

III Methodik

3.1 Transkranielle kortikale Magnetstimulation (TCMS)

Seit Barker 1985 erstmals mittels einer Magnetspule transkraniell den motorischen Kortex reizte, steht eine Methode zur Verfügung, die es erlaubt, das kortikospinale motorische System des lebenden Menschen schmerzlos zu stimulieren.

3.1.1 Grundlagen

Um ein Neuron zu aktivieren, also es zur Generierung eines Aktionspotentials zu bringen, muss sein Ruhemembranpotential über das Schwellenpotential angehoben, d.h. die Spannung, die zwischen relativ negativ geladenem Zellinneren und relativ positiv geladenem Zelläußeren herrscht, verkleinert werden. Eine durch ein künstlich im Gewebe erzeugtes elektrisches Feld bewirkte Ladungsverschiebung stellt einen möglichen Weg, dies zu erreichen, dar.

Wie seit den Induktionsversuchen 1831 von Faraday bekannt, erzeugt ein zeitlich oder räumlich verändertes Magnetfeld in einem Leiter einen Stromfluss. Ursache dafür ist eine im Leiter von dem Magnetfeld induzierte Spannung, die proportional zur Änderung des magnetischen Flusses (Φ)_m der

Primärspule ist. $[U = -w_2 \frac{d\phi}{dt}]$

Eine mathematische Beschreibung der Zusammenhänge zwischen Magnetfeldänderungen und Struktur des dadurch erzeugten elektrischen Feldes (welches in einem Leiter eine Ladungsverschiebung und damit Spannung bewirkt) ist seit den vier Maxwell'schen Gleichungen 1865 möglich. Während ein statisches Magnetfeld in seiner Ausbreitung durch nicht-

ferromagnetische Stoffe, wie biologischem Gewebe, nicht behindert wird, kann dies bei veränderlichen Magnetfeldern anders sein. Durch in leitfähigem Gewebe induzierte Wirbelströme kann eine wesentliche Abschwächung des Magnetfeldes geschehen. Die im Falle der TCMS eingesetzten Frequenzen der Magnetfeldänderung unter 10 kHz erlauben allerdings eine Eindringtiefe von ca. 5 Metern, so dass in unserem Fall die Abschwächung des Magnetfeldes vernachlässigt werden kann (Meyer 1992, Hess und Ludin 1988).

3.1.1.1 Das elektrische Feld im Nervengewebe

Anders als das magnetische Feld wird das elektrische Feld in seiner Ausbreitung und damit Wirksamkeit (dielektrische Flussdichte) auf biologisches Gewebe durch selbiges wesentlich modifiziert.

Dieser Zusammenhang wird in der Formel

$$\vec{D} = \epsilon \vec{E}$$

deutlich, wobei \vec{D} die dielektrische Flussdichte ist und neben der Feldstärke \vec{E} von der Dielektrizitätskonstanten ϵ (Materialkonstante) abhängt. Zusätzlich verkompliziert wird die Situation dadurch, dass die durch das anliegende Feld verschobenen Ladungen ihrerseits wiederum ein Feld erzeugen, welches das ursprüngliche überlagert. Es resultiert also ein nicht homogenes elektrisches Feld, welches entsprechende Ladungsverschiebungen bewirkt.

Ein parallel zum Axon ausgerichtetes Feld kann, unter der Voraussetzung, dass das Feld einen Gradienten aufweist (außer im Vakuum immer der Fall), ein Aktionspotential auslösen: Die zum Faserverlauf parallele Feldkomponente bewirkt eine Ladungsverschiebung entlang der Faser, der Gradient bewirkt, dass an verschiedenen Orten unterschiedliche Kräfte auf die Ladungen wirken und die heterogen verteilten Widerstände (Internodien) stellen Hürden für die Ladungsverschiebungen dar. Damit kann nur am Ranvier'schen

Schnürring eine Depolarisation der Zellfaser eine Depolarisation des Zellinneren (eingedenk den Modellannahmen, dass im Feld, gemäß der technischen Stromrichtung, positive Ladungen zum negativen Pol fließen und ein Axon als zylindrischer Kondensator aufzufassen ist) bewirken: Dort, wo die Depolarisation entsteht, steigt der Leitwert für Na^+ Ionen; als Folge fließt positive Ladung ins Nerveninnere (der Kondensator entlädt), und ein Aktionspotential entsteht.

Zur Einschätzung der Feldstruktur im Gehirn ist letztendlich noch zu beachten, dass der Liquor cerebrospinalis die Struktur des ZNS mit dem geringsten elektrischen Widerstand ist und bei subkalottaler Lage dem stärksten Magnetfeld bei TCMS ausgesetzt ist. Tatsächlich fließen im Liquor die größten Ströme, die sich als sog. Wirbelströme in Bereiche außerhalb des wirksamen Magnetfeldes ausbreiten, was eine Fokussierung des Reizes auf ein eng umschriebenes Kortexareal zusätzlich erschwert (Hess und Ludin 1988).

3.1.2 Welche Strukturen werden durch TCMS erregt?

Die Faktoren, die entscheidend dafür sind, welche Neurone in einem gegebenen elektrischen Feld über die Schwelle depolarisiert werden sind:

- Feldstärke und Feldgradient (siehe 3.1.1 und 3.1.1.1)
- Geometrie der Neurone und deren Ausrichtung im elektrischen Feld
- Elektrische Eigenschaften der Neuronenmembranen

3.1.2.1 Geometrie der Neurone und deren Ausrichtung im elektrischen Feld

Die Hauptstromrichtung, die durch einen Reiz mit einer, wie der von uns verwendeten, runden, tangential an der Kalotte angelegten Magnetspule im Kortex bewirkt wird ist horizontal, je nach Richtung des Spulenstroms

frontookzipital oder umgekehrt orientiert (Meyer 1992). Je paralleler ein Neuron, zum elektrischen Feld ausgerichtet ist, desto stärker wirkt das Feld auf das Neuron, je nach Ausrichtung mit einer Hyper- oder Depolarisation (s. o., Ranck 1975; Tranchina and Nicholson 1986; Chan and Nicholson 1986; Roth et al. 1991).

Bei niederen Reizintensitäten, wenn das elektrische Feld nur eine geringe Eindringtiefe aufweist, sollen deshalb in erster Linie oberflächliche, horizontal verlaufende Fasern aus Lamina I des Kortex stimuliert werden, die transsynaptisch kalottennahe, an den Gyruswindungen gelegene vertikal ausgerichtete PBZ erregen. Bei höheren Reizintensitäten mit größeren Eindringtiefen des E-Feldes wird, belegt durch Latenzverkürzungen des MEP, die weitaus größere Population der horizontal zur Kalotte ausgerichteten PBZ, die in den senkrecht zur Kalotte liegenden Kortexeinfaltungen angeordnet sind, direkt stimuliert.

3.1.2.2 Einfluss der Membraneigenschaften auf Erregbarkeit durch TCMS

Die kleineren Ursprungs-Pyramidenzellen langsamer leitender Pyramidenbahnfasern sind durch eine gegebene Feldstärke möglicherweise leichter überschwellig zu depolarisieren als die großen, schnell leitenden PZ, da ihr höherer Membranwiderstand (siehe Kap. II, Absatz 2.1.1.1) bei gegebener Stromstärke eine höhere depolarisierende Spannung liefert [$U = R \cdot I$] (Oshima 1969, Burke 1981 und Abschnitt 3.1.1).

3.1.3 Spulenposition

Für die Muskeln der oberen Extremität, insb. die kleinen Handmuskeln gilt, dass die zentral evozierten Muskelpotentiale bezüglich der Position der Reizspule

über dem Kortex relativ unempfindlich sind. Die Spule kann bis zu mehreren Zentimetern über der Vertex verschoben werden, ohne dass sich an der sowieso vorhandenen Variabilität (siehe Kap. 3.1.4) der ausgelösten Potentiale etwas ändert. Für die Muskulatur der unteren Extremität gilt dieser Sachverhalt nicht. Die Stelle optimaler Reizung ist interindividuell sehr unterschiedlich und schwierig aufzufinden. Dies dürfte auf die kleinere Repräsentationsfläche der Beinmuskulatur im motorischen Kortex und die weniger zahlreichen monosynaptischen kortikospinalen Verbindungen zu den MN der Beinmuskulatur zurückzuführen sein (Hess und Ludin 1988; Hess et al. 1988).

Diesem Sachverhalt und der Arbeit von Meyer et al. 1991 gerecht werdend positionierten wir die Magnetspule bei der Untersuchung der Arm- und Handgelenkmuskulatur über der Vertex, bei Untersuchungen der rechten Bein- und Sprunggelenkmuskulatur an einem Punkt 4 cm anterior und 4 cm links-lateral der Vertex.

Die Spulenposition konnte mit Hilfe einer Markierung an der Kopfhaut konstant gehalten und korrigiert werden; eine Methode, die sehr gut reproduzierbare motorische Antworten erbringt (Devanne et al. 1997).

3.1.4 Die zentral evozierten Potentiale

Diese variieren in Latenz und Amplitude, selbst wenn die Auslösebedingungen konstant gehalten werden. Es wird auf eine fluktuierende Erregbarkeit der beteiligten Neurone hingewiesen (Hess und Ludin 1988; Calancie et al. 1987). Latenz und Amplitude lassen sich bei niedrigen Reizstärken kaum mehr beeinflussen, wobei mit starken Magnetreizen die gleiche (1-2 ms kürzere) Latenz wie mit elektrischen Reizen erreicht werden kann, was auf einer nun direkten oder distalere Reizung der PZ durch ein tiefer reichendes Magnetfeld zurückzuführen ist (siehe Kap. 3.1.2.1). Die Fläche unter der

Potentialkurve wächst mit steigender Reizintensität allerdings weiter an. (Mills et al. 1987)

3.1.5 Fazilitierung der evozierten Potentiale

Die muskuläre Reizantwort ist durch willkürliche, tonische Vorinnervation zu bahnen. Es wird sowohl die Amplitude höher, als auch die Latenz kürzer. Dadurch lässt sich die erforderliche Größe des Magnetreizes verringern, was zu einer gewissen Fokussierung auf den untersuchten Muskel führt. Der diffus sich ausbreitende kortikale Reiz führt so an benachbarten Muskeln nur zu vernachlässigbaren Potentialen, was die Messung an Artefakten ärmer macht. Im Gegensatz zur elektrischen Kortexstimulation, wo sich der Fazilitierungseffekt proportional zur Vorinnervation verhält, ist bei der TCMS bei 10% der Maximalinnervation der Effekt ausgeschöpft (Merton and Morton 1980; Hess und Ludin 1988)

Der Fazilitierungseffekt bei TCMS ist nicht bei allen Muskelgruppen gleichermaßen vorhanden; so ist er bei der Handbinnenmuskulatur ausgeprägt zu beobachten, bei proximaler Muskulatur, wie dem M. biceps brachii, kaum. Die Handbinnenmuskulatur lässt sich sogar fazilitieren, indem ein benachbarter ipsilateraler Muskel oder der homologe kontralaterale Muskel willkürlich innerviert wird. (Hess und Ludin 1988)

3.1.6 Angaben zum Gerät

Die Untersuchungen dieser Studie wurden mit dem Magnetstimulator Magstim 200 der Firma Novametrix, Connecticut, USA, durchgeführt. Der Reizspulendurchmesser (runde Spule) betrug 14 cm, die maximale Reizstärke 1,5 Tesla.

3.2 Elektromyographie (EMG)

Die Messgrößen, die uns in unseren Versuchen Auskunft über die erzielten Effekte gab, waren muskuläre Summenpotentiale in Form von H-Reflexen. Diese maßen wir transkutan mit über dem jeweiligen Muskelbauch angebrachten Standardelektroden. Während die Probanden den Muskel willkürlich anspannten, suchten wir mit der Ableitelektrode die Stelle des größten Potentials über dem Muskelbauch auf, um eine optimale Position zu erreichen. Eine neutrale Elektrode zur Erdung brachten wir zur Minimierung von Reizartefakten am Oberarm, bzw. -schenkel an. Als Messgerät diente uns das Registrierungsgerät NICOLET VIKING der Firma Nicolet Biomedical Instruments, Madison, Wisconsin, USA, und zusätzlich ein Oszillograph mit akustischer Kontrolle. Die EMG-Signale wurden vom Messgerät gefiltert und verstärkt (unterhalb 20 Hz und oberhalb 5 kHz, Signalverstärkung 1-10 mcV/div).

3.3 Der H-Reflex

Dieses nach Paul Hoffmann benannte elektrische Pendant zum Muskeldehnungsreflex ist eine spinal monosynaptisch übertragene muskuläre Reflexantwort auf eine elektrische Reizung der Ia-Muskelspindelafferenz. Wir benutzten gerade überschwellige elektrische Stimuli mit der Dauer von 0,5 ms, um nur H-Reflexe und keine M-Antworten auszulösen.

3.4 Die Versuchsanordnung

3.4.1 Theoretische Erwägungen

Wie eingangs (siehe Einleitung) erwähnt, sollte uns das Verhalten der Amplitude des H-Reflexes Aussagen über den jeweiligen Erregungszustand der MN liefern. Falls die These stimmt, dass mit TCMS auch die kleinen, langsam leitenden PZ des kortikomotoneuronalen Systems erregt und dabei aber die MN nur unterschwellig depolarisiert werden, müsste ein gleichzeitig erzeugtes unterschwelliges H-Reflex-EPSP zur Entladung der MN und zu einer vergrößerten H-Reflexamplitude führen (siehe Abb. 3.0a +b). Dabei ist zu beachten, dass ein Anwachsen der H-Reflexamplitude nach TCMS (H_m/H_0) nur möglich, bzw. am besten möglich ist, wenn die Amplitude des ungebahnten H-Reflexes (H_0) submaximal, bzw. möglichst knapp überschwellig, gewählt wurde (Crone et al. 1990).

Indem wir die Auslösezeitpunkte von H-Reflex und TCMS kontinuierlich gegeneinander verschoben, stellten wir theoretisch gleichzeitiges Eintreffen des peripheren und zentralen Volleys am MN für das gesamte pyramidale Faserspektrum sicher. Ein signifikantes Anwachsen der Amplitude des H-Reflexes bei bestimmten Intervallen, werteten wir als durch erhöhte Erregbarkeit der MN gebahnten H-Reflex.

Ausgehend von der These, dass die Veränderungen des Membranpotentials der MN im Sinne von Erregung nach TCMS vor allem von den dem kortikomotoneuronalen System zugehörigen Fasern bewirkt werden, die gleichzeitig von der TCMS erregt wurden, lassen sich für jedes Intervall die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) der betrachteten kortikospinalen Fasern berechnen. Durch die relative Größenzunahme der gebahnten H-Reflex-Amplitude (H_m/H_0), erhalte man einen indirekten Hinweis darauf, wie viele kortikospinale Fasern mit welcher NLG involviert sind, bzw. auf die Größe der

EPSPs.

Wir nahmen die Richtigkeit dieser These als Idealfall an und berechneten die NLGs. Im Kapitel Diskussion werden Zulässigkeit, bzw. Einschränkungen dieser These erörtert.

Die in Abb. 3.0a und b schematisch skizzierten Bahnungsmechanismen sollen im Folgenden quantitativ analysiert werden.

Der elektrische Reiz (ER) depolarisiert eine bestimmte Anzahl von spinalen Motoneuronen (n_0) als Grundlage des ungebahnten H-Reflexes (H_0) überschwellig. Der Rest des Pools ($N - n_0$) wird unterschiedlich stark unterschwellig (< 20 mV) depolarisiert. Die Depolarisierungsstärke variiert als Zufallsvariable zwischen einer unteren Grenze und der Entladungsschwelle (20 mV).

Der transkranielle Reiz (t_c) depolarisiert den Motoneuronpool teilweise über schnellleitende Fasern überschwellig (n_{0t_c}), teilweise unterschwellig. Die Wirkung der vom transkraniellen Reiz erregten langsam leitenden Fasern ($c < 30$ m/s) ist ausschließlich unterschwellig depolarisierend. Die Depolarisationsstärke variiert zufällig zwischen einer unteren Grenze und einem Maximalwert unterhalb 20 mV. Am jeweiligen Motoneuron kombinieren sich die kortiko-motoneuronalen und peripheren Inputs zufällig. Die durch den peripheren und kortiko-motoneuronalen Input bewirkten Depolarisationen summieren sich linear zu einem Wert, der bei entsprechenden Summanden die Depolarisationsschwelle erreicht oder formal übersteigt und damit als Grundlage der Bahnung das Neuron zur Entladung bringt. Einer Depolarisation von x_{t_c} muss nach peripherem Reiz ein Wert von $\geq 20 - x_{t_c}$ entsprechen, damit die Bahnungsbedingung $x_{t_c} + x_{ER} \geq 20$ erfüllt ist.

Die Wahrscheinlichkeit $p_{t_c}(x)$ und $P_{ER}^{20-x_{t_c}}(x)$ seien die Wahrscheinlichkeiten für die

Depolarisationsstärken x und $\geq 20 - x$, nach transkraniellem, bzw. elektrischem Reiz. Die Wahrscheinlichkeit der erfüllten Bahnungsbedingung (Treffer) beträgt

$$p_{t_c}(x) \cdot P_{ER}^{20-x_{t_c}}(x)$$

Die gesamte Trefferwahrscheinlichkeit (P_{tr}) beträgt:

$$P_{tr} = \sum_{x_{tc \min}}^{x_{tc \max}} P_{tc}(x) \cdot P_{ER}^{20-x_{tc}}(x) \quad (1)$$

Die Anzahl der durch die konditionierenden langsamen Pyramidenbahnfasern zusätzlich erregten Motoneurone beträgt: $(N-n_0) \cdot P_{tr}$. Die Gesamtzahl der durch TCMS und ER erregten, dem gebahnten H-Reflex (H_m) zugrunde liegenden Neurone beträgt: $n_m = n_0 + (N-n_0) \cdot P_{tr}$. Der Verstärkungsfaktor

$m = \frac{n_m}{n_0} = \frac{H_m}{H_0}$ ergibt sich somit aus

$$\frac{n_m}{n_0} = m = 1 + \left(\frac{N}{n_0} - 1\right) \cdot P_{tr} \quad (2)$$

Zur Bestimmung von P_{tr} muss die Verteilung der Zufallsvariablen x bekannt sein. Unter der wohl vereinfachenden Annahme einer Gleichverteilung ergibt sich:

$$P_{tc}(x) = \frac{1}{x_{tc \max} - x_{tc \min}}$$

und:

$$P_{ER}(x) = \frac{1}{20 - x_{ER \min}}$$

Die Wahrscheinlichkeit eines Treffers beträgt damit

$$\frac{1}{x_{tc \max} - x_{tc \min}} \cdot \frac{1}{20 - x_{ER \min}}$$

Die gesamte Trefferwahrscheinlichkeit beträgt:

$$\begin{aligned}
P_{tr} &= \sum_{x_{tc \min}}^{x_{tc \max}} p_{tc}(x) \cdot P_{ER}(x) \\
P_{tr} &= \sum_{x_{tc \min}}^{x_{tc \max}} p_{tc}(x_{tc}) \cdot \sum_{20-x_{tc}}^{20} p_{ER}(x) \\
&= \sum_{x_{tc \min}}^{x_{tc \max}} p_{tc}(x_{tc}) \cdot p_{ER}(x) \cdot (20 - (20 - x_{tc})) \\
&= \sum_{x_{tc \min}}^{x_{tc \max}} p_{tc}(x_{tc}) \cdot x_{tc} \cdot p_{ER}(x) \\
&= E(x_{tc}) \cdot p_{ER}(x)
\end{aligned}$$

Bei stetigem x benutzt man die Wahrscheinlichkeitsdichte $f(x) = \frac{dp(x)}{dx}$.

Es gilt dann:

$$\begin{aligned}
P_{tr} &= \int_{x_{tc \min}}^{x_{tc \max}} f_{tc}(x_{tc}) dx_{tc} \cdot \int_{20-x_{tc}}^{20} f_{ER}(x) dx \\
&= \int_{x_{tc \min}}^{x_{tc \max}} f_{tc}(x_{tc}) dx_{tc} \cdot f_{ER} \int_{20-x_{tc}}^{20} dx \\
&= f_{ER} \int_{x_{tc \min}}^{x_{tc \max}} f_{tc}(x_{tc}) dx_{tc} \cdot x_{tc} \\
&= E_{tc}(x_{tc}) \cdot f_{ER}; \quad 1 = f_{ER} \int_{x_{\min}}^{20} dx \\
&= f_{ER} \cdot (20 - x_{\min}) \\
f_{ER} &= \frac{1}{20 - x_{\min}} \\
E_{tc}(x_{tc}) &= \frac{x_{tc \max} + x_{tc \min}}{2}
\end{aligned}$$

Der Mechanismus der Trefferbildung im Gleichverteilungsmodell lässt sich durch 2 Roulettscheiben mit jeweils 20 Sektoren à 1mV simulieren.

Entsprechend den Minimal- und Maximalwerten von x_{tc} und x_{ER} werden Teilbereiche des Scheibenumfangs definiert, die den Streubereichen von x_{tc}

und x_{ER} entsprechen. Nur Zeigerpositionen in diesen Bereichen werden gewertet.

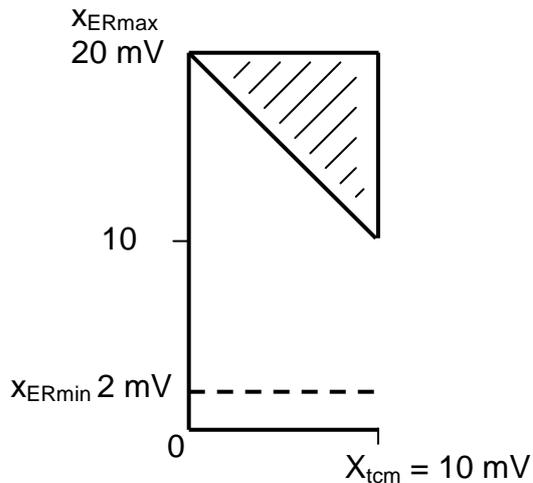
Für den Verstärkungsfaktor m ergibt sich im Gleichverteilungsmodell:

$$m = 1 + \left(\frac{N}{n_0} - 1\right) \cdot E(x_{tc}) \cdot p_{ER}(x) \quad (3)$$

Variiert x_{tc} zwischen 0 und 10 mV und x_{ER} zwischen 2 und 20 mV, so ergibt sich

für
$$P_{tr} = \frac{5}{18} = 0,28$$

P_{tr} lässt sich auch graphisch ermitteln.



Auf den Koordinatenachsen sind die Bereiche von ER (2-20 mV), bzw. von t_c (0-10 mV) abgetragen. Das schraffierte Dreieck enthält alle Punkte, die das Kriterium $x_{tc} + x_{ER} \geq 20$ erfüllen, die Rechteckfläche $(x_{tcmax} - x_{tcmin}) \cdot (20 - x_{ERmin})$ repräsentiert alle Kombinationsmöglichkeiten von x_{tc} und x_{ER} . P_{tr} ergibt sich aus dem Flächenverhältnis von Dreieck und Rechteck, also:

$$\frac{5 \cdot 10}{10 \cdot 18} = \frac{5}{18} = 0,28$$

Dieses Verfahren berücksichtigt, dass die Depolarisationsstärke x eine stetige Zufallsgröße ist.

Den Realitätsbezug der obigen Modellrechnungen beweist ein realistischer Wert von N , den man aus empirischen Messwerten von m und H aus Abb. 3.2 und der Gleichung

$$m = 1 + \left(\frac{N}{n_0} - 1\right) \cdot P_{tr}$$

gewinnt. Aus Abb. 3.2 ergibt sich ein $m = H_m/H_0 = 5$ und ein H_0 von 0,5 mV. Daraus resultiert für $P_{tr} = 0,28$ ein $N/n_0 = 14,28$. Da N bzw. n_0 proportional der Amplitude der maximalen M-Antwort, bzw. des ungebahnten H-Reflexes (H_0) ist, ergibt sich für die maximale M-Antwort des M. flexor carpi radialis der Abb. 3.2 ein normaler Wert 7,14 mV. Die im Modell gewählten Grenzwerte und Verteilungsparameter scheinen den physiologischen Bedingungen der Bahnungsmechanismen zu entsprechen.

Im Gegensatz zum eben geschilderten Modell des Bahnungsmechanismus orientiert sich das folgende am Kenntnisstand der synaptischen Organisation der Ia-Afferenz der Motoneuronen. Jede Ia-Faser gibt eine Kollaterale an jede Vorderhornzelle ab, so dass an einer Zelle alle Ia-Fasern konvergieren. Die Kollaterale kontaktiert das MN mit bis zu 6 Boutons terminaux, von denen jede bei Aktivierung einen Depolarisationsquant von 0,1 mV erzeugt. Die Anzahl aktivierter Boutons variiert mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit von 1-6, die daraus resultierende Depolarisation von 0,1 - 0,6 mV (Redman and Walmsley 1983).

Unser Modell basiert auf der Konvergenz aller Ia-Fasern am MN, auf 5 synaptischen Kontakten pro Faser, auf Depolarisationsquantensummen von 0,1 – 0,5 mV die mit Wahrscheinlichkeiten von 0,1; 0,2; 0,4; 0,2; 0,1 auftreten und auf einer Entladungswahrscheinlichkeit einer Ia-Faser von 0,5 nach dem elektrischen Reiz. Da der elektrische Reiz einen geringen Teil der MN überschwellig depolarisiert, muss der unwahrscheinliche Grenzwert der subliminal-fringe Depolarisation nahe 20 mV liegen. Der Grenzwert wird erreicht, wenn in 40 reizaktivierten Fasern alle 5 Boutons aktiviert werden. Da dieses Ereignis selten eintreffen soll, legen wir es an den oberen 2σ -Punkt der Trefferverteilung. Die Parameter der Binomialverteilung ($p=0,5$) der Zahl aktivierter Fasern ergeben sich aus:

$$E(n_{akt}) + 2\sigma_{n_{akt}} = 40$$

$$\begin{aligned}
\bar{n}_{akt} + \sqrt{2\bar{n}_{akt}} &= 40, \\
\bar{n}^2 - 80\bar{n} + 40^2 &= 2\bar{n} \\
\bar{n}^2 - 82\bar{n} + 41^2 &= 41^2 - 40^2 \\
(\bar{n} - 41)^2 &= 81 \\
\bar{n} - 41 &= \pm 9 \\
n &= 32 \pm 4 \\
E(n_{akt}) &= 32 \\
\sigma_{nakt} &= 4 \\
n_{gesamt} &= 64
\end{aligned}$$

Da nur 5% der Boutons von Ia-Fasern stammen, ergeben 64 Fasern mit je 5 Boutons insgesamt 6400 Boutons. Diese Zahl liegt in der Größenordnung der bei der Katze gefundenen Werte (Illis 1964).

In dem vorliegenden Modell resultiert die stochastische Fluktuation der hier diskreten Zufallsgröße Depolarisationsstärke x aus der Variation der Zahl reizaktivierter Fasern (Binomialverteilung, $p = 0,5$) und der Variation der Quantenzahlen (1-5).

Aus der Kombination der Ereigniswahrscheinlichkeiten der aktivierten Faserzahl und der Quantenzahlen gewinnt man die Verteilung der ER-bedingten Depolarisationsstärken. Für die Verteilung der t_c -bedingten Depolarisation wurde eine Normalverteilung mit $E(x_{tc}) = 4 \text{ mV} \pm 2 \text{ mV}$ angenommen. Damit ließen sich die Werte $p(x_{tc})$, $p(20-x_{tc})$ und

$$P_{tr} = \sum_0^8 p(x_t) \cdot \sum_{20-x_t}^{20} p(20-x_t)$$

bestimmen. Als P_{tr} ergab sich 0,2. Aus

$$5 \equiv 1 + \left(\frac{N}{0,5} - 1\right) \cdot 0,2 \quad (\text{Abb. 3.2})$$

lässt sich eine normale maximale M-Antwort ($k \cdot N$) des M. fl. c. r. der Abb. 3.2 von 10,5 mV berechnen.

Die obigen Ausführungen betrafen das späte, durch langsame Pyramidenbahnfasern bedingte Bahnungssegment, die folgenden das frühe Bahnungssegment.

$$ER \longrightarrow n_{0_{ER}} + n_{ERSF}$$

$$TC \longrightarrow n_{0_{TC}} + n_{TC SF}$$

$$ER \cap TC \longrightarrow \underbrace{n_{0_{ER}} \cap n_{0_{TC}}}_{\frac{1}{3}n_{0_{ER}}} + \underbrace{n_{0_{TC}} \cap n_{0_{ER}}}_{\frac{1}{3}n_{0_{TC}}} + \underbrace{n_{sf_{ER}} \cap n_{TC}}_{\frac{1}{3}n_{0_{TC}}} + \underbrace{n_{0_{ER}} \cap n_{sf_{TC}}}_{\frac{1}{3}n_{0_{ER}}}$$

$$N_M = \frac{2}{3}n_{0_{ER}} + \frac{2}{3}n_{0_{TC}} + [N - (n_{0_{ER}} + n_{0_{TC}})] \cdot P_{tr}$$

Wenn $n_0 = n_{TC}$, dann

$$n_m = \frac{4}{3}n_{0_{ER}} + (N - 2n_0) \cdot P_{tr}$$

$$m = \frac{4}{3} + \left(\frac{N}{n_0} - 2\right) \cdot P_{tr}$$

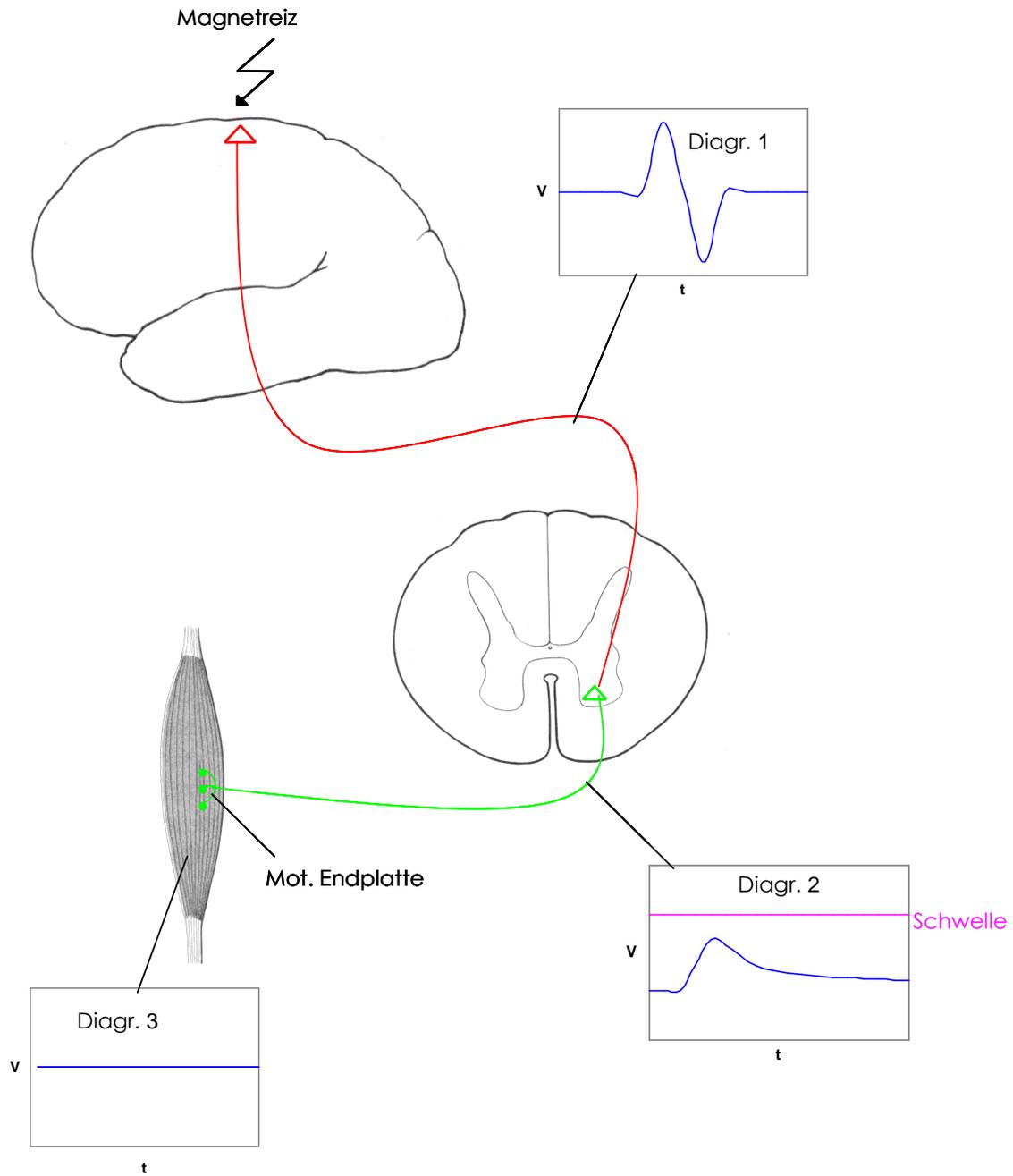
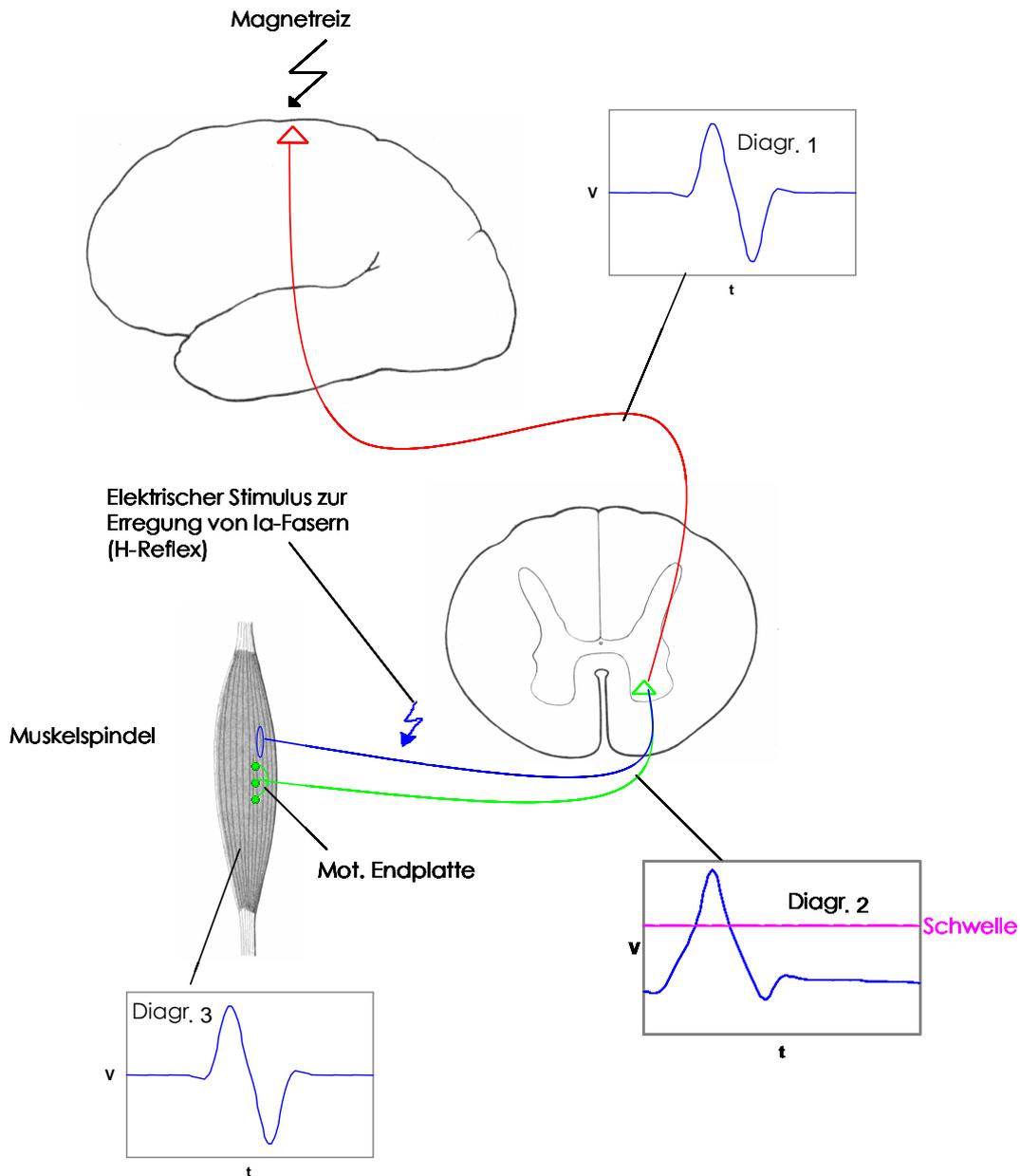


Abb. 3.0a

Im Axon einer langsam leitenden Pyramidenbahnzelle wird ein durch TCMS ausgelöstes Potential (Diagr. 1) zum Motoneuron geleitet, welches dadurch unterschwellig erregt wird (Diagr. 2), sodaß keine Aktivität in den zugehörigen Muskelfasern meßbar ist (Diagr. 3).

**Abb. 3.0b**

Neben dem kortikalen EPSP trifft nun zeitgleich ein zweites unterschwelliges EPSP über eine Ia-Faser am Motoneuron ein. Nur durch Zusammentreffen beider Ereignisse kann das Motoneuron überschwellig depolarisiert werden; die zugehörigen Muskelfasern kontrahieren.

3.4.2 Durchführung der Versuche

Wir untersuchten 8 gesunde Probanden zwischen 25 und 35 Jahre alt. Die Probanden saßen in bequemer Haltung auf einem Stuhl. Der untersuchte Arm lag entspannt auf dem Oberschenkel des Probanden, das untersuchte Bein war in fast gestreckter Position mit der Ferse auf den Boden aufgestellt oder mit 90° gebeugt, so dass die Fußsohle vollständigen Bodenkontakt hatte. So konnten die Probanden selektiv den jeweils untersuchten Muskel vorinnervieren, da zur Aufrechterhaltung der jeweiligen Körperposition keine zusätzliche Muskelaktivität in der Extremität vorkam. Das Ausmaß der Vorinnervation hielten wir durch optische und akustische Kontrolle in einem Bereich von 5-10% der Maximalinnervation. Wir optimierten die Position der Ableitelektroden über dem jeweils untersuchten Muskel, indem wir eine möglichst artefaktfreie Stelle aufsuchten. Diese fand sich für alle Muskeln direkt über deren gut zu tastenden Muskelbäuche mit zwei Ausnahmen. Um selektiv die Potentiale des *M. flexor pollicis longus* zu erhalten, ist es zweckmäßig die Elektrode ca. 5 cm proximal des Handgelenks im Verlauf seiner Sehne zu platzieren, da an dieser distalen Stelle noch kein anderer Handmuskel liegt, sondern lediglich deren Sehnen verlaufen.

Die *Mm. soleus* und *gastrocnemius* lassen sich nur sehr schwierig selektiv ableiten, da sie größtenteils übereinander liegen. Wir leiteten über einem der beiden Muskelbäuche des oberflächlicher gelegenen *M. gastrocnemius* am oberen Drittel des Unterschenkels ab und behandelten die Daten als Mischdaten beider Muskeln. Wir versuchten einmal exemplarisch selektiv Muskelpotentiale vom *M. soleus*, bzw. *M. gastrocnemius* abzuleiten, indem wir folgendes beachteten: Der Muskelbauch des tieferen *M. soleus* erscheint weiter distal als die beiden Köpfe des *M. gastrocnemius*. Also lassen sich selektive Potentiale *M. soleus* an einer Position in proximaler Verlängerung der Achillessehne, wenn der Muskelbauch gerade beginnt, ableiten. Selektive Potentiale des *M. gastrocnemius* suchten wir an einem seiner beiden Köpfe

dicht am Kniegelenk.

Die peripheren Stimulationsorte der verschiedenen Nerven bestimmten wir durch Aufsuchen derjenigen Stelle, wo mit niedrigen Intensitäten möglichst große Effekte zu erzielen waren. Siehe Abb. 3.1a und 3.1b für die jeweiligen Positionen der Reizelektrode.

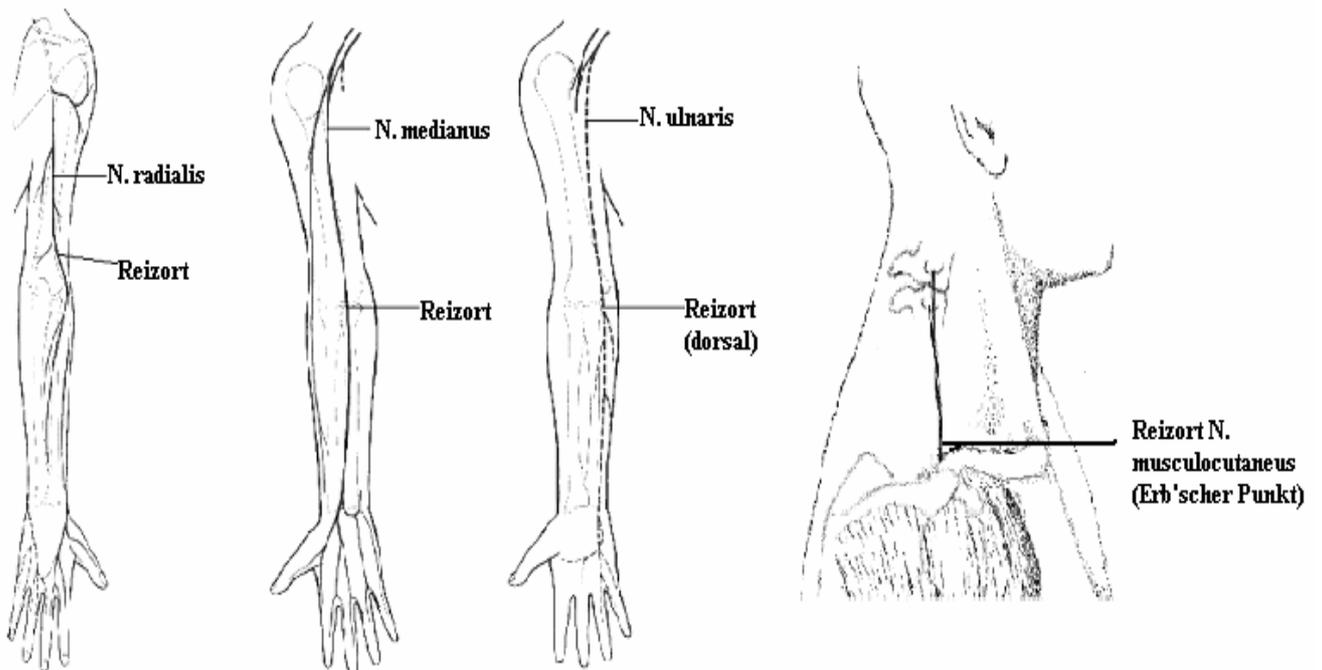


Abb. 3.1a

Die Stimulationsorte der peripheren Nerven an der oberen Extremität.

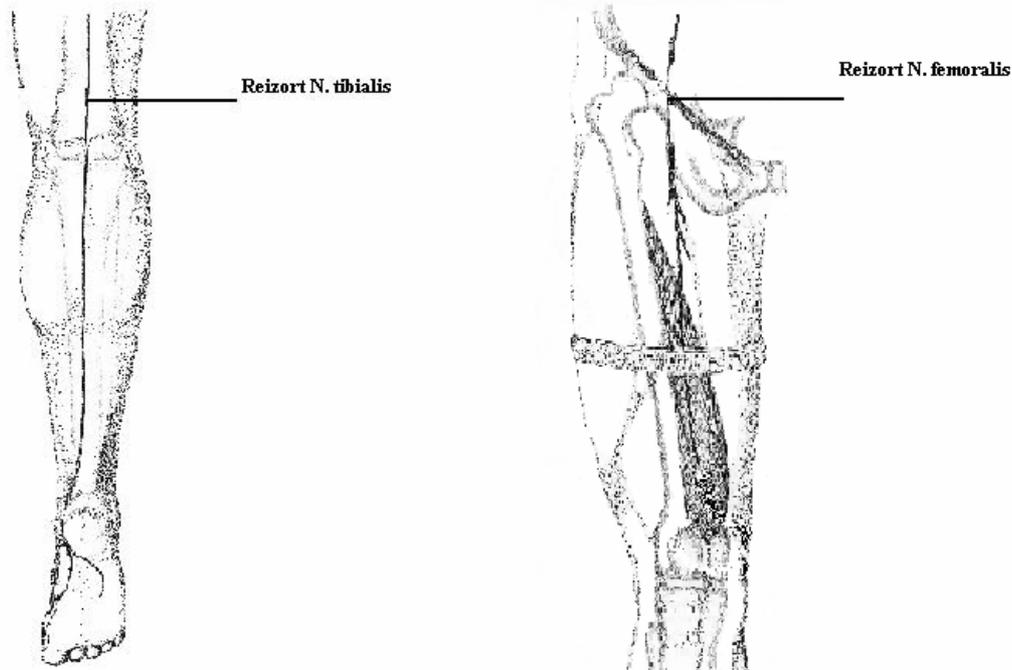


Abb. 3.1b

Der Stimulationsorte der Nervi tibialis und femoralis.

Eine Testreihe für einen Muskel war immer so aufgebaut, dass das erste untersuchte Intervall $\Delta t = 0$ entsprach, d.h. TCMS und elektrischer Reiz wurden zeitgleich appliziert. Dann wurden die Reize in Schritten von einer Millisekunde so gegeneinander verschoben, dass der H-Reflex vor der TCMS ausgelöst wurde. Diese Intervalle wurden mit negativen Vorzeichen versehen. Die negativen Intervalle verlängerten wir solange, bis sicher kein Bahnungseffekt mehr nachzuweisen war, meist bis $\Delta t = -6$ ms. Dann verschoben wir die Reize in anderer Richtung gegeneinander, wieder beginnend bei $\Delta t = 0$, diesmal in Schritten von 2 ms vorgehend. Auch diese Richtung verfolgten wir solange, bis sicher kein Bahnungseffekt mehr zu messen war.

Mit dem Gerät, das den elektrischen Impuls für den H-Reflex lieferte, triggerten wir den Magnetstimulator gemäß dem zu messenden Zeitintervall. Die Messung des Intervalls zwischen Reizartefakt des TCM-Reizes und des

peripheren elektrischen Reizes ermöglichte uns eine exakte Kontrolle der Richtigkeit des vorgegebenen Δt .

Für jedes Intervall wurde in immer gleicher Reihenfolge zuerst der H-Reflex ohne TCMS, dann die Antwort nach TCMS ohne elektrischen Reiz und dann zweimal die Antwort bei Kombination beider Reize aufgezeichnet (siehe Abb. 3.2).

M. flexor carpi rad.

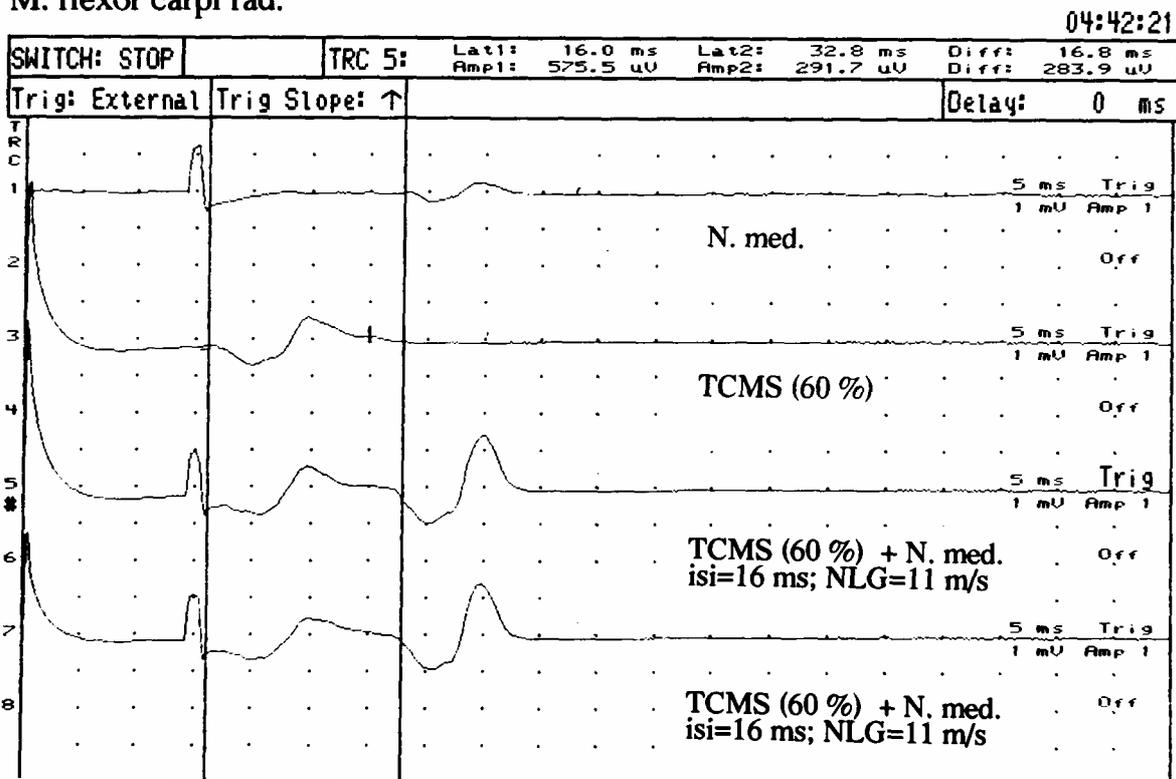


Abb 3.2

Exemplarisches Messprotokoll.

Die erste Zeile zeigt den H-Reflex des M. flexor carpi radialis. Die zweite Zeile das muskuläre Summenpotential nach einer TCM-Stimulation mit 60% Reizstärke. Zeile drei und vier zeigen den bei $\Delta t = 16$ ms gebahnten H-Reflex, dessen Amplitude um ein Vielfaches zunimmt.

Da die Amplitudenveränderungen des gebahnten H-Reflexes im Vergleich zur Amplitude des ungebahnten H-Reflexes unsere Messgröße war, mussten wir

dafür sorgen, dass sie möglichst wenig durch andere Einflüsse, als dem Erregungszustand der MN verändert wurde und die Versuchsbedingungen, bis auf das Zeitintervall, konstant blieben. Wie aus den Eichkurven der Abb. 3.3 und 3.4 abzulesen ist (aufgenommen bei der gleichen Versuchsperson am M. soleus), ist die Amplitude des gebahnten H-Reflexes in bestimmten Grenzen der Stärke des Magnetreizes und der Amplitude des ungebahnten H-Reflexes nahezu proportional (siehe auch Devanne et al. 1997).

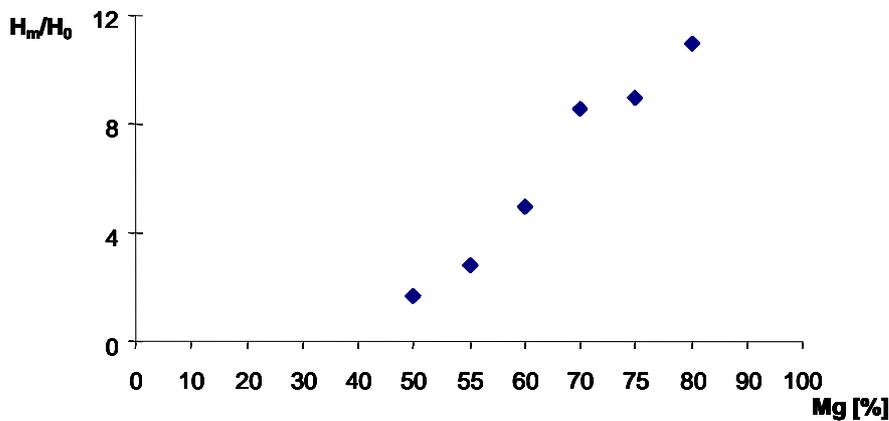


Abb. 3.3

Die Abhängigkeit der Amplitude des gebahnten H-Reflex am M. soleus (hier dargestellt als Quotient H_m/H_0 des gebahnten H-Reflex und des ungebahnten H-Reflex) von der Intensität des TCMS-Reizes.

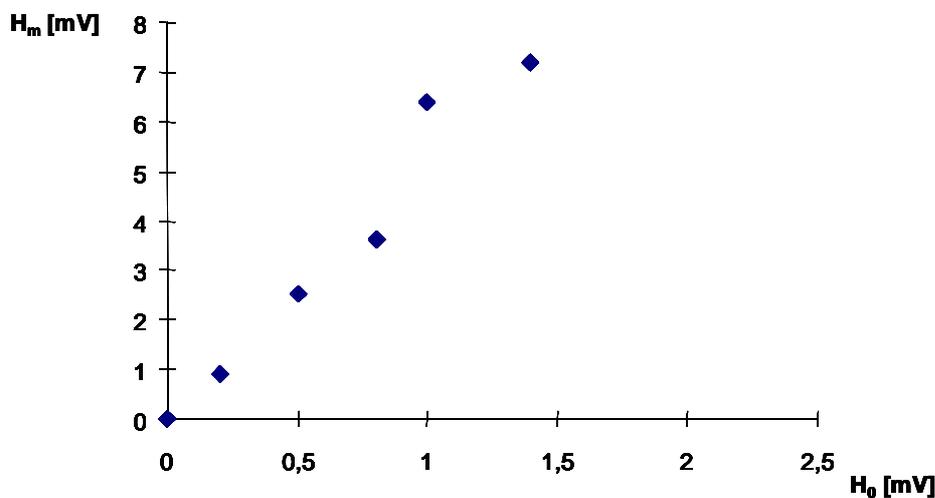


Abb. 3.4

Die Abhängigkeit der Amplitude des gebahnten H-Reflex (H_m) am M. soleus von der Amplitude des ungebahnten H-Reflex (H_0).

Wir benutzten deshalb während eines Versuchs nur eine vorher festgelegte Magnetreizstärke.

Die Amplitude des ungebahnten H-Reflexes hielten wir mit einer Toleranz von 50 μV um einen Sollwert konstant. Diesen Sollwert legten wir vor jeder Testreihe fest. Er sollte 1/5 - 1/10 der maximalen M-Antwort (ebenfalls vorher ermittelt) nicht übersteigen und musste durch einen Reiz auslösbar sein, der keine motorischen Fasern miterregt. So schufen wir 1. gute Voraussetzungen große Bahnungseffekte zu erreichen und 2. die Möglichkeit zu interindividuellen Vergleichen (Crone et al. 1990).

Die Stärke des Magnetreizes legten wir fest, indem wir einen knapp überschwelligen Reiz forderten, dessen evoziertes Muskelpotential ebenfalls nicht um mehr als 50 μV schwanken durfte. Dazu benötigten wir, je nach Proband und Muskel, eine Reizstärke zwischen 55-80% des Maximalreizes; diese wurde während eines Versuchs nicht mehr verändert.

Amplituden wurden stets „Peak to Peak“ gemessen.

3.5 Die Bestimmung der zentralen Nervenleitgeschwindigkeiten

Um diese zu bestimmen benötigten wir gemäß $v = \frac{s}{t}$ die Strecke vom PBN im mot. Kortex zum MN im Vorderhorn des jeweils untersuchten Rückenmarksegmentes und die zentrale Leitzeit (ccT), die ein Impuls für diese Strecke benötigt.

3.5.1 Bestimmung der Strecken vom Gyrus praecentralis zu den untersuchten Segmenten

Zur Bestimmung der Strecken zwischen dem mot. Kortex und den zervikalen

Segmenten C7 und C8, sowie dem thorakalen Segment TH1 wurde das Gehirn in Verbindung mit dem Rückenmark (Chinesenzopfpräparat) an 6 Leichen ausgelöst und frontal-präzentral geschnitten. Die Gesamtstrecke wurde in Einzelstrecken aufgeteilt, die einzeln vermessen und von denen jeweils die Mittelwerte gebildet wurden.

Strecke 1: Gyrus praecentralis - Knie der Radiatio

Strecke 2: Knie der Radiatio - Capsula interna

Strecke 3: Capsula interna - Unterrand der Pons

Strecke 4: Unterrand der Pons - Austrittsstelle der jeweiligen Wurzel aus dem Myelon

Die so ermittelten Abstände zwischen mot. Kortex und zervikalen, bzw. thorakalen Myelonsegmenten sind einschließlich den der Arbeit von Herdmann et al. (1991) entnommenen Abständen zwischen mot. Kortex und lumbalen Segmenten in Tabelle 3.1 aufgeführt. Die Abstände zum L5/S1-Segment ergeben sich nach Herdmann als 33,3%, also einem Drittel der Körpergröße. Die Abstände zum Segment L2/L3 (Quadriceps) betragen 32,4% der Körpergröße. Der intersegmentale Abstand zwischen den Zervikalsegmenten betrug im Mittel etwa 1,2 cm.

Segment	C6	C7	C8	Th1	L1	L2	L3	L4	L5
Abstand zum mot. Kortex (cm)	21,0	21,9	23,4	24,6	50,2	51,3	52,3	53,7	54,4

Tab. 3.1

Die Abstände vom mot. Kortex zu verschiedenen Rückenmarksegmenten, die uns als Grundlage zur Berechnung der verschiedenen Nervenleitgeschwindigkeiten dienen.

3.5.1 Die Bestimmung der zentralen Leitzeit (ccT, siehe Abb. 3.5)

Die Zeit, die der am peripheren Nerven ausgelöste Reiz (Stimulationsort S) zum MN benötigt sei t_a .

Das Intervall zwischen den Auslösezeitpunkten des peripheren und des zentralen Reizes sei Δt .

Gemäß unseres Versuchsaufbaues gilt: Wenn der H-Reflex gebahnt wird, sind zentraler und peripherer Reiz zeitgleich am MN eingetroffen; das Koinzidenzkriterium „Bahnung“ ist erfüllt.

Es gilt also $t_a + \Delta t = ccT$.

Zur Bestimmung von t_a :

Die Zeit, die der nach Stimulation am peripheren Nerven bei S ausgelöste Reiz von S zum Muskel benötigt, sei t_M .

Die Latenz, mit der der H-Reflex nach Stimulation bei S am Muskel gemessen wird sei t_H .

Die Zeit, die der Impuls vom MN zu den Muskelfasern benötigt, sei t_{He} .

Die Leitgeschwindigkeiten in den Ia-Fasern (afferenter Schenkel des H-Reflexes) und in den α -Fasern (efferenter Schenkel des H-Reflexes) können gleichgesetzt werden. Ebenso die Längen der Ia-Fasern von der MS zum MN und der α -Fasern vom MN zu den Muskelfasern.

Damit gilt, dass ein Signal aus der MS bis zum MN die gleiche Zeit benötigt, wie ein Impuls vom MN zur mot. Endplatte.

$$t_a + t_M = t_{He}.$$

Es gilt aber: $t_{He} = t_H - t_a$

Daraus folgt: $t_a + t_M = t_H - t_a$

und $t_a = (t_H - t_M)/2$.

Da bei den mathematischen Umformungen nicht berücksichtigt wird, dass im Ausdruck t_H zweimal die Zeit einer synaptischen Übertragung enthalten ist (Ia \rightarrow MN und α -Fasern \rightarrow Muskelfasern), im Ausdruck t_a aber nur einmal (Ia \rightarrow

MN) ziehen wir von t_H noch die Übertragungszeit von 1 ms ab, so dass es heißt:

$$t_a = (t_H - (t_M + 1 \text{ ms})) / 2$$

oder

$$\mathbf{t_a = t_H/2 - t_M/2 - 1/2 \text{ ms.}}$$

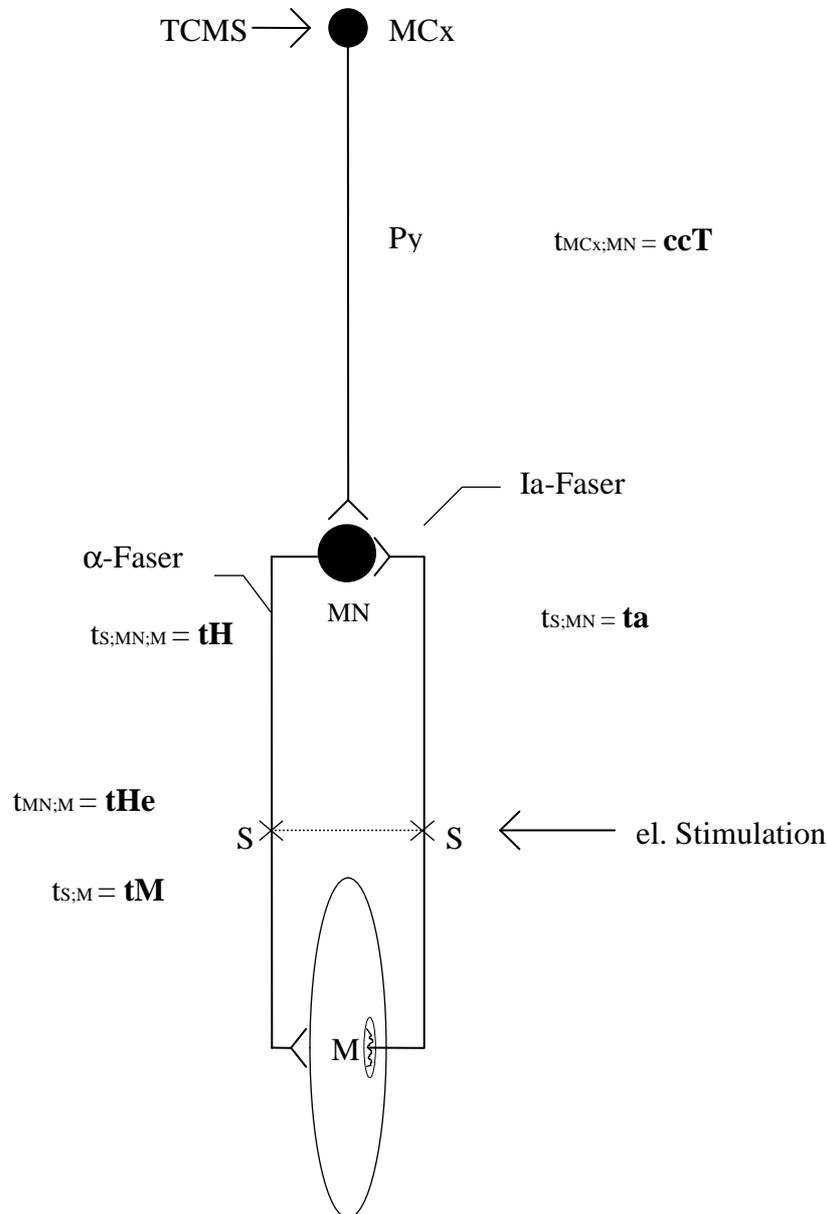


Abb. 3.5

Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. TCMS = transkranielle kortikale Magnetstimulation; MCx = motorischer Kortex; Py = Pyramidenbahnen; MN = α -Motoneuron; S = Stimulationsort; M = Ableitpunkt am Muskel zur EMG-Ableitung. Die beiden Punkte S sind identisch, die α - und die Ia-Faser wurden nur aus darstellungstechnischen Gründen getrennt verlaufend abgebildet.

$t_{MCx;MN}$ steht für die Zeit, die das Volley vom mot. Kortex MCx zum Motoneuron MN benötigt (=ccT).

$t_{S;MN}$ steht für die Zeit, die das Volley vom Stimulationsort S zum Motoneuron MN benötigt (= ta).

$t_{MN;M}$ steht für die Zeit, die das Volley vom Motoneuron MN zum muskulären Ableitort M benötigt (= tHe).

$t_{S;MN;M}$ steht für die Latenz des H-Reflexes (= tH).

$t_{S;M}$ steht für die Zeit, die das Volley vom Stimulationsort S zum muskulären Ableitort M benötigt (= tM).

Erläuterung zur Berechnung von ta und ccT siehe Text.