

Hartwig Siebner - Ulf Ziemann (Hrsg.)

Das TMS-Buch

Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation

Hartwig Siebner
Ulf Ziemann
(Hrsg.)

Das TMS-Buch

Handbuch der
transkraniellen Magnetstimulation

Mit 147 zum Teil farbigen Abbildungen und 40 Tabellen

Prof. Dr. med. Hartwig Roman Siebner

Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Schittenhelmstraße 10
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Ulf Ziemann

Klinik für Neurologie
Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main
Schleusenweg 2-16
60528 Frankfurt am Main

ISBN-13 978-3-540-71904-5 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag.

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Renate Scheddin

Projektmanagement: Renate Schulz

Lektorat: Dr. Astrid Horlacher, Nußloch

Layout und Einbandgestaltung: deblik Berlin

Satz: medionet Prepress Services Ltd.

SPIN: 11739128

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2126 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Die transkranielle Magnetstimulation ermöglicht die schmerzlose und nichtinvasive Reizung der menschlichen Hirnrinde. Seit ihrer Einführung im Jahr 1985 durch Dr. Reza Jalinous, Prof. Ian Free-ston und Prof. Anthony Barker an der Universität Sheffield haben die Techniken der transkraniellen Hirnstimulation eine fast revolutionäre Entwicklung genommen. Aus der klinisch-neurophysiologischen Routinediagnostik zentralmotorischer Leitungs- und Erregbarkeitsstörungen ist die transkranielle Magnetstimulation nicht mehr wegzudenken, wobei sich die Untersuchungstechniken in den letzten 15 Jahren immer weiter ausdifferenziert haben. Neben ihrer Bedeutung in der neurophysiologischen Funktionsdiagnostik hat die transkranielle Magnetstimulation eine herausragende Bedeutung in der experimentellen Hirnforschung gewonnen. Die transkranielle Magnetstimulation kann z. B. eine passagere Funktionsstörung in einem umschriebenen Kortexareal induzieren. Dieser Läsionseffekt kann durch psychophysische Messungen charakterisiert werden und lässt wichtige Rückschlüsse über die funktionelle Relevanz des stimulierten Kortexareals zu. Auch die Kombination von transkranieller Magnetstimulation und anderen funktionellen Untersuchungsverfahren wie dem EEG oder dem funktionellen MRT hat die Anwendungsmöglichkeiten der transkraniellen Magnetstimulation in den letzten Jahren erheblich erweitert. Ein weiteres wichtiges Feld liegt in den Möglichkeiten zur anhaltenden Neuromodulation durch die Induktion von Erregbarkeitsveränderungen im stimulierten Hirngewebe und den damit verknüpften potenziell therapeutischen Anwendungen.

Dieses Buch bietet in 62 Kapiteln einen aktuellen Überblick über alle wichtigen Themen – von einer Einführung in Physik und Physiologie der transkraniellen Magnetstimulation über Reizprotokolle (Kochrezepte), intraoperatives Monitoring, Einsatzmöglichkeiten in der Hirnforschung bis hin zur therapeutischen Neuromodulation. Hierdurch werden Neurologen, Psychiater, Neurochirurgen, Psychologen, medizinisch-technische Assistenten und Neurowissenschaftler gleichermaßen angesprochen. In zahlreichen Exkursboxen werden die neurophysiologischen Grundlagen zusammengefasst, um Einsteigern eine thematische Einführung zu geben.

DAS TMS-Buch ist Bernd-Ulrich Meyer gewidmet, der 2001 mit seiner Familie bei einem tragischen Unfall ums Leben kam. Bernd-Ulrich Meyer hat vor 15 Jahren beim Springer-Verlag das erste umfassende deutschsprachige Werk mit dem Titel »Die Magnetstimulation des Nervensystems« herausgegeben und die Entwicklung der transkraniellen Hirnstimulation von Beginn an maßgeblich vorangetrieben.

Wir freuen uns besonders darüber, dass praktisch alle im deutschsprachigen Raum wissenschaftlich tätigen Arbeitsgruppen an der Erstellung der einzelnen Kapitel mitgewirkt haben. Damit wird die ausgezeichnete Qualität und international herausragende Stellung deutschsprachiger Arbeitsgruppen auf allen Feldern der transkraniellen Hirnstimulation hervorgehoben. Wir möchten uns für die hervorragenden Beiträge bei allen Koautoren und für die stets sehr angenehme Zusammenarbeit bei Frau Schulz und Frau Scheddin vom Springer-Verlag herzlich bedanken.

Kiel und Frankfurt, im Sommer 2007

Hartwig Siebner und Ulf Ziemann

Inhaltsverzeichnis

I Grundlagen

1	Hirnstimulation – Historischer Überblick .	3
	<i>Christian W. Hess</i>	
1.1	Historischer Überblick	4
1.1.1	Entwicklung der motorischen Kortexreizung in Tierexperimenten	4
1.1.2	Erste elektrische Reizversuche am menschlichen Gehirn	5
1.2	Der Beginn der Magnetstimulation nervöser Strukturen	7
1.2.1	Frühe Versuche mit alternierenden Magnetfeldern	7
1.2.2	Magnetstimulatoren für Einzelreize	7
1.3	Die Einführung der TMS in die klinische Neurologie	8
1.3.1	Technische Entwicklung der Magnetstimulation	8
1.3.2	Klinische Entwicklung der Magnetstimulation zu diagnostischen Zwecken	9
1.3.3	Hemmende Phänomene und Untersuchungen zur kortikalen Erregbarkeit	12
1.4	Therapieversuche mit rTMS	13
1.5	Gleichstromreizung des Kortex	14
	Literatur	14
2	Hirnstimulation – Technische Grundlagen	17
	<i>Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner</i>	
2.1	Einführung	18
2.2	Magnetische und elektrische Felder	18
2.2.1	Grundlagen – das magnetische Feld	18
2.2.2	Zeitabhängige Magnetfelder – das elektrische Feld	18
2.2.3	Optimale Pulsdauer bei der Magnetstimulation	19
2.3	Aufbau von Stimulationsgeräten	19
2.3.1	Monophasische Magnetstimulatoren	20
2.3.2	Biphasische Magnetstimulatoren	21
2.3.3	Repetitive Magnetstimulatoren	21
2.3.4	Angabe der Reizstärke	21
2.3.5	Geräte für Mehrfachpulse	21
2.4	Stimulationsspulen	22
2.4.1	Feld – Feldgradient	22
2.4.2	Spulenfeld – Spulengeometrie	23
2.4.3	Reizwirkung der Spulen – Tiefenreichweite	24
2.4.4	Spulenverluste – Spulenerwärmung	24
2.4.5	Akustisches Artefakt bei Spulen	25
2.5	Sicherheitsaspekte der transkraniellen Magnetstimulation	25
	Literatur	26

3	Hirnstimulation – Physiologische Grundlagen	27
	<i>Hartwig Roman Siebner, Ulf Ziemann</i>	
3.1	Einführung	28
3.2	Allgemeine Betrachtungen	28
3.2.1	Die periphere elektrische Neurostimulation	28
3.2.2	Neuroanatomische Grundlagen	31
3.2.3	Ankopplung des elektrischen Feldes an die kortikale neuronale Aktivität	33
3.3	Transkranielle Stimulation des primären motorischen Kortex	35
3.3.1	Transkranielle elektrische Stimulation des primären motorischen Handareals	37
3.3.2	Transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Handareals	38
3.3.3	Transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Beinareals	42
3.3.4	Kortikospinale Aktivierung der spinalen Motoneurone	42
	Literatur	44
4	Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien	47
	<i>Walter Paulus, Hartwig Roman Siebner</i>	
4.1	Sicherheitsaspekte	48
4.1.1	Epileptische Anfälle	48
4.1.2	Akute sensorische Effekte	50
4.1.3	Akute kognitive Effekte	50
4.1.4	Unerwünschte Langzeitwirkungen	51
4.2	Anwendungsrichtlinien	52
4.2.1	TMS im Einzelreiz- oder Doppelreizmodus	52
4.2.2	Repetitive TMS	52
4.3	Transkranielle Gleichstromstimulation	54
	Literatur	55

II Routinediagnostik: Kochrezepte

5	Motorisch evozierte Potenziale – Eine Einführung	59
	<i>Alain Kaelin-Lang</i>	
5.1	Einleitung	60
5.2	Allgemeine Vorgehensweise bei der Ableitung des MEP	60
5.2.1	Schritt 1: Anbringen der Oberflächenelektroden	60
5.2.2	Schritt 2: Technische Einstellungen am Ableitegerät	61
5.2.3	Schritt 3: Platzierung der Stimulationsspule über dem motorischen Kortex	63
5.2.4	Schritt 4: Wahl der Reizintensität	63
5.2.5	Schritt 5: Willkürliche Anspannung des Zielmuskels	64

5.2.6	Schritt 6: Aufzeichnung der MEP	65	8.2	Radikuläre und distale Stimulation des unteren Motoneurons	92
5.2.7	Schritt 7: Ausmessen des MEP und Berechnung des Amplitudenquotienten	66	8.2.1	F-Wellen-Methode	93
5.3	Spezialuntersuchungen.	67	8.2.2	Transkutane Magnetstimulation der lumbalen Nervenwurzeln	93
5.3.1	Entladungsverhalten einzelner motorischer Einheiten	67	8.2.3	Transkutane elektrische Stimulation der lumbalen Nervenwurzeln	93
5.3.2	Aufzeichnung der TMS induzierten Bewegung oder Muskelkraft	68	8.3	Ableittechnik	94
Literatur		68	8.4	Normwerte.	95
6	Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit.	71	8.4.1	Distale periphere Stimulation mit der F-Wellen-Methode	95
	<i>Florian Müller, Ulf Ziemann</i>		8.4.2	Proximale Magnetstimulation der lumbalen Nervenwurzeln	96
6.1	Bestimmung der kortikomuskulären Leitungszeit	72	8.4.3	Proximale elektrische Stimulation der lumbalen Nervenwurzeln	96
6.1.1	Schritt 1: Auffinden des optimalen Reizortes über dem Motorkortex	72	8.5	Fallbeispiel	97
6.1.2	Schritt 2: Bestimmung der erforderlichen Reizstärke.	72	Literatur		97
6.1.3	Schritt 3: Vorinnervation des Zielmuskels	72	9	Motorisch evozierte Potenziale der kranialen Muskeln.	99
6.1.4	Schritt 4: Messwiederholungen und Auswertung	73		<i>Peter P. Urban</i>	
6.2	Bestimmung der peripheren motorischen Leitungszeit	73	9.1	Einführung	100
6.2.1	Messmethoden	73	9.2	Stimulation der Gesichtsmuskulatur (N. facialis)	100
6.2.2	Bewertung der Methoden	74	9.2.1	Indikationen und Möglichkeiten	100
6.2.3	Praktisches Vorgehen	75	9.2.2	Untersuchungstechnik	100
6.3	Berechnung der zentralmotorischen Leitungszeit	75	9.2.3	Zentrale Fazialisparese	102
6.4	Spezialuntersuchungen: fraktionierte Leitungszeitmessungen	76	9.2.4	Periphere Fazialisparese	102
6.5	Fallbeispiel	77	9.3	Fallbeispiele	103
Literatur		78	9.4	Stimulation der Zungenmuskulatur (N. hypoglossus)	104
7	Motorisch evozierte Potenziale der Arm- und Handmuskeln	79	9.5	Stimulation der Kaumuskulatur (N. trigeminus)	105
	<i>Helge Topka</i>		9.6	Stimulation der vom N. accessorius innervierten Halsmuskeln	106
7.1	Indikationen	80	Literatur		107
7.2	Durchführung der Untersuchung	80	10	Motorisch evozierte Potenziale der axialen und proximalen Muskeln	109
7.2.1	Vorbereitung	82		<i>Andreas Ferbert</i>	
7.2.2	Bestimmung der peripher-motorischen Leitungszeit	82	10.1	Einleitung	110
7.2.3	Transkranielle Stimulation des primären motorischen Handareals	85	10.2	Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen distalen, proximalen und axialen Muskeln	110
7.3	Probleme bei der Untersuchung	87	10.3	Ableitung von speziellen Muskeln	111
Literatur		88	10.3.1	M. deltoideus	111
8	Motorisch evozierte Potenziale der Bein- und Fußmuskeln.	89	10.3.2	M. erector spinae	111
	<i>Detlef Claus</i>		10.3.3	M. pectoralis und M. latissimus dorsi	113
8.1	Transkranielle Stimulation des primären motorischen Beinareals	90	10.3.4	Diaphragma	114
8.1.1	Auffinden des optimalen transkraniellen Reizortes	90	10.3.5	M. sphincter ani externus, M. sphincter urethrae und M. bulbocavernosus	114
8.1.2	Bestimmung der erforderlichen transkraniellen Reizstärke.	92	10.3.6	Quergestreifte Muskulatur des Pharynx und Ösophagus.	115
8.1.3	Vorinnervation des Zielmuskels	92	Literatur		115
			11	Triple-Stimulationstechnik	119
				<i>Kai M. Rösler</i>	
			11.1	Neurophysiologischer Hintergrund	120
			11.1.1	Desynchronisation der induzierten Motoneuronentladungen	120
			11.1.2	Mehrfachentladungen von Motoneuronen	120

11.1.3	Prinzip der Triple-Stimulationstechnik	121
11.2	Praktisches Vorgehen	123
11.2.1	Voraussetzungen und Grundsätzliches	123
11.2.2	Ableitung	123
11.2.3	Periphere distale Stimulation	125
11.2.4	Proximale Nervenstimulation	125
11.2.5	Transkranielle Stimulation	126
11.2.6	Bestimmung der Reizintervalle	126
11.3	Messungen und Berechnungen	126
11.4	Klinische Anwendung der Triple-Stimulationstechnik	126
11.5	Limitationen der TST	128
11.6	Fallbeispiele	129
Literatur		131
12	Transkutane Magnetstimulation peripherer Nerven	133
	<i>Christian Bischoff</i>	
12.1	Magnetsimulation peripherer Nerven	134
12.1.1	Grundlagen der peripheren Magnetsimulation	134
12.1.2	Vorteil der Magnetstimulation peripherer Nerven	134
12.1.3	Nachteile der Magnetstimulation peripherer Nerven	134
12.1.4	Hinweise zur technischen Durchführung	135
12.2	Direkte Muskelstimulation	136
Literatur		136
13	Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter	139
	<i>Florian Heinen, Verena Brodbeck</i>	
13.1	Altersspezifische Besonderheiten	140
13.1.1	Neuroanatomische und neurophysiologische Besonderheiten	140
13.1.2	Konsequenzen für die MEP-Ableitung im Kindesalter	141
13.2	Elektrophysiologische Kennwerte und praktisches Vorgehen	141
13.2.1	Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit (ZML)	142
13.2.2	Bestimmung der kortikalen motorischen Reizschwelle	142
13.2.3	Organisationstyp der kortikospinalen Bahn bei Zerebralparesen und kindlichem Schlaganfall	143
13.3	Spezielle elektrophysiologische Kennwerte und praktisches Vorgehen	143
13.3.1	Interhemisphärische Hemmung	143
13.3.2	Intrakortikale Hemmung und Bahnung	144
13.4	Klinische Fragestellungen	145
13.4.1	Fazialisparese	145
13.4.2	Multiple Sklerose	145
13.4.3	Rett-Syndrom	145
13.4.4	Lähmung im Rahmen einer somatoformen Störung	145
13.4.5	Entwicklungsneurologie der kindlichen Motorik	145
13.4.6	Zerebralparesen und kindlicher Schlaganfall	146
Literatur		146

III Spezielle Diagnostik: Kochrezepte

14	Kortikale Reizschwelle	149
	<i>Friedemann Awiszus, Helmut Feistner</i>	
14.1	Vorbemerkung	150
14.2	Grundlagen kortikaler Reizschwellen	150
14.2.1	TMS-induzierte Ereignisse	151
14.2.2	Vom physiologischen zum mathematischen Problem	151
14.3	Rezepte für die Schätzung kortikaler Reizschwellen	153
14.3.1	Nicht durchführbar, obsolet und ineffizient: Leitlinienrezepte	153
14.3.2	Durchführbar, aber ineffizient: Das Mills-Nithi-Verfahren	154
14.3.3	Effizient, aber grob: Schwellenjagd mittels Bisektion	154
14.4	Interpretation kortikaler Erregbarkeits-schwellenschätzungen	155
14.4.1	Physikalische Einflussfaktoren	155
14.4.2	Physiologische, pathologische und pharmakologische Einflussfaktoren	157
14.4.3	Schwellenschätzungen unterschiedlicher TMS-induzierter Ereignisse	157
Literatur		158
15	Kortikale Innervationsstile	159
	<i>Michael Orth, Reiner Benecke</i>	
15.1	Definition und Physiologie	160
15.2	Methoden und Protokolle	161
15.2.1	TMS-Versuchsprotokoll	161
15.2.2	Auswertung	162
15.2.3	Einflussgrößen	162
15.3	Fallbeispiele	163
Literatur		165
16	Kortikale Doppelpulsprotokolle	167
	<i>Mathias Wahl, Ulf Ziemann</i>	
16.1	Doppelpulsprotokolle, die zwei überschwellige Stimuli gleicher Intensität bei langen Interstimulusintervallen verwenden (10–250 ms)	168
16.1.1	Technische Voraussetzungen zur Bestimmung der LIC1 und LICF	168
16.1.2	Bestimmung der LIC1 und LICF	169
16.1.3	Physiologische Grundlagen	169
16.2	Doppelpulsprotokolle, die einen ersten unterschwelligen und einen zweiten überschweligen Stimulus bei kurzen Interstimulusintervallen verwenden (1–20 ms)	170
16.2.1	Technische Voraussetzungen zur Bestimmung von SIC1 und ICF	170
16.2.2	Bestimmung der SIC1 und ICF	170
16.2.3	Physiologische Grundlagen	172

16.3	Doppelpulsprotokolle, die einen ersten überschwelligen und einen zweiten unterschwelligen Stimulus bei sehr kurzen Interstimulusintervallen verwenden (0,5–5 ms).	173	19	Stimulation des visuellen Kortex	203
16.3.1	Technische Voraussetzungen zur Bestimmung der SICF	174		<i>Thomas Kammer</i>	
16.3.2	Bestimmung der SICF	174	19.1	Überblick über die Phänomene	204
16.3.3	Physiologische Grundlagen	174	19.1.1	Phosphene	204
16.4	Fallbeispiel	175	19.1.2	Visuelle Maskierung	204
Literatur		175	19.2	Protokolle	204
			19.2.1	Phosphene	204
			19.2.2	Visuelle Maskierung	206
			19.3	Physiologische Grundlagen	208
			19.4	Fallbeispiel	208
			Literatur		208
17	Afferente Konditionierung	177	20	Transkranielle elektrische Stimulation	211
	<i>Monika Pötter, Hartwig Roman Siebner</i>			<i>Stephan Brandt, Jan Brocke, Kerstin Irlbacher</i>	
17.1	Einleitung	178	20.1	Physiologische Grundlagen der TES	212
17.2	Afferente Konditionierung mittels peripherer elektrischer Stimulation.	178	20.2	Durchführung	212
17.2.1	Afferente sensomotorische Hemmung kurzer Latenz	178	20.2.1	Polarität	212
17.2.2	Afferente sensomotorische Hemmung langer Latenz	183	20.2.2	Ausrichtung	212
17.2.3	Zentrale reziproke sensomotorische Hemmung	184	20.2.3	Reizstärke und Reizdauer.	214
17.3	Sonstige afferente Konditionierungsparadigmen	185	20.3	Anwendungsgebiete von TES	215
17.3.1	Afferente Konditionierung durch nozizeptive Stimulation.	185	20.4	Sicherheitsaspekte	215
17.3.2	Afferente Konditionierung durch mechanische Stimulation.	185	20.4.1	Tierexperimentelle Grundlagen.	215
17.3.3	Afferente Konditionierung durch akustische oder visuelle Reize	186	20.4.2	Nebenwirkungen und Kontraindikationen.	216
17.4	Fallbeispiel	187	Literatur		216
17.5	Bewertung der Verfahren.	188			
Literatur		188	21	Intraoperatives Monitoring/Intensivmedizin	219
				<i>Andrea Szélenyi</i>	
18	Zerebrale Konnektivität	191	21.1	Intraoperatives Monitoring	220
	<i>Tobias Bäumer, Alexander Münchau</i>		21.1.1	Zielsetzung.	220
18.1	Methodische Überlegungen.	192	21.1.2	Physiologische Grundlagen	220
18.2	Ipsilaterale Innervationsstille (engl. ipsilateral silent period, iSP)	192	21.2	Evozierung motorischer Potenziale und Anästhesie	220
18.2.1	Methodischer Ansatz und Durchführung.	192	21.2.1	Interaktion mit Anästhetika	220
18.2.2	Auswertung	193	21.3	Praktische Durchführung.	221
18.2.3	Technischer Bedarf.	193	21.3.1	Indikation zum intraoperativen MEP-Monitoring	221
18.2.4	Kommentare.	193	21.3.2	Nebenwirkungen und Patientensicherheit.	221
18.3	Doppelpulsprotokolle.	194	21.3.1	Monitoring muskulärer MEP	221
18.3.1	Vorbemerkungen.	194	21.3.2	Kranielle Eingriffe: Muskuläre MEP	222
18.3.2	Interaktion von frontalen (prämotorischen) Arealen und ipsilateralem M1	195	21.3.3	Spinale Eingriffe: Kombination muskulärer und spinaler MEP	223
18.3.3	Interhemisphärische Inhibition (IHI)	196	21.4	Fallbeispiel	224
18.3.4	Interhemisphärische Fazilitierung	196	21.5	MEP in der Intensivmedizin	225
18.3.5	Inhibition nach Konditionierung über der hinteren Schädelgrube	198	Literatur		225
18.4	Beispiele von rTMS-Konditionierungsprotokollen.	198			
18.4.1	Methodische Ansätze und Durchführung	199			
18.4.2	Fallbeispiel	200			
Literatur		201			

IV Spezielle Diagnostik: Wichtige Krankheitsbilder

22	Multiple Sklerose	229
	<i>Patrick Jung, Ulf Ziemann</i>	
22.1	Pathophysiologische Grundlagen	230
22.2	Diagnostische Wertigkeit von TMS-Messwerten	231
22.2.1	Sensitivität	231
22.2.2	Spezifität	232
22.2.3	Detektion subklinischer Läsionen	232
22.2.4	Prognostischer Wert	233

22.2.5	Surrogatmarker klinischer Krankheits- progression und therapeutischer Effekte	233	25	Myelopathien	255
22.3	Fallbeispiel	234		<i>Sven Schippling</i>	
Literatur		235	25.1	Einführung	256
23	Motoneuronerkrankungen	237	25.2	MEP-Kennwerte bei Myelopathien	256
	<i>Klaus Krampfl, Reinhard Dengler</i>		25.2.1	Peripher- und zentralmotorische Leitungszeit	256
23.1	Pathophysiologische Grundlagen	238	25.2.2	MEP-Amplitude	256
23.1.1	Degeneration des 1. Motoneurons	238	25.3	Myelopathien	257
23.1.2	Degeneration des 2. Motoneurons	238	25.3.1	Kompressive zervikale Myelopathie	257
23.2	Wesentliche TMS-Messwerte bei der Untersuchung von Patienten mit Motoneuronerkrankungen	239	25.3.2	Andere Myelopathien	258
23.2.1	Zentralmotorische Leitungszeit (ZML)	239	25.4	Praktisches Vorgehen und therapeutische Konsequenzen	258
23.2.2	Kortikale Reizschwelle	239	25.5	Fallbeispiel	259
23.2.3	MEP-Amplitude	239	Literatur		260
23.2.4	MEP/M-Wellen-Quotient	239	26	Epilepsien	261
23.2.5	Triple-Stimulationstechnik	240		<i>Janine Reis, Hajo M. Hamer, Felix Rosenow</i>	
23.2.6	Kortikale Innervationsstille	241	26.1	Pathophysiologie der Epilepsien	262
23.2.7	Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulus-Intervallen	242	26.2	Durch TMS bestimmbare Kennwerte kortikaler Erregbarkeit in der Epileptologie	262
23.2.8	Intrakortikale Bahnung	242	26.3	TMS-Kennwerte kortikaler Erregbarkeit bei generalisierten Epilepsien	262
23.2.9	Elektromyographische Ableitungen von einzelnen motorischen Einheiten	242	26.3.1	Motorische Reizschwellen	262
23.2.10	Ipsilaterale MEP	242	26.3.2	MEP-Amplitude	263
23.3	Korrelation pathologischer TMS-Befunde zum klinischen Verlauf von Motoneuron- erkrankungen	242	26.3.3	MEP bei konditionierender afferenter Stimulation peripherer Nerven	263
23.4	Spezifische TMS Befunde bei genetischen definierten Varianten der ALS	243	26.3.4	Interhemisphärische Inhibition	263
23.5	TMS-Messwerte unter Therapie	243	26.3.5	Kortikale Innervationsstille	263
23.6	Fallbeispiel	244	26.3.6	Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen und intrakortikale Bahnung	265
Literatur		244	26.3.7	Intrakortikale Bahnung und Hemmung bei langen Interstimulusintervallen	265
24	Schlaganfall	247	26.4	TMS Kennwerte kortikaler Erregbarkeit bei fokalen Epilepsien	266
	<i>Joachim Liepert</i>		26.4.1	Motorische Reizschwellen	266
24.1	Prognose-Abschätzung	248	26.4.2	MEP-Amplitude	266
24.1.1	Einzelreiz-Stimulation der ipsiläsionellen Hemisphäre	248	26.4.3	MEP bei konditionierender afferenter Stimulation peripherer Nerven	267
24.1.2	Einzelreiz-Stimulation der kontraläsionellen Hemisphäre	248	26.4.4	Interhemisphärische Inhibition	267
24.1.3	Doppelreiz-Protokolle: Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen	249	26.4.5	Kortikale Innervationsstille	267
24.2	Untersuchungen zur Pathophysiologie mittels TMS	249	26.4.6	Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen und intrakortikale Bahnung	268
24.2.1	Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen	249	26.4.7	Intrakortikale Bahnung und Hemmung bei langen Interstimulusintervallen	269
24.2.2	Kortikale Innervationsstille	250	26.5	Einflussfaktoren und praktische Hinweise	269
24.2.3	MEP-Intensitätskurven	250	26.6	Sicherheitsaspekte bei Epilepsiepatienten	269
24.2.4	MEP-Mapping	250	26.7	Fallbeispiel	270
24.2.5	Interhemisphärische Hemmung	251	Literatur		271
24.2.6	Virtuelle Läsionen	252	27	Bewegungsstörungen	273
24.3	Therapieinduzierte Änderungen der Erregbarkeit des motorischen Kortex	252		<i>Alexander Wolters</i>	
24.3.1	MEP-Mapping	252	27.1	Pathophysiologie	274
24.3.2	Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen	252	27.2	Morbus Parkinson	274
24.4	Fallbeispiel	253	27.2.1	Erregbarkeit des motorischen Kortex	274
Literatur		254	27.2.2	Konnektivität des motorischen Kortex	275
			27.3	Parkinson-Syndrome	275
			27.3.1	Parkinson-Syndrom mit Parkin-Mutation	275

27.3.2	Atypische Parkinson-Syndrome	275
27.4	Dystonien	276
27.4.1	Erregbarkeit und Konnektivität des motorischen Kortex	276
27.4.2	Sensomotorische Integration	277
27.4.3	Stimulations-induzierte Plastizität	277
27.5	Hyperkinetische Syndrome	277
27.5.1	Huntington-Chorea	277
27.5.2	Essenzieller Tremor und Parkinson-Tremor.	278
27.5.3	Gilles-de-la-Tourette-Syndrom	278
27.5.4	Myoklonus	278
27.6	Fallbeispiel	278
Literatur		279
28	Zerebelläre Erkrankungen	281
	<i>Karl Wessel</i>	
28.1	Einführung	282
28.2	Änderungen der zentrilmotorischen Leitungszeit bei spinozerebellären Atrophien (SCA).	282
28.2.1	SCA 1 und Friedreich-Ataxie	282
28.2.2	SCA 2, 3, 6	282
28.3	Änderung der Erregbarkeit des motorischen Kortex	283
28.3.1	Kortikale Innervationsstille	283
28.3.2	Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen und intrakortikale Bahnung	283
28.4	Zerebelläre Konditionierung eines Test-MEP über dem kontralateralen Motorkortex	285
Literatur		285
29	Migräne	287
	<i>Michael Siniatchkin, Thorsten Bartsch</i>	
29.1	Pathophysiologische Konzepte der Migräne.	288
29.2	Erregbarkeit des visuellen Kortex bei Migräne	288
29.3	Erregbarkeit des motorischen Kortex bei Migräne.	290
29.4	Ausblick.	293
29.5	Fallbeispiel	293
Literatur		294
30	Psychiatrische Erkrankungen.	297
	<i>Malek Bajbouj</i>	
30.1	Depressionen	298
30.1.1	Neurobiologische Grundlagen	298
30.1.2	TMS-Befunde	298
30.2	Schizophrenien	299
30.2.1	Neurobiologische Grundlagen	299
30.2.2	TMS-Befunde	299
30.3	Demenz vom Alzheimer-Typ.	300
30.3.1	Neurobiologische Grundlagen	300
30.3.2	TMS-Befunde	300
30.4	Zwangsstörungen	301
30.4.1	Neurobiologische Grundlagen	301
30.4.2	TMS-Befunde	301
30.5	Fallbeispiel	302
Literatur		303

V Charakterisierung von Hirnfunktionen – Methoden

31	Passagere Funktionsunterbrechung mit der transkraniellen Magnetstimulation	307
	<i>Boris Hagen Schlaak, Alvaro Pascual-Leone, Hartwig Roman Siebner</i>	
31.1	Einführung	308
31.2	Prinzip der Funktionsunterbrechung	308
31.3	Effektive Stimulation des Zielareals	310
31.4	Läsionsmodus : Einzelreizung versus Reizserie	311
31.5	Spezifität der TMS-induzierten Läsionseffekte	312
31.6	Prolongierte Läsionseffekte nach rTMS	313
31.7	Ausblick.	314
Literatur		315
32	Neuronavigation der transkraniellen Magnetstimulation	317
	<i>Uwe Herwig, Carlos Schönfeldt-Lecuona</i>	
32.1	Positionierungsstrategien	318
32.1.1	Konventionelle Methoden	318
32.1.2	Bildgebungsgestützte Nicht-Echtzeit- Positionierung	318
32.1.3	Neuronavigation der Spule in Echtzeit	318
32.2	Stereotaktische Spulenpositionierung	319
32.2.1	Komponenten.	319
32.2.2	Durchführung	320
32.2.3	Vorteile und Grenzen	321
Literatur		321
33	Kortikale Erregbarkeit und kortikokortikale Konnektivität.	323
	<i>Mathias Wahl, Günther Heide, Ulf Ziemann</i>	
33.1	Intrakortikale und kortikospinale Erregbarkeit	324
33.1.1	Allgemeines	324
33.1.2	Erregbarkeitsänderungen vor, während und nach einer Bewegung	324
33.1.3	Erregbarkeitsänderungen bei Beendigung und Unterdrückung einer Bewegung	325
33.1.4	Erregbarkeitsänderungen bei Vorstellung und Beobachtung einer Bewegung	326
33.1.5	Die ermüdende Kontraktion	326
33.2	Kortikokortikale Konnektivität	327
33.2.1	Allgemeines	327
33.2.2	Interhemisphärische Konnektivität zwischen den primären motorischen Handarealen	328
33.2.3	Interhemisphärische Konnektivität zwischen dem dorsalen prämotorischen und dem primär motorischen Kortex.	330
33.3	Ausblick.	331
Literatur		331

34	Neuropharmakologie	333	36.4.2	Fallbeispiele	361
	<i>Ulf Ziemann</i>		36.5	TMS und PET bei neuropsychiatrischen Erkrankungen	363
34.1	Einführung	334	36.6	Ausblick	364
34.2	Beeinflussung kortikaler Erregbarkeit durch Neuropharmaka mit bekanntem Wirkmechanismus	334	Literatur		365
34.2.1	Motorische Reizschwelle	334	37	Transkranielle Magnetstimulation und funktionelle Magnetresonanztomografie	367
34.2.2	Amplitude des motorisch evozierten Potenzials (MEP)	334		<i>Jürgen Baudewig, Sven Bestmann</i>	
34.2.3	Kontralaterale kortikale Innervationsstille	336	37.1	Einführung	368
34.2.4	Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen	337	37.2	Funktionelle MRT im Anschluss an die rTMS	368
34.2.5	Intrakortikale Bahnung	337	37.3	Funktionelle MRT während der TMS	369
34.2.6	Intrakortikale Bahnung bei kurzen Interstimulusintervallen	337	37.3.1	Methodische Aspekte	369
34.2.7	Intrakortikale Hemmung bei langen Interstimulusintervallen	338	37.4	Anwendungsbeispiele für die TMS während der funktionellen MRT	371
34.2.8	Afferente sensomotorische Hemmung kurzer Latenz	338	37.4.1	Physiologische Auswirkungen von transkraniellen Einzelreizen oder kurzen Reizserien	371
34.2.9	Zusammenfassung	338	37.4.2	Darstellung intrakortikaler Konnektivität	371
34.2.10	Kortikale Erregbarkeitsänderungen als biologischer Marker neuropharmakologischer Effekte	339	37.4.3	Klinische und neuropharmakologische Anwendungen	372
34.3	Charakterisierung des Wirkmechanismus von Neuropharmaka	339	37.5	Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren	373
34.4	Kortikale Erregbarkeitsänderungen unter chronischer Gabe eines Neuropharmakons	340	37.6	Ausblick	373
34.5	Neuropharmakologische Modulation kortikaler Plastizität	341	Literatur		374
34.5.1	Stimulationsinduzierte Plastizität	341	38	Transkranielle Magnetstimulation und tiefe Hirnstimulation	377
34.5.2	Übungsabhängige Plastizität	342		<i>Andrea A. Kühn</i>	
Literatur		342	38.1	Einleitung	378
35	Transkranielle Magnetstimulation und Elektroenzephalografie	345	38.2	Sicherheitsaspekte zur TMS bei Patienten mit Hirnschrittmacher	378
	<i>Reto Huber</i>		38.3	Studien zur Kortex-Basalganglien-Interaktion	379
35.1	Zeitlich getrennte Durchführung von TMS und EEG/MEG	346	38.3.1	Einfluss der kontinuierlichen Hochfrequenz- stimulation auf die motorkortikale Erregbarkeit	379
35.2	Simultane Durchführung des EEG während der TMS	349	38.3.2	Kortikal und peripher induzierte Effekte der Einzelreizstimulation über die implantierten Stimulationselektroden	381
35.3	Vor- und Nachteile des TMS-EEG-Ansatzes	352	38.3.3	Effekte der transkraniellen Kortexstimulation auf die neuronale Aktivität in den Basalganglien	382
Literatur		352	Literatur		383
36	Kombination von transkranieller Magnetstimulation und Positronen- emissionstomografie	355	39	Tierexperimentelle Untersuchungen	385
	<i>Martin Peller, Hartwig Roman Siebner</i>			<i>Klaus Funke</i>	
36.1	Einführung	356	39.1	Einleitung	386
36.2	Methodische Aspekte	356	39.2	Einzelzellableitungen im visuellen Kortex der Katze	386
36.2.1	Zeitliche und räumliche Auflösung der PET	356	39.3	Verhaltensexperimente zur antidepressiven Wirkung der rTMS	388
36.2.2	Interaktion zwischen TMS und PET	356	39.3.1	Fallbeispiel	389
36.2.3	Methoden zur Spulenpositionierung über dem kortikalen Zielareal	357	39.4	Einfluss der rTMS auf Lernen und Gedächtnis	390
36.3	PET-Messungen während der TMS	357	39.5	Neurotransmitterfreisetzung, Rezeptordynamik und Genexpression	390
36.3.1	Allgemeine Aspekte	357	39.5.1	Fallbeispiel	391
36.3.2	Fallbeispiele	359	39.6	Sicherheitsaspekte der rTMS – Neurodegeneration und Neuroprotektion	392
36.4	PET-Messungen im Anschluss an die TMS	360	Literatur		392
36.4.1	Allgemeine Aspekte	360			

VI Charakterisierung von Hirn- funktionen – Funktionelle Systeme

40	Handmotorik	397			
	<i>Michael Martin Weiss, Hartwig Roman Siebner</i>				
40.1	Aufgabenabhängige Modulation der kortiko- motorischen Exzitabilität	398	42.4	Charakterisierung trainingsinduzierter Veränderungen	425
40.1.1	Bewegungsbeobachtung	398	42.4.1	Einzelpuls-TMS: Lernbedingte Änderungen der kortikospinalen Erregbarkeit	425
40.1.2	Bewegungsvorstellung	399	42.4.2	Doppelpuls-TMS: Lernbedingte Änderungen der intrakortikalen Erregbarkeit.	426
40.1.3	Bewegungsauswahl und Bewegungsinitiierung	400	42.5	Motorische Rehabilitation nach Schlaganfall . .	426
40.1.4	Bewegungsausführung	400	42.6	Ausblick.	427
40.2	Kartierung kortikomotorischer Repräsentationen	400	Literatur		427
40.2.1	Praktische Durchführung.	401	43	Sprache	429
40.2.2	Fallbeispiele	402		<i>Caterina Breitenstein, Stefan Knecht</i>	
40.3	Kontextabhängige Konnektivität	403	43.1	Neurowissenschaftliche Fragestellungen.	430
40.4	Passagere Funktionsunterbrechung.	404	43.2	Funktionsfördernde Effekte der TMS.	432
40.4.1	Bewegungsauswahl im dorsalen prämotorischen Kortex	404	43.2.1	Stimulation während oder kurz vor der Durchführung einer Sprachaufgabe.	432
40.4.2	Greiffunktion und visuomotorische Integration im Parietallappen.	406	43.2.2	Längeranhaltende Förderung von Spachfunktionen mit der rTMS	433
40.4.3	Funktionsunterbrechung im supplementären motorischen Areal	406	43.3	Funktionshemmende TMS-Effekte	433
40.5	Konditionierung mit der rTMS.	407	43.3.1	Stimulation während oder kurz vor der Durchführung einer Sprachaufgabe.	433
Literatur		409	43.3.2	Längeranhaltende Störung von Spachfunktionen mit der rTMS	435
41	Okulomotorik	411	43.4	TMS zur Bestimmung der funktionellen Interaktion von Gehirnregionen	435
	<i>Thomas Nyffeler, René M. Müri</i>		43.5	Zusammenfassung und Ausblick.	436
41.1	Einleitung	412	Literatur		437
41.2	Funktionsunterbrechung während einer Augen- bewegungsaufgabe bei gesunden Probanden	413	44	Somatosensorik	439
41.2.1	Kartierungsexperimente zur Lokalisation okulomotorischer Funktionen.	413		<i>Hubert R. Dinse, Patrick Ragert, Martin Tegenthoff</i>	
41.2.2	Chronometrie von relevanten Funktionen einer okulomotorischen Region	414	44.1	Einführung	440
41.2.3	Funktionsunterbrechung mit Doppelpulsen und kurzen Reizserien.	415	44.2	Spulenpositionierung.	440
41.3	Konditionierende rTMS bei gesunden Probanden	415	44.3	Akute Störung der somatosensorischen Wahrnehmung	440
41.4	Interferenz während einer Augenbewegungs- aufgabe bei Patienten.	415	44.3.1	Intramodale Reizverarbeitung	440
41.5	Ausblick.	417	44.3.2	Transmodale Reizverarbeitung	441
Literatur		418	44.4	Anhaltende Beeinflussung der somatosensorischen Wahrnehmung	441
42	Motorisches Lernen.	421	44.4.1	Frequenzabhängige Konditionierungseffekte der regelmäßigen rTMS.	441
	<i>Susan Koeneke, Lutz Jäncke</i>		44.4.2	Weitere transkraniale Konditionierungs- protokolle	444
42.1	Motorisches Lernen und TMS – eine Einführung.	422	44.5	Transkraniale Modulation von sensorischen Lernprozessen.	444
42.2	Konditionierende Effekte einer rTMS auf motorische Lernprozesse.	422	44.6	Fazit und Ausblick	445
42.2.1	Niederfrequente rTMS.	423	Literatur		446
42.2.2	Hochfrequente rTMS.	424	45	Visuelle Verarbeitung	449
42.3	Akute Funktionsunterbrechung während motorischer Lernaufgaben.	424		<i>Til Ole Bergmann, Hartwig Roman Siebner</i>	
			45.1	Einführung	450
			45.2	Mentale Chronometrie des primären visuellen Kortex	450
			45.3	Visuelle Verarbeitung in höheren visuellen Arealen	450
			45.3.1	Bewegungswahrnehmung.	450
			45.3.2	Objekterkennung.	451
			45.4	Funktionelle Interaktionen zwischen visuellen Arealen	452

51.3.2	Physiologische Eigenschaften PAS-induzierter LTD-ähnlicher Plastizität	519
51.3.3	Funktionelle Relevanz PAS-induzierter LTD-ähnlicher Plastizität	520
51.3.4	Klinische Relevanz PAS-induzierter LTD-ähnlicher Plastizität	520
51.4	Ausblick.	521
Literatur		521

52 Übungsbabhängiges motorisches Lernen . 523

Cathrin Bütefisch

52.1	Einleitung	524
52.2	Charakterisierung motorischer Lernvorgänge mit der TMS	524
52.2.1	Einfluss motorischen Lernens auf die transkranial ausgelöste Bewegung	524
52.2.2	Einfluss motorischen Lernens auf die kortikomotorische Erregbarkeit.	526
52.2.3	Einfluss motorischen Lernens auf die intrakortikale Doppelpulserregbarkeit	526
52.3	Neuropharmakologische Beeinflussung des motorischen Lernens	527
52.4	Ausblick.	529
Literatur		530

53 Transkraniale Gleichstromstimulation . . 533

Michael A. Nitsche, Walter Paulus

53.1	Technische Grundlagen.	534
53.2	Praktische Durchführung.	536
53.3	Neurobiologischer Wirkungsmechanismus	537
53.4	Auswirkungen auf motorische und visuelle Hirnfunktionen	539
53.5	Klinische Effekte	540
53.6	Ausblick.	540
Literatur		541

54 Metaplastizität. 543

Ulf Ziemann, Hartwig Roman Siebner

54.1	Einführung.	544
54.2	Modulation von Plastizität durch Disinhibition	545
54.2.1	Modulation stimulationsinduzierter Plastizität durch Disinhibition.	545
54.2.2	Modulation übungsabhängiger Plastizität durch Disinhibition.	546
54.3	Modulation von Plastizität durch neuromodulierende Medikamente	546
54.3.1	Modulation stimulationsinduzierter Plastizität durch neuromodulierende Medikamente	546
54.3.2	Modulation übungsabhängiger Plastizität durch neuromodulierende Medikamente	547
54.4	Homöostatische Metaplastizität	547
54.4.1	Homöostatische Metaplastizität stimulationsinduzierter Plastizität	547
54.4.2	Homöostatische Metaplastizität zwischen stimulationsinduzierter Plastizität und nachfolgender übungsabhängiger Plastizität	549

54.4.3	Homöostatische Plastizität zwischen übungsabhängiger Plastizität und nachfolgender stimulationsinduzierter Plastizität	549
54.5	Ausblick.	549
Literatur		550

VIII Modulation von Hirnfunktionen – Therapeutische Ansätze

55 Transkraniale Kortexstimulation 555

Ahmed A. Karim, Niels Birbaumer, Hartwig Roman Siebner

55.1	Einleitung	556
55.2	Messung der kortikalen Erregbarkeit mit der TMS.	556
55.3	Neuromodulatorische Effekte der transkranialen Kortexstimulation	556
55.3.1	Lokale Effekte auf den stimulierten Kortex.	556
55.3.2	Netzwerkeffekte im stimulierten neuronalen System	557
55.4	Konzepte zur therapeutischen Wirkung der transkranialen Kortexstimulation	559
55.4.1	Normalisierung des regionalen Erregbarkeits- oder Aktivitätsniveaus.	559
55.4.2	Neuromodulation funktionell intakter Hirnareale	560
55.5	Methodische Aspekte der therapeutischen transkranialen Neurostimulation	561
55.5.1	Placebostimulation	561
55.5.2	Bestimmung der optimalen Stimulationsvariablen	561
55.5.3	Bedeutung des Funktionszustandes des Kortex	562
55.6	Strategien zur Optimierung der therapeutischen Effizienz.	563
55.6.1	Optimierung der Kortexstimulation	563
55.6.2	Manipulation der kortikalen Aktivität während der Kortexstimulation	563
55.7	Schlussfolgerung und Ausblick	564
Literatur		565

56 Schlaganfall. 567

Agnes Flöel, Friedhelm Hummel, Christian Gerloff

56.1	TMS und kortikale Erregbarkeit	568
56.2	Therapiestudien	569
56.2.1	Motorisches System	569
56.2.2	Aphasie	572
56.2.3	Neglekt und Extinktion	573
56.2.4	Depression nach Schlaganfall	574
56.3	Zusammenfassung.	574
56.4	Ausblick/offene Fragen	574
Literatur		575

57	Epilepsie.	577	61.5.5	Vergleich mit der Elektrokonvulsionstherapie (EKT)	615
	<i>Frithjof Tergau, Konrad J. Werhahn</i>		61.6	Magnetkonvulsionstherapie (MKT)	617
57.1	rTMS bei Epilepsie	578	61.7	Sicherheit der rTMS	618
57.1.1	Allgemeine Vorbemerkungen	578	61.8	Ausblick.	618
57.1.2	Pathophysiologische Konzepte	578	Literatur		618
57.1.3	Therapeutische rTMS-Studien bei Epilepsien	578			
57.1.4	Ausblick.	581	62	Andere psychiatrische Erkrankungen	621
Literatur		582		<i>Peter Eichhammer, Göran Hajak</i>	
58	Bewegungsstörungen	583	62.1	Schizophrenie.	622
	<i>Martin Sommer, Hartwig Roman Siebner</i>		62.1.1	Klinik und Pathophysiologie.	622
58.1	Einleitung	584	62.1.2	rTMS bei Schizophrenie – Positivsymptomatik	622
58.2	Morbus Parkinson	584	62.1.3	rTMS bei Schizophrenie – Negativsymptomatik	625
58.2.1	Pathophysiologischer Hintergrund	584	62.2	Angststörungen – Panikstörung	625
58.2.2	Klinische Effekte einer einmaligen rTMS-Anwendung	585	62.2.1	Klinik und Pathophysiologie.	625
58.2.3	Kumulative Effekte wiederholter rTMS-Anwendungen	587	62.2.2	rTMS bei Panikstörung	625
58.3	Andere Bewegungsstörungen	588	62.3	Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)	626
58.4	Offene Fragen	589	62.3.1	Klinik und Pathophysiologie.	626
58.5	Ausblick.	590	62.3.2	rTMS bei posttraumatischer Belastungsstörung	626
Literatur		590	62.4	Zwangsstörung	627
59	Tinnitus	593	62.4.1	Klinik und Pathophysiologie.	627
	<i>Christian Plewnia, Christian Gerloff</i>		62.4.2	rTMS bei Zwangsstörung	628
59.1	Pathophysiologische Grundlagen	594	62.5	Craving	629
59.2	Funktionelle Topografie.	594	62.5.1	Klinik und Pathophysiologie.	629
59.3	Experimentelle Therapie	595	62.5.2	rTMS bei Craving	629
59.4	Ausblick.	597	Literatur		629
Literatur		597	Farbtafeln		631
60	Schmerz	599	Sachverzeichnis.		637
	<i>Peter Schwenkreis, Burkhard Pleger, Martin Tegenthoff</i>				
60.1	Pathophysiologisches Konzept	600			
60.2	TMS und experimenteller Schmerz.	601			
60.3	TMS und chronischer Schmerz	601			
60.4	Ausblick.	605			
Literatur		606			
61	Depressive Erkrankungen.	609			
	<i>Frank Padberg, Nicola Großheinrich, Thomas E. Schlöpfer</i>				
61.1	Einführung.	610			
61.2	Grundlagen der funktionellen Neuroanatomie	610			
61.3	Wirkung auf dopaminerge und serotonerge Systeme	611			
61.4	Antidepressive Wirksamkeit der rTMS	612			
61.5	Spezifische Anwendungen bei depressiven Erkrankungen	612			
61.5.1	Kombinationsbehandlung mit rTMS in der Primärtherapie	612			
61.5.2	rTMS bei therapieresistenten Depressionen	614			
61.5.3	rTMS bei bipolaren Erkrankungen	615			
61.5.4	rTMS bei anderen depressiven Syndromen	615			

Autorenverzeichnis

Awiszus, Friedemann, Prof. Dr.

Orthopädische Universitätsklinik,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg,
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
E-Mail: friedemann.awiszus@medizin.uni-magdeburg.de

Bajbouj, Malek, Prof. Dr.

Klinik und Hochambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie,
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin
Franklin,
Eschenallee 3, 14050 Berlin
E-Mail: malek.bajbouj@charite.de

Bartsch, Thorsten, Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel
E-Mail: t.bartsch@neurologie.uni-kiel.de

Baudewig, Jürgen, Dr.

MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie,
Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen,
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
E-Mail: jbaudew@gwdg.de

Bäumer, Tobias, Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
E-Mail: baeumer@uke.uni-hamburg.de

Benecke, Reiner, Prof. Dr.

Klinik für Neurologie und Poliklinik,
Universität Rostock,
Gehlsheimer Straße 2, 18147 Rostock
E-Mail: reiner.benecke@med.uni-rostock.de

Bergmann, Til Ole

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel,
E-Mail: t.bergmann@neurologie.uni-kiel.de

Bestmann, Sven, Dr.

Wellcome Dept. of Imaging Neuroscience,
University College London,
12 Queen Square, London WC1N 3BG, United Kingdom
E-Mail: s.bestmann@fil.ion.ucl.ac.uk

Birbaumer, Niels, Prof. Dr.

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensbiologie,
Eberhard-Karls-Universität Tübingen,
Gartenstraße 29, 72074 Tübingen
E-Mail: niels.birbaumer@uni-tuebingen.de

Bischoff, Christian, Prof. Dr.

Neurologische Gemeinschaftspraxis,
Burgstraße 7, 80331 München
E-Mail: bischoff@profbischoff.de

Brandt, Stephan A., Priv.-Doz. Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte,
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin
E-Mail: stephan.brandt@charite.de

Breitenstein, Caterina, Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Münster,
Albert-Schweitzer-Straße. 33, 48129 Münster
E-Mail: caterina.breitenstein@uni-muenster.de

Brocke, Jan, Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte,
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin
E-Mail: jan.brocke@charite.de

Brodbeck, Verena, Dr.

Laboratoire de Cartographie des Fonctions Cérébrales,
Prof. Christoph Michel Clinique de Neurologie,
Hôpital Cantonal Universitaire24,
rue Micheli-du-Crest, CH-1211 Genève, Schweiz
E-Mail: verena.brodbeck@medecine.unige.ch

Bütefisch, Cathrin, Priv.-Doz. Dr.

Department of Neurology West Virginina,
University School of Medicine,
One Medical Center Drive, PO Box 9180,
Health Sciences Center Morgantown,
WV 26506-9180, USA
E-Mail: cbuetefisch@hsc.wvu.edu

Claus, Detlef, Prof. Dr.

Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie,
Heidelberger Landstraße 379, 64297 Darmstadt
E-Mail:
d.claus@t-online.de; detlef.claus@klinikum-darmstadt.de

Dengler, Reinhard, Prof. Dr.

Klinik für Neurologie,
Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
E-Mail: dengler.reinhard@mh-hannover.de

Dinse, Hubert, Prof. Dr.

Institut für Neuroinformatik,
Ruhr-Universität-Bochum,
Universitätsstr. 150, 44780 Bochum
E-Mail:
hubert.dinse@neuroinformatik.ruhr-uni-bochum.de

Eichhammer, Peter, Priv.-Doz. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Universität Regensburg,
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg
E-Mail: peter.eichhammer@medbo.de

Feistner, Helmut, Prof. Dr.

Klinik für Neurologie II,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg,
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
E-Mail: helmut.feistner@medizin.uni-magdeburg.de

Ferbert, Andreas, Prof. Dr.

Neurologische Abt.,
Klinikum Kassel GmbH,
Mönchebergstr. 41–43, 34125 Kassel
E-Mail: ferbert@klinikum-kassel.de

Flöel, Agnes, Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Münster,
Albert-Schweitzer-Straße. 33, 48129 Münster
E-Mail: floeel@uni-muenster.de

Funke, Klaus, Prof. Dr.

Institut für Physiologie, Abt. für Neurophysiologie,
Ruhr-Universität-Bochum,
Universitätsstr. 150, 44780 Bochum
E-Mail: funke@neurop.ruhr-uni-bochum.de

Gerloff, Christian, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
E-Mail: gerloff@uke.uni-hamburg.de

Grosse, Pascal, Dr.

Neurologische Poliklinik,
Charité, Universitätsmedizin, Campus Virchow-Klinikum,
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: pascal.grosse@charite.de

Großheinrich, Nicola

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Ludwig-Maximilians-Universität,
Nussbaumstraße 7, 80336 München
E-Mail: nicola.grossheinrich@med.uni-muenchen.de

Hajak, Göran, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Universität Regensburg,
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg
E-Mail: goeran.hajak@medbo.de

Hamer, Hajo, Priv.-Doz. Dr.

Interdisziplinäres Epilepsiezentrum, Klinik für Neurologie,
Philipps-Universität Marburg,
Rudolf-Bultmann-Straße 8, 35039 Magdeburg
E-Mail: hamer@staff.uni-marburg.de

Heide, Guenther, Dr.

Klinik für Neurologie,
Friedrich-Schiller-Universität,
Erlanger Allee 101, 07740 Jena
E-Mail: guenther.heide@med.uni-jena.de

Heinen, Florian, Prof. Dr.

v. Hauner'sches Kinderspital,
Klinik der Universität München,
Lindwurmstraße 2, 80337 München
E-Mail: florian.heinen@med.uni-muenchen.de

Herwig, Uwe, Dr.

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich,
Minervastr. 145, 8032 Zürich, Schweiz
E-Mail: uwe.herwig@puk.zh.ch

Hess, Christian, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Inselspital,
CH-3010 Bern, Schweiz
E-Mail: christian.w.hess@insel.ch

Hilgetag, Claus, Prof. Dr.

Internationale Universität Bremen,
Campus Ring 6, 28759 Bremen
E-Mail: c.hilgetag@iu-bremen.de

Huber, Reto, Prof. Dr.

Kinderspital Zürich,
Universitäts-Kinderklinik,
Steinwiesstraße 75, 8032 Zürich, Schweiz
E-Mail: reto.huber@kispi.uzh.ch; rhuber@facstaff.wisc.edu

Hummel, Friedhelm, Dr.

Neurologische Universitätsklinik,
Allgemeine Neurologie,
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen
E-Mail: friedhelm.hummel@uni-tuebingen.de

Irlbacher, Kerstin, Dr.

Klinik für Neurologie
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte,
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin
E-Mail: kerstin.irlbacher@charite.de

Jäncke, Lutz, Prof. Dr.

Psychologisches Institut, Neuropsychologie,
Universität Zürich,
Treichlerstraße 10, CH-8032 Zürich, Schweiz
E-Mail: ljaencke@psychologie.unizh.ch

Jung, Patrick, Dr.

Klinik für Neurologie,
Klinikum der JW Goethe-Universität Frankfurt,
Schleusenweg 2–16, 60528 Frankfurt am Main
E-Mail: patrick.jung@em.uni-frankfurt.de

Kaelin-Lang, Alain, Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Inselspital,
CH-3010 Bern, Schweiz
E-Mail: alain.kaelin@dkf.unibe.ch

Kammer, Thomas, Dr.

Psychiatrische Klinik,
Universitätsklinikum Ulm,
Leimgrubenweg 12–14, 89075 Ulm
E-Mail: thomas.kammer@uni-ulm.de

Karim, Ahmed, Dr.

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensbiologie,
Eberhard-Karls-Universität Tübingen,
Gartenstraße 29, 72074 Tübingen
E-Mail: ahmed.karim@uni-tuebingen.de

Knecht, Stefan, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Münster,
Albert-Schweitzer-Straße. 33, 48129 Münster
E-Mail: knecht@uni-muenster.de

Koeneke, Susan, Dr.

Psychologisches Institut, Neuropsychologie,
Universität Zürich,
Treichlerstraße 10, CH-8032 Zürich, Schweiz
E-Mail: s.koeneke@psychologie.unizh.ch

Krampfl, Klaus, Priv.-Doz. Dr.

Klinik für Neurologie,
Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
E-Mail: krampfl.klaus@mh-hannover.de

Kühn, Andrea, Dr.

Sobell Department Institute of Neurology,
11 Queen Square, London WC1N 3BG, United Kingdom
E-Mail: a.kuhn@ion.ucl.ac.uk

Lang, Nicolas, Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel
E-Mail: n.lang@neurologie.uni-kiel.de

Liepert, Joachim, Prof. Dr.

Neurorehabilitation Kliniken Schmieder,
Zum Tafelholz 8, 78476 Allensbach
E-Mail: j.liepert@kliniken-schmieder.de

Mottaghy, Felix, Prof. Dr.

Department of Nuclear Medicine,
University Hospital KU Leuven,
Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium
E-Mail: felix.mottaghy@uz.kuleuven.ac.be

Müller, Florian, Dr.

Klinik für Neurologie,
Klinikum der JW Goethe-Universität Frankfurt,
Schleusenweg 2–16, 60528 Frankfurt am Main
E-Mail: f.mueller@med.uni-frankfurt.de

Münchau, Alexander, Priv.-Doz. Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
E-Mail: muenchau@uke.uni-hamburg.de

Müri, Rene, Prof. Dr.

Neuropsychologische Rehabilitation,
Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik,
Inselspital,
CH-3010 Bern, Schweiz
E-Mail: rene.mueri@insel.ch 41

Nitsche, Michael, Dr.

Abt. für Klinische Neurophysiologie,
Universität Göttingen,
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
E-Mail: mnitsch1@gwdg.de

Nyffeler, Thomas, Dr.

Neuropsychologische Rehabilitation,
Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik,
Inselspital,
CH-3010 Bern, Schweiz
E-Mail: thomas.nyffeler@insel.ch

Orth, Michael, Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
E-Mail: m.orth@uke.uni-hamburg.de

Padberg, Frank, Priv.-Doz. Dr.

Klinik für Psychiatrie,
Ludwig-Maximilians-Universität,
Nussbaumstr. 7, 80336 München
E-Mail: padberg@med.uni-muenchen.de

Pascual-Leone, Alvaro, Prof. Dr.

Department of Neurology,
Beth Israel Hospital,
Harvard Medical School,
330 Brookline Ave, Boston, MA 02215, USA
E-Mail: apleone@bidmc.harvard.edu

Paulus, Walter, Prof. Dr.

Abt. für Klinische Neurophysiologie,
Universitätsklinik Göttingen,
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
E-Mail: wpaulus@med.uni-goettingen.de

Peller, Martin, Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel
E-Mail: m.peller@neurologie.uni-kiel.de

Pleger, Burkhard, Dr.

Wellcome Dept. of Imaging Neuroscience,
University College London,
12 Queen Square, London WC1N 3BG, United Kingdom
E-Mail: b.pleger@fil.ion.ucl.ac.uk

Plewnia, Christian, Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Osianderstr. 24, 72076 Tübingen
E-Mail: christian.plewnia@uni-tuebingen.de

Pötter, Monika, Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel
E-Mail: m.poetter@neurologie.uni-kiel.de

Ragert, Patrick, Dr.

Human Cortical Physiology Section,
National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH,
Building 10
10 Center Drive, Bethesda, MD 20892-1430, USA
E-Mail: ragertp@ninds.nih.gov

Reis, Janine, Dr.

Human Cortical Physiology Section,
National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH,
Building 10
10 Center Drive, Bethesda, MD 20892-1430, USA
E-Mail: reis@staff.uni-marburg.de; reisj@ninds.nih.gov

Rosenow, Felix, Prof. Dr.

Interdisziplinäres Epilepsiezentrum, Klinik für Neurologie,
Philipps-Universität Marburg,
Rudolf-Bultmann-Straße 8, 35039 Marburg
E-Mail: rosenow@staff.uni-marburg.de

Rösler, Kai, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Inselspital,
CH-3010 Bern, Schweiz
E-Mail: kai-michael.roesler@insel.ch

Salih, Farid, Dr.

Neurologische Poliklinik,
Charité, Universitätsmedizin, Campus Virchow-Klinikum,
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: farid.salih@charite.de

Schippling, Sven, Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
E-Mail: s.schippling@uke.uni-hamburg.de

Schlaak, Boris Hagen, Dr.

Klinik für Neurologie, Neurozentrum
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel
E-Mail: b.schlaak@neurologie.uni-kiel.de

Schläpfer, Thomas, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Universitätsklinikum Bonn,
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn
E-Mail: schlaepf@jhmi.edu; thomas@schlaepfer.org

Schönfeldt-Lecuona, Carlos, Dr.

Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychiatrie III
Leimgrubenweg 12, 89075 Ulm
E-Mail: carlos.schoenfeldt@uni-ulm.de

Schwenkreis, Peter, Priv.-Doz. Dr.

Neurologische Universitäts- und Poliklinik,
Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil,
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
E-Mail: peter.schwenkreis@ruhr-uni-bochum.de

Siebner, Hartwig, Prof. Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel
E-Mail: h.siebner@neurologie.uni-kiel.de

Sinjatchkin, Michael, Dr.

Abteilung für Neuropädiatrie,
Universitätskinderklinik der CAU,
Schwanenweg 20, 24105 Kiel
E-Mail: m.siniatchkin@pedneuro.uni-kiel.de

Sommer, Martin, Dr.

Abt. für Klinische Neurophysiologie,
Universitätsklinik Göttingen,
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
E-Mail: msommer@gwdg.de

Sparing, Roland, Dr.

Arbeitsgruppe Kognitive Neurologie,
Institut für Neurowissenschaften und Biophysik,
Abt. Medizin,
Forschungszentrum Jülich,
52425 Jülich
E-Mail: r.sparing@fz-juelich.de

Szelenyi, Andrea, Dr.

Klinik für Neurochirurgie,
Klinikum der JW Goethe-Universität Frankfurt,
Schleusenweg 2–16, 60528 Frankfurt am Main
E-Mail: a.szelenyi@em.uni-frankfurt.de

Tegenthoff, Martin, Prof. Dr.

Neurologische Universitäts- und Poliklinik,
Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil,
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
E-Mail: martin.tegenthoff@ruhr-uni-bochum.de

Tergau, Frithjof, Priv.-Doz. Dr.

Neurologische Klinik,
St.-Bernward-Krankenhaus,
Treibestraße 9, 31134 Hildesheim
E-Mail: neurologie@bernward-khs.de

Topka, Helge, Prof. Dr.

Abt. für Neurologie und Klinische Neurophysiologie,
Städt. Krankenhaus München-Bogenhausen,
Englschalkinger Straße 77, 81925 München
E-Mail: topka@extern.lrz-muenchen.de

Urban, Peter, Priv.-Doz. Dr.

Klinik für Neurologie,
Asklepios Klinik Barmbek,
Rübenkamp 220, 22291 Hamburg
E-Mail: p.urban@asklepios.com

Wahl, Mathias, Dr.

Klinik für Neurologie,
Klinikum der JW Goethe-Universität Frankfurt,
Schleusenweg 2–16, 60528 Frankfurt am Main
E-Mail: wahl@med.uni-frankfurt.de

Weiss, Michael, Dr.

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel
E-Mail: m.weiss@neurologie.uni-kiel.de

Werhahn, Konrad, Priv.-Doz. Dr.

Neurologische Klinik,
Universität Mainz,
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz
E-Mail: werhahn@uni-mainz.de

Wessel, Karl Prof. Dr.

Neurologisch-Psychiatrische Klinik,
Städtisches Klinikum Braunschweig GmbH,
Salzdahlumer Str. 90, 38126 Braunschweig
E-Mail: k.wessel@klinikum-braunschweig.de

Weyh, Thomas, Priv.-Doz. Dr.

Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik,
TU München,
Arcisstraße 21, 80333 München
E-Mail: weyh@tum.de

Wolters, Alexander, Dr.

Klinik für Neurologie und Poliklinik,
Universität Rostock,
Gehlsheimer Straße 2, 18147 Rostock
E-Mail: alexander.wolters@med.uni-rostock.de

Ziemann, Ulf, Prof. Dr.

Klinik für Neurologie,
Klinikum der JW Goethe-Universität Frankfurt,
Schleusenweg 2–16, 60528 Frankfurt am Main
E-Mail: u.ziemann@em.uni-frankfurt.de

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung*	Deutsch	Englisch
a. m.	anteromedial	anteromedial
a.-p./p.-a.	anterior-posterior/posterior-anterior	anterior to posterior/posterior to anterior
AMT	kortikale motorische Reizschwelle bei Voraktivierung	active motor threshold
CSP	kontralaterale kortikale Innervationsstille	contralateral cortical silent period
EEG	Elektroenzephalogramm	electroencephalogramm
EEG	Elektroenzephalografie	electroencephalography
EMG	Elektromyografie	electromyography
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial	excitatory postsynaptic potential
fMRT (fMRI)	funktionelle Magnetresonanztomografie	functional magnetic resonance imaging
ICF	intrakortikale Bahnung	intracortical facilitation
IHF	interhemisphärische Bahnung	interhemispheric facilitation
IHI	interhemisphärische Hemmung	interhemispheric inhibition
IOD 1 (FDI)	M. interosseus dorsalis manus I	first dorsal interosseous muscle
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial	inhibitory postsynaptic potential
ISI	Interstimulusintervall	interstimulus interval
iSP	ipsilaterale kortikale Innervationsstille	ipsilateral cortical silent period
KML (CML)	kortikomuskuläre Leitungszeit	cortical motor latency
l.-m./m.-l.	lateral-medial/medial-lateral	latero-medial/medio-lateral
LAI	afferente sensomotorische Hemmung langer Latenz	long-latency afferent inhibition
LICF	intrakortikale Bahnung bei langen Interstimulusintervallen	long-interval intracortical facilitation
LICI	intrakortikale Hemmung bei langen Interstimulusintervallen	long-interval intracortical inhibition
LTD	Langzeitdepression	long-term depression
LTP	Langzeitpotenzierung	long-term potentiation
MEG	Magnetoenzephalografie	magnetoencephalography
MEP	motorisch evoziertes Potenzial	motor evoked potential
MKT	Magnetkonvulsionstherapie	magnetic seizure therapy
MRT (MRI)	Magnetresonanztomografie	magnetic resonance imaging
MSAP (CMAP)	Muskelsummenaktionspotenzial	compound muscle action potential
MT	kortikale motorische Reizschwelle	motor threshold
p. l.	posterolateral	posterolateral
PAS	gepaarte assoziative Stimulation	paired associative stimulation
PET	Positronenemissionstomografie	positron emission tomography
PML	periphere motorische Leitungszeit	peripheral motor latency
RMT	kortikale motorische Reizschwelle in Ruhe	resting motor threshold
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation	repetitive transcranial magnetic stimulation
SAI	afferente sensomotorische Hemmung kurzer Latenz	short-latency afferent inhibition
SEP	somatosensorisch evoziertes Potenzial	somatosensory evoked potential
SI	primärer somatosensorischer Kortex	primary somatosensory cortex
SICF	intrakortikale Bahnung bei kurzen Interstimulusintervallen	short-interval intracortical facilitation

Abkürzung*	Deutsch	Englisch
SICI	intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen	short-interval intracortical inhibition
SPECT	Einzelphotonenemissions-Computertomografie	single-photon-emission-computed-tomography
TBS	Theta-Burst-Stimulation	theta burst stimulation
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation	transcranial direct current stimulation
TES	transkranielle elektrische Stimulation	transcranial electrical stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation	transcranial magnetic stimulation
TST	Triple-Stimulationstechnik	triple stimulation technique
ZML (CMCT)	zentralmotorische Leitungszeit	central motor conduction time

* Englische Abkürzung in Klammern, wenn die deutsche und englische Abkürzung voneinander abweichen.

Grundlagen

- 1 **Hirnstimulation – Historischer Überblick** – 3
Christian W. Hess
- 2 **Hirnstimulation – Technische Grundlagen** – 17
Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner
- 3 **Hirnstimulation – Physiologische Grundlagen** – 27
Hartwig Roman Siebner, Ulf Ziemann
- 4 **Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien** – 47
Walter Paulus, Hartwig Roman Siebner

Hirnstimulation – Historischer Überblick

Christian W. Hess

1.1	Historischer Überblick – 4	1.3	Die Einführung der TMS in die klinische Neurologie – 8
1.1.1	Entwicklung der motorischen Kortexreizung in Tierexperimenten – 4	1.3.1	Technische Entwicklung der Magnetstimulation – 8
1.1.2	Erste elektrische Reizversuche am menschlichen Gehirn – 5	1.3.2	Klinische Entwicklung der Magnetstimulation zu diagnostischen Zwecken – 9
1.2	Der Beginn der Magnetstimulation nervöser Strukturen – 7	1.3.3	Hemmende Phänomene und Untersuchungen zur kortikalen Erregbarkeit – 12
1.2.1	Frühe Versuche mit alternierenden Magnetfeldern – 7	1.4	Therapieversuche mit rTMS – 13
1.2.2	Magnetstimulatoren für Einzelreize – 7	1.5	Gleichstromreizung des Kortex – 14
		Literatur	– 14

ZUM THEMA

Das Kapitel beleuchtet zuerst die ersten frühen Experimente motorischer Kortexstimulation beim Tier im 19. Jahrhundert und skizziert die ersten Anwendungen der Kortexstimulation beim Menschen, welche ebenfalls im 19. Jahrhundert begannen. Viel Raum wird der Entwicklung der nichtinvasiven transkraniellen Hirnstimulation beim Menschen eingeräumt, welche sich in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts entwickelte und ihren größten Durchbruch mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) erlebte. Diese wurde erst

durch die Herstellung von Reizgeräten ermöglicht wurde, welche kurze Magnetpulse ohne Nachschwingen erzeugen. Neben der Reizung mit einzelnen Magnetpulsen werden auch die Entwicklungen mit anderen Reizmodalitäten sowohl der elektrischen Anoden-Reizung, der Gleichstromreizung als auch der TMS-Salvenreizung (rTMS) bis in die jüngste Vergangenheit dieses Jahrhunderts skizziert und dabei auf die diagnostischen, wissenschaftlichen und ersten therapeutischen Anwendungen in der Psychiatrie eingegangen.

1.1 Historischer Überblick

1.1.1 Entwicklung der motorischen Kortexreizung in Tierexperimenten

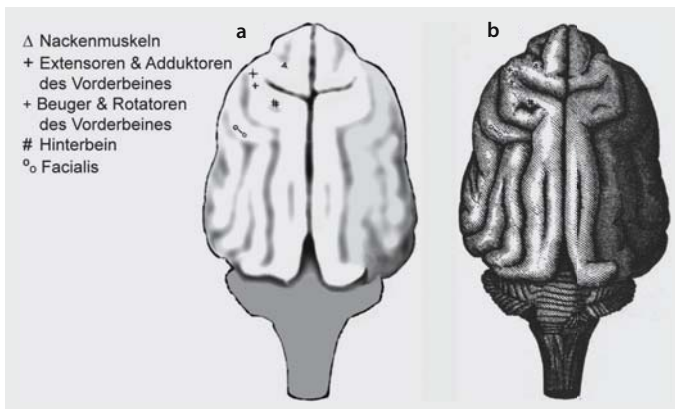
Frühe Versuche, das Hirn elektrisch zu reizen, waren wegen methodischen Unzulänglichkeiten zu wenig konklusiv, um eine zerebrale elektrische Erregbarkeit eindeutig zu postulieren. So beschrieb z. B. der v. a. anatomisch wegweisende Turiner **Luigi Rolando** in seiner berühmten 1809 in Sardinien (das Piemont war von Napoleon besetzt) erschienen Arbeit – *Saggio sopra la vera struttura del cervello dell'uomo e degli animali e sopra le funzioni del sistema nervoso* – Reizversuche mit galvanischem Strom an dem nach ihm benannten präzentralen Gyrus von verschiedenen Haustieren (Capparoni u. Rolando 1928). Wegen den von ihm verursachten kortikalen Läsionen zögerte er aber, die induzierten Bewegungseffekte als elektrisch bedingt zu interpretieren. So herrschte bis weit ins vorletzte Jahrhundert hinein der Glaube, dass das Gehirn elektrisch unerregbar sei. **Gustav Fritsch** und (**Julius**) **Eduard Hitzig** in Berlin waren die ersten, welche dieses physiologische Dogma klar widerlegten und durch ausgedehnte Versuche an der freigelegten Hirnrinde von Hunden die physiologischen Grundlagen für die späteren Reizversuche am motorischen Kortex schufen (Fritsch u. Hitzig 1870; ■ Abb. 1.1).

Hitzig war durch eine Beobachtung am Menschen auf die Idee gekommen, das Gehirn könnte erregbar sein: Wenn er einen konstanten galvanischen Strom (= Gleichstrom) durch den Hinterkopf eines Probanden leitete, konnte er Schwindelgefühle und »Bewegungen der Augen« (offenbar einen Nystagmus) hervorrufen und er führte dies auf eine Reizung der Vierhügelregion zurück. Obwohl wir heute annehmen müssen, dass Hitzig effektiv die Vestibularis-

nerven gereizt hatte, verdanken wir seiner Beobachtung die Weiterführung der Experimente an Hunden. Fritsch u. Hitzig stellten bereits unmissverständlich fest, dass die nichtmotorische Region des Kortex »mehr nach hinten« liegt und dass beim mehr vorne liegenden »motorischen Theil« durch schwache fokale elektrische Einzelreize »kombinierte« Muskelkontraktionen der gegenüberliegenden Körperhälfte ausgelöst werden können. Sie machten auch schon die Beobachtung, dass auf der Kortexoberfläche der **Anodenschließungsstrom** die niedrigste Reizschwelle aufweist. Die Befunde wurden kurz darauf von dem in einer Irrenanstalt in Nordengland tätigen **D. Ferrier** (Ferrier 1875) unter Verwendung galvanischer und faradischer (30–40 Hz) Reize am Affen bestätigt. Er bekundete dabei allerdings Mühe, die Pionierleistung von Fritsch und Hitzig korrekt zu würdigen.

Die wichtige von Fritsch u. Hitzig (1870) gemachte Beobachtung, dass die **Anode** die niedrigste Schwelle aufweist, konnte später mehrfach tierexperimentell bestätigt werden (z. B. Ferrier 1875; Hern et al. 1962). Es erwies sich später auch für die transkranielle elektrische Kortexstimulation (TES) am Menschen als gültig (Merton u. Morton 1980). Als Erklärung für dieses auf den ersten Blick paradoxe Phänomen wurde postuliert, dass die an der Oberfläche liegende Anode durch die induzierten Reizströme in der Tiefe des Kortex kathodisch wirkt und dass dabei die Pyramidenzellen unterhalb ihrer Zellkörper am Axonhügel durch virtuelle Kathoden depolarisiert und damit direkt gereizt werden (Hern et al. 1962).

Reizphysiologisch entscheidend wichtig waren die tierexperimentellen Befunde 1954 von **H.D. Patton** und **V.E. Amassian** in Seattle, welche gezeigt hatten, dass kortikale Einzelreize mit Bewegungseffekt immer raschleitende hochfrequente Salven von deszendierenden Impulsen in den kortikospinalen Neuronen indu-



■ **Abb. 1.1a,b.** Die Originalabbildung (b) aus der Arbeit von Fritsch u. Hitzig (1870) zeigt das Hundehirn von oben mit den Stimulationsorten auf der linken Hemisphäre, welche zu einem motorischen Reizerfolg auf der kontralateralen Körperseite führten. Zur besseren Sichtbarkeit sind die Stimulationsorte auf der linken Schattengraphik (a) eingezeichnet

zierten (Patton u. Amassian 1954). Der mit Tiefenelektroden im Hirnstamm von der Pyramidenbahn abgeleitete erste Impuls bezeichneten sie als »D-Welle« (D = direkt) und alle späteren Impulse als »I-Wellen« (I = indirekt) (► Kap. 3). Diese bei höherer Reizstärke nach einem Intervall von 1,2–2 ms und mit weiteren Zwischenintervallen von 1–1,8 ms nachfolgenden I-Wellen wurden nämlich auf eine zusätzliche indirekte transsynaptische Aktivierung der Pyramidenzellen zurückgeführt. Die von den Physiologen **D. Kernell** und **W.U. Wu** in Oxford beim Affen auf der Kortexoberfläche applizierten Einzelreize induzierten kurze Salven mit einer maximalen Entladungsfrequenz um 800 Hz und zwar in Form von repetitiven Entladungen innerhalb derselben rasch leitenden Axone (Kernell u. Chien-Ping 1967). **E.V. Evarts** schließlich zeigte 1966 am National Institute of Health (NIH) in Bethesda, Maryland, USA am wachen, beweglichen Affen, dass bei den phasischen Entladungsmustern der großen Pyramidenzellen die Erregungen in den **rasch leitenden kortikospinalen Axonen** am besten mit den spontanen Bewegungen und die langsamer geleiteten Erregungen eher mit tonischen Bewegungen korrelierten (Evarts 1966). Es war das Verdienst von **Y. Katayama** et al. in Tokio 1988 als erste **beim Menschen** mittels epiduraler Elektroden diese reizinduzierte deszendierende Aktivität vom Rückenmark abgeleitet zu haben (Katayama et al. 1988). Sie stellten unter anderem fest, dass die erste D-Welle gegenüber Anästhetika resistent war, wohingegen die bei hoher Reizstärke zusätzlich rekrutierten I-Wellen unter Anästhesie verschwanden (► Kap. 21).

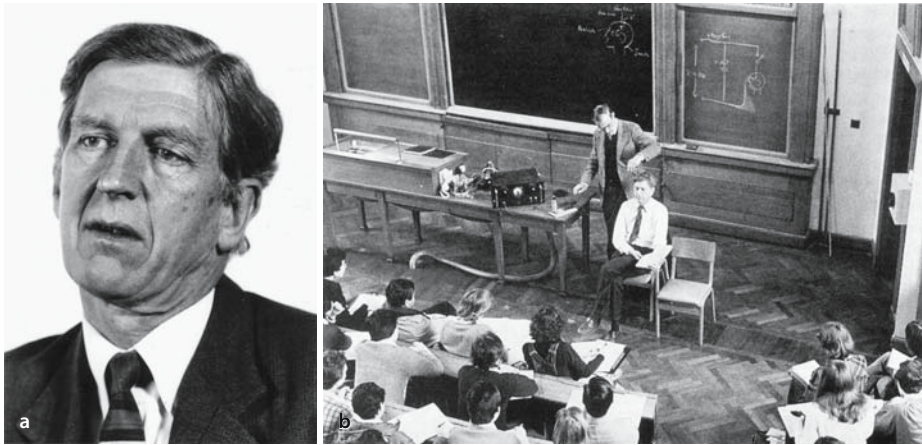
1.1.2 Erste elektrische Reizversuche am menschlichen Gehirn

Als erster den **menschlichen Kortex** elektrisch gereizt und dabei das Prinzip der gekreuzten Repräsentation bestätigt hat schon im vorletzten Jahrhundert wahrscheinlich der amerikanische Neurochirurg **Bartholow** (1874) in Ohio: An einer Patientin mit traumatisch bedingter großer infizierter Knochenlücke im Schädel, führte er nach Evakuierung des Eiters mit feinen Nadelelektroden am Gehirn Reizversuche durch, welche nach heutigen Begriffen heroisch anmuten: Bartholow hat nach faradischer Oberflächenreizung auch noch eine Nadelelektrode ins Gehirn versenkt und dann den Reizstrom erhöht, bis er einen generalisierten epileptischen Anfall auslöste. Die Patientin hatte in der Folge eine Reihe von spontanen epileptischen Halbseitenkrämpfen und verstarb 3 Tage nach der Operation infolge Hirnvenenthrombose. Mehre-

re Neurochirurgen in England und Amerika haben noch im vorletzten Jahrhundert während Operationen elektrische motorische Reizversuche am freigelegten menschlichen Kortex durchgeführt und die tierexperimentellen Resultate bestätigt (Horsley 1887; Lloyd u. Deaver 1888; Parker u. Gotch 1893). Die Tatsache, dass man bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts neurochirurgische Eingriffe am Gehirn mehrheitlich in Lokalanästhesie ausübte, kam der Durchführung solcher Versuche entgegen.

Anfangs letzten Jahrhunderts haben **A.S.F. Grünbaum** und **C.S. Sherrington** (Grünbaum u. Sherrington 1903) in Liverpool und das Ehepaar **Oskar** und **Cécile Vogt** in Berlin (Vogt u. Vogt 1919) durch minutiöse faradische Reizuntersuchungen am Affen die schon von **H. Jackson** (1931) vorausgesagte somatotopische Organisation des motorischen Kortex nachgewiesen. **H. Cushing** hat in Boston durch Reizung des freigelegten menschlichen Kortex den postzentralen Gyrus erstmals auch rein sensible Effekte erzielt (Cushing 1909). **O. Foerster** in Breslau erweiterte, ebenfalls durch Untersuchungen am freigelegten menschlichen Kortex, die Kenntnisse über die motorische Repräsentation, indem er auch die der Brodmann-Area 4 angrenzenden Bezirke untersuchte (Foerster 1936). **W. Penfield**, der auch bei Foerster gearbeitet hatte, haben wir die 1937 in Montréal ebenfalls am wachen Patienten durchgeführten systematischen Reizuntersuchungen zu verdanken, welche zum heute allgemein bekannten motorischen und sensiblen »Homunculus« betreffend der Repräsentation der Körperregionen geführt haben (Penfield u. Boldrey 1937). Der Tierexperimentator Sherrington soll gegenüber Penfield die neidvoll anmutende Bemerkung gemacht haben: »It must be great fun to speak to the preparation and have it answer to you« (Penfield 1967). Von diesen Untersuchungen her war auch bekannt, dass die durch motorische Kortex-Reizung ausgelösten Muskelzuckungen vom bewussten Patienten nicht als selbst gemacht sondern als von außen aufgezwungen erlebt werden, was aus heutiger Sicht nicht überrascht, da ja der primär motorische Kortex in der Hierarchie des exekutiven Systems ein relativ untergeordnetes Organ darstellt.

T. Gualtierotti und **A.S. Paterson** hatten 1954 in London erstmals am Affen und dann am Menschen mit bipolaren Elektroden **durch den intakten Schädel** hindurch bis zu 40 s dauernde Reizsalven über dem motorischen Kortex appliziert und über distal an den Extremitäten auftretende reizabhängige Muskelkontraktionen berichtet (Gualtierotti u. Paterson 1954). Die Reizmethode hat sich aber wegen zu großer Schmerzhaftigkeit als nicht praktikabel erwiesen und war wegen dem unbestimmten Erregungszeit-



■ **Abb. 1.2a,b.** a Patrick A. Merton (1920–2000), Professor für Humanphysiologie an der Universität Cambridge U.K. mit einem Forschungslabor am Institute of Neurology, Queen Square, London. Als Pionier der transkraniellen Hirnstimulation beim Menschen entwickelte er 1980 die erste erfolgreiche transkranielle elektrische Stimulation des motorischen Kortex und war der erste Proband 1985 für TMS mit dem Sheffield-Magnetstimulator von A. Barker. b Erste öffentliche TES-

Sitzung im März 1981 an der Universität Cambridge vor Medizinstudenten im 2. Jahr. Proband war Prof. Pat Merton und Experimentator Dr. Richard H. Adrian. An der Tafel sieht man den Schaltkreis des Hochvoltstimulators aufgezeichnet. Dr. Adrian entlädt den Kondensator durch Drücken einer Morsetaste. Dr. Merton zeigt mit dem Zeigefinger der rechten Hand auf seine linke Hand, wo die evozierten Muskelzuckungen zu beobachten sind. (■ Abb. 1.2b aus Meyer 1992)

punkt für die Ausmessung von motorischen Latenzzeiten nicht brauchbar. Der an der Universität Cambridge lehrende (seit 1984 Lehrstuhl für Humanphysiologie) und gleichzeitig auch am National Hospital for Nervous Diseases in London forschende Neurophysiologe **Patrick (Pat) A. Merton** (■ Abb. 1.2) und sein Techniker H. Bert Morton haben 1980 die von Hill et al. (1980) zur direkten Muskelreizung (unter Umgehung der intramuskulären Nervenfasern) entwickelte Methode von elektrischen ultrakurzen Hochspannungs-Kondensator-Reizen mit Erfolg zur Kortexstimulation durch den intakten Schädel an sich selbst ausprobiert: Mit der Anode über dem entsprechenden präzentralen Gebiet, der Kathode 6 cm frontal davon, einem Reiz von 2000 Volt Spannung und einer Zeitkonstante des Abfalls von 10 μ s gelang es ihnen, in distalen Arm- und Fußmuskeln Einzelzuckungen auszulösen (Merton u. Morton 1980). Die von den Muskeln abgeleiteten Summenpotenziale wiesen dieselben Latenzzeiten auf, wie sie von Kortexreizungen während neurochirurgischen Operationen bekannt waren. Die Autoren fanden bald heraus, dass für die TES auch kleinere Spannungen von unter 1000 Volt genügen und dass man in den kleinen Handmuskeln schon mit ca. 500 Volt Spannung eine befriedigende Reizantwort evozieren kann.

Obwohl Merton damals in typisch britisch bagatellisierender Art behauptete, dass die durch den Reiz

verursachte Empfindung »weniger stark als bei peripherer Nervenreizung« sei (Merton et al. 1982), waren diese Reize für eine breite klinische Anwendung immer noch zu schmerzhaft. Immerhin konnten mit der TES in England am Gesunden und bei Patienten wichtige Befunde erhoben werden (Ingram u. Swash 1985). So konnte mit unterschwelligen elektrischen transkraniellen Kortexreizen eine fördernde Wirkung auf den H-Reflex nachgewiesen werden (Cowan et al. 1986), was bewies, dass unterschwellige Kortexreize eine Aktivierung der Pyramidenzellen zur Folge hatten.

Untersuchungen bei Patienten mit TES schließlich zeigten eine abnorme zentrale motorische Erregungsüberleitung bei multipler Sklerose (Cowan et al. 1984; Mills u. Murray 1985), bei der amyotrophischen Lateralsklerose (Ingram u. Swash 1987) und eine normale motorische Erregungsüberleitung beim Morbus Parkinson (Dick et al. 1984). Im Frühjahr 1985 war es wiederum Pat Merton, welcher den am Institut von **Anthony Barker** an der Universität Sheffield entwickelten Magnetstimulator zuerst an seinem eigenen Kopf ausprobieren ließ (► Abschn. 1.2.2) und damit die moderne Ära der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) einleitete (Barker et al. 1985).

1.2 Der Beginn der Magnetstimulation nervöser Strukturen

1.2.1 Frühe Versuche mit alternierenden Magnetfeldern

Die Reizung nervöser Substrate mittels Magnetfeldpulsen gründete auf den Erfahrungen von **A. d'Arsonval** (1896), **Beer** (1902) und **S.P. Thompson** (1910), welche die Wirkung eines alternierenden magnetischen Feldes auf den Organismus untersuchten. D'Arsonval konnte bei Applikation eines mit 42 Hz oszillierenden Magnetfeldes am Kopf Schwindelsensationen auslösen, welche bei gewissen Probanden »bis zur Synkope« führten, und er induzierte wahrscheinlich auch schon Muskelkontraktionen: »Ce champ magnétique alternatif modifie également la forme de la contraction musculaire et produit sur les êtres vivants d'autres effets qu'il est facile de mettre en relief...« (d'Arsonval 1896). Da die Probanden ihren Kopf und z. T. auch ihren Körper gänzlich in einer großen Solenoid-Spule platziert hatten, ist anzunehmen, dass es sich um eine erste Beschreibung magnetischer peripherer Nervenreizung handelt. Bei den induzierten Schwindelsensationen dürfte es sich um die Folge einer Vestibularisreizung gehandelt haben. Sowohl d'Arsonval, Beer wie Thompson beobachteten bei Applikation des Magnetfeldes am Kopf aber vor allem Flickerphosphene. **Swinton** (1911) hatte schon früh darauf hingewiesen, dass induzierte Reizströme als Ursache für diese Reizeffekte angenommen werden müssten, und **Walsh et al.** (1946) hatten die bereits früher geäußerte Vermutung, dass man dabei die Retina reizt, bestätigt. **A. Kolin et al.** (1959) gelang es mittels alternierender Magnetfelder erstmals den Froschnerv zu reizen.

1.2.2 Magnetstimulatoren für Einzelreize

R.G. Bickford und **B.D. Freeming** in San Diego (Bickford u. Freeming 1965) waren wahrscheinlich die ersten, welche funktionierende Magnetstimulatoren für Einzelreize bauten, mit welchen man durch Nervenreizung sichtbare **Muskelzuckungen** evozieren konnte. Es gelang diesen Autoren jedoch nicht, das elektrische Muskelsummenpotenzial abzuleiten. Bickford u. Freeming (1965) haben die Methode erfolgreich bei Menschen angewandt und den mechanischen Reizerfolg registriert, das Problem der über mehrere Millisekunden abklingenden Nachschwingungen des Magnetfeldpulses, welche wegen der großen Artefakte die elektrische Ableitung vom Muskel verunmöglichten, aber nicht gelöst. Dieselben Autoren hatten auch

schon versucht den Kortex zu reizen und bei Platzierung der Reizspule über dem Vertex »ein Gefühl von Bewegung in beiden Beinen« provoziert, ohne allerdings objektive Muskelkontraktionen zu beobachten, womit der Beweis für eine effektiv erfolgte motorische Kortexstimulation fehlte. **P.A. Öberg** in Uppsala gelang es, die magnetischen Nachschwingungen zu dämpfen (Öberg 1973); er unternahm aber offenbar keine Versuche, den elektrischen Reizerfolg vom Muskel abzuleiten.

M. Polson schließlich entwickelte als PhD-Arbeit bei Antony Barker, dem Leiter des Department of Medical Physics and Clinical Engineering an der Universität Sheffield, einen Magnetstimulator für die kontaktlose Reizung peripherer Nerven, welcher einen **Magnetfeldpuls ganz ohne Nachschwingung** produzierte (Polson et al. 1982). Sie konnten nun den Reizerfolg in den Muskeln mit Elektroden ableiten, weil keine Reizartefakte mehr das Muskelsummenpotenzial verdeckten. Für die Elektroneurografie war der Magnetstimulator dennoch ungeeignet, da der exakte effektive Reizort am peripheren Nerv nicht bekannt war. So fand der aus wissenschaftlichem Interesse entwickelte Stimulator vorerst keine klinische Anwendung, bis 3 Jahre später, im Februar 1985, der im Labor von A. Barker arbeitende Student **Reza Jalinous** die Arbeiten von Pat Merton et al. über die elektrische Kortexreizung las, eine mögliche Anwendung des Magnetstimulators erkannte und deshalb die Gruppe in London kontaktierte (■ Abb. 1.3).



■ **Abb. 1.3.** Die Erfinder des ersten transkraniell wirksamen Einzelpuls-Magnetstimulators an der Sheffield Universität U.K. (von links nach rechts): Dr. Reza Jalinous, Prof. Ian Freeston, Prof. Anthony Barker (Leiter des Department of Medical Physics and Clinical Engineering). Hier nicht abgebildet ist M. Polson, der als Doktorand bei A. Barker tätig war

Pat Merton ließ den Magnetstimulator von Anthony Barker nach London ans National Hospital, Queen Square bringen und ließ ihn zuerst an seinem eigenen Kopf ausprobieren. Als zweiter Proband stellte sich Lindsay Symon, der Leiter der Neurochirurgie am Queen Square zur Verfügung. Es ließen sich mühelos und völlig schmerzlos gut sichtbare Muskelzuckungen mit Bewegungseffekt an Armen und Händen hervorrufen; die transkranielle Magnetstimulation war entdeckt (Barker et al. 1985).

1.3 Die Einführung der TMS in die klinische Neurologie

1.3.1 Technische Entwicklung der Magnetstimulation

Barker et al. bauten 1985 für den klinischen Gebrauch fünf **Prototypen magnetischer Hochspannungsstimulatoren** (Barker et al. 1985), welche vorerst am Hallamshire Hospital in Sheffield, am National Hospital for Nervous Diseases in London, am Institute of Psychiatry des King's College De Crespigny Park in London und am London Hospital in East London zum Einsatz kamen. Der als Modell für die später kommerziell von der Fa. Novamatrix in Wales hergestellten Stimulatoren dienende Prototyp benützte einen 54- μ F-Mylarfilm-Kondensator, der bei maximaler Leistung auf 4000 V aufgeladen wurde, um dann durch die Reizspule entladen zu werden. Die Reizspule besaß 26 konzentrische Windungen eines flach aneinander gelegten 4 mm breiten Kupferbandes und hatte einen mittleren Durchmesser von 9 cm (Innendurchmesser = 6,5 cm, Außendurchmesser = 12,5 cm). Der Widerstand der Spule betrug 12 m Ω , die Selbstinduktion 35 μ H und bei maximaler Leistung floss ein maximaler Strom von 5500 A). Der Magnetpuls dauerte ca. 2,2 ms mit einer Anstiegszeit von 0,16 ms bis zum Maximum und einer Zeitkonstante des Abfalls von 0,5 ms. Der induzierte Strompuls war mit einer Anstiegszeit von 0,08 ms und einer Zeitkonstante des Abfalls von 0,14 ms dem Puls des elektrischen Hochvoltstimulators sehr ähnlich. Das im Zentrum mit einer Probespule gemessene maximale Magnetfeld betrug ca. 2,1 T (Tesla). Eine Leckstrom-Messvorrichtung und ein Überhitzungsschutz in der Spule schalteten das Reizgerät im Störfall automatisch ab. Reza Jalinous wechselte noch im Jahre 1985 von der Universität Sheffield zur Fa. Novamatrix in Wales, wo er sich an der Marktentwicklung des Magnetstimulators beteiligte. 1989 wechselte die Lizenz für den Magnetstimulator zur neu gegründeten Fa. Magstim.

Noch im gleichen Jahr bauten P. Merton und H. Morton am Queen Square London aus einem alten Herzdefibrillator ihre eigene Version eines Magnetstimulators. In der Absicht, eine Behinderung der Forschung durch ein kommerzielles Monopol zu verhindern, publizierten P. Merton und H. Morton 1986 den kompletten Schaltplan ihres vergleichsweise billig herzustellenden **Niederspannungs-Stimulators** (Merton u. Morton 1986). Dieser arbeitete mit zehn 2200- μ F-Strobooskop-Kondensatoren, welche in 2 seriell geschalteten Bänken von je 5 parallel geschalteten Kondensatoren angeordnet waren und auf maximal je 350 V aufgeladen wurden. Die Reizspule bestand aus 12 Windungen von 2 mm dickem, flexiblem Kupferdraht mit einem Durchmesser von etwa 14 cm. Der Magnetpuls war wesentlich länger mit einer Anstiegszeit bis zum Maximum von 0,48 ms mit einer Zeitkonstante des Abfalls von 1,3 ms. Der induzierte Strom erreichte das Maximum nach 0,1 ms und hatte eine Zeitkonstante von 0,32 ms. Der Stimulator wurde von der Fa. Digitimer vermarktet und entpuppte sich in seiner Wirksamkeit tatsächlich dem ersten Prototyp aus Sheffield als fast ebenbürtig (Hess u. Ludin 1988), allerdings mit einer geringeren maximalen Reizwirkung. Wenig später folgten als weitere kommerzielle mit Hochspannung arbeitende Magnetstimulatoren jener von der Fa. Cadwell in den USA, welche einen **biphasischen Stimulus** produzierten, und jener von der Fa. Dantec in Skandinavien, welcher sich mehr an die Technologie des Sheffield-Stimulators anlehnte.

Eine kuriose Verwirrung entstand anfänglich betreffend der Beschreibung und Bezeichnung der **Stromrichtung** der monophasischen Stimuli durch die Produzenten: Es war nämlich nicht immer klar, ob der induzierende Strom in der Spule oder der induzierte Strom im Schädelinnern gemeint, bzw. ob die Stromrichtung physikalisch (negativer Fluss) oder konventionell (positiver Fluss) definiert war. Man wurde sich einig, dass immer der Strom in der Spule konventionell (positiver Fluss) definiert werden sollte, was 1990 in einem Corrigendum des *Journal of Physiology* ein für allemal richtig gestellt wurde (Day et al. 1990).

Für Forschungszwecke war die Entwicklung einer **fokalen Magnetspule** entscheidend wichtig und durch S. Ueno et al. (1988) am Elektronik-Departement der Kyushu Universität in Japan 1988 technisch erstmals realisiert und am Froshnerven erprobt. Ein Jahr später wurde mit einem unabhängig davon in der Schweiz entwickelten System die fokale Wirkung der **achtförmigen Doppelspule** (»figure-of-eight coil« oder »twin coil«) erstmals am motorischen Kortex des Menschen erprobt und nachgewiesen (Rösler et al. 1989a). Während die Doppelspulen mit dem Ziel eines möglichst

fokussierten Reizes in der Regel eher klein geformt waren, baute man sehr große fast den ganzen Kopf umfassende Doppelspulen, um die Tiefenwirkung zu erhöhen und damit die vergleichsweise etwas schwächere Reizwirkung ihres Aggregates zu kompensieren.

Die großen und wenig fokalen runden Magnetspulen hatten für klinisch-diagnostische Zwecke den Vorteil, dass nicht lange die optimale Spulenposition gesucht werden musste. Für wissenschaftliche Untersuchungen hingegen wurden die fokalen kleinen Doppelspulen immer dann bevorzugt, wenn eine möglichst umschriebene Reizwirkung angestrebt wurde. Dabei wurde oft zuerst die Handregion mit der niedrigsten Reizschwelle als Referenzpunkt aufgesucht (► Kap. 6 und 40). Der gewünschte Reizort wurde darauf bezogen und entsprechend der allgemeinen Hirnanatomie definiert, was aufgrund der individuellen Abweichungen mit einem gewissen Fehler behaftet ist. Deshalb wurde gelegentlich von jedem Probanden ein MRT mit kontrastierenden Bezugspunkten auf dem Skalp anfertigt. Verschiedentlich wurden auch TMS und fMRI- (engl. *functional magnetic resonance imaging*) Untersuchungen kombiniert, z. B. um das Mapping des motorischen Kortex beider Methoden zu vergleichen (► Kap. 37). Bei langen Experimenten blieb die genaue und konstante Platzierung der Reizspule auf dem Kopf ein Problem. Deshalb wurden in den 90er-Jahren verschiedene automatisierte Haltevorrichtungen und schließlich eigentliche **Neuronavigationssysteme** entwickelt bzw. von der neurochirurgischen Stereotaxie übernommen und angepasst (► Kap. 32).

Ein weiterer bedeutender methodologischer Schritt war die Entwicklung eines **repetitiven Stimulators** (repetitive TMS, rTMS), der die Applikation von Doppelreizen oder Salven ermöglichte. Um kortikale **Doppelreize** mit normalen Geräten applizieren zu können, wurde 1989 von der neu gegründeten Fa. Magstim in England (Nachfolger der Fa. Novamatrix) ein sog. Bistim-Modul konstruiert, mit welchem man die Reizpulse von zwei Magnetstimulatoren mit frei wählbarem Intervall in dieselbe Reizspule entladen konnte (Kujirai et al. 1993). Mehrere Gruppen bauten auch erfolgreich Salvenstimulatoren (z. B. Inghileri et al. 1990), wobei die Fa. Cadwell in den USA als erste anfangs der 90er-Jahre Prototypen auf den Markt brachte. Diese produzierten Reizsalven bis zu 60 Hz. Die Überhitzung der Spule wurde mit einem Wasser-Kühlsystem verhindert. **Alvaro Pascual-Leone** applizierte damit längere Salven über der Broca-Region der linken Hemisphäre, um transiente Sprachstörungen zu induzieren (Pascual-Leone et al. 1991). Mit

der rTMS konnten nun eindeutige kognitive Effekte erzielt werden. Sie eröffnete neue Perspektiven für die Forschung und erstmals auch für die Therapie, weil der erzielte Effekt die Stimulation für Minuten überdauerte. Gleichzeitig stieß man durch die Applikation längerer Salven an die Grenze des sicherheitsmäßigen Erlaubten, wegen des Risikos von Hautverbrennungen unter EEG-Elektroden und **epileptischer Anfälle** auch bei gesunden Probanden (► Kap. 4). Die Psychiater machten sich die epileptogene Wirkung der rTMS zu Nutze, mit dem Ziel, eine mittels »magnetischer Anfallstherapie« schonendere Alternative zur klassischen Elektrokonvulsionstherapie zu entwickeln (Kosel et al. 2003; ► Kap. 61).

Die rTMS erfuhr ganz kürzlich durch die Arbeitsgruppe von **John C. Rothwell** am Queen Square in London nochmals eine entscheidende Wende mit der Einführung eines neuen rTMS-Protokolls, sog. **Theta-Burst-rTMS**, welches aus der tierexperimentellen Neurobiologie übernommen wurde und ein längeres Überdauern des Reizeffektes ermöglicht (Huang et al. 2005; ► Kap. 50). Dabei werden relativ schwache Reize in ganz kurzen ca. 50-Hz-Salven in einer Sequenz von 5 Hz (Theta-Frequenz) über längere Zeit – entweder in Paketen von 2 s oder kontinuierlich – appliziert. Je nach Protokoll erzielt man eine hemmende oder fördernde Wirkung. Präliminäre Experimente in Bern zeigten, dass es mit einem speziell weiterentwickelten Theta-Burst-Protokoll sogar möglich ist, den überdauernden Reiz-Effekt auf viele Stunden auszudehnen (Nyffeler et al. 2006).

1.3.2 Klinische Entwicklung der Magnetstimulation zu diagnostischen Zwecken

Das hervorstechende Merkmal des Magnetstimulator-Reizes war die **absolute Schmerzlosigkeit**. Bei Applikation am Kopf fühlte man bekanntlich lediglich eine ganz kurze Kribbelparästhesie in der Kopfhaut und hörte einen Klick in der Spule, wobei das subjektive Empfinden von den heftigen bewirkten Muskelzuckungen dominiert wurde. Versuche, mit Einzelreizen sensible bzw. optische Phänomene zu evozieren führten dagegen nur mit maximaler Reizstärke sehr sporadisch zu bescheidenem Erfolg; also konzentrierte man sich vorerst auf das motorische System.

Obwohl die Reizung am Kopf schmerzfrei war, hatte man 1986 naturgemäß noch großen Respekt vor den Magnetpulsen und die Befürchtung von Nebenwirkungen – möglicherweise sich erst verzögert manifestierend – war latent vorhanden. Die wuchtige Ener-