

6. DIE REPETITIVE TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION

6.1 Geschichte der transkraniellen Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation ist das Ergebnis einer langen Suche nach einem geeigneten Werkzeug zur Untersuchung kortikaler Hirnfunktionen. Nachdem schon seit über 100 Jahren bekannt war, dass sich viele umschriebene Hirnfunktionen auf der Hirnrinde systematisch lokalisiert präsentieren, wurde ein Verfahren gesucht, diese Repräsentationen neurophysiologisch nachzuweisen und zu kartieren. Erste Versuche glückten Hitzig 1871 mit Hilfe von indirekter galvanischer Reizung über der Okzipitalregion zur Auslösung von Augenbewegungen und Bartholow 1874 mit galvanischer und direkter faradischer Stimulation mit Nadelelektroden bei einer Patientin mit ulzeriertem Schädeldach. In den nächsten Jahrzehnten entwickelt sich die direkte intraoperative Kortexreizung, welche unter anderem vom Bostoner Neurochirurgen Harvey Cushing 1909 entwickelt wurde, zum experimentellen Instrument bei der Untersuchung von Hirnfunktionen. So waren die Untersuchungen von Penfield & Roberts 1959, welche an Epilepsiepatienten kortikale Sprach- und Gedächtniszentren lokalisierten, ein wichtiger Schritt bei der Kartierung kortikaler Hirnfunktionen. Methoden, das Gehirn nicht-invasiv, also durch die unverletzte Schädeldecke elektrisch zu stimulieren, waren zu dieser Zeit noch nicht bekannt.

Merton präsentierte im Jahre 1980 erstmals eine Methode, mit einem Hochvoltstimulator transkraniell über eine elektrische Stimulation des Motorkortex und des Rückenmarks Muskelantworten auszulösen. Damit wurde die fraktionierte Bestimmung zentraler motorischer Latenzzeiten möglich, und der Grundstein für eine diagnostische Nutzung dieses Reizverfahrens war gelegt. Aufgrund der Erregung von Schmerzrezeptoren und der heftigen Kontraktion des Musculus temporalis unter den Stimulationselektroden eignete sich diese Methode jedoch nicht für eine Routineanwendung.

Erst die Anwendung von Magnetfeldimpulsen zur praktisch schmerzlosen transkraniellen Stimulation durch Barker und Kollegen stellte 1985 einen Durchbruch in experimenteller Neurophysiologie und klinischer Diagnostik dar (Meyer, 1992).

6.2 Physikalische und technische Grundlagen der TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) basiert auf der Induktion elektrischer Felder im Kortex durch die schnelle Änderung eines starken Magnetfeldes. Dieses Magnetfeld wird in einer stromdurchflossenen Stimulatorschleife generiert. Ein Magnetstimulator besteht im Prinzip

aus einem Kondensator, der durch Auf- und Entladung einen Strom von bis zu 5000 Ampere induziert, welcher durch eine kupferumwickelte Induktionsspule fließt und dabei ein kurzes, aber intensives Magnetfeld erzeugt. Die schnell wechselnde Intensität des Magnetfeldes wiederum induziert elektrische Ströme in leitfähigen neuronalen Strukturen unter dem Spulenzentrum, die linear und dem Stromfluss entgegengesetzt orientiert sind und bei entsprechender Dauer und Höhe eine Depolarisation an diesem Ort bewirken. Die größte Intensität des im Gewebe induzierten Stromes findet sich an dem Ort, an dem das Magnetfeld die größte Änderungsgeschwindigkeit aufweist (Barker et al., 1985, Kammer & Thielscher, 2001). Je nachdem, ob ein mono- oder biphasischer Puls in der Spule fließt, strömt auch der im Gehirn induzierte Strom vorwiegend in eine Richtung oder in wechselnde Richtungen. Möglicherweise hat die Stromrichtung einen Einfluss auf die Art der aktivierten neuronalen Strukturen. Sicher bestimmt jedoch die Dauer der Strompulse, welche Gewebe erregt werden, da zur Auslösung einer Erregung das Ruhemembranpotential der Zellen oder Nervenfasern durch die induzierten Ströme herabgesetzt werden muss (Brandt et al., 1997; Meyer et al., 1997; Kammer & Thielscher 2001). Derzeit gibt es in der klinischen Anwendung zwei Spulenformen – die Ringspule und die Doppelspule. Ringspulen haben das stärkere Magnetfeld, das tief in das Gewebe eindringt und sich eher großflächig verteilt. Die maximale Intensität wird in der Nachbarschaft des Spulenzentrums erreicht. Bei der Doppelspule (achtförmige Spule) liegt die maximale Feldstärke in der Mitte, wo sich die Windungen beider Teilspulen treffen. Die doppelte Windungszahl an dieser Stelle induziert einen intensiveren Strom im Gewebe und ermöglicht durch das kleinere Magnetfeld eine gezielte fokale Stimulation, die z.B. bei der Kartierung von Muskelrepräsentationen notwendig ist.

6.3 Anwendung der TMS

Experimentelle Untersuchungen am Menschen und Analogieschlüsse zu Ergebnissen aus Tiermodellen ergaben, dass die TMS motorische Kortexzellen (Pyramidenzellen) vorwiegend im Bereich des primären motorischen Kortex erregt. Dabei werden durch die horizontal ausgerichteten elektrischen Felder Ionenströme induziert, die wiederum Aktionspotentiale in den zur Kortexoberfläche parallel gelegenen Strukturen (afferente Neurone, horizontale Interneurone) erzeugen. Die Erregung der überwiegend senkrecht angeordneten Pyramidenbahnzellkörper erfolgt also (außer im Sulcus centralis) indirekt transsynaptisch, d.h. über zu den Pyramidenzellen führende Faserverbindungen. Eine überschwellige Erregung äußert sich in einer unwillkürlichen Kontraktion des entsprechenden Körpermuskels, welche elektromyographisch abgeleitet und über Latenz und Amplitude zeitlich gemessen und quantifiziert werden kann

(Röricht et al., 1997). So entwickelte sich die TMS zu einem Routineverfahren zur Messung der Erregbarkeit und Leitfunktion der Pyramidenbahn, z.B. zum Nachweis demyelinisierender Läsionen bei der Diagnose von Enzephalitis disseminata, Amyotropher Lateralsklerose oder bei Myelopathien. Neben der Untersuchung exzitatorischer Effekte sind jedoch auch die inhibitorischen Wirkungen der transkraniellen Stimulation des Kortex und des Kleinhirns Gegenstand des Interesses geworden (Meyer et al., 1994; Brandt et al., 1997). Die Quantifizierung inhibitorischer Phänomene dient unter anderem einem besseren pathophysiologischen Verständnis von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Kortexerregbarkeit einhergehen, z.B. Epilepsien, Myoklonien, Dystonien oder choreatische Bewegungsstörungen.

6.4 Die Entwicklung der repetitiven TMS (rTMS)

Die Impulsfrequenz der sogenannten Einzelreiz-Magnetstimulatoren ist aufgrund der Ladezeiten des Kondensators nicht höher als 1 Hertz; mit diesen niedrigfrequenten Reizserien können nur vorübergehende Reizeffekte über primären sensorischen und motorischen Kortexarealen verlässlich erzielt werden. Die Entwicklung neuer Stimulatoren (mehrere Kondensatoren, mikroprozessorgesteuerte mehrere Stimulatoren an einer Spule) erlaubt die Applikation hochfrequenter Reizserien mit bis zu 100 Hertz. Diese sogenannte repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) hat eine höhere Aktivierungspotenz für kortikale exzitatorische und inhibitorische neuronale Mechanismen und kann damit eine temporäre und reversible Interferenz mit Kortexfunktionen bewirken. In Abgrenzung zur TMS mit Einzelreizen spricht man von repetitiver TMS, wenn mit einer Frequenz von über 1 Hertz, mehr als zwei konsekutiven Reizen und mit konstantem Interstimulus-Intervall stimuliert wird. Aufgrund des unterschiedlichen biologischen Effektes wird zwischen hochfrequenter (mehr als 5 Hertz) und niedrigfrequenter Stimulation (weniger als 1 Hertz) unterschieden. Lange und hochfrequente Reizserien erwärmen die Spule stark, so dass ohne Kühlung die Reizserie auf 300-500 Pulse limitiert ist. Die Geräte sind ebenfalls mit fokalen achtförmigen und nicht fokalen runden Stimulationsspulen ausgestattet, die maximalen magnetischen Flussdichten liegen im Bereich von zwei Tesla. (Brandt et al., 1997 ; Meyer et al., 1997)

Die epileptogenen Effekte der rTMS sind die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen der Methode und lassen sich am besten am motorischen Kortex untersuchen. So kann es zum Beispiel bei Reizung mit höheren Frequenzen in Abhängigkeit von der Reizstärke zu einem Aufschaukeln von Erregungen mit Zunahme der Antwortamplituden und Abnahme der Antwortlatenz kommen („Reizeffekt-Crescendo“) ein Vorgang, der das zunehmende Erregungs-

niveau im kortikospinalen System charakterisiert. Unabhängig davon kann sich die Erregung auch auf nicht direkt aktivierte Kortexareale ausbreiten. Diese Erregungsausbreitung („stimulus spread“) kann besonders bei hohen Reizstärken und Reizfrequenzen sowie langen Reizserien auftreten. Sie wird als Zusammenbruch der kortiko-kortikalen disynaptischen Inhibition gedeutet und stellt möglicherweise den Beginn eines fokalen motorischen Anfalls dar (Pascual-Leone, 1994a). Ein weiterer Indikator für eine beginnende epileptische Entwicklung ist das Auftreten von Nachentladungen („afterdischarges“) nach einer rTMS-Serie. Dabei handelt es sich um nach Beendigung der Reizserie auftretende, elektromyographisch erfassbare und auch sichtbare Muskelkontraktionen (Meyer et al., 1997). Die Gefahr einer Anfallsauslösung hängt entscheidend vom Intervall zwischen den Reizserien ab. Die sichere Anwendung der rTMS sollte durch eine überlegte Wahl der Reizparameter (Reizstärke, Frequenz, Reizseriendauer, Intervalldauer) gewährleistet werden (Brandt et al., 1997; Chen et al., 1997b).

Während sich die TMS als ein überwiegend diagnostisches Verfahren etablierte, eröffnete die rTMS neben der Anwendung in der neurologischen Forschung auch eine therapeutische Anwendung aufgrund der, den Stimulus selbst überdauernden Aktivierung der Kortexareale. Untersuchungen am primären motorischen Kortex konnten verschiedene Muster von stimulationsüberdauernder Hemmung und Fazilitierung durch die rTMS herausarbeiten, die von der Reizstärke und dem Inter-Stimulus-Intervall abhängig sind. Dabei zeigte sich nach niedrigfrequenter Stimulation bis 1 Hertz eine Anhebung der Reizschwelle und damit die Reizung überdauernde Hemmung (Long-Term-Depression; LTD). Höherfrequente Stimulation von mehr als 5 Hertz führten dagegen zu einer länger andauernden Abnahme der Reizschwellen und somit einer Zunahme der kortikalen Erregbarkeit (Long-Term-Potential; LTP) (Pascual-Leone et al., 1994a; Chen et al., 1997a; Di Lazzaro et al., 2002; Strens et al., 2002). Beide Phänomene haben wahrscheinlich eine Relevanz für die therapeutische Anwendung der rTMS (Meyer et al., 1997; Wassermann et al., 1998).

Ziemann et al. (1998) zeigten, dass es möglich ist, plastische Veränderungen im Motorkortex zu modulieren. Durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (0,1 Hertz) des deafferenzierten Motorkortex konnte er die Glutamat-vermittelte intrakortikale Fazilitierung verstärken und die GABA-vermittelte intrakortikale Hemmung reduzieren, während die Stimulation der intakten Gegenseite entgegengesetzte Effekte hervorrief.

6.5 Diagnostische und therapeutische Anwendungen der rTMS

Eine der ersten diagnostischen Anwendungen der rTMS war die hochfrequente Stimulation des Frontal- und Temporallappens einer Hemisphäre an Epilepsie-Patienten zur Erzeugung einer temporären Anarthrie (speech arrest) mit dem Ziel, präoperativ die Sprachdominanz dieser Hemisphäre nachzuweisen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen des bis heute verwendeten WADA-Testes, welcher unter Operationsbedingungen durchgeführt werden muss und durch die kurze Wirkzeit und den interhemisphärischen Übertritt des Barbiturates limitiert ist (Pascual-Leone & Gates, 1991). Nachfolgende Untersuchungen zeigten jedoch weniger eindeutige Ergebnisse; so dass der Wert eines prächirurgisch-diagnostischen Einsatzes bis heute nicht gesichert ist.

Inhibierende Effekte niedrigfrequenter rTMS auf den Motorkortex konnten auch zur Unterdrückung epileptogener Aktivität genutzt werden. So zeigten Weis et al. (1995) an Ratten, dass eine wiederholte rTMS mit niedrigen Reizfrequenzen (1 Hertz) zu einer signifikanten, anhaltenden Erhöhung der Krampfschwelle führte, nachdem zuvor durch elektrische Stimulation der Amygdala eine Erniedrigung der Schwelle („Kindling-Phänomen“) induziert wurde. Dieser Vorgang der Unterdrückung einer epileptischen Aktivität als Effekt einer niederfrequenten Stimulation wurde „Quenchig-Effekt“ genannt und könnte dem einer „Long-Term-Depression“ ähnlich sein.

Die Möglichkeit mit Hilfe der rTMS die kortikale Erregbarkeit zu modulieren, wurde auch hinsichtlich ihrer Wirkungen bei manisch-depressiven Erkrankungen getestet. Sie fußt auf der Annahme, dass die Entstehung dieser affektiven Psychosen mit einer Dysfunktion des linken präfrontalen Kortex, bzw. einem Funktionsungleichgewicht zwischen linkem und rechtem präfrontalen Kortex einhergeht. Dabei scheint eine relative Unteraktivität des linken, bzw. Überaktivität des rechten präfrontalen Kortex mit negativen Stimmungslagen, wie Angst, Traurigkeit und Depression assoziiert zu sein, während die umgekehrte Konstellation stark positive Gefühle bis hin zur Manie auslöst (George et al., 1994a). Aufgrund der unterschiedlichen frequenzabhängigen Wirkung der rTMS sind also verschiedene Anwendungen zur Beeinflussung der hemisphärischen Asymmetrie vorstellbar. Am häufigsten wurden therapeutische, über mehrere Wochen anhaltende Effekte an Patienten mit Depressionen mit hochfrequenter Stimulation über dem linken präfrontalen Kortex demonstriert (George et al., 1995, 1997; Pascual-Leone, 1996). Klein et al. (1999) wiesen ähnliche Erfolge mit langsamer Stimulation des rechten präfrontalen Kortex nach. Umgekehrt zeigte Grisaru et al. (1998) dass eine hochfrequente rTMS des rechten präfrontalen Kortex einen mildernden Einfluss auf

manische Symptome hat. Diese Resultate legen den Verdacht nahe, dass die fokale rTMS einen der Elektrokrampftherapie (EKT) ähnlichen Effekt haben könnte, ohne jedoch einen epileptischen Anfall auszulösen.

Potentielle therapeutische Effekte der rTMS auf motorische Dysfunktionen wurden mittlerweile mehrfach untersucht. So führte eine unterschwellige rTMS mit 5 Hertz zu verkürzten Reaktions- und Bewegungszeiten bei Patienten mit Morbus Parkinson, ein Effekt der bei gesunden Probanden nicht gefunden wurde (Pascual-Leone et al., 1994b). In einer ähnlichen Untersuchung konnten neben einer subjektiven Verbesserung der Symptome eine messbar bessere Gehfähigkeit und verkürzte Bewegungs- und Reaktionszeiten beobachtet werden. Dieser Effekt hielt bis zu 24 Stunden an. (Pascual-Leone et al., 1995) Hypothesen zur Ursache dieses Ergebnisses sind z.B. eine reduzierte Aktivität intrakortikaler inhibitorischer Mechanismen oder eine Substitution des beim Morbus Parkinson reduzierten exzitatorischen thalamokortikalen Inputs (Siebner et al., 1999).

Ähnliche Ergebnisse konnten Siebner et al.(1999) auch bei Patienten mit Schreibkrampf (eine Form der fokalen dystonen Bewegungsstörungen) berichten. Dort wurde eine signifikante Verbesserung des Schreibdruckes und der Schreibgeschwindigkeit nach der 30minütigen Applikation einer 1-Hertz-rTMS über dem kontralateralen primären motorischen Handareal bei 8 von 16 Patienten nachgewiesen. Weiterhin konnte bei den Dystoniepatienten eine Normalisierung der pathologisch reduzierten kortiko-kortikalen Inhibition nach der 1-Hertz-rTMS festgestellt werden. Auch hier waren diese Effekte bei der gesunden Kontrollgruppe nicht nachweisbar.

Grundlagenuntersuchungen zu Auswirkungen der rTMS auf die Schmerzwahrnehmung wurden von Tamura et al. durchgeführt. Sie konnten bei gesunden Probanden mit einer 1-Hertz-rTMS eine Verkürzung der Schmerzrückbildungsdauer bei capsaininduziertem Schmerz erzielen. Diese führten sie anhand einer SPECT-Untersuchung auf eine Verminderung des regionalen Blutflusses im rechten medialen präfrontalen Kortex, korrespondierend zum Brodmann-Areal 9, sowie eine Zunahme im kaudalen Teil des rechten anterioren cingulären Kortex und des prämotorischen Areals zurück (Tamura et al.; 2004a). In einer weiteren Studie (2004b) untersuchten sie die Auswirkung einer 1-Hertz-rTMS über dem Motorkortex auf laserevozierte Potentiale und fanden eine Zunahme der subjektiven Schmerzen die mit einer Zunahme der N2-P2-Amplitude korrelierte.

Bei all den beschriebenen positiven Beobachtungen stellt sich die Frage, warum die rTMS bisher kein etabliertes und häufig verordnetes Behandlungsverfahren bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen ist. Eine routinemäßige Anwendung der rTMS sucht man bisher im Klinikalltag vergebens. Zum einen ist die rTMS sicherlich ein anspruchsvolles Verfahren, welches hohe Anforderungen an technische Ausrüstung und Anwender stellt. Der eigentliche Grund dürfte jedoch in den mangelnden empirischen Daten zu Anwendungsparametern und der bisher mangelhaften und sich teilweise auch widersprechenden Studienlage zum Nachweis eines sicher reproduzierbaren therapeutischen Effektes liegen.