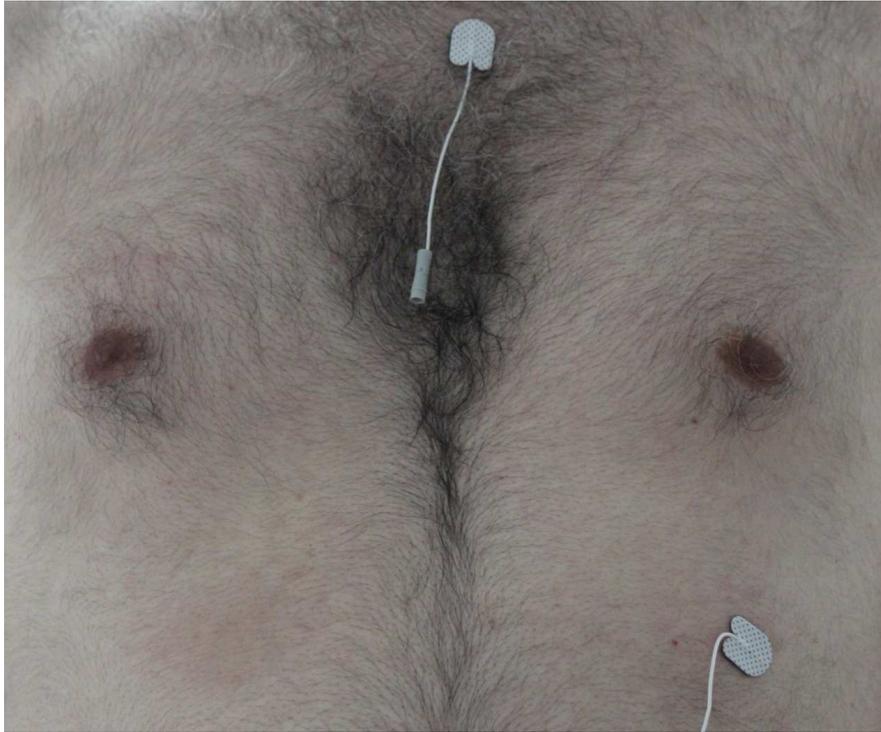


Abbildung 1: Positionierung der Oberflächenableitelektroden. a) bezeichnet die Position der aktiven Elektrode im 7. Intercostalraum auf Höhe der Medioclavicularlinie b) bezeichnet die Position der Referenzelektrode im oberen Bereich des Sternums

Der Untersuchungsablauf an den Armen, Beinen sowie dem Zwerchfell gliederte sich in zwei Abschnitte. Im ersten Teil erfolgte unter mäßiger tonischer Innervation – nach transkranieller Magnetstimulation des jeweiligen den Zielmuskel repräsentierenden Abschnitts des Motorkortex – die Aufzeichnung mehrerer MEPs vom Zielmuskel mit Hilfe von Oberflächenableitelektroden. Im zweiten Teil erfolgte dann im entspannten Zustand die spinale Magnetstimulation mit Ableitung motorisch evozierter Potentiale vom selben Zielmuskel. Im Einzelnen wurden MEP vom 1) M. tibialis anterior für die untere Extremität, vom 2) M. interosseus dorsalis manus 1 für die obere Extremität und von 3) der Zwerchfellmuskulatur im Seitenvergleich abgeleitet.

Es wurde darauf geachtet, möglichst artefaktfreie MEPs nach transkranieller und spinaler Stimulation abzuleiten. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug ca. 30 Minuten. Vor Beginn der Magnetstimulation zum Zwerchfell erfolgte die Optimierung des Reizortes und die Bestimmung der individuellen Reizschwelle zur Auslösung eines motorisch evozierten Potentials beginnend mit ca. 60 Prozent der maximalen Stimulatorleistung bei transkranieller und ca. 30 Prozent bei spinaler Magnetstimulation. Die Probanden wurden gebeten, forciert ein- und auszuatmen. Kurz vor Ende der Expiration wurde ein Reizimpuls gesetzt. Die Reizintensität wurde graduell so weit erhöht, bis sich auf dem Monitor ein motorisch evoziertes Potential nachweisen ließ. Diese Reizstärke wurde als individuelle Reizschwelle definiert (Rossini et al.,

1994). Eine supramaximale Stimulation umfasste mehrheitlich die ca. 1.5fache Intensität der Reizschwelle. Im Anschluss daran wurde die Spulenposition für die einzelnen Untersuchungsschritte beibehalten. Die kortikale Stimulation mit der flachen Rundspule erfolgte in der Form, dass deren geometrisches Zentrum sich möglichst direkt über dem den Zielmuskel repräsentierenden und somit zu reizenden Kortexareal befand. Bei der TMS zur Ableitung von MEP vom Zwerchfell wurde die Spule zunächst auf eine Stelle 3 cm lateral und 2 cm vor dem Scheitelpunkt (Cz) nach dem 10-20 EEG-Elektrodensystem ausgerichtet und von dort aus leicht verschoben, bis die bestmögliche Amplitude des motorisch evozierten Potentials aufgezeichnet werden konnte (Maskill et al., 1991). Die transkraniellen Stimulationsimpulse zu den Extremitäten erfolgten erst nach muskulärer Vorinnervation des jeweils zu untersuchenden Muskels durch den Probanden unter grafischer Kontrolle. Dies wurde durchgeführt, um eine Herabsetzung der Reizschwelle und eine Vergrößerung der Amplituden zu erzielen (Day et al., 1989). Dagegen erfolgten die transkraniellen Stimulationsimpulse bei der Untersuchung des Zwerchfells jeweils zum Ende der Expiration. Die zervikalen Stimulationsimpulse erfolgten immer im entspannten Zustand. Im zweiten Teilschritt erfolgte die ipsilaterale zervikale Stimulation jeweils auf der Höhe der den Zielmuskel versorgenden Spinalwurzeln also in etwa Höhe C4 für das Diaphragma.

3.4.3 Messparameter der MEPs

Es wurden jeweils im Seitenvergleich zu den Beinen, den Armen sowie zur Zwerchfellmuskulatur mehrere MEPs aufgezeichnet. Die kortiko-muskuläre und peripher motorische Latenz (KML und PML) sowie die Amplituden der MEP wurden dokumentiert. Die KML kennzeichnet die kürzeste Latenz des Auftretens eines motorisch evozierten Potentials nach transkranieller Magnetstimulation des Motorkortex bei willkürlicher Vorinnervation des Zielmuskels. Die PML beschreibt die kürzeste Latenz des Auftretens eines motorisch evozierten Potentials nach spinaler Magnetstimulation des peripheren Nervs bei Entspannung des Zielmuskels. Mit Hilfe der Berechnung der Differenz aus KML und PML erfolgte die Bestimmung der zentral-motorischen Latenz (ZML). Die Amplitude der MEP stellt die Differenz zwischen dem Minimum und dem Maximum des Muskelpotentials dar und wird in mV angegeben.

3.4.4 Statistische Auswertung

Die Aufzeichnung der MEPs sowie die Auswertung der einzelnen Parameter erfolgten durch das KeyPoint-Programm (Firma Dantec). Grundlage der statistischen Auswertung war eine Datentabelle in SPSS 22 für Windows (SPSS, Illinois, US). Zur statistischen Auswertung wurden zunächst bei dem Datensatz für das gesunde Patientenkollektiv ohne Pyramidenbahnaffektion die Variablen Alter, Größe, Gewicht, Amplitude, KML, PML sowie ZML (Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen, Minima, Maxima, Schiefe und Kurtosis) analysiert und Signifikanzen ($p < 0.05$) mittels des Shapiro-Wilk-Tests (SW-T) bestimmt. Zudem wurde bei den MEP-Latenzen zum Zwerchfell untersucht, ob signifikante Mittelwertunterschiede ($p < 0.01$) im Seitenvergleich vorlagen. Die Prüfung auf Normalverteilung von Variablen der Stichprobe erfolgte aufgrund der verhältnismäßig kleinen Stichprobe um 50 mit Hilfe des SW-T. Dieser zeichnet sich durch seine gute Aussagekraft insbesondere bei kleinem Stichprobenumfang aus. Bei einem signifikanten p-Wert, das heißt $p < 0.05$, ist nicht von einer Normalverteilung der Messwerte auszugehen. Hingegen weisen p-Werte über 0.05 auf eine Normalverteilung hin. Die Testung erfolgte getrennt nach Variablen und Zielmuskeln. Im Anschluss daran erfolgte die Prüfung auf Korrelationen zwischen Latenzen und Körpergröße bzw. Alter nach Pearson. Bei der Signifikanzüberprüfung wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent bzw. 1 Prozent angenommen. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson untersucht die Stärke des Zusammenhangs zweier Variablen. Für alle Berechnungen wurde das Programm SPSS 22 für Windows (SPSS, Illinois, US) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Ergebnisse der untersuchten Variablen

Im Folgenden werden zunächst die deskriptiven Ergebnisse für das Probandenkollektiv ohne eine Pyramidenbahnaffektion vorgestellt, bevor im Anschluss daran die formulierten Forschungsfragen und Hypothesen analysiert werden. Das Ausgangskollektiv bestand aus $N = 58$, wovon $n = 7$ Probanden aufgrund einer Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten aus der Auswertung für das gesunde Kollektiv ausgeschlossen wurden.

4.1.1 Alter, Größe und Gewicht der Probanden

Tabelle 1: Demografische Daten für das Kollektiv ohne eine Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten

Variable	N	M	2SD	Min	Max	Schiefe	Kurtosis	p (SW-T)
Alter (Jahre)	51	43.8	31.0	21	81	0.5	-0.5	0.07
Größe (cm)	49	172.5	18.3	153	187	-0.4	-0.9	0.05
Gewicht (kg)	44	75.1	31.5	48	116	0.6	0.2	0.24

Anmerkungen: M = Mittelwert, 2SD = doppelte Standardabweichung, Min = Minima, Max = Maxima, p (SW-T) = Signifikanzen des Shapiro-Wilk-Tests, $p < 0.05$

Tabelle 1 fasst demographische Daten zusammen. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 43.8 ± 31 Jahren und reichte von 21 bis 81 Jahre (siehe Tabelle 1). Größe und Gewicht ließen sich nicht bei allen Teilnehmern eruieren. Die Durchschnittsgröße ($n = 49$) lag bei 172.5 ± 18.3 cm und zeigte eine Schwankungsbreite von 153 bis 187 cm auf. Das Durchschnittsgewicht der Teilnehmer ($n = 44$) betrug 75.1 ± 31.5 kg und reichte von 48 bis 116 kg. Aufgrund der relativ kleinen Stichprobe ($n = 51$) erfolgte die Prüfung auf Normalverteilung mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests (SW-T). Bei einem nicht signifikanten p-Wert ($p > 0.05$) kann von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden. Die Tests auf Normalverteilung wurden für

die Variablen Alter, Größe sowie Gewicht jeweils getrennt durchgeführt und ergaben bei diesen Variablen keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung. Ergänzend wurde die Schiefe und Kurtosis zur Überprüfung auf Verletzung der Normalverteilung bestimmt. Obwohl keine allgemeinverbindlichen Richtwerte für die Schiefe und Kurtosis existieren, zeigen die ermittelten Ergebnisse für Alter, Größe und Gewicht jeweils eine Schiefe bzw. Kurtosis kleiner 1, sodass auch diese beiden statistischen Kennzahlen die Annahme einer Normalverteilung für die obigen Variablen bestätigen.

4.1.2 Probanden ohne eine Pyramidenbahnaffektion

Die im Folgenden präsentierten Messwerte wurden unter anderem zur Beantwortung der ersten Forschungsfrage bestimmt. Diese lautet, ob es möglich ist, an einem Kollektiv gesunder Probanden ohne eine Störung der Atemmuskulatur mit Hilfe der nicht-invasiven Magnetstimulation MEP von der Zwerchfellmuskulatur mit Hilfe von Oberflächenableitelektroden in praktikabler Weise abzuleiten und nachfolgend die Latenzen (KML, PML und ZML) zum linken und rechten Hemidiaphragma zu bestimmen (vgl. Kapitel 2). Die erste Hypothese knüpft an die erste Forschungsfrage an. Sie postuliert, dass sich mit dieser Messmethode auch im Seitenvergleich in einem Referenzbereich befindliche Messwerte für die kortiko-muskuläre Latenz (KML) zum Zwerchfell sowie die spinal ausgelöste peripher motorische Latenz (PML) zum Zwerchfell als auch für die zentrale motorische Latenz (ZML) bestimmen lassen (vgl. Kapitel 2).

Zur Analyse dieser Fragestellung wurden zunächst nach MEP-Ableitung vom Zwerchfell sowie von der oberen und unteren Extremität Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen, Minima und Maxima bestimmt sowie zusätzlich Tests auf Normalverteilung durchgeführt. Zum besseren Überblick erfolgt die tabellarische Darstellung der Parameter getrennt nach Zwerchfell, Armen und Beinen.

Tabelle 2: MEP-Latenzen zum Zwerchfell und den Extremitäten für das Kollektiv ohne eine Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten (N = 51)

Variable		links	rechts	M	2SD	Min	Max	l.-r.- Diff.
Zwerchfell	KML ¹	x		14.0	4.1	9.3	18.9	
			x	14.0	3.7	10.5	19.6	0.0
	PML	x		3.3	1.2	2.4	4.9	
			x	3.2	1.1	2.3	4.7	0.1
	ZML ¹	x		10.7	4.0	5.4	15.6	
			x	10.8	3.6	6.6	14.9	0.1
Arm	KML	x		19.9	4.5	15.7	24.8	
			x	19.8	4.4	15.0	25.1	
	PML	x		13.6	3.2	10.8	17.6	
			x	13.4	3.0	10.7	16.6	
	ZML	x		6.2	2.6	4.0	8.9	
			x	6.3	3.1	2.2	10.4	
Bein	KML	x		24.8	5.2	18.7	30.3	
			x	24.8	5.4	19.2	31.1	
	PML	x		11.0	3.9	7.0	15.7	
			x	11.1	3.8	7.7	16.3	
	ZML	x		13.7	4.5	8.3	17.4	
			x	13.7	4.6	9.3	17.4	

Anmerkungen: KML = Kortiko-muskuläre Latenz, PML = Peripher motorische Latenz, ZML = Zentral-motorische Latenz, M = Mittelwert, 2SD = doppelte Standardabweichung, Min = Minima, Max = Maxima, l.-r.-Diff. = links-rechts Mittelwertdifferenz alle in ms

¹N = 47

Tabelle 3: Prüfung auf Normalverteilung der MEP-Latenzen zum Zwerchfell und zu den Extremitäten für das Kollektiv ohne eine Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten (N = 51)

Variable		links	rechts	M	Schiefe	Kurtosis	p (SW-T)
Zwerchfell	KML ¹	x		14.0	0.13	0.08	0.89
			x	14.0	0.31	0.63	0.49
	PML	x		3.3	0.62	0.07	0.10
			x	3.2	0.48	-0.34	0.12
	ZML ¹	x		10.7	-0.03	0.44	0.87
			x	10.8	-0.06	-0.06	0.97
Arm	KML	x		19.9	0.42	-0.42	0.19
			x	19.8	-0.09	-0.36	0.79
	PML	x		13.6	0.33	-0.51	0.42
			x	13.4	0.23	-0.82	0.11
	ZML	x		6.2	0.19	-0.73	0.23
			x	6.3	-0.03	0.65	0.88
Bein	KML	x		24.8	0.30	0.13	0.17
			x	24.8	0.29	0.01	0.76
	PML	x		11.0	0.10	-0.47	0.96
			x	11.1	0.36	-0.00	0.75
	ZML	x		13.7	-0.52	-0.23	0.07
			x	13.7	-0.06	-0.98	0.08

Anmerkungen: KML = Kortiko-muskuläre Latenz, PML = Peripher motorische Latenz, ZML = Zentral-motorische Latenz, M = Mittelwert in ms, p (SW-T) = Signifikanzen des Shapiro-Wilk-Tests, $p < 0.05$

¹N = 47

In Bezug auf die erste Forschungsfrage lässt sich der Tabelle 2 entnehmen, dass sich bei 47 von 51 Probanden mit Hilfe der Magnetstimulation MEP zum linken und rechten Hemidiaphragma in praktikabler Weise ableiten und sowohl kortiko-muskuläre Latenzen (KML) und peripher motorische Latenzen (PML) zum Zwerchfell aufzeichnen lassen. Außerdem ist es mit der verwendeten Messmethode möglich, im Seitenvergleich in einem Referenzbereich befindliche Messwerte sowohl für die KML und die spinal ausgelöste PML als auch für die zentrale motorische Latenz (ZML) zum Zwerchfell bei gesunden Probanden zu bestimmen (vgl. Tabelle 2). Die Messergebnisse sowohl des SW-T als auch die Werte für die Kurtosis und Schiefe weisen dabei auf eine Normalverteilung des Datensatzes hin (vgl. Tabelle 3). Dies lässt sich als Hinweis darauf interpretieren, dass die Hypothese 1 dieser Studie bestätigt werden kann. Im Folgenden werden die nach transkranieller und zervikaler Magnetstimulation generierten Messergebnisse für die Latenzen (KML, PML und ZML) der MEP vom Zwerchfell aufgeführt (vgl. Tabelle 2).

Im Einzelnen lag nach transkranieller Magnetstimulation die durchschnittliche KML des MEP zum linken Zwerchfellanteil bei 14.0 ± 4.1 ms ($n = 47$) mit einer Schwankungsbreite von 9.3 bis 18.9 ms sowie zum rechten Zwerchfellanteil bei 14.0 ± 3.7 ms ($n = 47$) mit einer Schwankungsbreite von 10.5 bis 19.6 ms (vgl. Tabelle 2). Nach zervikaler Magnetstimulation lag die durchschnittliche PML des MEP zum linken Zwerchfellanteil bei 3.3 ± 1.2 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 2.4 bis 4.9 ms sowie zum rechten Zwerchfellanteil bei 3.2 ± 1.1 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 2.3 bis 4.7 ms (vgl. Tabelle 2). Die ZML des MEP zum Zwerchfell setzt sich aus der Differenz von KML und PML zusammen. Die durchschnittliche ZML des MEP zum linken Zwerchfellanteil betrug 10.7 ± 4.0 ms ($n = 47$) mit einer Schwankungsbreite von 5.4 bis 15.6 ms sowie zum rechten Zwerchfellanteil 10.8 ± 3.6 ms ($n = 47$) mit einer Schwankungsbreite von 6.6 bis 14.9 ms (vgl. Tabelle 2). Außerdem konnten keine signifikanten Mittelwertsunterschiede im Seitenvergleich festgestellt werden.

Bei der Bestimmung der Amplituden der MEP zum Zwerchfell fiel im Vergleich zu den Latenzen eine stärkere Streuungsbreite des Datensatzes auf. Zudem deuten bei den Amplituden der SW-T, die Kurtosis und die Schiefe auf eine Abweichung von der Normalverteilung hin. Dabei lag nach transkranieller Magnetstimulation die durchschnittliche Amplitude des MEP zum linken Zwerchfellanteil bei 1.0 ± 3.3 mV [$n = 47$; Schiefe = 3.84; Kurtosis = 16.39; p (SW-T) = 0.00] mit einer Schwankungsbreite von 0.1 bis 9.3 mV sowie zum rechten Zwerchfellanteil bei 1.3 ± 4.5 mV [$n = 47$; Schiefe = 4.88; Kurtosis = 28.02; p (SW-T) = 0.00] mit einer Schwankungsbreite von 0.0 bis 14.7 mV. Nach zervikaler Magnetstimulation lag die durchschnittliche Amplitude des MEP zum linken Zwerchfellanteil bei 0.7 ± 1.4 mV [$n = 51$; Schiefe = 4.16;

Kurtosis = 22.40; p (SW-T) = 0.00] mit einer Schwankungsbreite von 0.1 bis 4.9 mV sowie zum rechten Zwerchfellanteil bei 0.8 ± 1.6 mV [$n = 51$; Schiefe = 2.10; Kurtosis = 4.01; p (SW-T) = 0.00] mit einer Schwankungsbreite von 0.2 bis 3.6 mV.

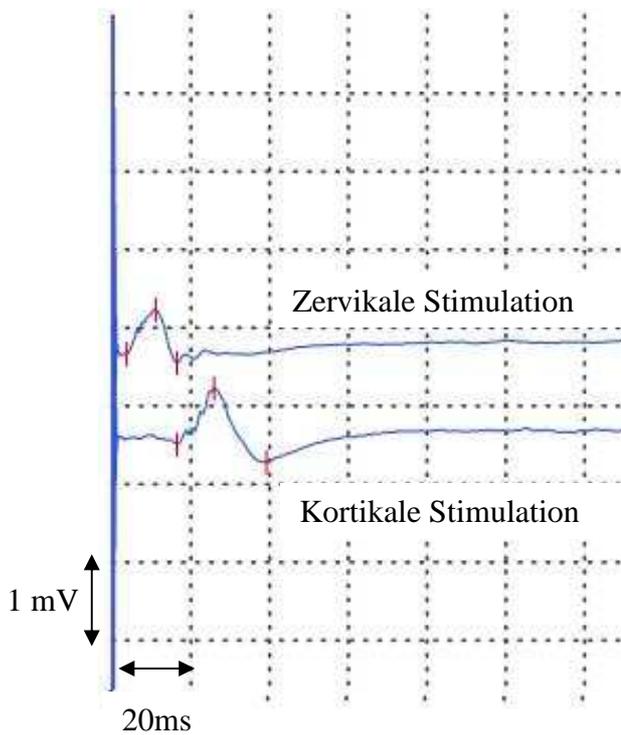


Abbildung 2: Exemplarisches Zwerchfell-MEP nach zervikaler und kortikaler Magnetstimulation

Nachdem bereits die Messergebnisse für die Latenzen vom Zwerchfell dargestellt worden sind, erfolgt im Folgenden die Zusammenfassung der nach transkranieller und zervikaler Magnetstimulation generierten Messergebnisse für die Latenzen (KML, PML und ZML) (vgl. Tabelle 2) sowie die Amplituden der MEP von den Armen und Beinen.

Bei den Probanden ohne Hinweis auf eine Pyramidenbahnaffektion zur oberen und unteren Extremität ($n = 51$) liegen die reproduzierbaren MEP-Messwerte für KML, PML und ZML im Seitenvergleich im Bereich der etablierten Normwerte des EMG-Labors der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort Mitte (vgl. Tabelle 2). Der SW-T, die Kurtosis und Schiefe für diese Variablen deuten auf keine Abweichung von der Normalverteilung hin (vgl. Tabelle 3). Im Folgenden werden die nach transkranieller und zervikaler Magnetstimulation generierten Messergebnisse für die Latenzen (KML, PML und ZML) (vgl. Tabelle 2) sowie die Amplituden der MEP von den Armen aufgeführt.

Im Einzelnen betrug nach TMS die durchschnittliche KML des MEP zum linken Arm 19.9 ± 4.5 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 15.7 bis 24.8 ms sowie zum rechten Arm 19.8 ± 4.4 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 15.0 bis 25.1 ms. Die durchschnittliche PML des MEP zum linken Arm nach zervikaler Magnetstimulation lag bei 13.6 ± 3.2 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 10.8 bis 17.6 ms sowie zum rechten Arm bei 13.4 ± 3.0 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 10.7 bis 16.6 ms. Die durchschnittliche ZML des MEP zum linken Arm lag bei 6.2 ± 2.6 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 4.0 bis 8.9 ms sowie zum rechten Arm bei 6.3 ± 3.1 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 2.2 bis 10.4 ms.

Vergleichbar mit den Ergebnissen der MEP zum Zwerchfell weisen auch in diesem Versuchsabschnitt die Messergebnisse für die Amplituden der MEP zu den Armen im Seitenvergleich in der Tendenz eine größere Schwankungsbreite auf. Auch hier weisen bei den Amplituden sowohl der SW-T, die Kurtosis und die Schiefe für diese Variablen auf eine Abweichung von der Normalverteilung hin. Die durchschnittliche Amplitude des MEP zum linken Arm nach TMS betrug 5.6 ± 7.0 mV [$n = 51$; Schiefe = 0.60; Kurtosis = -0.45; p (SW-T) = 0.02] mit einer Schwankungsbreite von 0.4 bis 14.6 mV sowie zum rechten Arm 7.0 ± 7.9 mV [$n = 51$; Schiefe = 0.96; Kurtosis = 1.41; p (SW-T) = 0.02] mit einer Schwankungsbreite von 0.5 bis 19.1 mV. Nach zervikaler Magnetstimulation lag die durchschnittliche Amplitude des MEP zum linken Arm bei 2.0 ± 7.3 mV [$n = 51$; Schiefe = 3.43; Kurtosis = 10.97; p (SW-T) = 0.00] mit einer Schwankungsbreite von 0.2 bis 16.6 mV sowie zum rechten Arm bei 2.5 ± 8.3 mV [$n = 51$;

Schiefe = 3.76; Kurtosis = 15.77; p (SW-T) = 0.00] mit einer Schwankungsbreite von 0.2 bis 23.8 mV.

Als Nächstes werden die nach transkranieller und zervikaler Magnetstimulation bestimmten Messergebnisse für die Latenzen (KML, PML und ZML) (vgl. Tabelle 2) sowie die Amplituden der MEP von den Beinen aufgeführt.

Nach TMS betrug die durchschnittliche Gesamtlatenzzeit des MEP zum linken Bein 24.8 ± 5.2 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 18.7 bis 30.3 ms sowie zum rechten Bein 24.8 ± 5.4 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 19.2 bis 31.1 ms. Die durchschnittliche PML des MEP zum linken Bein nach zervikaler Magnetstimulation lag bei 11.0 ± 3.9 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 7.0 bis 15.7 ms sowie zum rechten Bein bei 11.1 ± 3.8 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 7.7 bis 16.3 ms. Die durchschnittliche ZML des MEP zum linken Bein lag bei 13.7 ± 4.5 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 8.3 bis 17.4 ms sowie zum rechten Arm bei 13.7 ± 4.6 ms ($n = 51$) mit einer Schwankungsbreite von 9.3 bis 17.4 ms.

Auch hier weisen bei den Amplituden sowohl der SW-T, die Kurtosis und die Schiefe für diese Variablen auf eine Abweichung von der Normalverteilung hin. Nach TMS lag die durchschnittliche Amplitude des MEP zum linken Bein bei 3.0 ± 3.7 mV [$n = 51$; Schiefe = 1.36; Kurtosis = 2.15; p (SW-T) = 0.00] mit einer Schwankungsbreite von 0.3 bis 9.0 mV und zum rechten Bein bei 2.8 ± 3.2 mV [$n = 51$; Schiefe = 0.64; Kurtosis = -0.11; p (SW-T) = 0.02] mit einer Schwankungsbreite von 0.6 bis 6.7 mV. Nach zervikaler Magnetstimulation betrug die durchschnittliche Amplitude des MEP zum linken Bein 1.4 ± 3.2 mV [$n = 51$; Schiefe = 2.47; Kurtosis = 7.25; p (SW-T) = 0.00] mit einer Schwankungsbreite von 0.1 bis 8.4 mV sowie zum rechten Bein 1.5 ± 3.6 mV [$n = 51$; Schiefe = 1.81; Kurtosis = 2.35; p (SW-T) = 0.00] mit einer Schwankungsbreite von 0.1 bis 7.2 mV.

4.1.3 Probanden mit Störung der Pyramidenbahn zu den Extremitäten

Sieben Probanden zeigen nach Magnetstimulation bei der MEP-Ableitung Messergebnisse mit Hinweis auf eine Störung der Pyramidenbahn. Aus diesem Grund wurden die Messwerte dieser Testteilnehmer nicht in das Kollektiv gesunder Probanden eingeschlossen, sondern getrennt ausgewertet. Die Auswertung der Messergebnisse für dieses Kollektiv erfolgte gemeinsam ohne Bildung weiterer Subgruppen. Das bedeutet, dass nicht unterschieden wurde, ob eine Affektion der zentralen motorischen Bahnen zu den Armen oder zu den Beinen vorliegt (vgl. Tabelle 4).

Grund hierfür ist, dass aufgrund der kleinen Stichprobe ($n = 7$) die Aussagekraft dieser Daten bereits limitiert ist. Da in dieser Subgruppe bei der MEP-Ableitung nicht alle Parameter bestimmt werden konnten, variiert n je nach untersuchter Variable. Zusammengefasst deuten die Messergebnisse darauf hin, dass bei dem Vorliegen einer Pyramidenbahnschädigung zur oberen oder unteren Extremität nach MEP-Ableitung vom Zwerchfell sowohl die KML als auch die ZML zum linken Hemidiaphragma ($n = 5$) bzw. rechten Hemidiaphragma ($n = 6$) dieses Kollektivs länger ausfallen im Vergleich zu den jeweiligen Latenzen nach MEP-Ableitung vom Zwerchfell gesunder Probanden.

Die Messwerte für die Probanden mit einer Affektion der Pyramidenbahn sind in der nachfolgenden Tabelle 4 aufgeführt. Besonders hervorzuheben ist hierbei, dass nach TMS die durchschnittliche KML des MEP zum linken Zwerchfellanteil bei 15.3 ± 8.6 ms ($n = 5$) mit einer Schwankungsbreite von 11.5 bis 20.7 ms sowie zum rechten Zwerchfellanteil bei 16.4 ± 10.0 ms ($n = 6$) mit einer Schwankungsbreite von 11.2 bis 24.6 ms lag (vgl. Tabelle 4). Die durchschnittliche ZML des MEP zum linken Hemidiaphragma betrug 11.6 ± 9.6 ms ($n = 5$) mit einer Schwankungsbreite von 7.7 bis 17.7 ms sowie zum rechten Hemidiaphragma 12.4 ± 10.1 ms ($n = 6$) mit einer Schwankungsbreite von 8.0 bis 20.8 ms (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: MEP-Latenzen zum Zwerchfell und den Extremitäten für das Kollektiv mit einer Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten.

Variable		links	Rechts	M	2SD	Min	Max	l.-r.- Diff.
Zwerchfell	KML	X ¹		15.3	8.6	11.5	20.7	
			X ²	16.4	10.0	11.2	24.6	1.1
	PML	X ³		3.8	2.0	2.7	5.7	
			X ³	3.9	1.1	3.2	4.8	0.1
	ZML	X ¹		11.6	9.6	7.7	17.7	
			X ²	12.4	10.1	8.0	20.8	0.8
Arm	KML	X ³		23.3	5.8	18.8	26.9	
			X ³	22.3	5.9	18.3	27.6	
	PML	X ³		14.6	3.0	12.5	16.6	
			X ³	14.4	2.5	12.0	15.4	
	ZML	X ³		8.6	5.9	3.6	12.0	
			X ³	7.9	5.1	5.4	12.9	
Bein	KML	X ²		31.9	12.3	25.5	41.0	
			X ⁴	31.5	11.9	23.7	36.6	
	PML	X ²		12.1	5.6	8.8	16.5	
			X ³	12.5	5.0	9.7	16.3	
	ZML	X ¹		20.5	15.0	12.5	28.8	
			X ⁴	17.4	12.6	8.6	23.5	

Anmerkungen: KML = Kortiko-muskuläre Latenz, PML = Peripher motorische Latenz, ZML = Zentral-motorische Latenz, M = Mittelwert, 2SD = doppelte Standardabweichung, Min = Minima, Max = Maxima, l.-r.-Diff. = links-rechts Mittelwertdifferenz alle in ms. ¹N = 5, ²N = 6, ³N = 7, ⁴N = 4

Die Ergebnisse für die obere Extremität bei den Probanden mit einer Störung der Pyramidenbahn sind in Tabelle 4 aufgelistet. Hierbei sollte erwähnt werden, dass nach TMS die durchschnittliche KML des MEP zum linken Arm bei 23.3 ± 5.8 ms ($n = 7$) mit einer Schwankungsbreite von 18.8 bis 26.9 ms sowie zum rechten Arm bei 22.3 ± 5.9 ms ($n = 7$) mit einer Schwankungsbreite von

18.3 bis 27.6 ms lag (vgl. Tabelle 4). Die durchschnittliche ZML des MEP zum linken Arm betrug 8.6 ± 5.9 ms ($n = 7$) mit einer Schwankungsbreite von 3.6 bis 12.0 ms sowie zum rechten Arm 7.9 ± 5.1 ms ($n = 7$) mit einer Schwankungsbreite von 5.4 bis 12.9 ms (vgl. Tabelle 4).

Abschließend sind die Ergebnisse für die untere Extremität bei den Probanden mit einer Störung der Pyramidenbahn in Tabelle 4 aufgeführt. Hierbei bleibt hervorzuheben, dass nach TMS die durchschnittliche KML des MEP zum linken Bein bei 31.9 ± 12.3 ms ($n = 6$) mit einer Schwankungsbreite von 25.5 bis 41.0 ms sowie zum rechten Bein bei 31.5 ± 11.9 ms ($n = 4$) mit einer Schwankungsbreite von 23.7 bis 36.6 ms lag (vgl. Tabelle 4). Die durchschnittliche ZML des MEP zum linken Bein betrug 20.5 ± 15.0 ms ($n = 5$) mit einer Schwankungsbreite von 12.5 bis 28.8 ms sowie zum rechten Bein 17.4 ± 12.6 ms ($n = 4$) mit einer Schwankungsbreite von 8.6 bis 23.5 ms (vgl. Tabelle 4).

4.2 MEP-Latenzen: Korrelationen zwischen Zwerchfell und Extremitäten

In diesem Abschnitt wird der zweiten Forschungsfrage nachgegangen. Diese geht der Frage nach, inwieweit sich bei der MEP-Ableitung zwischen den Latenzen vom Zwerchfell und den Extremitäten Zusammenhänge aufzeigen lassen (vgl. Kapitel 2). Diesbezüglich wurden Hypothesen aufgestellt, die nun nachfolgend beurteilt werden. Die Überprüfung eines statistischen Zusammenhangs zwischen den Armen, den Beinen und dem Zwerchfell im Seitenvergleich in Bezug auf die KML wie auch die ZML erfolgte bei Normalverteilung der Variablen anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

Zunächst lässt sich feststellen, dass die Ausprägung und Form der einzelnen MEP von der Zwerchfellmuskulatur den abgeleiteten Potentialen von der Bein- und Armmuskulatur ähnelten. Vereinzelt fielen abweichende triphasische Muster auf.

Die zweite Hypothese postuliert, dass bei einer Verlängerung der KML zu den Armen gleichsinnig auch die KML zu den Beinen zunimmt (vgl. Kapitel 2). Die Auswertung der Daten zeigt, dass bei der MEP-Ableitung bei der KML zwischen dem linken Arm und dem linken Bein eine hochsignifikante positive Korrelation mit $r = 0.56$ ($p < 0.01$) sowie zwischen dem rechten Arm und dem rechten Bein eine hochsignifikante positive Korrelation mit $r = 0.55$ ($p < 0.01$) in Übereinstimmung mit Hypothese 2 nachgewiesen werden kann (Tabelle 5 und 6).

Tabelle 5: Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen und Gesamtlatenz-Korrelationen zwischen den Extremitäten und Zwerchfell (links)

Variable	M	2SD	1	2	3
KML Arm links (1)	19.9	4.5	1	0.56**	0.26
KML Bein links (2)	24.8	5.2		1	0.37*
KML Zwerchfell links (3)	14.0	4.1			1

Anmerkungen: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, KML = Kortiko-muskuläre Latenz

Tabelle 6: Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen und Gesamtlatenz-Korrelationen zwischen den Extremitäten und Zwerchfell (rechts)

Variable	M	2SD	1	2	3
KML Arm rechts (1)	19.8	4.4	1	0.55**	0.27
KML Bein rechts (2)	24.8	5.4		1	0.32*
KML Zwerchfell rechts (3)	14.0	3.7			1

Anmerkungen: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, KML = Kortiko-muskuläre Latenz

Die dritte Hypothese lautet, dass bei einer Verlängerung der ZML zu den Armen gleichzeitig auch die ZML zu den Beinen zunimmt (vgl. Kapitel 2). Die Messergebnisse hierzu zeigen Unterschiede im Seitenvergleich auf. Obwohl sich betreffend der ZML auch hier eine signifikante positive Korrelation zwischen dem rechten Arm und dem rechten Bein mit $r = 0.31$ ($p < 0.05$) zeigt, kann keine Korrelation zwischen der ZML zwischen dem linken Arm und linken Bein mit $r = 0.09$ aufgezeigt werden (Tabelle 7 und 8). Aus diesem Grund kann die Hypothese 3 nur teilweise bestätigt werden.

Tabelle 7: Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen und zentrale motorische Latenz-Korrelationen zwischen den Extremitäten und Zwerchfell (links)

Variable	M	2SD	1	2	3
ZML Arm links (1)	6.2	2.6	1	0.09	0.26
ZML Bein links (2)	13.7	4.5		1	0.38**
ZML Zwerchfell links (3)	10.7	4.0			1

Anmerkungen: *p < 0.05, **p < 0.01, ZML = Zentral-motorische Latenz

Tabelle 8: Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen und zentrale motorische Latenz-Korrelationen zwischen den Extremitäten und Zwerchfell (rechts)

Variable	M	2SD	1	2	3
ZML Arm rechts (1)	6.3	3.1	1	0.31*	0.22
ZML Bein rechts (2)	13.7	4.6		1	0.31*
ZML Zwerchfell rechts (3)	10.8	3.6			1

Anmerkungen: *p < 0.05, **p < 0.01, ZML = Zentral-motorische Latenz

Die nachfolgenden beiden Hypothesen postulieren, dass es einen Zusammenhang zwischen den MEP-Latenzen zu den Beinen und denen zum Zwerchfell gibt.

Die vierte Hypothese geht davon aus, dass bei einer Zunahme der KML zu den Beinen gleichzeitig auch die KML zum Zwerchfell zunimmt (vgl. Kapitel 2). Die Messergebnisse ergeben für die KML zwischen dem linken Bein und dem linken Hemidiaphragma mit $r = 0.37$ ($p < 0.05$) und für die KML zwischen dem rechten Bein und dem rechten Hemidiaphragma mit $r = 0.32$ ($p < 0.05$) jeweils eine signifikante positive Korrelation (Tabelle 5 und 6), sodass die Hypothese 4 bestätigt werden kann.

Die fünfte Hypothese nimmt an, dass bei einer Zunahme der ZML zu den Beinen gleichzeitig auch die ZML zum Zwerchfell zunimmt (vgl. Kapitel 2). Hierbei zeigt sich zwischen dem linken Bein und dem linken Hemidiaphragma sogar eine hochsignifikante positive Korrelation mit $r = 0.38$ ($p < 0.01$) und zwischen dem rechten Bein und dem rechten Hemidiaphragma eine signifikante positive Korrelation mit $r = 0.31$ ($p < 0.05$) (Tabelle 7 und 8). Aus diesen Gründen kann die Hypothese 5 bestätigt werden.

Die nächsten beiden Hypothesen postulieren, dass es einen Zusammenhang zwischen den MEP-Latenzen zu den Armen und denen zum Zwerchfell gibt.

Die sechste Hypothese postuliert, dass bei einer Zunahme der KML zu den Armen auch die KML zum Zwerchfell zunimmt (vgl. Kapitel 2). Allerdings konnte bei der Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen den Messwerten der KML zwischen dem linken Arm und dem linken Hemidiaphragma mit $r = 0.26$ sowie dem rechten Arm und dem rechten Hemidiaphragma mit $r = 0.27$ keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (Tabelle 5 und 6), sodass Hypothese 6 nicht bestätigt werden kann.

Die siebte Hypothese nimmt an, dass bei einer Zunahme der ZML zu den Armen auch die ZML zum Zwerchfell zunimmt (vgl. Kapitel 2). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur KML konnte bei der ZML zwischen dem linken Arm und dem linken Hemidiaphragma mit $r = 0.26$ und zwischen dem rechten Arm und dem rechten Hemidiaphragma mit $r = 0.22$ ebenfalls keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (Tabelle 7 und 8). Das führt dazu, dass auch Hypothese 7 nicht bestätigt werden kann.

Zusammengefasst zeigt sich in dieser Studie, dass die KML des Armes der einen Körperhälfte mit der KML des Beines derselben Körperseite korreliert ist. Allerdings trifft diese Aussage in Bezug auf die ZML lediglich für die rechte Körperhälfte zu.

Außerdem zeigt sich, dass bei einer Verlängerung der KML sowie der ZML des Beines der einen Körperhälfte ebenfalls gleichsinnig die KML bzw. die ZML des Hemidiaphragmas derselben

Körperseite ansteigt. Andererseits muss auch festgehalten werden, dass bei Verlängerung der KML sowie der ZML des Armes einer Körperhälfte die jeweilige KML bzw. ZML des Hemidiaphragmas auf derselben Körperhälfte nicht gleichsinnig zunimmt.

4.3 Korrelationen zwischen MEP-Latenzen und Körpergröße bzw. Alter

Schließlich erfolgte noch die Überprüfung der Hypothesen 8 bzw. 9, die besagen, dass bei der MEP-Ableitung die Latenzen zum Zwerchfell und die Latenzen zu den Extremitäten jeweils mit der Körpergröße bzw. dem Alter zunehmen. Die statistische Überprüfung dieser Hypothese wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden jeweils die Latenzen der MEP zum Zwerchfell, der oberen und der unteren Extremität mit der Körpergröße bzw. dem Alter der Probanden in Beziehung gesetzt.

Beim Vergleich der jeweiligen KML des MEP zur oberen bzw. zur unteren Extremität mit der Körpergröße konnte jeweils eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Es kann daher bestätigt werden, dass je größer der Proband ist, desto länger auch die KML zu den Extremitäten ausfällt (vgl. Tabelle 9). Im Einzelnen zeigt sich eine hochsignifikante positive Korrelation sowohl zwischen der Körpergröße und der KML des MEP zum linken Arm mit $r = 0.58$ ($p < 0.01$) als auch zum rechten Arm mit $r = 0.50$ ($p < 0.01$) (vgl. Tabelle 9). Außerdem zeigte sich eine hochsignifikante positive Korrelation sowohl zwischen der Körpergröße und der KML des MEP zum linken Bein mit $r = 0.55$ ($p < 0.01$) als auch zum rechten Bein mit $r = 0.46$ ($p < 0.01$) (vgl. Tabelle 9).

Im Gegensatz dazu wurden keine Korrelationen sowohl zwischen der Körpergröße und der KML des MEP zum linken Hemidiaphragma mit $r = 0.18$ ($p = 0.23$) als auch zum rechten Hemidiaphragma mit $r = 0.20$ ($p = 0.20$) gefunden (vgl. Tabelle 9). Aus diesen Messergebnissen ergibt sich, dass Hypothese 8 nur teilweise bestätigt werden kann.

In Bezug auf die Hypothese 9 konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der ZML des MEP sowohl zum linken Hemidiaphragma mit $r = -0.08$ ($p = 0.62$) als auch zum rechten Hemidiaphragma mit $r = -0.05$ ($p = 0.76$) gefunden werden. Es fand sich allerdings auch keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der ZML des MEP zum linken Arm mit $r = 0.07$ ($p = 0.61$) als auch zum rechten Arm mit $r = 0.09$ ($p = 0.53$). In Übereinstimmung dazu konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der ZML des MEP zum linken Bein mit $r = -0.27$ ($p = 0.06$) als auch zum rechten mit $r = -0.13$ ($p = 0.37$) gefunden werden. Aus diesen Messergebnissen resultiert, dass die Hypothese 9 nicht bestätigt werden kann.

Tabelle 9: MEP-Gesamtlatenz-Korrelation in Bezug auf die Körpergröße

Variable	N	Körpergröße
KML des MEP Arm links	49	0.58**
KML des MEP Arm rechts	49	0.50**
KML des MEP Bein links	49	0.55**
KML des MEP Bein rechts	49	0.46**
KML des MEP Zwerchfell links	47	0.18
KML des MEP Zwerchfell rechts	47	0.20

Anmerkungen: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, KML = Kortiko-muskuläre Latenz

Abschließend folgen eine tabellarische Zusammenfassung der untersuchten Hypothesen und deren Ergebnisse.

Tabelle 10: Hypothesen und Ergebnisse

Hypothese	Inhalt	Ergebnis
1	KML, PML, ZML = in einem Referenzbereich befindliche Messwerte	bestätigt
2	KML zum Arm und Bein nehmen gleichsinnig zu	bestätigt
3	ZML zum Arm und Bein nehmen gleichsinnig zu	teilweise bestätigt
4	KML zum Bein und Zwerchfell nehmen gleichsinnig zu	bestätigt
5	ZML zum Bein und Zwerchfell nehmen gleichsinnig zu	bestätigt
6	KML zum Arm und Zwerchfell nehmen gleichsinnig zu	nicht bestätigt
7	ZML zum Arm und Zwerchfell nehmen gleichsinnig zu	nicht bestätigt
8	Körpergröße der Probanden und KML zum Arm, Bein und Zwerchfell nehmen gleichsinnig zu	teilweise bestätigt
9	Alter der Probanden und ZML zum Arm, Bein und Zwerchfell nehmen gleichsinnig zu	nicht bestätigt

5 Diskussion

Das zentrale Interesse dieses Forschungsvorhabens besteht darin, mit Hilfe einer nicht-invasiven weitgehend schmerzfreien Untersuchungsmethode die Intaktheit der zentralen motorischen Bahnen zum Zwerchfell an gesunden Probanden ohne eine Störung der Atemmuskulatur zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden unter Zuhilfenahme der Magnetstimulation MEP und die dazugehörigen motorischen Latenzen von der Zwerchfellmuskulatur an gesunden Probanden abgeleitet. Diese Studie lässt sich einordnen in eine Reihe von Untersuchungen (unter anderen Demoule et al., 2003; Glerant et al., 2006; Verin et al., 2002), die ebenfalls die Intaktheit der motorischen Bahnen zum Zwerchfell erforscht haben, dabei jedoch voneinander abweichende Untersuchungsmethoden und -protokolle verwendeten. Im Folgenden werden die in Kapitel 4 beschriebenen Ergebnisse diskutiert und bewertet. Im Anschluss daran werden Stärken und Schwächen der angewandten Methodik besprochen. Das Kapitel schließt mit einem Ausblick auf zukünftige Forschungsvorhaben.

5.1 Bewertung der Ergebnisse

Zunächst ist es wichtig zu erwähnen, dass bei dieser Studie ein relativ großes Kollektiv von 58 gesunden Probanden gemessen wurde im Vergleich zu ähnlichen Studien dieser Art in der Forschungsliteratur, die zumeist bis zu maximal 15 Probanden untersuchten (Demoule et al., 2003; Glerant et al., 2006; Verin et al., 2002). Abweichend dazu führten Zifko et al. (1996) eine Reizung des Zwerchfells mit transkranieller und zervikaler Magnetstimulation an 35 Probanden durch.

Die Ausweitung der Anzahl der Probanden erfolgte zu dem Zweck, um eine aussagekräftige Antwort auf die erste Forschungsfrage geben zu können, die auf die Praktikabilität der Methode der Magnetstimulation und der Ableitung von MEP mittels Oberflächenelektroden inklusive kortiko-muskulärer Leitungszeit (KML), peripher motorischer Leitungszeit (PML) und zentral-motorischer Leitungszeit (ZML) vom Zwerchfell zielte (vgl. Kapitel 2). Es kann bezüglich der ersten Forschungsfrage festgehalten werden, dass es in dieser Studie möglich war, an einem Kollektiv von $n = 47$ gesunden Probanden ohne eine Störung der Atemmuskulatur mit Hilfe der nicht-invasiven transkraniellen und spinalen Magnetstimulation MEP mit Oberflächenelektroden standardisiert und reproduzierbar abzuleiten und dadurch sowohl die KML, PML und ZML zum linken und rechten Hemidiaphragma bestimmt werden konnte. Dieses Ergebnis wird bestätigt durch die Studie von unter anderem Demoule et al. (2003), die an bis zu $N = 9$ gesunden Probanden mit Hilfe von transkranieller und spinaler Magnetstimulation mit

Oberflächenelektroden an einer ähnlich lokalisierten Ableitposition etwas tiefer im 8. Intercostalraum MEP vom Zwerchfell ableiten konnten. Die Messergebnisse dieser Studie sind ein Hinweis dafür, dass die vorformulierte Hypothese 1 bestätigt werden kann (vgl. Kapitel 4.1.2). Diese postuliert, dass sich mit der verwendeten Messmethode bei gesunden Probanden auch im Seitenvergleich in einem Referenzbereich befindliche Messwerte für die KML, PML und die ZML zum Zwerchfell bestimmen lassen. Dass der postulierte Zusammenhang bestätigt werden kann, liegt außerdem daran, dass die in den einzelnen Testabschnitten nach mehrmaliger Stimulation aufgezeichneten MEPs weitestgehend reproduzierbar waren und eine vergleichbare Kurvenformation aufweisen. Zudem fiel bei den Latenzen im Seitenvergleich keine relevante Seitenabweichung auf. Im Einzelnen können für dieses Studienprotokoll aufgrund der vorliegenden Messergebnisse folgende Referenzbereiche für Normwerte vorgeschlagen werden, die aber noch in zukünftigen Studien weiter verifiziert werden müssen. Für gesunde Probanden ohne eine Störung der Atemfunktion sowie ohne eine Affektion der Pyramidenbahn betrug nach TMS die durchschnittliche KML zum linken Hemidiaphragma 14.0 ± 4.1 ms ($n = 47$) sowie zum rechten Hemidiaphragma 14.0 ± 3.7 ms ($n = 47$). Nach zervikaler Magnetstimulation lag bei Gesunden die durchschnittliche PML des MEP zum linken Zwerchfellanteil bei 3.3 ± 1.2 ms ($n = 51$) sowie zum rechten Zwerchfellanteil bei 3.2 ± 1.1 ms ($n = 51$). Aus diesen Daten resultiert, dass bei 47 gesunden Probanden ohne Hinweis auf eine Störung der zentralen motorischen Bahnen zu den Extremitäten die ZML zum linken Hemidiaphragma bei 10.7 ± 4.0 ms sowie bei 10.8 ± 3.6 ms zum rechten Hemidiaphragma lag.

Beim Vergleich der in dieser Studie aufgezeichneten Latenzen mit den von Demoule et al. (2003) nach Magnetstimulation an einer vergleichbaren Ableitposition dokumentierten Messwerten fallen allerdings Abweichungen auf. Demoule et al. (2003) leiteten nach ebenfalls nonfokaler TMS an vergleichbarer Ableitposition etwas tiefer im 8. Intercostalraum eine im Vergleich zu den in dieser Studie aufgezeigten Ergebnissen etwas verlängerte durchschnittliche diaphragmale KML bei 17.0 ± 1.3 ms ($n =$ bis zu 9) ab. Zifko et al. (1996) wiesen nach TMS an 35 Probanden mit der Dokumentation von 70 Messungen eine verglichen mit den Ergebnissen dieser Studie etwas kürzere durchschnittliche KML mit 13.5 ± 1.4 ms nach. Demoule et al. (2003) dokumentierten nach zervikaler Magnetstimulation eine im Vergleich zu den Messwerten dieser Studie etwas verlängerte durchschnittliche diaphragmale PML mit 5.4 ± 0.8 ms ($n =$ bis zu 9). Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass im Gegensatz zu diesem Forschungsvorhaben Demoule et al. (2003) für ihre Messergebnisse nach nonfokaler TMS sowie peripherer Magnetstimulation keine Seitenangaben gemacht haben und zudem keine Angaben zum Seitenvergleich vorliegen. Zifko et al. (1996) wiesen nach zervikaler Magnetstimulation eine längere

durchschnittliche PML mit 8.3 ± 1.2 ms nach, sodass die durchschnittliche ZML mit 5.3 ± 1.1 ms im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie kürzer ausfiel. Chen et al. (1995) ermittelten an 25 Probanden bei der alternativen Stimulation von 50 Phrenicusnerven mit Oberflächenelektroden lateral des M. sternocleidomastoideus und Ableitung mit Oberflächenelektroden über Brustbein und unteren Rippenbogen eine längere Nervenleitungsgeschwindigkeit von 6.5 ± 0.8 ms. Auch Verin et al. (2002) zeichneten nach zervikaler Magnetstimulation mittels Oberflächenelektroden eine im Vergleich zu den in dieser Studie aufgezeichneten Messwerten verlängerte durchschnittliche diaphragmale PML (ohne Seitenangabe) von 6.0 ± 0.3 ms ($n = 5$) auf.

Es gibt einige mögliche Erklärungsansätze für die abweichenden Durchschnittslatenzen: Ein zentraler Unterschied im Vergleich zu der Studie von unter anderem Demoule et al. (2003) ist, dass das Probandenkollektiv in dieser Studie deutlich größer war. Außerdem ist eine Abweichung der Reizspulenposition während der Stimulation möglich. Beispielsweise hängt die PML bei der zervikalen Magnetstimulation von der Positionierung der Magnetspule ab, die mitunter direkt über dem Austritt der zervikalen Spinalnerven jedoch auch etwas weiter distal erfolgen kann. Zudem wurden zwar vergleichbare, aber nicht identische Ableitpositionen gewählt, wodurch abweichende Durchschnittslatenzen begünstigt werden könnten. In diesem Zusammenhang zeigt sich auch bei Demoule et al. (2003) eine Abweichung der Durchschnittslatenzen an alternativen Ableitpositionen, die sich kranialer bzw. lateraler von der ursprünglichen Stelle befinden. Dies ist ein Indiz für die Relevanz einer korrekten Einhaltung der Ableitposition für die Vergleichbarkeit von Messwerten. Zudem wurde bei Demoule et al. (2003) auf einen Vergleich der Durchschnittslatenzen im Seitenvergleich verzichtet. Darüber hinaus zeigten Glerant et al. (2006) auf, dass nach zervikaler Magnetstimulation bei Verwendung unterschiedlicher Ableitpositionen die optimale Lokalisation für eine MEP-Aufzeichnung bei den einzelnen Probanden voneinander abweicht. Aus diesem Grund kann mitunter auch beim Vergleich unterschiedlicher Studien die Durchschnittslatenz bei MEP-Ableitung bei Verwendung nur einer einzigen Ableitposition für alle Probanden voneinander abweichen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass aufgrund uneinheitlicher Studienprotokolle die in dieser Studie bestimmten Latenzen nicht ohne Weiteres auf andere Studien übertragbar sind. Die voneinander abweichenden Durchschnittslatenzen unterschiedlicher Studien trotz ähnlicher Vorgehensweise sind ein Hinweis darauf, dass Normwerte am jeweiligen Standort generiert werden sollten, da Abweichungen im Studienprotokoll sowie bei den Ableitbedingungen eine vorbehaltlose Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere neurophysiologische Labore behindern. Unabhängig davon sollten sich die in dieser Studie aufgezeichneten Messwerte als mögliche

Normwerte für das Neurophysiologische Labor am Teststandort unter Beibehaltung der verwendeten Untersuchungsbedingungen als nützlich erweisen.

Bezugnehmend auf die zweite Forschungsfrage (vgl. Kapitel 2) kann festgehalten werden, dass sich bei der MEP-Ableitung zwischen den Latenzen (KML, PML und ZML) von der Zwerchfellmuskulatur und denen von den Extremitäten in den Subgruppen Zusammenhänge aufzeigen lassen (vgl. Kapitel 4.2). Im Folgenden werden die Ergebnisse hierzu diskutiert.

Der in Hypothese 2 postulierte positive Zusammenhang zwischen einer Verlängerung der KML zu den Armen sowie zu den Beinen konnte bestätigt werden. Grund hierfür kann sein, dass die Bestimmung von Latenzen zu den Armen und Beinen nach Magnetstimulation schon jahrelang am Untersuchungsstandort etabliert ist, sodass dem Studienarzt für diese Untersuchung eine gute Expertise vorliegt.

Es zeigt sich dagegen, dass die Hypothese 3 nur teilweise bestätigt werden kann. Hypothese 3 postuliert, dass eine Zunahme der ZML zu den Armen gleichzeitig eine Zunahme der ZML zu den Beinen zur Folge hat. Dieser Zusammenhang konnte allerdings nur für die rechte Körperhälfte hergestellt werden. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass bei der Bestimmung der ZML zwei Messwerte kombiniert werden müssen und sich dadurch die Fehlerwahrscheinlichkeit erhöht.

Die Hypothesen 4 und 5 konnten hingegen bestätigt werden. Sie postulieren, dass eine Verlängerung der KML (Hypothese 4) bzw. der ZML (Hypothese 5) zu den Beinen auch mit einer Verlängerung der KML bzw. der ZML zum Zwerchfell einhergeht. Trotz der Messung von zwei Variablen (KML und PML) – vergleichbar mit Hypothese 3 – konnte hierbei auch im Seitenvergleich eine positive Korrelation festgestellt werden. Aus diesem Grund kann letztlich nicht isoliert die notwendige Bestimmung zweier Messwerte als Ursache für eine erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeit angesehen werden.

Abweichend zu den vorherigen Ergebnissen konnten die Hypothesen 6 und 7 nicht bestätigt werden. Diese gehen davon aus, dass eine Verlängerung der KML (Hypothese 6) bzw. der ZML (Hypothese 7) zu den Armen auch mit einer Zunahme der KML bzw. der ZML zum Zwerchfell einhergeht. Es ist zunächst nicht eindeutig zu klären, weshalb sich bei der KML bzw. der ZML zwischen Zwerchfell und Beinen zwar eine positive signifikante Korrelation zeigt, aber diese Korrelation zwischen Zwerchfell und Armen nicht besteht. Es ist möglich, dass Faktoren wie beispielsweise Atemmuster oder unterschiedliche Konstitutionen betreffend Körperfettgewebe zusätzlichen Einfluss auf die Latenzen haben. Da es keine mir bekannten Studien mit vergleichbarem Studienprotokoll gibt, ist ein direkter Vergleich zur Forschungsliteratur leider nicht möglich.

Die Hypothese 8 postuliert unter anderem, dass bei der MEP-Ableitung die KML zum Zwerchfell und die KML zu den Extremitäten jeweils mit der Körpergröße zunehmen (vgl. Kapitel 2). Die Messergebnisse lassen den Schluss zu, dass diese Hypothese nur teilweise bestätigt werden kann.

Beim Vergleich der jeweiligen KML des MEP zur oberen bzw. zur unteren Extremität mit der Körpergröße kann jeweils eine zumindest signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Es kann in diesem Teilbereich aufgezeigt werden, dass je größer der Proband ist, desto länger auch die KML zu den Extremitäten ausfällt.

Abweichend dazu kann kein Hinweis auf eine signifikante Korrelation zwischen der Körpergröße und der KML des MEP zum Zwerchfell gefunden werden.

Diese Ergebnisse lassen sich unterschiedlich deuten. Zum einen ist ein positiver Zusammenhang zwischen den einzelnen Latenzen des MEP zu den Extremitäten und der Körpergröße aus der Forschungsliteratur bekannt (Matamala et al., 2013). Es ist aber berichtet worden, dass diese Zusammenhänge nicht an allen Körperpartien gleich stark ausgeprägt und insbesondere an der unteren Extremität nachweisbar sind (Matamala et al., 2013). Es ist daher möglich, dass die Körpergröße der Probanden eher – wie in dieser Studie dargestellt – weniger Einfluss auf die Latenzen der MEP zum Zwerchfell hat.

In Bezug auf die Hypothese 9 konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter sowohl zur ZML des MEP zu den Extremitäten als auch zum Zwerchfell nachgewiesen werden.

Die Amplituden bei der MEP-Ableitung vom Zwerchfell nach Magnetstimulation wiesen eine höhere interindividuelle Streubreite mit signifikanter Abweichung von der Normalverteilung auf, sodass sich dieser Parameter deutlich schlechter als Vergleichsindikator eignet und für die klinische Routine nicht empfohlen werden kann. Das deckt sich mit den Ergebnissen von unter anderem Glerant et al. (2006).

Die aufgezeichneten MEP von der Zwerchfellmuskulatur ähnelten den abgeleiteten Potentialen von der Bein- und Armmuskulatur. Bei einigen Probanden ließen sich abweichend jedoch triphasische Muster aufzeichnen.

5.2 Kritik der Methodik

Da die Magnetstimulation mit MEP-Ableitung zur Beurteilung der motorischen Bahnen zum Zwerchfell noch nicht weitläufig praktiziert wird, wurden zunächst in einer Testphase sinnvolle Ableitpositionen evaluiert, weshalb ein Großteil der Vorbereitungsphase auf die Suche nach einer optimalen Ableitposition mittels Oberflächen Elektroden für MEP von der Zwerchfellmuskulatur entfiel. Zu diesem Zweck lagen unter anderem die von Demoule et al. (2003) und Verin et al. (2002) erprobten und sich als praktikabel erwiesenen Ableitstellen zugrunde. Es stellte sich dabei für diese Studie heraus, dass eine weitgehend artefaktfreie MEP-Ableitung mit an der Brustwand befestigten Oberflächenableitelektroden in Höhe des 7. Intercostalraumes im Bereich der Verbindungsstelle zwischen dem Brustbein und den Rippen nahe der Medio-clavicularlinie möglich ist. Dabei ist eine korrekte Platzierung der Oberflächenableitelektroden wichtig, um eine weitgehend artefaktfreie MEP-Ableitung zu erreichen. Außerdem konnte eine größtenteils artefaktfreie Aufzeichnungsqualität der MEPs erzielt werden durch die Positionierung der Referenzelektrode im oberen Abschnitt des Brustbeins.

Die Studie weist im Vergleich zu vorangegangenen Studien einige Stärken auf, die nachfolgend zusammengefasst werden. Die Magnetstimulation ist eine Untersuchungsmethode, die bei hinreichender Expertise des Untersuchers vergleichsweise schnell durchzuführen ist. Da die Methode bereits langjährig weitläufig praktiziert wird, ist die Methode etabliert und bei Einhaltung der Ausschlusskriterien auch sicher durchführbar. Der Vorteil der Bestimmung von MEP zum Zwerchfell mittels Magnetstimulation besteht in ihrer Nicht-Invasivität und ihrer weitgehenden Schmerzfreiheit für die Probanden im Vergleich zu anderen Methoden, die unter Zuhilfenahme von unter anderem elektrischer Stimulation, Nadelelektroden oder gastroösophagealen Kathetern durchgeführt werden. Es ist hervorzuheben, dass aufgrund von jährlich ca. 500 MEP-Untersuchungen im EMG-Labor der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort Mitte langjährige Erfahrungswerte hinsichtlich der Reproduzierbarkeit von Messwerten im Standardprotokoll zur Bein- und Armmuskulatur vorliegen. Erwähnenswert ist zudem, dass die Teilnehmerzahl in diesem Forschungsvorhaben relativ hoch ist. Die meisten vergleichbaren Studien anderer Autoren, wie unter anderem Demoule et al. (2003) und Glerant et al. (2006), weisen eine deutlich niedrigere Probandenzahl ($n < 20$) auf, sodass die Aussagekraft der in dieser Studie dargestellten Messwerte möglicherweise höher einzuschätzen ist.

Nichtsdestotrotz erheben die Ergebnisse keinen Anspruch auf Repräsentativität. Dazu wäre eine nochmals höhere Teilnehmerzahl vonnöten, die jedoch aufgrund der Durchführung der Studie an nur einer Klinik für Neurologie nicht umzusetzen war.

Ein wichtiges Kriterium für die Qualität der Messwerte stellte eine Standardisierung des Versuchsablaufs dar. Alle Messungen wurden aus diesem Grund unter strikter Einhaltung des Studienprotokolls von einem mit der Untersuchungsmethode gut vertrauten Studienarzt an einem Gerät an einem Standort durchgeführt, um eine Beeinflussung der Messergebnisse durch wechselnde Studienleiter sowie abweichende Umgebungsvoraussetzungen zu verhindern. Positiv zu bewerten ist auch, dass es bei dieser Untersuchung bei allen gesunden Probanden nach zervikaler Magnetstimulation und bei 92 Prozent der gesunden Teilnehmer nach transkranieller Stimulation gelang, reproduzierbare Latenzen abzuleiten.

Eine Aussage zur Validität der Messmethode ist allerdings nicht möglich, da hierfür eine Kontrolluntersuchung an einem Patientenkollektiv mit einer Störung der Atemmuskulatur notwendig ist.

Die Studie weist auch einige Schwächen auf, die im Anschluss aufgeführt werden. Methodisch bedingt gelang es aufgrund von Störfaktoren bei vier Probanden nicht, nach TMS MEPs vom Zwerchfell aufzuzeichnen. Ursächlich kann hierfür sein, dass sich die Untersuchungsmethode noch in der Etablierungsphase befindet und dass geringe Abweichungen vom Studienprotokoll wie auch eine verminderte Mitarbeit der Probanden bei der Ein- und Ausatmung oder eine Änderung der Spulenposition nachteilig auf das Messergebnis auswirken. Ein kritischer Aspekt der Untersuchungsmethode besteht darin, eine optimale Ableitposition für die Oberflächen-elektroden zu finden, um eine störungsfreie MEP-Aufzeichnung zu gewährleisten. In dieser Studie führten abweichende Ableitpositionen – lateraler oder kranialer als die in dieser Studie ausgewählte Ableitposition – mitunter dazu, dass keine ausreichende bzw. reproduzierbare Potentialantwort vom Zwerchfell nach mehrmaliger Stimulation aufgezeichnet werden konnte. Ein weiteres Problem der Verwendung alternativer Ableitpositionen besteht darin, dass die MEP-Antwort durch überlagernde Muskeln wie zum Beispiel den *M. serratus anterior* oder den *M. pectoralis major* beeinflusst werden kann. Insbesondere die Positionierung der Referenzelektrode hatte in dieser Studie einen deutlichen Einfluss auf die Aufzeichnung des MEP. In der Testphase zeigte sich, dass durch die Platzierung der Referenzelektrode im oberen Abschnitt des Brustbeins eine Kontamination des MEP durch Störartefakte niedrig gehalten werden konnte. Hingegen konnten in dieser Untersuchung bei Einhaltung kurzer Abstände unter 2 cm zwischen Ableit- und Referenzelektrode keine verwertbaren MEP-Signale aufgezeichnet werden. Ein weiteres Augenmerk dieser Studie bestand darin, ein eigenständiges Studienprotokoll für die MEP-Ableitung vom Zwerchfell zu entwickeln, da vorherige Studien diesbezüglich voneinander abwichen. Um eine ausreichende MEP-Antwort vom Zwerchfell aufzeichnen zu können, wurden wie bei Demoule et al. (2003) die transkraniellen Stimulations-

impulse zum Ende der Expirationsphase – unter anderem sichtbar an der Ausdehnung des Bauchumfangs der Probanden – ausgeführt. Messungen zum Ende der Inspirationsphase führten dagegen zu keiner ausreichenden Aufzeichnungsqualität von MEP. Aus diesem Grund war mitunter bei geringer Mitarbeit der Probanden die MEP-Ableitung erschwert.

Eine Ausweitung der Studie auf eine Vergleichsgruppe mit Patienten mit klinisch nachweisbarer Atemnot, beispielsweise im Rahmen einer ALS, konnte leider aufgrund schwieriger Ausgangsvoraussetzungen nicht erfolgen. Die in Frage kommenden Patienten konnten unter anderem aufgrund der starken Beeinträchtigung ihres Allgemeinzustandes sowie ihrer verkürzten Lebenserwartung nicht ausreichend rekrutiert werden.

Letztlich soll dieses Forschungsvorhaben dazu beitragen, dass zukünftig Patienten mit subklinischen Störungen der Zwerchfellmuskulatur wie beispielsweise bei axialen Formen der ALS, Zwerchfellhochstand oder auch manifester Atemnot identifiziert werden können. Bei diesen Patienten mit dem Verdacht auf eine Affektion der zentralen motorischen Bahnen zum Zwerchfell wäre zu erwarten, dass sie nach Magnetstimulation beim Vergleich zu den in dieser Studie dokumentierten Referenzwerten eine verlängerte ZML zum Zwerchfell aufweisen.

5.3 Ausblick auf zukünftige Forschungsvorhaben

Es konnte mit Hilfe dieser Studie gezeigt werden, dass die Magnetstimulation eine hilfreiche Untersuchungsmethode ist, um die zentralen motorischen Bahnen zum Zwerchfell gesunder Probanden zu überprüfen. Zu diesem Zweck wurden sowohl die KML als auch die PML zum Zwerchfell bestimmt, um Messwerte für die ZML zum Zwerchfell am Probandenkollektiv bestimmen zu können. Mit Hilfe ergänzender Studien sollten die hier erzielten Messwerte der ZML zum Zwerchfell Gesunder mit denen von Patienten mit einer klinisch nachweisbaren oder subklinisch vermuteten Störung der Atemfunktion verglichen werden. In diesem Zusammenhang führten Miscio et al. (2006) bei 14 Patienten, die an ALS erkrankt waren und keine klinisch apparente aber subklinisch vermutete Störung der Atemfunktion aufzeigten, eine transkranielle und spinale Magnetstimulation zum Zwerchfell durch. Sie wiesen dabei bei den Probanden eine durchschnittlich verlängerte KML zum Zwerchfell von 19.2 ± 4.1 ms im Vergleich zu den ihnen vorliegenden Messwerten von Kontrollprobanden auf. Zudem fiel Miscio et al. (2006) bei den ALS-Patienten eine durchschnittlich verlängerte ZML zum Zwerchfell mit 10.8 ± 4.8 ms im Vergleich zu ihnen vorliegenden Daten von Normalkollektiven auf. Die Messwerte für die KML und die ZML zum Zwerchfell des Normalkollektivs bei Miscio et al. (2006) lassen sich aufgrund methodischer Abweichungen in Form von unterschiedlichen Ableitpositionen und der Stimu-

lationsorte nicht vorbehaltlos mit unseren Testwerten vergleichen. Aufgrund der in ihrer Studie nachweisbaren durchschnittlich verlängerten Latenzen der ALS-Patienten im Vergleich zu den ihnen vorliegenden Daten zum Normalkollektiv kann die Hypothese gestellt werden, dass bei diesen ALS-Patienten eine Störung der zentralen motorischen Bahnen zum Zwerchfell vorliegen könnte. Auch aus diesem Grund ist das Ziel dieser Studie gewesen, in einem ersten Schritt an einem größeren Kollektiv gesunder Probanden für die zentralen motorischen Bahnen zum Zwerchfell nach Magnetstimulation reproduzierbare Messwerte zu generieren. Es wäre wünschenswert, in einer weiteren anknüpfenden Studie ein größeres Kollektiv von ALS-Patienten mit Störung der Atemfunktion und gesunde Probanden ohne Behinderung der Atemfunktion als Kontrollgruppe zu untersuchen, um vermutete Unterschiede der zentralen motorischen Bahnen zum Zwerchfell aufzeigen zu können. Die mit dieser Methode nachweisbaren Verlängerungen der zentralen motorischen Bahnen zum Zwerchfell könnten dann zukünftig einen Hinweis auf den Ort der Störungsquelle einer Atemstörung geben. Daher sind nachfolgende Studien notwendig, um zu untersuchen, ob anhand dieser Technik die zentrale Störungsquelle einer respiratorischen Störung aufgedeckt werden kann. Dann könnte diese Methode als ergänzende Untersuchungsmethode in der klinischen Praxis eingesetzt werden, um subklinische oder bereits klinisch apparente Störungen der Atemfunktion zu objektivieren.

Aufbauend auf den Erkenntnissen dieser Studie wäre es außerdem von Vorteil, in einer weiteren Untersuchung ein noch größeres Probandenkollektiv ohne eine Störung der Atemfunktion mit der hier beschriebenen Methode zu testen, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse dieser Studie zu überprüfen. Dazu wäre es wünschenswert, ggf. mehrere Zentren einzuschließen, wodurch die Stichprobe deutlich erhöht werden könnte. Es könnte unter anderem beurteilt werden, ob diese Messmethode an unterschiedlichen Standorten bei Probanden vergleichbare Ergebnisse liefert. Zudem sollte dabei untersucht werden, ob Einflussfaktoren wie beispielsweise Messinstrumente oder wechselnde Untersucher zu einer Abweichung von Messergebnissen an unterschiedlichen Standorten führen.

Es wäre zudem wünschenswert, in einer weiteren Studie die Messungen jeweils mit einer non-fokalen Rundspule und einer fokalen Doppelspule im Vergleich durchzuführen, um den Einfluss der Spulenbeschaffenheit auf die Messergebnisse besser einschätzen zu können. Außerdem sollten die Probanden nach Möglichkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach gleichem Procedere untersucht werden, womit ein wichtiges Kriterium zur Untersuchung der Retest-Reliabilität ergänzt werden würde. Wünschenswert wäre auch eine Ergänzung mit Hilfe anderer Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der Lungenfunktion wie beispielsweise Spirometrie.

Neuere Untersuchungsmethoden wie der Ultraschall zur Beurteilung der Zwerchfellfunktion sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass zumeist nur stationäre Einrichtungen wie neurologische Kliniken oder ambulante Praxen mit neurophysiologischen Laboren mit einer Apparatur zur Durchführung einer Magnetstimulation ausgestattet sind. Aus diesem Grund wird sich diese Untersuchungsmethode aufgrund der geringen Verfügbarkeit in der klinischen Praxis auf spezielle Einrichtungen beschränken.

Die Studie konnte zeigen, dass sich mittels TMS praktikabel motorisch evozierte Potentiale vom Diaphragma mit Oberflächenelektroden ableiten lassen. Damit scheint die Technik für die klinische Anwendbarkeit von Atemfunktionsstörungen sehr gut geeignet.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbott RA, Hammans S, Margaron M, Aji BM. Diaphragmatic paralysis and respiratory failure as a complication of Lyme disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(9):1306-1307.
2. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viires N, Pariente R. Bilateral phrenic stimulation: a simple technique to assess diaphragmatic fatigue in humans. *J Appl Physiol* 1985;58(1):58-64.
3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1(8437):1106-1107.
4. Bartholow R. Experimental investigations into the functions of the human brain. *Am J Med Sci* 1874;67:305-313.
5. Bolton CF. AAEM minimonograph #40: clinical neurophysiology of the respiratory system. *Muscle Nerve* 1993;16(8):809-818.
6. Bolton CF. Phrenic nerve conduction studies: technical aspects and normative data. *Muscle Nerve* 2008;38(6):1658-1659.
7. Celik S, Celik M, Aydemir B, Tunckaya C, Okay T, Dogusoy I. Long-term results of diaphragmatic plication in adults with unilateral diaphragm paralysis. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:111.
8. Chen R, Collins S, Remtulla H, Parkes A, Bolton CF. Phrenic nerve conduction study in normal subjects. *Muscle Nerve* 1995;18(3):330-335.
9. Chetta A, Rehman AK, Moxham J, Carr DH, Polkey MI. Chest radiography cannot predict diaphragm function. *Respir Med* 2005;99(1):39-44.
10. Chokroverty S, Hening W, Wright D, Walczak T, Goldberg J, Burger R, Belsh J, Patel B, Flynn D, Shah S, Mero R. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97(1):36-42.
11. Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94(1):19-25.
12. Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol* 1997;83(1):291-296.

-
13. Davison A, Mulvey D. Idiopathic diaphragmatic weakness. *BMJ* 1992;304(6825):492-494.
 14. Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989;412:449-473.
 15. De Troyer A, Estenne M. Coordination between rib cage muscles and diaphragm during quiet breathing in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984;57(3):899-906.
 16. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur Respir J* 1997;10(4):934-941.
 17. Demoule A, Verin E, Locher C, Derenne JP, Similowski T. Validation of surface recordings of the diaphragm response to transcranial magnetic stimulation in humans. *J Appl Physiol* 2003;94(2):453-461.
 18. Dimopoulou I, Daganou M, Dafni U, Karakatsani A, Khoury M, Geroulanos S, Jordanoglou J. Phrenic nerve dysfunction after cardiac operations: electrophysiologic evaluation of risk factors. *Chest* 1998;113(1):8-14.
 19. Efthimiou J, Butler J, Woodham C, Benson MK, Westaby S. Diaphragm paralysis following cardiac surgery: role of phrenic nerve cold injury. *Ann Thorac Surg* 1991;52(4):1005-1008.
 20. Ferdinande P, Bruyninckx F, van Raemdonck D, Daenen W, Verleden G. Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(1):105-109.
 21. Freeman RK, van Woerkom J, Vyverberg A, Ascoti AJ. Long-term follow-up of the functional and physiologic results of diaphragm plication in adults with unilateral diaphragm paralysis. *Ann Thorac Surg* 2009;88(4):1112-1117.
 22. Fritsch G, Hitzig E. Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns). *Epilepsy Behav* 1870/2009;15(2):123-130.
 23. Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81(2):81-89.
 24. Gandevia SC, Rothwell JC. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *J Physiol* 1987;384:109-118.

-
25. Gibson GJ. Diaphragmatic paresis: pathophysiology, clinical features, and investigation. *Thorax* 1989;44(11):960-970.
 26. Glerant JC, Mustafa N, Man WD, Luo YM, Rafferty G, Polkey MI, Moxham J. Diaphragm electromyograms recorded from multiple surface electrodes following magnetic stimulation. *Eur Respir J* 2006;27(2):334-342.
 27. Goldman MD, Mead J. Mechanical interaction between the diaphragm and rib cage. *J Appl Physiol* 1973;35(2):197-204.
 28. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1570-1574.
 29. Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest* 2012;142(6):1455-1460.
 30. Gualtierotti T, Paterson AS. Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. *J Physiol* 1954;125(2):278-291.
 31. Hart N, Nickol AH, Cramer D, Ward SP, Lofaso F, Pride NB, Moxham J, Polkey MI. Effect of severe isolated unilateral and bilateral diaphragm weakness on exercise performance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1265-1270.
 32. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 2008;12(6):238.
 33. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987;388:397-419.
 34. Hughes PD, Polkey MI, Moxham J, Green M. Long-term recovery of diaphragm strength in neuralgic amyotrophy. *Eur Respir J* 1999;13(2):379-384.
 35. Kabitz HJ, Waltersbacher S, Mellies U, Criée CP, Windisch W. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der Atemmuskelfunktion [Recommendations for respiratory muscle testing]. *Pneumologie* 2014;68(5):307-314.
 36. Kabitz HJ, Windisch W. Diagnostik der Atemmuskelfunktion: state of the art [Respiratory muscle testing: state of the art]. *Pneumologie* 2007;61(9):582-587.
 37. Kammer T, Thielscher A. Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 2003;22:168-176.
 38. Kandler R. Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1990;335(8687):469-470.
 39. Kaplan LM, Hollander D. Respiratory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Chest Med* 1994;15(4):675-681.

-
40. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011;39(12):2627-2630.
 41. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982;72(3):521-535.
 42. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(1):10-48.
 43. Lahrman H, Grisold W, Authier FJ, Zifko UA. Neuralgic amyotrophy with phrenic nerve involvement. *Muscle Nerve* 1999;22(4):437-442.
 44. Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988 (in dieser Arbeit 1988a);138(4):862-866.
 45. Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in patients with recent hemidiaphragm paralysis. *Thorax* 1988 (in dieser Arbeit 1988b);43(3):170-174.
 46. Laroche CM, Mier AK, Spiro SG, Newsom-Davis J, Moxham J, Green M. Respiratory muscle weakness in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Thorax* 1989;44(11):913-918.
 47. Lissens MA. Motor evoked potentials of the human diaphragm elicited through magnetic transcranial brain stimulation. *J Neurol Sci* 1994;124(2):204-207.
 48. Luo YM, Moxham J, Polkey MI. Diaphragm electromyography using an oesophageal catheter: current concepts. *Clin Sci (Lond)* 2008;115(8):233-244.
 49. Luo YM, Polkey MI, Johnson LC, Lyall RA, Harris ML, Green M, Moxham J. Diaphragm EMG measured by cervical magnetic and electrical phrenic nerve stimulation. *J Appl Physiol* 1998;85(6):2089-2099.
 50. Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol* 1993;460:201-219.
 51. Maskill D, Murphy K, Mier A, Owen M, Guz A. Motor cortical representation of the diaphragm in man. *J Physiol* 1991;443:105-121.
 52. Matamala JM, Núñez C, Lera L, Verdugo RJ, Sánchez H, Albala C, Castillo JL. Motor evoked potentials by transcranial magnetic stimulation in healthy elderly people. *Somatosens Mot Res* 2013;30(4):201-205.

-
53. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med* 2012;366(10):932-942.
 54. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285(5762):227.
 55. Meyer BU, Britton TC, Kloten H, Steinmetz H, Benecke R. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81(1):38-46.
 56. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(4):877-883.
 57. Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard CH, Wragg S, Moxham J, Green M. Unilateral magnetic stimulation of the phrenic nerve. *Thorax* 1995;50(11):1162-1172.
 58. Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard CH, Wragg S, Polkey MI, Moxham J, Green M. Cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves in bilateral diaphragm paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1565-1569.
 59. Miscio G, Gukov B, Pisano F, Mazzini L, Baudo S, Salvadori A, Mauro A. The cortico-diaphragmatic pathway involvement in amyotrophic lateral sclerosis: neurophysiological, respiratory and clinical considerations. *J Neurol Sci* 2006;251(1-2):10-16.
 60. Müller F, Ziemann U. Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit. In: Siebner H, Ziemann U, Hrsg. *Das TMS-Buch*. 1.Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2007:71-78.
 61. Nicaise C, Hala TJ, Frank DM, Parker JL, Authelet M, Leroy K, Brion JP, Wright MC, Lepore AC. Phrenic motor neuron degeneration compromises phrenic axonal circuitry and diaphragm activity in a unilateral cervical contusion model of spinal cord injury. *Exp Neurol* 2012;235(2):539-552.
 62. Oo T, Watt JW, Soni BM, Sett PK. Delayed diaphragm recovery in 12 patients after high cervical spinal cord injury. A retrospective review of the diaphragm status of 107 patients ventilated after acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 1999;37(2):117-122.
 63. Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954;17(4):345-363.
 64. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389-443.

-
65. Peterchev AV, Wagner TA, Miranda PC, Nitsche MA, Paulus W, Lisanby SH, Pascual-Leone A, Bikson M. Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimul* 2012;5(4):435-453.
 66. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995;50(11):1131-1135.
 67. Qureshi A. Diaphragm paralysis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30(3):315-320.
 68. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008-2039.
 69. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91(2):79-92.
 70. Rösler KM, Hess CW, Heckmann R, Ludin HP. Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett* 1989;100(1-3):347-352.
 71. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. *Anatomie*. 8. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 1999.
 72. Similowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Arnulf I, Lacomblez L, Zelter M, Meininger V, Derenne JP. Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2000;15(2):332-337.
 73. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol* 1989;67(4):1311-1318.
 74. Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Kaul S, Luo YM, Rafferty GF, Hart N, Polkey MI, Moxham J. Sleep-disordered breathing in unilateral diaphragm paralysis or severe weakness. *Eur Respir J* 2008;32(6):1479-1487.
 75. Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, Luo YM, Roughton M, Polkey MI, Moxham J. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax* 2007;62(11):975-980.

-
76. Stradling JR, Warley AR. Bilateral diaphragm paralysis and sleep apnoea without diurnal respiratory failure. *Thorax* 1988; 43(1):75-77.
 77. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest* 2008;133(3):737-743.
 78. Teixeira A, Cherin P, Demoule A, Levy-Soussan M, Straus C, Verin E, Zelter M, Derenne JP, Herson S, Similowski T. Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord* 2005;15(1):32-39.
 79. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7(10):939-950.
 80. Verin E, Straus C, Demoule A, Mialon P, Derenne JP, Similowski T. Validation of improved recording site to measure phrenic conduction from surface electrodes in humans. *J Appl Physiol* 2002;92(3):967-974.
 81. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357(9274):2122-2128.
 82. Wicks AB, Menter RR. Long-term outlook in quadriplegic patients with initial ventilator dependency. *Chest* 1986;90(3):406-410.
 83. Wilcox PG, Pardy RL. Diaphragmatic weakness and paralysis. *Lung* 1989;167(6):323-341.
 84. Wragg S, Aquilina R, Moran J, Ridding M, Hamnegard C, Fearn T, Green M, Moxham J. Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur Respir J* 1994;7(10):1788-1792.
 85. Zifko U, Remtulla H, Power K, Harker L, Bolton CF. Transcortical and cervical magnetic stimulation with recording of the diaphragm. *Muscle Nerve* 1996;19(5):614-620.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten für das Kollektiv ohne eine Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten	37
Tabelle 2: MEP-Latenzen zum Zwerchfell und den Extremitäten für das Kollektiv ohne eine Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten (N = 51)	39
Tabelle 3: Prüfung auf Normalverteilung der MEP-Latenzen zum Zwerchfell und zu den Extremitäten für das Kollektiv ohne eine Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten (N = 51)	40
Tabelle 4: MEP-Latenzen zum Zwerchfell und den Extremitäten für das Kollektiv mit einer Pyramidenbahnaffektion zu den Extremitäten.	46
Tabelle 5: Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen und Gesamtlatenz-Korrelationen zwischen den Extremitäten und Zwerchfell (links).....	48
Tabelle 6: Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen und Gesamtlatenz-Korrelationen zwischen den Extremitäten und Zwerchfell (rechts).....	49
Tabelle 7: Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen und zentrale motorische Latenz-Korrelationen zwischen den Extremitäten und Zwerchfell (links)	50
Tabelle 8: Mittelwerte, doppelte Standardabweichungen und zentrale motorische Latenz-Korrelationen zwischen den Extremitäten und Zwerchfell (rechts).....	50
Tabelle 9: MEP-Gesamtlatenz-Korrelation in Bezug auf die Körpergröße	53
Tabelle 10: Hypothesen und Ergebnisse	53

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Positionierung der Oberflächenableitelektroden. a) bezeichnet die Position der aktiven Elektrode im 7. Intercostalraum auf Höhe der Medioclavicularlinie b) bezeichnet die Position der Referenzelektrode im oberen Bereich des Sternums	34
Abbildung 2: Exemplarisches Zwerchfell-MEP nach zervikaler und kortikaler Magnetstimulation.....	42

7.3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Arwin Ansari, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ableitung motorisch evozierter Potentiale von der Zwerchfellmuskulatur nach transkranieller und spinaler Magnetstimulation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Arwin Ansari

7.4 Anteilserklärung

Der Promovend Arwin Ansari hat folgende Anteile an der vorgelegten Publikation

Publikation 1:

Ansari A, Hahn K

Ableitung motorisch evozierter Potentiale von der Zwerchfellmuskulatur nach transkranieller und zervikaler Magnetstimulation

Manuskript angenommen und Veröffentlichung in der Zeitschrift Klinische Neurophysiologie, Thieme Verlag 01/2017

Anteil an:

Erstellung des Ethikantrags; Konzeption der Studie; Rekrutierung von Patienten und Durchführung der Studie; Datenauswertung; Manuskripterstellung der Publikation und Präsentation auf internationaler Konferenz.

Datum

Arwin Ansari

7.5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.

7.6 Publikationsliste

Ansari A, Hahn K. Ableitung motorisch evozierter Potentiale von der Zwerchfellmuskulatur nach transkranieller und zervikaler Magnetstimulation. Klinische Neurophysiologie, Thieme Verlag 01/2017. (Manuskript angenommen)

Kongressbeitrag:

Ansari A, Hahn K. Validation of a method for deriving motor evoked potentials of the diaphragm muscle after transcranial and cervical magnetic stimulation. 15th European Congress on Clinical Neurophysiology 2015; Brno, Poster Präsentation.

7.7 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin PD Dr. K. Hahn, die mich bei der Themenwahl, Planung, Durchführung sowie Auswertung der Studie jederzeit kompetent und motivierend unterstützt hat.

Herrn Dr. Jonathan List danke ich insbesondere für seine qualifizierte Beratung im Themengebiet der TMS. Außerdem möchte ich mich bei den Assistenzärztinnen und -ärzten in der Rotation im EMG-Labor im Jahr 2013 und 2014 für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Probanden bedanken.

Zudem geht ein großer Dank an alle Patientinnen und Patienten, die sich während ihres Klinikaufenthaltes zusätzliche Zeit für die Erhebung der Daten nahmen.

Ein großer Dank richtet sich an meine Eltern und meine Schwester, die mich nicht nur während der Promotion, sondern bereits während meiner schulischen und beruflichen Laufbahn immer tatkräftig unterstützt haben.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meiner Frau Alexandra bedanken, die mich nicht nur mit ihrer fachlichen Expertise bei der statistischen Auswertung der Arbeit, sondern auch mit ihrer Zuversicht emotional unschätzbar unterstützt hat.