

I Einleitung

1.1 Allgemeine Erwägungen

Für die Erforschung der Mikroneuroanatomie und -physiologie des ZNS des Menschen stehen die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden der Gewebe Verstorbener und die elektrophysiologischen Reiz- und Ableitverfahren für Untersuchungen am lebenden Menschen zur Verfügung. Die histologischen Verfahren bieten dem Anwender den Vorteil, exakt die Strukturen der Substrate beleuchten, allerdings nicht direkt deren Funktionsweise beobachten zu können. Umgekehrt ermöglichen es die elektrophysiologischen Methoden, das ZNS in vivo physiologisch funktionierend oder pathologisch verändert zu betrachten, allerdings nur selten mit der Möglichkeit, die untersuchten Strukturen ähnlich exakt zu differenzieren, wie es die histologischen Prozeduren ermöglichen. Bei der Anwendung von elektrophysiologischen Reiztechniken taucht immer die grundsätzliche Frage auf, welche Strukturen mit der Methode wie manipuliert werden. Ohne eine sichere Beantwortung dieser Frage müssen alle weiteren Folgerungen aus den Ergebnissen spekulativ bleiben. Diese Frage musste Penfield 1937 bei seinen Stimulationsexperimenten am offenen menschlichen Kortex genauso beantworten, wie Phillips und Porter 1977 bei ihren Versuchen mit der Technik der intrakortikalen Mikrostimulation, sowie Merton et al. 1982 und Barker et al. 1985 bei ihren Techniken der transkraniellen elektrischen, bzw. magnetischen Kortexstimulation. Da bei all diesen Techniken immer nur indirekt auf die Folgen der Stimulation geschlossen werden kann, ist es hilfreich, das Wissen über die physikalische Natur der Stimulationsmethode, die bekannten physiologischen und anatomischen Tatsachen über die stimulierten Strukturen und die gemessenen Effekte der Stimulation zu korrelieren und zu versuchen, zu einem einheitlichen Bild zusammenzufügen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen unaufgelösten Widerspruch aufzulösen, der sich beim Vergleich zwischen den Ergebnissen der transkraniellen kortikalen Stimulationsmethoden mit bekannten anatomischen Tatsachen ergibt (siehe Absatz. 1.2).

1.2 Die Fragestellung

Die Methode der transkraniellen kortikalen Magnetstimulation (TCMS) wurde von BARKER et al. 1985 vorgestellt. Dies ist eine Methode, mit der der menschliche cerebrale Kortex am lebenden Individuum schmerzfrei erregt und untersucht werden kann. Die kortikofugalen motorischen Bahnen, d.h. die Nervenbahnen, die den motorischen Kortex mit den motorischen Neuronen des Rückenmarks verbinden (spinale α -Motoneurone = MN), zeigten sich als mit dieser Methode besonders gut untersuchbar, da sie leicht erregbar und die ausgelösten Effekte (=Muskelaktivität) besonders gut messbar sind. Mit Hilfe der TCMS können z.B. die zentralmotorische Leitungszeit und damit die zentralmotorische Leitgeschwindigkeit berechnet werden, indem die Latenzen der muskulären Potentiale nach TCMS bestimmt und mit den zurückgelegten Strecken verrechnet werden. Die so gewonnenen Ergebnisse erwecken allerdings den Eindruck, als würden mit dieser Methode nur ein kleiner Teil der Pyramidenbahn erregt, nämlich der Teil der Fasern, die monosynaptisch mit den MN verschaltet sind und Neuriten mit hohen Leitgeschwindigkeiten haben. Es ist jedoch eine seit langer Zeit etablierte Tatsache, dass die Pyramidenbahn des Menschen zu 90% aus langsam leitenden Fasern, mit Axondurchmessern $< 4 \mu\text{m}$ besteht (Lassek 1948), die teilweise ebenfalls monosynaptisch mit den MN verbunden sind (Lemon et al. 1991 und 1993).

Es taucht also die Frage auf, ob die Ursprungsneurone der langsamen kortikomotoneuronalen Fasern mit TCMS nicht erregt werden, ob sie zwar

erregt werden, ihre MN aber nicht zum Entladen bringen, sei es weil sie sie nur unerschwellig depolarisieren oder die MN zu den fraglichen Zeitpunkten inhibiert werden, oder ob die MN zwar entladen, die muskuläre Antwort aber im schon erregten Muskel untergeht.

Zur Aufklärung dieser Frage soll diese Arbeit beitragen.

1.3 Ziele dieser Arbeit

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, die Frage zu beantworten, ob es mit elektrophysiologischen Methoden möglich ist, die langsamen Komponenten des kortikomotoneuronalen Systems, d. h. monosynaptisch mit den MN verbundene kortikale motorische Pyramidenzellen, am lebenden, gesunden Menschen nachzuweisen.

Dazu führten wir Versuche durch, mit denen wir die Auswirkungen von TCMS auf den Erregungszustand von MN untersuchten, insbesondere zu Zeitpunkten, an denen die Volleys potentiell erregter Pyramidenbahnneurone mit langsam leitenden Neuriten zu erwarten wären. Wir versuchten, von dem elektrischen Verhalten der MN nach TCMS auf die durch TCMS erregten kortikalen Strukturen zurück zuschließen und untersuchten unsere Ergebnisse auf Kompatibilität mit den bekannten und etablierten anatomischen und physiologischen Tatsachen.

Da es nicht möglich ist am lebenden, gesunden Menschen die MN direkt, beispielsweise mit intrazellulärer Ableitung, zu untersuchen, bedienten wir uns einer indirekten Methode, um Aussagen über den elektrischen Zustand der MN treffen zu können. Wir benutzten den sog. H-Reflex gewissermaßen als Messinstrument. Dieses elektrisch ausgelöste Pendant zum Muskeldehnungsreflex lässt sich für einen gegebenen Muskel unter gleich bleibenden Bedingungen, mit großer Konstanz reproduzieren. Veränderungen der Amplitude des H-Reflex nach Manipulation (TCMS) an einer definierten,

am Zustandekommen des H-Reflex beteiligten Struktur (MN), sollten Rückschlüsse auf die Auswirkungen der Manipulation an jener Struktur ermöglichen (Cowan et al. 1986; Nielsen et al. 1993; siehe Abb. 1.1). Ein zweites Ziel dieser Arbeit ist es, die unterschiedliche Versorgung der MN-Gruppen distaler und proximaler Muskeln mit Fasern des kortikomotoneuronalen Systems, die am Affen und am Menschen bereits nachgewiesen wurde (Phillips and Porter 1964, Jankowska et al. 1975a + b; Palmer and Ashby 1992), mit den beschriebenen elektrophysiologischen Methoden am lebenden, gesunden Menschen erneut, insbesondere bezogen auf die langsamen Komponenten des kortikomotoneuronalen Systems, nachzuweisen.

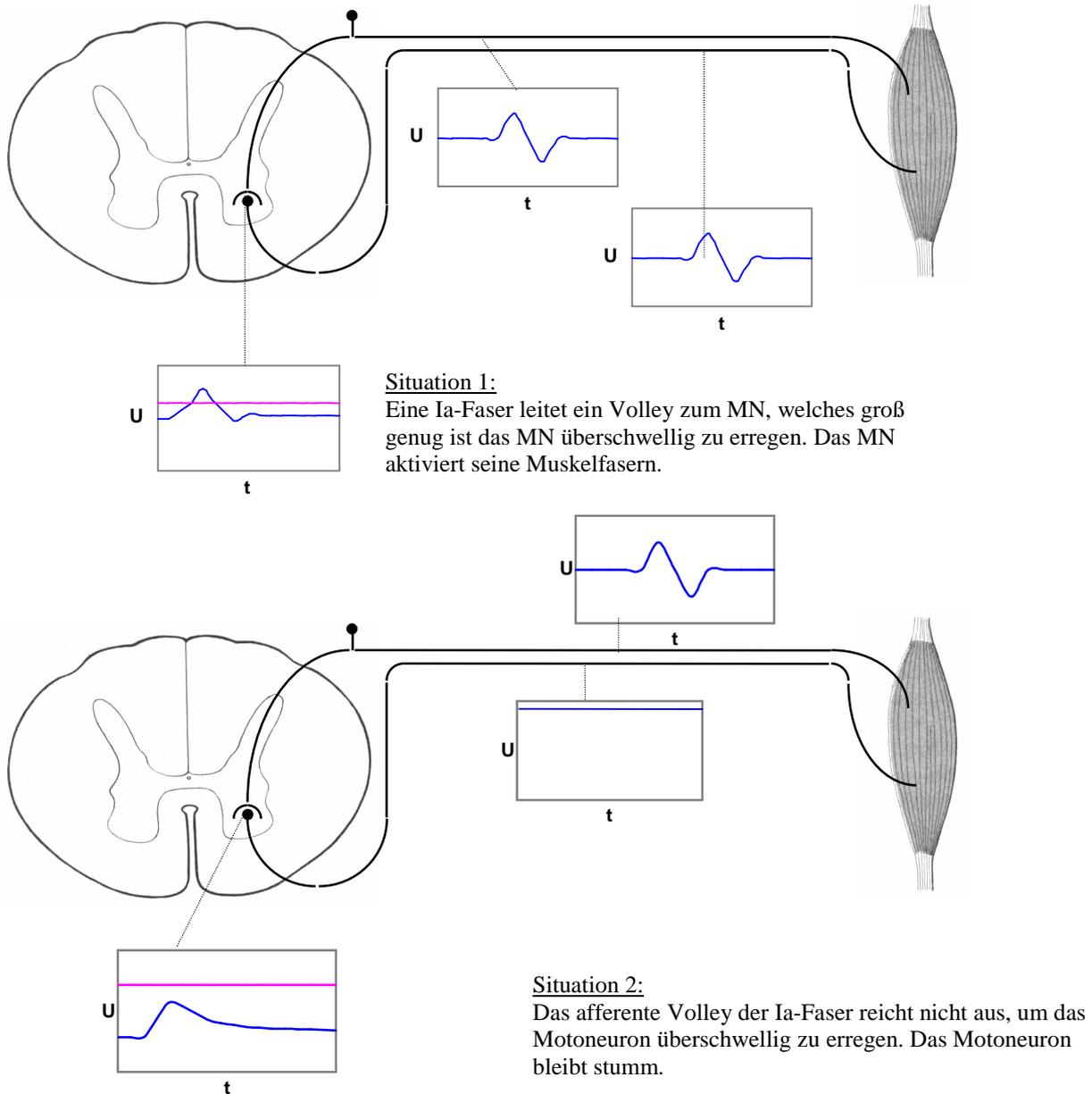


Abb. 1.1

Beim Auslösen eines H-Reflexes mit halbmaximaler Amplitude ist das Verhältnis von Sit. 1 zu Sit. 2 im Pool der Ia- und mot. Fasern eines gegebenen Muskels näherungsweise 1:1. Kombiniert man mit demselben H-Reflex eine TCMS, die einen Teil der MN, für die Sit. 2 gilt, gleichzeitig ebenfalls unterschwellig erregen würde, so addieren sich diese beiden EPSPs in manchen Fällen zu einer überschwelligen Erregung. Das Verhältnis von Sit. 1 zu Sit. 2 verschiebt sich zu Gunsten von Sit. 1; die H-Reflexamplitude wächst.

II Anatomische und physiologische Grundlagen

2.1 Der motorische Kortex

Sherrington war Anfang dieses Jahrhunderts der erste, der den motorischen Kortex mit Hilfe elektrischer Stimulation von Primatengehirnen identifizierte und seine somatotopische Ordnung beschrieb (Leyton and Sherrington 1917). Außerdem entdeckte er mit Hilfe von Degenerationsstudien, dass die medullären Pyramiden aus Fasern von Nervenzellen des motorischen Kortex bestehen. Campbell (1905), der als erster den gesamten cerebralen Kortex histologisch untersuchte, identifizierte 7 Schichten, die sich in unterschiedlicher Ausprägung in allen kortikalen Gebieten wieder fanden, wobei seine Schichten der mittelgroßen Pyramidenzellen (3) und die der äußeren großen Pyramidenzellen (4) seit Brodmann (1906) und Vogt und Vogt (1919) als Lamina III zusammengefasst werden, so dass man heute von 6 Schichten ausgeht. Er fand heraus, dass das von Sherrington beschriebene motorische Gebiet histologisch vom restlichen Kortex abgrenzbar war. Der motorische Kortex unterscheidet sich von anderen kortikalen Gegenden beispielsweise dadurch, dass die Lamina IV, die sonst aus thalamische Projektionen empfangenden Sternzellen besteht, kaum ausgebildet ist, dafür dort die Korbzellen, die GABAerg hemmende intrakortikale Verbindungen herstellen, dominieren (Sloper et al. 1979). Er ist außerdem die dickste Partie des Neokortex; dabei übersteigt die Anzahl der Nervenzellkörper in einem Quader mit definierter Grundfläche die Anzahl von Nervenzellkörper in entsprechenden Quadern aus anderen Kortexregionen nicht, so dass die Nervenzellen insgesamt weniger dicht liegen und mehr Platz für dazwischen liegendes Neuropil vorhanden ist (Rockel et al. 1980).

2.1.1 Die Pyramidenzellen (PZ)

Das Spektrum der Durchmesser der Pyramidenzellkörper ist in der Area 4 größer als andernorts im zerebralen Kortex des Menschen (Jones and Wise 1977). Die größten PZ des Gehirns, die bevorzugt im motorischen Kortex liegen, sind im Laufe der Evolution größer geworden. So messen die größten PZ des Makaken 58 μm im Durchmesser (Murray and Coulter 1981), die größten des Menschen, die Betz'schen Riesenzellen, bis zu 120 μm (Meyer 1987), wobei die kleinen (ca. 10 μm Durchmesser) viel häufiger als die großen sind. Die Zunahme der Größe, Dicke und Komplexität des zerebralen Kortex von phylogenetisch niedrigeren Säugern zum Menschen zeigt sich im motorischen Kortex vor allem in einer Zunahme der Dicke der Laminae III und V, wobei die Zelldichte in Lamina V die niedrigste, nach der in Lamina I ist. Ein Großteil der PZ befindet sich in den Laminae III und V (Sloper et al. 1979). Ca. 10-20% der Lamina V-Neurone sind Pyramidenbahnneurone (PBN) (Landgren et al 1962). An den apikalen und basalen Dendriten findet ausgiebiger synaptischer Kontakt statt (Cragg 1975).

2.1.1.1 Mikrophysiologie der PBN

Die PBN sind PZ der Lamina V mit unterschiedlichen biophysikalischen Eigenschaften. Sie lassen sich grob in schnell leitende (fPBN) und langsam leitende (sPBN) einteilen. Die Zellkörper der fPBN sind größer mit einer größeren Zelloberfläche. Sie haben einen niedrigeren totalen Membranwiderstand, kurz dauernde Spikes und kurze Hyperpolarisationszeiten. Ihre Axone leiten mit hohen Geschwindigkeiten bei Faserdurchmessern $> 4 \mu\text{m}$. Die sPBN haben kleinere Zellkörper mit kleineren Oberflächen, höherem totalem Membranwiderstand, länger dauernde Spikes und dünnere Axone mit niedrigeren Leitgeschwindigkeiten. Die Proportion

von sPBN zu fPBN entspricht ca. 9: 1 (Bishop et al. 1953; Wiesendanger 1969). In der Verteilung der PBZ bezüglich ihrer Nervenleitgeschwindigkeiten scheint es eine Zweiteilung zu geben mit einem Minimum bei ca. 20 m/s und Maxima bei ca. 10 und 35 m/s (Oshima 1969).

Die sPBN entladen bezüglich der Kraftentwicklung im Muskel bei steigender Kraft mit linear ansteigender Frequenz, die fPBN zeigen ein nichtlineares Entladungsmuster mit stärkerer Frequenzmodulation bei geringer Kraft als bei hohem Kraftaufwand (Evarts et al. 1983). Verschiedene Ionenkanäle, unterschiedlich auf die Neurone verteilt, verleihen jeder einzelnen Nervenzelle ihren individuellen biophysikalischen Charakter (Linás 1988).

2.1.2 Organisationsprinzipien im motorischen Kortex

Die PZ sind im Motorkortex in senkrecht zur Kortexoberfläche ausgerichteten Säulen gruppiert, die ein Netz eng assoziierter apikaler Dendriten zur Oberfläche senden (Murray und Coulter 1981). Ein Großteil des synaptischen Inputs stammt von Zellen innerhalb dieser Säulen; die Wahrscheinlichkeit des synaptischen Kontaktes zweier Zellen nimmt mit steigender Entfernung ab. Die verschiedenen Muskeln sind nicht in einem klar umschriebenen Areal repräsentiert. Es ist vielmehr so, dass es für jeden Muskel eine bestimmte Zahl kortikaler Stellen gibt, die unterschiedlich stark auf den Muskel projizieren und die, je nach Repräsentationsstärke (siehe Homunkulus des mot. Kortex), auf verschieden große, teils unzusammenhängende Gebiete des mot. Kortex verteilt sind. Für das kortikale Repräsentationsgebiet der Arm- und Handmuskulatur des Makaken gilt beispielsweise, dass die Repräsentationsstellen der Finger und Handmuskulatur eher im Zentrum des Gebietes liegen und die proximaleren Armmuskeln eher an der Peripherie des Gebietes repräsentiert sind (Kwan et al. 1978; Huntley und Jones 1991; Lemon 1990; Humphrey 1986; Jankowska et al. 1975b). Die Zellen einer Säule sind

überwiegend parallel geschaltet, seltener in Reihe, d.h. zeitgleicher Input aus derselben Quelle ist ein häufiger angewandtes Organisationsprinzip, als gegenseitige, zeitlich versetzte Einflussnahme der Zellen untereinander. Vor allem Neuronen, die ähnliches Verhalten während einer bestimmten Bewegung zeigen, wird gemeinsamer erregender Input zuteil (Fetz et al. 1990). Ein Beispiel für Serienschaltung ist die Erregung von schnell leitenden PBN über Axonkollateralen langsam und schnell leitender PBN (Kang et al. 1988, 1991). Verbindungen der Säulen untereinander werden von intrinsischen Neuronen der Lamina II und III des motorischen Kortex gebildet, deren meist parasagittal ausgerichtete Faserstränge sich bis zu 3 mm von einer Säule entfernen können (Ghosh et al. 1988; Huntley and Jones 1991).

2.1.3 Efferenzen des motorischen Kortex

Die subkortikalen Projektionen des motorischen Kortex werden von PZ der Lamina V und VI gebildet, außer den Projektionen zum Thalamus (VL und VPL), die hauptsächlich aus Fasern der PZ in Lamina IV bestehen und einigen kortikostriären Fasern, die der Lamina III entstammen. Kleine PZ in der oberen Lamina V projizieren zum Putamen. Etwas größere und tiefer in der Lamina V gelegene PZ projizieren zum Ncl. ruber und zu Nuklei im Hirnstamm. Die kortikospinalen Fasern entspringen überwiegend den mittelgroßen und großen PZ der tiefen Lamina V. Dabei projizieren eher rostrale Anteile des motorischen Kortex zu den bulbären und spinalen Interneuronen, mehr kaudale Anteile direkt zu den bulbären und spinalen Motoneuronen (Kuypers 1981; Jones 1984; Goldman-Rakic and Selemon 1986). Die Projektionen zu diesen Zielgebieten bestehen zu unterschiedlichen Anteilen aus Axonkollateralen, so dass ein Neuron seine Informationen zu verschiedenen Zielen sendet. Die meisten Verbindungen zu den Pons- oder Hinterstrangkernen und der *Formatio reticularis* sind beispielsweise

Kollateralen der kortikospinalen Axone, die meisten Verbindungen zum Ncl. ruber oder den spinalen Motoneuronen Axone (Wiesendanger 1981).

2.1.4 Afferenzen zum motorischen Kortex

n thalamo-motorkortikale Afferenzen: Sie enden in allen Schichten, hauptsächlich aber in Lamina III und an der Grenze der Laminae III/IV, sowie einem dichteren Band in der tiefen Lamina V. Die überwiegend erregenden Synapsen befinden sich meist an Dendriten der PZ (Sloper and Powell 1979; Ghosh et al. 1988; Yamamoto et al. 1990). Den direktesten Zugang zu PBN erhalten Informationen aus Muskelspindeln, Golgi-Sehnenorganen und Hautrezeptoren, wobei nicht ganz geklärt ist, ob die Impulse in der primär sensiblen Rinde vor Erreichen des mot. Kortex umgeschaltet werden (Fetz and Baker 1969; Rosen and Asanuma 1972; Lemon and Porter 1976; Wong et al. 1978; Fetz et al. 1980; Lemon 1981a+b; Strick and Preston 1978). Den meisten motorkortikalen Neuronen ist ein sensibles Feld in der Körperpartie, in der es motorisch tätig ist, zugeordnet (Asanuma et al. 1968; Lemon et al. 1976). Den kortikomotoneuronalen Zellen (d.h. monosynaptisch mit den MN in Verbindung stehend; KMZ) der distalen Muskulatur sind eher kleine rezeptive Felder, z.B. das eine Fingerbeere bedeckende Areal, zugeordnet (Lemon 1981a, 1992; Cheney und Fetz 1984).

n kortiko-motorkortikale Afferenzen: Diese stammen mit abnehmender Häufigkeit von der supplementärmotorischen Area (SMA), dem prämotorischen Kortex (PMC) und den Areae 1, 2 und 5 (Jones et al. 1975). Sie enden in allen Schichten an den dendritischen Spines der PZ und den Dendritenschäften der nicht-PZ (Sloper and Powell 1979; Ghosh and Porter 1988).

n callosale Afferenzen: Fasern der PZ der Laminae III verbinden jeweils

korrespondierende motorkortikale Gebiete der beiden Hemisphären. Sie enden an dendritischen Spines in den Laminae I-III. Die motorischen Repräsentationsgebiete der distalen Extremitäten werden nicht durch callosale Fasern verbunden (Sloper and Powell 1979; Gould et al. 1986).

2.2 Die Pyramidenbahn (PB)

Bei den Primaten, einschließlich des Menschen, stammen ca. 60% der Fasern der PB aus dem Frontallappen und 40% aus dem Parietallappen. Die Ursprungszellen liegen in den Laminae V und VI (Wiesendanger 1969; Toyoshima and Sakai 1982).

2.2.1 Die Anteile der PB aus dem Frontallappen bei Primaten

Neben der Area 4, aus der zwischen 30% und 50% der frontalen Fasern der PB stammen, kommen weitere wesentliche frontale Anteile der PB aus der SMA, dem PMC und dem Gyrus cingularis. Im motorischen Kortex finden sich die Ursprungszellen besonders zahlreich kaudal, angeordnet in den oben erwähnten Zellsäulen (Dum and Strick 1991). Diese Fasern versorgen die kontralaterale Extremitätenmuskulatur. Die aus eher rostralen Anteilen der Area 4 stammenden PB-Fasern versorgen die Rumpfmuskulatur, projizieren häufig bilateral und ihre Somata stehen unter starkem Einfluss callosaler Fasern (Kuypers and Brinkmann 1970; Kuypers 1981). Die Neurone des Arm- und Handareals des Gyrus praecentralis projizieren in die zervikale Auftreibung und die des Bein- und Fußareals in die lumbale Auftreibung des Myelons, wobei die Ursprungszellen der lumbalen Fasern signifikant größer und ihre Fasern dicker, als die der nach zervikal projizierenden Neuronen sind (Kuypers and Brinkmann 1970; Murray and Coulter 1981). Ca. 8% der frontalen

kortikospinalen Zellen versorgen auch ipsilaterale Strukturen (Matsunami and Hamada 1978).

2.2.2 Die Anteile der PB aus dem Parietallappen bei Primaten

Neben Neuronen aus dem primär-sensiblen Kortex finden sich in den Areae 5, 7 und dem sekundären somatosensorischen Kortex weitere Neurone, die zur PB beitragen. Je dichter die Neurone am Sulcus centralis liegen, desto ähnlicher werden sie den Neuronen aus Area 4, so dass man Area 3a aus histologischer Sicht als Übergangszone zwischen primär motorischem und primär sensiblem Kortex bezeichnen kann. Die kortikospinalen Neurone des Parietallappens erreichen in Area 3a ihre maximale Größe, indem sie fast so groß, wie die PBN der Area 4 sind (Wiesendanger 1969; Kuypers 1981; Toyoshima and Sakai 1982; Jones and Porter 1980).

2.2.3 Verlauf und Zusammensetzung der Pyramidenbahnen bei Primaten

Die kortikospinalen Fasern verlaufen gebündelt in der inneren Kapsel und den Pedunculi cerebri, durchlaufen aufgesplittert den Pons, kreuzen zum Großteil, wieder gebündelt, an der Decussatio pyramidalis zur Gegenseite, um dann im großen Tractus corticospinalis lateralis und dem kleineren Tractus corticospinalis anterior, im Rückenmark zu ihren jeweiligen Zielgebieten vorzudringen. Eine topographische Ordnung innerhalb der PB gibt es nur oberhalb der Pedunculi cerebri (Nathan and Smith 1955). Ca 90% der Fasern des Tractus corticospinalis lateralis und 60% der Fasern des Tractus corticospinalis anterior haben die Seite gewechselt, so dass insgesamt ca. 10-15% der Fasern ipsilateral projizieren (Armand and Kuypers 1980, Verhaart 1970). Beim Menschen besteht eine Pyramide aus ca. 1.000.000 Fasern, wobei

diese Zahl auf lichtmikroskopischen Zählungen beruht und wahrscheinlich eine große Zahl bislang unentdeckter unmyelinisierter Fasern existiert, die nur mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen erfasst würden (Towe 1973, Wiesendanger 1969). Tendenziell wurde der relative Anteil großkalibriger Fasern in der Entwicklungsgeschichte zum Menschen hin immer größer, wobei aber die dicksten Fasern mit 25 μm bei der Robbe zu finden sind. Dennoch sind beim Menschen noch mehr als 90% der Fasern dünne Fasern mit Durchmessern $< 4\mu\text{m}$ (Lassek 1948). Die Fasern erreichten im Laufe der Evolution immer tiefere Segmente des Myelons. So penetrieren sie beispielsweise bei der Ziege bis zum Segment C7, beim Primaten bis in sakrale Segmente. Die geringste gemessene Leitgeschwindigkeit im Kortikospinaltrakt unterschreitet bei keiner Spezies 5 m/s (Humphrey and Corrie 1978; Tan et al. 1979; Mediratta and Nicoll 1983).

2.2.4 Projektionsorte der PB

Gemessen an der Stärke des Tractus corticospinalis lateralis auf verschiedenen spinalen Ebenen, terminieren beim Menschen ca. 50% der pyramidalen Fasern zervikal, ca. 20% thorakal und ca. 30% lumbosakral (Weil and Lassek 1929). Die Fasern enden an Interneuronen und an Motoneuronen in allen Laminae I-IX des spinalen Graus.

Die Entwicklung der Hand und der für den Menschen typischen Fingerfertigkeit findet ein anatomisches Korrelat: Direkte, monosynaptische Verbindungen zwischen zerebralem Kortex und spinalen Motoneuronen traten zuerst bei den Affen und Halbaffen auf und sind bei den Primaten am stärksten ausgebildet. Bei Spezies ohne die monosynaptischen kortikomotoneuronalen Verbindungen dringen die kortikospinalen Fasern dementsprechend weniger tief ins Myelon ein, z.B. finden sich keine Endigungen in Lamina IX bei der Katze (Kuypers 1981).

Beim Affen haben 8% aller kortikospinalen Fasern Kollateralen zu den Hinterstrangkernen, welche hauptsächlich von den postzentral entspringenden Anteilen der PB, die zu den Hinterhörnern der grauen Substanz des Rückenmarks projizieren, gebildet werden. Die präzentral entspringenden Anteile der PB, die die Hinterhörner meiden, verzweigen sich kaum in die Hinterstrangkerne (Humphrey and Corrie 1978; Bentivoglio and Rustioni 1986).

2.3 Der periphere Nerv

Die in unserer Untersuchung stimulierten peripheren Nerven sind alle gemischt motorisch-sensibel, d.h. sie führen u. A. efferente α 1-Fasern der MN und Typ Ia- und II-Afferenzen aus den Muskelspindeln, bzw. Typ Ib-Afferenzen aus den Golgi-Sehnenorganen. Die Leitgeschwindigkeiten der α 1-Fasern, sowie der Ia-Fasern beträgt 60 - 70 m/s, die der Ib-Fasern 70 - 100 m/s, die der II-Fasern < 70 m/s (Duus 1995; Matthews 1981).

2.4 Die Extremitätenmuskulatur

Die für diese Arbeit relevanten Muskeln sind proximale und distale Extremitätenmuskeln. Siehe Tab. 2.0 für eine Auflistung der von uns untersuchten Muskeln mit ihren jeweiligen segmentalen Repräsentationen.

Tab. 2.0

<i>Muskel</i>	<i>Segmente</i>
M. flexor carpi radialis	C6-C7
M. flexor pollicis longus	C6-C8
M. biceps brachii	C5-C6
M. brachioradialis	C5-C6
M. quadriceps	L2-L4
M. flexor hallucis longus	L5-S2
M. soleus/gastrocnemius	L5-S2

2.4.1 Die Muskelspindeln (MS)

Die MS sind im Muskel parallel zu den Muskelfasern ausgerichtet, so dass sie jede seiner Exkursionen mitmachen und dadurch messen können.

Sie enthalten 3-12 intrafusale Muskelfasern, die bindegewebig eingekapselt und von interstitieller Flüssigkeit umspült sind. Der zentrale Anteil der Fasern ist ohne kontraktile Elemente; dort enden die sensorischen Nervenfasern. Die intrafusalen Fasern unterteilen sich in die Kernketten und Kernsackfasern. Die Kerne der Kernsackfasern liegen in einem Haufen in der aufgetriebenen Zentralregion, die der Kernkettenfasern aufgereiht in der sich im Durchmesser nicht von der restlichen Faser unterscheidenden Zentralregion. Die Anzahlen des jeweiligen Fasertypus pro MS variieren. Es gibt zwei Typen von Afferenzen, die anulospiralen Enden, d.h. primäre, schnell leitende Typ Ia- Nervenfasern (NLG > 60 m/s) an der Zentralregion aller intrafusaler Fasern und die sekundären Flower-Spray-Enden mit Typ II Fasern (NLG < 60 m/s) an den Kernkettenfasern, angrenzend an die Zentralregion. Die primären Enden registrieren dynamische Vorgänge, d.h. Änderungen der Muskellänge, statisch veränderte Muskellänge wird von beiden Typen gleichermaßen registriert.

Die Kontaktstellen der Efferenzen sind den motorischen Endplatten ähnliche „plate endings“ (p1 und p2), sowie eher diffus gestaltete sog. „trail-endings“, die ohne Bevorzugung eines Fasertyps an den kontraktile Elemente der intrafusalen Fasern zu finden sind. Sie werden von dünnen (4-8 μm), myelinisierten Axonen (γ -Fasern), die exklusiv die intrafusalen Fasern innervieren und Kollateralen der die extrafusale Muskulatur innervierenden Fasern, sog. β -Fasern, versorgt. (Matthews 1981)

2.4.2 Die Golgi-Sehnenorgane

Diese Rezeptoren der Muskelspannung sind so verteilt, dass ca. auf jede mot. Einheit ein Rezeptor kommt, der seine Information via Ib-Fasern (ca. 70 m/s) zum ZNS leitet. Sie reagieren empfindlich auf statische, weniger auf dynamische Kräfte. (Matthews 1981)

2.5 Die spinale Mikroanatomie

Die Motoneurone (MN) befinden sich in zigarrenförmigen Längssäulen in der Lamina IX des Vorderhorns des spinalen Graus, die sich über mehrere Segmente erstrecken. In einer solchen Säule sind jeweils die einen Muskel versorgenden MN zusammengefasst. Der laterale Anteil des Vorderhorns beherbergt MN für distale Muskeln, der zentrale und mediale Anteil solche für proximale und axiale Muskulatur. MN für Flexoren liegen eher dorsal (Sterling and Kuypers 1967; Jenny and Inukai 1983). Die MN-Säulen haben einen Durchmesser von wenigen μm , die Dendriten der MN reichen über das gesamte Vorderhorn und darüber hinaus. Die Neuriten der MN leiten mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten (Burke 1981; Brown 1981).

2.5.1 Verschaltungen supraspinaler Efferenzen mit dem intraspinalen Netzwerk

Gekreuzte Fasern vom motorischen Kortex und Ncl. ruber enden vor allem an MN der distalen Extremitätenmuskulatur und an Interneuronen der dorsolateralen Intermediärzone, die ihrerseits ebenfalls auf MN der distalen Muskeln projizieren. Hauptsächlich ungekreuzte Fasern aus dem Ncl. vestibularis lat. und med., der medialen pontinen und medullären For. ret., aus dem Ncl. von CAJAL, sowie aus gekreuzten tectospinalen und vestibulospinalen Fasern (Fasciculus longitudinalis medialis) enden, teils bilateral, an Interneuronen und MN in der ventromedialen Intermediärzone des Myelon und beeinflussen Rumpfmuskulatur (Kuypers 1981; Baldissera et al. 1981; Shapovalov 1975).

Je distaler ein Extremitätenmuskel gelegen ist, desto höher ist die Zahl monosynaptischer Verbindungen, die seine MN vom mot. Kortex erhalten. Auf proximale Muskeln wird geringerer monosynaptischer Einfluss ausgeübt (Phillips and Porter 1964, Jankowska et al. 1975; Palmer and Ashby 1992). Die Neuriten und Kollateralen der KMZ dehnen sich in ihrem spinalen Terminierungsgebiet nur selten über mehr als drei Segmente longitudinal aus und verbleiben meist innerhalb der Lamina IX. Sie sind insgesamt weniger verzweigt als die Fortsätze von PBN, die nicht monosynaptisch mit den MN in Verbindung stehen (Shinoda et al. 1979; Lawrence et al. 1985; Buys et al. 1986). KMZ, die MN der Handgelenksmuskulatur versorgen, beeinflussen die MN von durchschnittlich 2-3 verschiedenen Muskeln. Je distaler die versorgte Muskulatur, desto weniger divergieren die KMZ auf MN unterschiedlicher Muskeln (Fetz und Cheney 1980; Lemon et al. 1991). Die KMZ sind, zumindest bei distalen Muskeln, mit vielen, wenn nicht gar allen mot. Einheiten ihres/r Zielmuskels/n verbunden, bilden jedoch pro MN nur eine oder wenige Synapsen (Lawrence et al. 1985; Lemon et al. 1990).

Ca. 50 % der schnell leitenden (NLG > 30 m/s) und 30 % der langsam leitenden PBN (NLG < 30 m/s) der Handmuskulatur des Affen sind KMZ. Bezüglich deren Verteilung auf verschiedene Muskeln wurden keine Unterschiede zwischen schnellen und langsamen Fasern gefunden (Lemon et al. 1991 und 1993).

Anatomische Untersuchungen ergaben nur erregende kortikomotoneuronale Synapsen (Bodian 1975).

Mit elektrophysiologischen Methoden, bei denen zentral gereizt und peripher im MN abgeleitet wurde, konnten bei Primaten bisher nur Hinweise auf monosynaptisch erregende Verbindungen des mot. Kortex mit den MN distaler Muskelgruppen gefunden werden, nicht auf disynaptisch erregende (Jankowska et al. 1975b; Fritz et al. 1985; Lemon 1990; Palmer and Fetz 1985; Lemon et al. 1987; Rothwell et al. 1991), wenn auch die Versuche von Pierrot-Deseilligny 1989, Baldissera and Pierrot-Deseilligny 1989 und Malmgren and Pierrot-Deseilligny 1988a + b auf disynaptisch erregende Verbindungen zwischen mot. Kortex und MN hinweisen. Disynaptische Hemmung von MN durch den mot. Kortex wurde von Cheney et al. 1985, Fritz et al. 1985 und Jankowska et al. 1976 bestätigt und das dazwischen geschaltete Interneuron von Jankowska et al. 1976 und Baldissera et al. 1981 als das „Ia-Inhibitory Interneurone“ identifiziert.

Es existieren monosynaptische Verbindungen vom zerebralen Kortex zu γ -Motoneuronen. Diese finden sich häufiger bei proximalen Muskeln (Clough et al. 1971; Koeze 1968 und 1973; Grigg and Preston 1971; Rothwell et al. 1990).

2.5.2 Verschaltungen peripherer Afferenzen mit dem intraspinalen Netzwerk

Für die untere Extremität von Primaten gilt: Die Ia-Fasern der primären Enden der Muskelspindeln projizieren monosynaptisch erregend auf die MN, die den Muskel versorgen, aus dem die Ia-Fasern stammen (=homonymer Muskel). Abzweigungen aus diesen Axonen enden monosynaptisch erregend an Agonisten-MN aber auch erregend an den MN synergistischer Muskeln, sowie

hemmend an Antagonisten-MN, auch reziproke Hemmung genannt (Hongo et al. 1984).

Für die obere Extremität des Primaten gilt dasselbe, mit Ausnahme Unterarm- und der Handbinnenmuskulatur. Die Vielzahl von Bewegungen, die von Primaten im Handgelenk ausgeführt werden, hatte die Auflösung der klassischen Agonisten-Antagonisten Einteilung zur Folge. Dies findet seine Entsprechung in der anatomischen Tatsache, dass die MN eines gegebenen Muskels viel komplexer mit erregenden monosynaptischen Ia-Fasern verdrahtet sind, d.h. sie erhalten diese Fasern aus sehr vielen Muskeln (Fritz et al. 1989; Flament et al. 1992; ter Haar Romeny et al. 1984; Pierrot-Deseilligny 1989). Die MN des Primaten, die die distalsten Muskeln der oberen Extremität versorgen, sind dagegen nur sehr spärlich mit Ia-Verbindungen und rekurrenter Renshaw-Hemmung ausgestattet (Marsden et al. 1972; Matthews 1984; Fritz et al. 1989).

Die primären und die sekundären Fasern aus den MS sind außerdem disynaptisch über Interneurone mit den MN verbunden (s. Abschnitt 2.5.3). Ib-Fasern von Golgi-Sehnenorganen hemmen disynaptisch die MN von Agonisten und erregen disynaptisch andere MN von Antagonisten (Illert et al. 1976).

Es gibt Hinweise auf Gruppe-I Afferenzen, die über ein dazwischen geschaltetes Interneuron disynaptisch erregend auf Agonisten-MN und hemmend auf andere MN projizieren (Pierrot-Deseilligny 1989; Baldissera and Pierrot-Deseilligny 1989, Malmgren and Pierrot-Deseilligny 1988a + b).

Auch Hautafferenzen üben spinal verschalteten Einfluss auf die MN aus. Die sensiblen Fasern der Fingerbeeren beeinflussen die MN, welche die kleinen Handmuskeln versorgen: Einer initialen Erregung folgt Inhibition (Buller et al. 1980; Garnett and Stephens 1980). Andere Hautafferenzen hemmen MN, entsprechend den oben erwähnten Gruppe-I Afferenzen, via ein Interneuron (Pierrot-Deseilligny 1989; Baldissera and Pierrot-Deseilligny 1989).

2.5.3 Spinale Interneurone

Porter und Lemon teilten 1993 die spinalen Interneurone nach Ort und Funktion in 5 Gruppen ein, indem sie die Ergebnisse mehrerer Arbeiten (Brink et al. 1983; Cavallari et al. 1987; Jankowska and Roberts 1972; Hultborn and Udo 1972; Kozhanov and Shapovalov 1977; Eccles et al. 1954; van Keulen 1979; Fyffe 1991) zusammenfassten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich meist um Untersuchungen des Lumbalmarkes von Katzen handelt und nur sog. „last order Interneurones“, d.h. monosynaptisch auf die MN projizierende propriospinale Neurone eingeteilt wurden.

- (1) Neurone in Lamina V und VI, die nicht-reziproke, hemmende Impulse von Gruppe Ia-Afferenzen aus Muskelspindeln vermitteln.
- (2) Neurone in Lamina VI und VII, die hemmende und erregende Impulse von Gruppe II-Muskelspindelafferenzen (Flower-Spray Enden) übertragen.
- (3) Neurone in Lamina VII, die reziprok hemmende Impulse von Ia-Fasern vermitteln, so genannte „Ia-Inhibitory Interneurones“.
- (4) Neurone in Lamina VIII, die Signale vom Ncl. vestibularis und der For. ret. übertragen.
- (5) Neurone in der ventromedialen Lamina VII, die rekurrente Hemmung vermitteln (Renshaw-Zellen).

Die Gruppen (1)-(3) erhalten monosynaptisch erregende Impulse über die PB. Über sie läuft also ein disynaptischer, hemmender, bzw. im Falle Gruppe (2) auch ein disynaptischer, erregender Pathway, vom Kortex zu den MN. Neurone der Gruppe (5) erhalten erregende und hemmende supraspinale Impulse u. a. von zerebralen Kortex und der For. reticularis (MacLean and Leffman 1967).