

**Aus der neurologischen Universitätsklinik Heidelberg
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Werner Hacke**

Einfluß von Medikamenten und Narkotika auf motorisch evozierte Potentiale nach transcranieller Cortexstimulation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Fakultät für klinische Medizin II
der medizinischen Gesamtfakultät
der Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von
Marek Jauß
aus Heidelberg
1991

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Werner Hacke
Betreuer: Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Werner Hacke

meinen Eltern

1. Einleitung	1
1.1. Geschichtlicher Abriss der transcraniellen motorischen Stimulation.....	2
1.1.1. Elektrische transcranielle Cortexstimulation	2
1.1.2. Magnetische transcranielle Cortexstimulation	4
1.2 Physikalische Grundlagen der transcraniellen Cortexstimulation.....	4
1.2.1. Elektrische transcranielle Cortexstimulation	4
1.2.2. Magnetische transcranielle Cortexstimulation	6
1.2.3. Sicherheitstechnische Aspekte der transcraniellen Cortexstimulation.....	8
1.3. Anatomische und physiologische Grundlagen der transcraniellen Cortexstimulation	9
1.4. Transcranielle Cortexstimulation in der Diagnostik neurologischer Erkrankungen	11
1.5. Transcranielle Cortexstimulation im Monitoring motorischer Bahnen	12
1.6. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	13
1.6.1. Methodik und Erstellung von Normwerten bei transcranieller Cortexstimulation	14
1.6.2. Einfluß von Medikamenten auf motorisch evozierte Potentiale	14
1.6.3. Transcranielle Cortexstimulation im intraoperativen Monitoring.....	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Verwendete Geräte	15
2.1.1. Elektrostimulator	15
2.1.2. Magnetstimulator.....	16
2.1.3. Aufzeichnungsgeräte	17
2.2. Untersuchungsprotokolle	18
2.2.1. Normwerte bei transcranieller Cortexstimulation	18
2.2.1.1. Ableitung motorisch evozierter Potentiale.....	18
2.2.1.2. Elektrische transcranielle Cortexstimulation.....	18
2.2.1.4. Magnetische transcranielle Cortexstimulation.....	19
2.2.2. Einfluß von Medikamenten auf motorisch evozierte Potentiale	20
2.2.2.1. Einfluß von Sedativa auf motorisch evozierte Potentiale	20
2.2.2.1. Einfluß von zentralwirksamen Analgetika auf motorisch evozierte Potentiale	21
2.2.3. Transcranielle Cortexstimulation im intraoperativen Monitoring.....	21
2.3. Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	26
3.1. Erstellung von Normwerten von motorisch evozierten Potentialen nach transcranieller Cortexstimulation.....	26
3.1.1. Ergebnisse der Qualitätsbewertung von MEP.....	26
3.1.2. Einfluß des Stimulationsortes auf MEP	28

3.1.3.	Normwerte der MEP	31
3.1.3.1.	Normwerte unter verschiedenen Stimulationsbedingungen.....	31
3.1.3.2.	Cortikomuskuläre Überleitungszeit in Abhängigkeit von Armlänge und Körpergröße	32
3.2.	Einfluß von Medikamenten auf motorisch evozierte Potentiale	35
3.2.1.	Einfluß von Sedativa auf motorisch evozierte Potentiale	35
3.2.2.	Einfluß von zentralwirksamen Analgetika auf motorisch evozierte Potentiale	38
3.3.2.	Untersuchung der Einflußgrößen auf MEP mit dem allgemeinen linearen Modell	39
3.4.	Transcranielle Cortexstimulation im intraoperativen Monitoring.....	41
4.	Diskussion.....	46
4.1.	Methodik und Erstellung von Normwerten bei transcranieller Cortexstimulation.	46
4.1.1.	Methodik der elektrischen transcraniellen Cortexstimulation	46
4.1.1.	Methodik der magnetischen transcraniellen Cortexstimulation.....	47
4.1.2.	Stimulationsort bei magnetischer transcranieller Cortexstimulation	47
4.1.3.	eigene Normwerte im Vergleich mit Normwerten der Literatur	48
4.2.	Einfluß von Medikamenten auf motorisch evozierte Potentiale	50
4.2.1.	Einfluß von Sedativa auf motorisch evozierte Potentiale	50
4.2.2.	Einfluß von zentralwirksamen Analgetika auf motorisch evozierte Potentiale	51
4.3.	Transcranielle Cortexstimulation im intraoperativen Monitoring.....	52
4.3.1.	Methodische Probleme	52
4.3.2.	Eigene Ergebnisse	53
4.3.3.	Ansätze zur Lösung methodischer Probleme der intraoperativen Cortexstimulation.	54
4.4.	Schlußfolgerungen	56
	Zusammenfassung	57
	Literaturverzeichnis	58
	Anhang.....	74
	Danksagung.....	79
	Lebenslauf.....	80
	Veröffentlichungen	80

Verwendete Abkürzungen

α -MN	Alpha-Motoneuron
APB	Musculus abductor pollicis brevis
bmA	beste motorsche Antwort
EITCS	elektrische transcranielle Cortexstimulation
EPSP	excitatorisch postsynaptische Potentiale
γ -MN	Gamma-Motoneuron
IoM	intraoperatives Monitoring
IPSP	inhibitorisch postsynaptische Potentiale
li.	links
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MagTCS	magnetische transcranielle Cortexstimulation
mg	Milligramm
MEP	motorisch evozierte Potentiale
PB	Pyramidenbahn
re.	rechts
SEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SpMEP	spinal motorisch evozierte Potentiale
TA	Musculus tibialis anterior
tcMEP	transcraniell motorisch evozierte Potentiale

1. Einleitung

Mit der elektrischen transcraniellen Stimulation (eTCS) verfügen wir seit 1980 über die Möglichkeit nicht invasiv den motorischen Cortex und die Pyramidenbahn zu untersuchen (MERTON und MORTON 1980). Bei der eTCS ruft ein durch Oberflächenelektroden auf die Kopfhaut applizierter elektrischer Stimulus von hoher Spannung und sehr kurzer Dauer ($10\mu\text{s}$) in der Muskulatur der kontralateralen Extremitäten eine Kontraktion hervor, welche mit Oberflächenelektroden abgeleitet werden kann. Nachteil dieser Methode ist die nicht zu vermeidende Reizung von Schmerzrezeptoren in Meningen und Kopfhaut.

1985 wurde die magnetische transcranielle Stimulation (magTCS) vorgestellt, welche die schmerzlose Untersuchung von Patienten mit Erkrankungen der motorischen Bahnen und des Motorcortex ermöglicht und mit der eTCS vergleichbare Ergebnisse bei wesentlich geringer Belastung für den Patienten liefert (BARKER et al. 1985).

Während bei der eTCS das Pyramidenbahnneuron direkt erregt wird, führt die magTCS aufgrund des horizontal induzierten Stromflusses zu einer Stimulation von Pyramidenbahnafferenzen (Interneurone), welche über mindestens eine Synapse die Erregung an das Pyramidenbahnneuron weiterleitet (AMASSIAN et al. 1988).

Diagnostische Aussagen ermöglicht diese Methode bei zahlreichen Erkrankungen des motorischen Systems. Untersuchungen mit eTCS und magTCS wurden an Patienten mit Erkrankungen des oberen motorischen Neurons (SCHRIEFER et al. 1989), cervicalen Myelopathie (JASKOLSKI et al. 1989; THOMPSON et al. 1987a), multipler Sklerose (COWAN et al. 1984; SMITH et al. 1989; MILLS und MURRAY 1985) und ischämischen Hirninfarkt (BERARDELLI et al. 1987 und UGAWA et al. 1988) durchgeführt. Die Methodik ist zur zentralen und proximalen Stimulation einzelner Hirnnerven, beispielsweise des Nervus facialis (SCHRIEFER et al. 1988 und RÖSLER et al. 1989a) oder der motorischen Anteile des Nervus trigeminus (CRUCCU et al. 1989; CRUCCU und BOWSHER, 1986) geeignet. Die magTCS gestattet weiterhin die Stimulation von spinalen Nervenwurzeln (LUDOLPH et al. 1988), und peripheren Nerven (DRESSLER et al. 1988 und MACCABEE et al. 1988).

Neben der Diagnose von Erkrankungen des motorischen Systems kann die transcranielle Cortexstimulation (TCS) zum kontinuierlichen Monitoring motorischer Funktionen bei bewußtseinsgestörten Patienten und während operativer Eingriffe eingesetzt werden (LEVY Jr. 1987 und ZENTNER J 1989).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Untersuchungen zu Methodik, und Auswertung der TCS an Normalpersonen sowie dem Einfluß von Sedativa und

zentral wirkenden Analgetika auf MEP. Schließlich wurde die Anwendbarkeit von MEP zur kontinuierlichen intraoperativen Überwachung motorischer Funktionen während spinaler Eingriffe untersucht.

1.1. Geschichtlicher Abriss der transcraniellen motorischen Stimulation.

1.1.1. Elektrische transcranielle Cortexstimulation

Tierexperimentelle Arbeiten zeigten, daß der cerebrale Motorcortex durch elektrische Impulse erregbar ist (HITZIG und FRITSCH 1874). Die Applikation von galvanischen Strömen auf den operativ freigelegten Hundecortex führte zu einer motorischen Antwort der kontralateralen Extremitäten in Abhängigkeit von Reizort und Reizstärke. HITZIG teilte das Gehirn in Areale ein, wo elektrische Stimulation Muskelkontraktion hervorruft und solche, bei denen eine sichtbare Wirkung auf die Muskulatur ausbleibt.

Erfolgreiche Stimulationsexperimente an Affen und am Menschen bestätigten die Befunde von HITZIG (GRÜNBAUM und SHERRINGTON 1903 und BARTHOLOW 1874).

Die heutige Somatotopie des Motorcortex geht auf detaillierte Beobachtungen von fokal-motorischen Anfällen, pathologisch-anatomische Befunde und weitere tierexperimentelle Stimulationsversuche zurück (JACKSON 1931, BROCA 1861 und FERRIER 1875). Die somatotopische Gliederung wurde durch elektrische Stimulation am freigelegten menschlichen Cortex entwickelt und ist in Abb. 1 dargestellt (FOERSTER 1936 und PENFIELD und RASMUSSEN 1950).

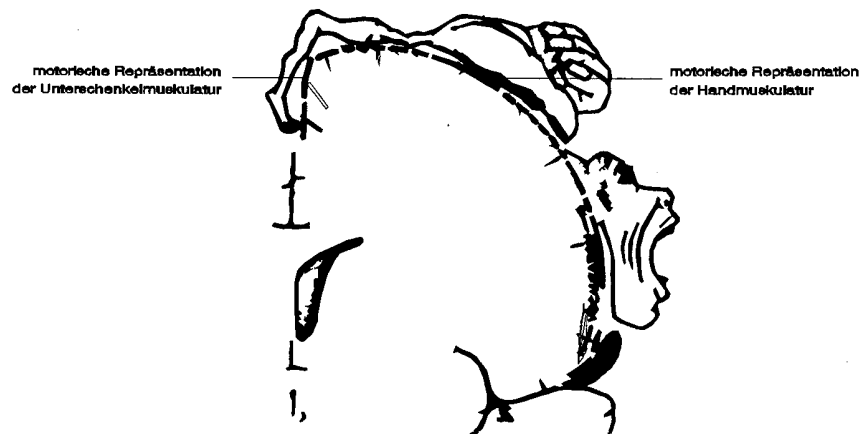


Abb. 1: Darstellung der corticalen Repräsentation verschiedener Körperregionen im präzentralen motorischen Cortex beim Menschen (nach PENFIELD und RASMUSSEN 1950)

1980 gelang mit einem Hochspannungsimpuls von etwa 2000 V und sehr geringer Dauer ($10 \mu\text{s}$) eine erfolgreiche motorische Stimulation durch die geschlossene Schädeldecke (MERTON und MORTON 1980). (Abb. 2)

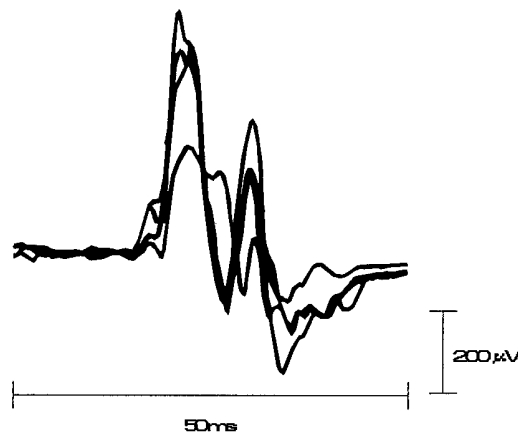


Abb. 2: MEP abgeleitet mit Oberflächen Elektroden vom Unterarm bei Auslösung durch elektrische Stimulation über dem kontralateralen motorischen Cortex (Vier reproduzierte MEP überlagert, Proband: P.A. MERTON) (nach MERTON und MORTON 1980)

Heute wird die TCS als diagnostisches Hilfsmittel beispielsweise bei demyelinisierenden Erkrankungen des motorischen Systems eingesetzt (Cowan et al. 1984). Über die Anwendung von eTCS zur intraoperativen Überwachung motorischer Funktionen wurde erstmals 1987 berichtet. Es wurden Amplitudenabschwächungen und -verluste der MEP während neurochirurgischer Manipulation am Rückenmark beschrieben. die post-operativ aufgetretenen Paresen vorausgingen (Levy 1987).

1.1.2. Magnetische transcranielle Cortexstimulation

Daß sich zeitlich verändernde Magnetfelder erregbares Gewebe stimulieren können beobachtete bereits D'ARSONVAL, welcher einen Strom mit 42Hz durch eine Spule fließen ließ, in welcher der Kopf eines Probanden plaziert war (D'ARSONVAL 1896). Er beschreibt das Auftreten von Lichtblitzen und Schwindel bei dem Probanden. Erfolgreiche magnetische Stimulation bei isolierten Frosch- und Hasennerven wurden von MAASS durchgeführt (MAASS und ASA 1970).

Da hohe Energien von etwa 20 J nötig sind, um einen für die Stimulation ausreichenden Strom zu induzieren kam es daher bei Stimulationsversuchen an peripheren Nerven zu technischen Schwierigkeiten durch übermäßige Wärmeentwicklung in der Stimulationsspule (HALLGREN 1973). Dieses Problem konnten POLSON und Mitarbeiter durch ausgeklügeltes Spulendesign, und Verwendung eines Hochenergieimpulses durch Kondensatorentladung lösen, und erstmals am Menschen durch magnetische Stimulation des N. medianus eine Daumenmuskelkontraktion hervorrufen (POLSON et al. 1982). Diese Arbeitsgruppe führte 1985 auch die erste erfolgreiche transcranielle magnetische, motorische Stimulation am Menschen durch.

Heute wird die magTCS in der Routine diagnostischer Untersuchungen bei Patienten mit multipler Sklerose und bei Erkrankungen des oberen Motorneurons eingesetzt (SMITH et al. 1989 und SCHRIEFER et al. 1989). Intraoperatives Monitoring mit magTCS wurde erstmals von SHIELDS beschrieben. Dabei konnten nur vereinzelt gut reproduzierbare MEP abgeleitet werden (SHIELDS et al. 1991).

1.2 Physikalische Grundlagen der transcraniellen Cortexstimulation

1.2.1. Elektrische transcranielle Cortexstimulation

Die erste erfolgreiche transcranielle Stimulation des Motorcortex beim Affen wurde mit Stromstärken von 70mA und repetitiven Reizen mit einer Frequenz von 10–50 Hz durchgeführt (PATTON und AMASSIAN 1954). Eine Stimulation mit diesen Parametern ist zu schmerzhaft um sie am Menschen durchzuführen. Da der Hautwiderstand bei Applikation hoher Spannungen kurzfristig zusammenbricht (HILL et al. 1980), ist es daher möglich, mit dem von MERTON entwickelten Stimulator DIGITIMER D 180, transcraniell Strukturen des Motorcortex zu erregen (MERTON und MORTON 1980). Der Stimulator gibt einen Hochspannungsimpuls von etwa 750V über eine Dauer von etwa 10µs ab, welcher die Schmerzbelastung des Pati-

enten auf ein erträgliches Maß reduziert. Wie Abb. 3 zeigt, muß der elektrische Impuls auf dem Weg zum Cortex die Skalfhaut mit einem spezifischen Widerstand von 300–1000 Ω/m^2 und die Schädelkalotte mit einem spezifischen Widerstand von 15.000 Ω/m^2 durchdringen.

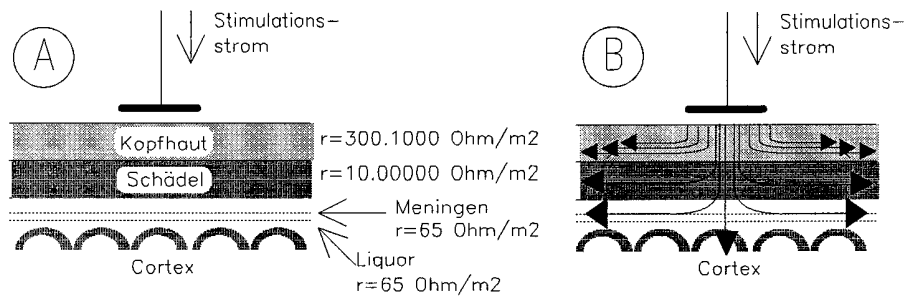


Abb. 3 Der spezifische Widerstand von Gewebe zwischen Skalf-Elektroden und Cortex (A) und die vermutete Stromausbreitung bei eTCS (B) (nach GEDDES 1987)

Meningen und Liquor mit einem spezifischen Widerstand von 65 Ω/m^2 (GEDDES und BAKER 1967) stellen ein vergleichsweise geringes Hindernis für den Stimulationsimpuls dar. Die optimale Dauer des Stimulationsimpulses kann unter Kenntnis der Membrankonstanten von Schmerzrezeptoren und Motorcortexneuronen berechnet werden.

Für das Verhältnis von Strom zu Dauer für ein Stimulationsimpuls welcher zur Depolarisierung von erregbarem Gewebe führt gilt:

$$I = \frac{b}{1 - e^{-\frac{d}{\tau}}}$$

Dabei ist I der zur Depolarisierung notwendige Strom, b der zur Depolarisierung notwendige Schwellenstrom (bei unendlicher Dauer), d steht für die Dauer und τ bezeichnet die gewebeabhängige Membrankonstante.

Durch unterschiedliche Membrankonstanten von Schmerzrezeptoren in der Kopfhaut bzw. Meningen und Motorcortexneuronen kommt es bei kurzen elektrischen Stimuli zu einer Depolarisation der Motorcortexneurone ohne wesentlicher Erregung der Schmerzrezeptoren. Bei langer Reizdauer (größer als 100 μs) gleichen sich beide Erregungsschwellen an und die Schmerzrezeptoren werden miterregt (Abb. 4A). Die optimale Stimulusdauer beträgt zwischen 1 μs und 10 μs zur selektiven Erregung der Motorcortexneuronen (GEDDES 1987).

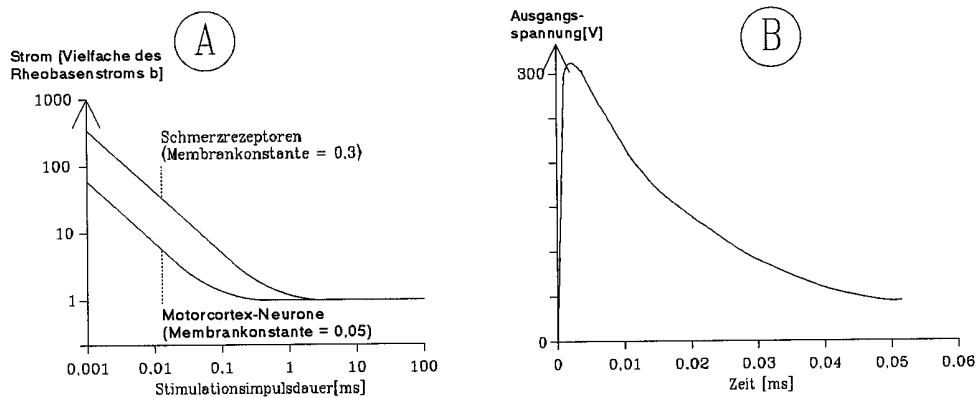


Abb. 4 Beziehung zwischen Stromstärke und Dauer des Stimulationsimpulses. Unterschiedliche Kurve für Schmerzrezeptoren der Kopfhaut und corticale Motoneurone als Folge der verschiedenen Membrankonstanten (A) (nach GEDDES 1987) und Ausgangsspannungscharakteristik des DIGITIMER D 180 (B) (nach DIGITIMER Ltd 1986)

1.2.2. Magnetische transcranielle Cortexstimulation

Das Gesetz der Induktion besagt, daß ein zeitlich verändertes Magnetfeld einen Strom in einem in seiner Nähe befindlichen Leiter induziert. Der Magnetstimulator gibt am Spulenausgang eine kurzzeitig ($140\mu\text{s}$) ansteigende Spannung ab, welche durch eine Spule fließt. Dabei ist das erzeugte Magnetfeld B proportional zum Stromfluß I durch die Spule mit dem Radius r , μ_0 ist ein materialabhängiger Proportionalitätsfaktor welcher als magnetische Feldkonstante bezeichnet wird.

$$B = \mu_0 \frac{I}{2\pi r}$$

Ein sich zeitlich veränderndes Magnetfeld E ist von einem elektrischen Feld umgeben, welches sich wie folgt berechnet:

$$E = -\frac{\Delta B}{\Delta t} \cdot \frac{r}{2}$$

Wird die induzierende Spule in die Nähe eines leitfähigen Medium von unendlicher Ausdehnung gebracht, so wird ein Strom der Stärke I induziert. Die Stromstärke hängt von der Leitfähigkeit r des Mediums ab:

$$I = sE = s \frac{\Delta B}{\Delta t} \times \frac{r}{2}$$

Der Strom ist also in einem Medium mit hoher Leitfähigkeit am Größten. Diese Tatsache spielt eine große Rolle bei Betrachtung des transcraniell magnetisch

induzierten Stromflusses: Der Strom wird dort fließen, wo sich ein guter Leiter befindet (BARKER et al. 1987). Ein schlechter Leiter führt nur zu geringer Abschwächung des Magnetfeldes. Der knöcherne Schädel mit hohem spezifischem Widerstand (GEDDES und BAKER 1967) stellt daher kaum ein Hindernis für das Magnetfeld dar, welches einen Strom in gut leitenden Strukturen (Liquor und Cortex) induziert. Durch die geometrische Verteilung des elektrisch induzierten Feldes gelangen etwa 25% der extracraniell applizierten Energie an die Cortexoberfläche (ROTH et al. 1991).

Im Idealfall erzeugt die magTCS einen Strom im Cortex welcher einen Kreis von gleichem Durchmesser der Spule beschreibt. Die Flußrichtung ist der des Spulenstroms entgegengesetzt. In der vivo folgt der induzierte Strom vielmehr hirngeometrischen Strukturen (Gyri und Sulci) welche man vereinfacht als elektrisch isolierte Areale (Cadwell 1989) auffassen kann wo unabhängige Ströme induziert werden (Abb. 5).

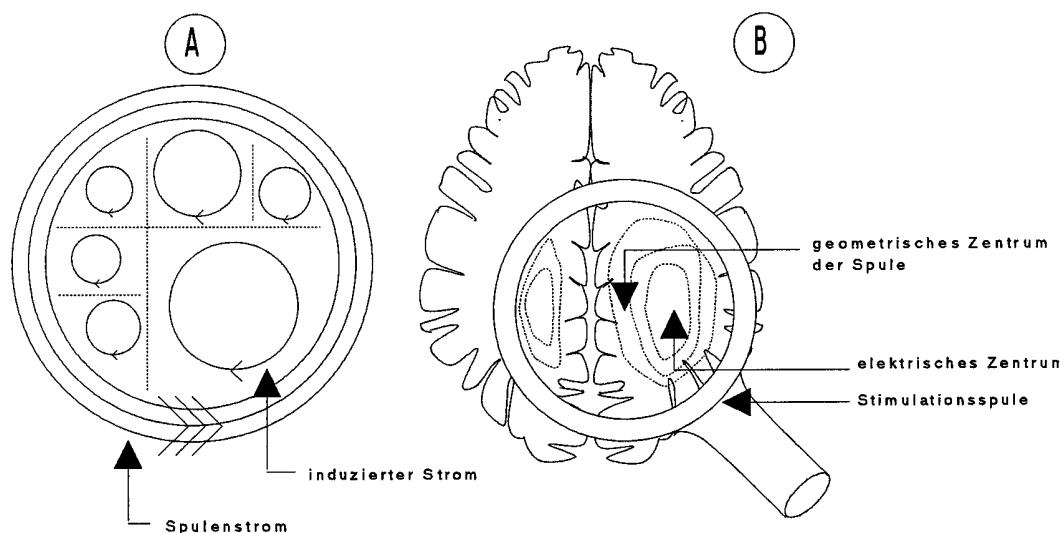


Abb. 5: Stromfluß in der Spule und induzierte Ströme in elektrisch Isolierten Arealen (A) sowie die Übertragung dieses Modells auf die Cortexoberfläche mit Darstellung der Verschiebung von geometrischem und elektrischem Zentrum durch die Fissura longitudinalis (B). Nach (CADWELL 1989)

Abweichend von der üblichen Kreisform der Spule in verschiedenen Durchmessern wurden schmetterlingsförmige Prototypen entwickelt, mit dem Ziel die Fokussierung des Reizortes zu verbessern (CADWELL 1989 und RÖSLER et al. 1989b).

1.2.3. Sicherheitstechnische Aspekte der transcraniellen Cortexstimulation

Die direkte Applikation elektrischer Ströme bzw. deren Induktion durch veränderliche Magnetfelder auf den menschlichen Cortex birgt das potentielle Risiko von Nervengewebsschädigung. In Tierexperimenten wurden nach 4-stündiger direkter elektrischer Stimulation mit einer Ladungsdichte von $100 \mu\text{C}/\text{cm}^2 \cdot \text{Phase}$ und einer Frequenz von 50 Hz histologische Veränderungen wie Gliose, Chromatolyse und neuronaler Zerfall insbesondere in Elektrodennähe festgestellt (YUEN et al. 1981 und AGNEW et al. 1983). Nach Arbeiten von LEVY wird der elektrische Stimulus beim Durchdringen der Schädelkalotte um den Faktor 30 abgeschwächt (LEVY et al. 1984). Bei Verwendung des DIGITMER D 180 werden bei voller Ausgangsleistung $200 \mu\text{C}/\text{cm}^2 \cdot \text{Phase}$ auf den Skalp appliziert, auf der Hirnoberfläche liegt die Ladungsdichte demnach nur bei rd. $6 \mu\text{C}/\text{cm}^2 \cdot \text{Stimulus}$. Den Grenzwert gibt AGNEW mit $40 \mu\text{C}/\text{cm}^2 \cdot \text{Phase}$ an (AGNEW und MCCREERY 1987). Eine Reduktion der aufgebrachten Ladungsdichte für repetitive Stimulation ist durch ein elektronisch gesteuertes Abschalten des Stimulationsimpulses nach rd. 100 μS möglich (ZENTNER und NEUMÜLLER 1989).

Obwohl für den Patienten subjektiv weniger belastend, birgt die Magnetstimulation gegenüber der eTCS theoretisch zusätzliche Gefahren, die daraus resultieren, daß ein Magnetfeld auf magnetische Metalle Kraft ausübt: Ein zeitlich verändertes Magnetfeld induziert in nicht magnetischen Leitern einen Strom welcher ein Magnetfeld mit gleicher Polung aufbaut. Daraus resultiert eine Abstoßung von Induktionsspule und metallischen Implantaten unabhängig von deren magnetischen Eigenschaften. Zwischen Stimulationsspule des Magnetstimulators und einem Aluminiumring von 9 cm Durchmesser wird eine Energie von rd. 0,0014 J (Nm) wirksam. Diese Energie reicht beispielsweise aus, um das Gewicht von 6 Fünfmärkstücken (30 g) auf 1 m/s zu beschleunigen. Aneurysmaclips sind allerdings so klein, daß die Beschleunigungsenergie denen diese nach magTCS ausgesetzt sind verschwindend gering ist (CADWELL 1989). Patienten mit größeren Metallteilen wie Granatsplitter sind von der Untersuchung auszuschließen (CADWELL 1989).

An dieser Stelle muß betont werden, daß sich die TCS von der in der Psychiatrie verwendeten Elektrokrampftherapie durch die verwendeten Energiemengen und Stimulationsparameter deutlich unterscheidet. Während bei der Elektrokrampftherapie repetitive Stimuli mit einer Frequenz von 20Hz und einer Dauer von ca. 100 ms appliziert werden kommen bei der TCS Stromimpulse von lediglich 100 μS zur Anwendung, die aufgebrachte Energiemenge ist etwa 1.000.000 fach geringer. Durch die Bauart der Stimulatoren ist eine Wiederholungsrate von mehr als 0,5 Hz ausgeschlossen. Zur Auslösung von epileptischen Anfällen (kindling) sind

Frequenzen von etwa 10 Hz erforderlich (GODDARD et al. 1969). Dennoch wurde vereinzelt über epileptische Anfälle während magTCS berichtet. Ein Patient mit großer Infarktnarbe erlitt während der Untersuchung einen Grand-mal Anfall. Vorgeschädigtes Hirngewebe reagiert möglicherweise empfindlicher auf TCS (HÖMBERG und NETZ 1989). Die Indikation der TCS ist daher bei Patienten mit anamnestisch bekannter Epilepsie streng zu stellen.

Die Wirkung auf Implantate mit elektronischen Bauteilen wie Herzschrittmacher oder programmierbare Hydrocephalusventile ist ebenfalls denkbar. Patienten mit derartigen Implantaten sind daher von der Untersuchung auszuschließen.

Eine direkte Wirkung auf das kardiale Reizleitungssystem wurde an Hunden bei Exposition mit einem Magnetfeld von 50Hz untersucht. Dabei wurde die gelegentliche Auslösung von ventrikulären Extrasystolen beobachtet, Kammerflimmern trat nicht auf (SILNY nach BARKER et al. 1989).

(Levy et al. 1989) untersuchten 10 gesunde Probanden mit magTCS in vier Spulenpositionen mit je vier Stimuli von 100% Ausgangsleistung. Es kam zu keinerlei Pulsfrequenz- oder Blutdruckanstieg, Serumcortisol- und Serumprolaktinspiegel waren vor und nach magTCS unverändert. Psychometrische Testung zeigte keine Einfluß der magTCS. Diese Ergebnisse konnten von BRIDGERS mit einem ähnlichen Versuchsaufbau bestätigt werden (BRIDGERS und DELANEY 1989).

Mögliche Langzeitfolgen untersuchte KANDLER: In einer retrospektiven Befragung von 218 Patienten welche in den letzten zwei Jahren mit magTCS untersucht wurden fand sich keine erhöhte Inzidenz von epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen oder Rückgang der Gedächtnisleistung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit ähnlichen neurologischen Krankheitsbildern (KANDLER 1990).

Theoretische Überlegungen und vorliegende Erfahrungen zeigen daher, daß die TCS unter den genannten Voraussetzungen als sicher für Patient und Untersucher zu betrachten ist und die Indikation für diese Untersuchungsmethode unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko Verhältnisses großzügig gestellt werden kann.

1.3. Anatomische und physiologische Grundlagen der transcraniellen Cortexstimulation

Die eITCS erregt den motorischen und prämotorischen Cortex. In der Einteilung nach Brodmann handelt es sich dabei um Area 6 und Area 4 (BRODMANN 1909). Die kurze Latenz der motorisch evozierten Potentiale (MEP) nach eITCS legt nahe, daß vorwiegend schnelle motorische Fasersysteme, überwiegend die Pyramidenbahn, an der Erregungsleitung beteiligt sind.

Bei direkter corticaler Stimulation konnte bei Ableitung mit Mikroelektroden auf Höhe der Pyramide beim Affen gezeigt werden, daß die Antwort nach Stimulation aus zwei verschiedenen Komponenten besteht. Den frühen D-Welle („direct-Wave“) folgen multiple späte I-Wellen („indirect-Waves“) (PATTON und AMASSIAN 1954). Bei Steigerung der Reizstärke kommt es zu einer Zunahme der I-Wellen (Abb. 6).

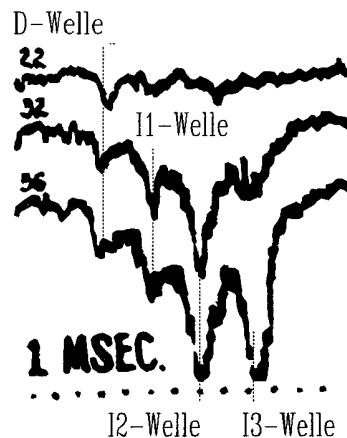


Abb. 6: Multiple absteigende Salven nach direkter corticaler elektrischer Stimulation des Affencortex unter verschiedenen Reizstärken (nach PATTON und AMASSIAN 1960)

Die I-Wellen sind bei Stimulation nach der Abtragung der Cortexoberfläche nicht mehr nachweisbar (PATTON und AMASSIAN 1960). Die D-Welle wird durch die direkte Simulation eines radial orientierten Pyramidenbahnneurons erzeugt (AMASSIAN et al. 1987). Bei anodaler Stimulation tritt der Strom dabei in die apikalen Dendriten ein und verläßt das Neuron am Axonhügel, wo vermutlich die D-Welle entsteht (HERN et al. 1962).

Die Stabilität der ersten I-Welle unter verschiedenen Stimulationsbedingungen und intrazelluläre Ableitung von Pyramidenbahnneuronen läßt vermuten, daß die I-Wellen durch mono- und polysynaptische Verschaltungen von Afferenzen zum Pyramidenbahnneuron ausgelöst wird (ROSENTHAL und WALLER 1967). Frühe I-Wellen sind stabil gegenüber Kühlung der Cortexoberfläche (AMASSIAN et al. 1987), und daher durch Entladung von tiefen, in der Lamina V befindlichen polysynaptischen Afferenzen des Pyramidenbahnneurons zu erklären. Es konnte durch thalamische Reizung gezeigt werden, daß I-Wellen durch spezifische thalamocorticale Projektionen des Nucleus ventralis lateralis und des Nucleus ventralis anterior auf den motorischen Cortex entstehen (AMASSIAN und WEINER 1966). Deren Bedeutung ist jedoch gering einzuschätzen, da I-Wellen auch nach massiven Thalamusläsionen zu erhalten sind (AMASSIAN et al. 1987).

Nach der Erregung des motorischen Cortex findet die Weiterleitung in der Pyramidenbahn statt. Der Begriff der Pyramidenbahn bezeichnet keine funktionelle Einheit. Er geht auf neuropathologische Untersuchungen von TÜRCK zurück, welcher an Patienten mit halbseitiger Lähmung post mortem absteigende Bahnen mit sog. Körnchenzellen in Hirnstamm und Rückenmark nachwies. TÜRCK benannte diese Bahn nach den Pyramiden, einer Vorwölbung der Medulla oblongata unterhalb der Pons, wo diese Bahnen kreuzen (TÜRCK 1851). Die Axone der BETZ'schen Riesenzellen in der V. Schicht des Motor-Cortex stellen dabei nur einen Anteil von 3% aller Axone dar (LASSEK 1948). Viele Fasern stammen aus der V. Schicht von Area 4 und Area 6a (RUSSELL und DEMYER 1961), sowie von Postcentral- und Parietalregion (YORK 1987).

Der heterogene Ursprung der Axone spiegelt sich auch in einer bimodalen Verteilung der Axondurchmesser und damit der Leitungsgeschwindigkeit der corticalen Bahnen wider (LASSEK 1942). Die dick bemarkten Nervenfasern (BETZ'sche Riesenzellen) mit einem Durchmesser von 11-22 μm leiten mit 50-55 m/s, dünne Axone (unter 4 μm) leiten mit 8-12 m/s (HUMPHREY und CORRIE 1978). Der grösste Anteil der Pyramidenbahn kreuzt im weiteren Verlauf auf der Höhe der Decussatio pyramidum, proximale Muskelgruppen werden jedoch zusätzlich von ipsilateralen Anteilen innerviert (KUYPERS und BRINKMANN 1970).

Auf spinaler Ebene wirken mehrere Axone von Pyramidenbahnzellen auf ein α -Motoneuron (α -MN) (kortikospinale Konvergenz) (LANDGREN et al. 1962), eine einzelne Pyramidenbahnzellen gibt andererseits Kollateralen auf mehrere α -MNe ab (kortikospinale Divergenz) (BUYS et al. 1986).

Die spinalen α -MNe benötigen mehrere excitatorisch postsynaptische Potentiale um bis zur Schwellenspannung depolarisiert zu werden. Repetitive absteigende Erregungen (Salven) werden daher zeitlich summiert, um ein MEP auszulösen (CHIEN-PING und KERNELL 1967, DAY et al. 1987b). γ -MNe benötigen weniger corticospinalen Input um zu feuern (FIDONE und PRESTON 1969). Wegen der Leitungsverzögerung über die γ -Ia Schleife spielen diese bei der Depolarisation von α -Motoneuronen nach TCS allerdings keine Rolle.

1.4. Transcranielle Cortexstimulation in der Diagnostik neurologischer Erkrankungen

Der Untersuchung von Patienten ging die Erstellung von Normwerten an gesunden Probanden bei verschiedenen Untersuchungsbedingungen voraus (HACKE et al. 1987, THOMPSON et al. 1987a, LUDOLPH et al. 1989). Hierbei zeigte sich, daß diese Normwerte, abhängig von verwendeter Stimulationsapparatur und Untersuchungsbedingungen, deutlich voneinander abweichen. Insbesondere bei Magnetstimu-

lation tritt als zusätzliche Einflußgröße die Positionierung der Spule auf dem Schädel hinzu. (MEYER et al. 1991)

Die TCS ist wertvolles Hilfsmittel zur nicht invasiven Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Erkrankungen des pyramidalen motorischen Systems. Insbesondere bei multipler Sklerose fand sich eine Verlängerung der cortikomuskulären Überleitungszeit, sowie eine pathologische Aufsplitterung der motorischen Antwort (MILLS und MURRAY 1985, HESS et al. 1987) welche mit klinischen Befunden korreliert und eine Ergänzung zu anderen elektrophysiologischen Modalitäten (SEP, VEP, AEP, Blinkreflex) darstellt.

Bei amyotropher Lateralsklerose wurde, ebenso wie bei kortikalem Hirninfarkt, häufig ein Ausfall von motorisch evozierten Potentialen beobachtet (SCHRIEFER et al. 1989, BERARDELLI et al. 1987, UGAWA et al. 1988). Systematische Untersuchungen zu diesem Thema stehen allerdings noch aus. Die magTCS gestattet weiterhin die Stimulation von spinalen Nervenwurzeln (LUDOLPH et al. 1988), und peripheren Nerven, und zeigte sich dabei insbesondere bei der proximalen Stimulation der herkömmlichen elektrischen Stimulation überlegen, da tiefliegende Nervenbündel (Plexus) mit magTCS gut erreicht werden können (DRESSLER et al. 1988, MACCABEE et al. 1988).

Intrathekale Ableitung ermöglicht die Untersuchung von zentralen motorischen Bahnen bei Patienten mit bekannter Schädigung des 2. Neurons wie beispielsweise bei GBS-Syndrom (ZENTNER und EBNER 1988) oder bei ungünstigen Ableitungsbedingungen wie sie intraoperativ unter Relaxation anzutreffen sind (LOUGHNAN und HALL 1989, BOYD et al. 1986).

1.5. Transcranielle Cortexstimulation im Monitoring motorischer Bahnen

Neuromonitoring während Operation und interventionell neuroradiologischer Eingriffe dient zur kontinuierlichen Überwachung des funktionellen Status zentralnervöser Strukturen, die während den durchgeführten Manipulationen am Patienten beeinträchtigt werden können. Die erfolgreiche Durchführung des intraoperativen Monitorings (IoM) setzt folgende Bedingungen voraus (GRUNDY 1982b):

- a) Qualitätskontrolle in Signalerfassung und Signalanalyse
- b) weitgehend Konstanthaltung potentieller Einflüsse auf die Messergebnisse
- c) Quantitative Darstellung und Auswertung von Monitoringinformation während der Operation möglichst in Echtzeit

- d) präzise, erfahrene Beurteilung von Veränderungen der Messergebnisse
- e) effektive Kommunikation zwischen Chirurgen, Anästhesisten und Neurophysiologen

Bewährt hat sich die Anwendung von somatosensibel evozierten Potentialen (SEP) bei spinalen Eingriffen und zur Überwachung kortikaler Funktionen, sowie der Einsatz von frühen akustisch evozierten Potentialen (AEP) bei Eingriffen mit potentieller Hirnstammdysfunktion (Grundy et al. 1982a, Grundy 1982b, Hacke et al. 1983).

Die intraoperative Überwachung der motorischen Funktionen ist wünschenswert und durch die Entwicklung der TCS prinzipiell möglich geworden. Dabei treten jedoch zahlreiche Probleme auf:

- a) die inter- u. intraindividuelle Variabilität der MEP nach TCS ist groß und vergrößert sich bei veränderlichen Stimulations- und Ableitungsbedingungen wie sie intraoperativ gegeben sind zusätzlich in einem Maße, welche die Beurteilung von Veränderungen der MEP erschweren können (HESS 1989, BARKER et al. 1987, ZENTNER und EBNER 1989)
- b) Pharmaka und Anästhetika können möglicherweise die MEP-Antwort beeinflussen. Wenige Untersuchungen existieren bezüglich des Einflusses von Pharmaka auf MEP. Berichtet wurde, daß Midazolam und Lachgas die MEP abschwächen (SCHÖNLE et al. 1989, ZENTNER und EBNER 1989)

1.6. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Durchführung der TCS zu optimieren, um TCS im intraoperativen Monitoring und auf der Intensivstation erfolgreich einsetzen zu können. Hierbei ist es notwendig eine optimale Methodik zu entwickeln um gut reproduzierbare, trennscharfe Resultate zu erhalten. Um Veränderungen der MEP während des Operationsverlaufes oder bei vergleichenden Ableitungen auf der neurologischen Intensivstation zu bewerten, müssen pharmakologische Einflüsse auf MEP bekannt sein. Nach den vergleichenden Untersuchungen an gesunden Probanden werden intraoperative Messungen mit TCS durchgeführt. Die Fragestellung teilt sich also in drei Bereiche:

1.6.1. Methodik und Erstellung von Normwerten bei transcranieller Cortexstimulation

Die Methodik der transcraniellen Cortexstimulation soll standardisiert und optimiert werden. Insbesondere die Eignung zum intraoperativen Einsatz findet dabei Berücksichtigung. Zusätzlich soll für magTCS experimentell die optimale Spulenposition ermittelt werden, um eine hohe Qualität und Reproduzierbarkeit der MEP zu gewährleisten. Wegen der erwähnten Variabilität der Normwerte und uneinheitlichen Untersuchungsbedingungen in der Literatur ist es notwendig, eigene Normwerte unter den zur Anwendung kommenden Stimulations- und Ableitbedingungen zu erstellen.

1.6.2. Einfluß von Medikamenten auf motorisch evozierte Potentiale

Pharmaka mit Angriffspunkten am Zentralnervensystem lassen einen Effekt auf motorisch evozierte Potentiale vermuten. Im Hinblick auf den Einsatz von TCS im intraoperativen Monitoring ist es sinnvoll MEP Ableitungen an Probanden nach Gabe von Sedativa und zentralwirksamen Analgetika durchzuführen. Diese werden mit eigenen und in der Literatur angegebenen Normwerten verglichen.

1.6.3. Transcranielle Cortexstimulation im intraoperativen Monitoring

Nach Festlegung einer geeigneten Methodik zur transcraniellen Cortexstimulation sowie der Quantifizierung pharmakologischer Einflüsse soll die Anwendbarkeit der TCS im IoM untersucht werden. Dabei ist es sinnvoll, die Messungen zunächst an Patienten durchzuführen, deren Krankheitsbild keine Affektion der untersuchten motorischen Bahnen erwarten läßt. Später werden motorische Bahnen untersucht, die durch den Eingriff tangiert werden, um eine mögliche Abhängigkeit zwischen MEP-Veränderungen und Operationsverlauf aufzuzeigen.

2. Material und Methoden

2.1. Verwendete Geräte

2.1.1. Elektrostimulator

Das in dieser Arbeit verwendete elektrische Stimulationsgerät DIGITIMER D 180 (Vertrieb: Gesellschaft für Medizintechnik, Hahnstr2, D-6000 Frankfurt 71) liefert ein Signal mit der in Abb. 4B auf Seite 6 dargestellten Ausgangscharakteristik (DIGITIMER Ltd. 1986).

Der verwendete Hochspannungstimulus wird durch die halbleiterschaltete Entladung eines Kondensators erreicht. Der Stimulator ist extern oder über Fußschalter triggerbar. Die Zeitkonstante der Kondensatorentladung und damit die Dauer des Stimulusimpulses ist umschaltbar ($50 \mu\text{s}$ od. $100 \mu\text{s}$), die Ausgangsspannung stufenlos zwischen 0 und 750 V über Drehschalter wählbar. Bedienungsfrent und schematisches Schaltbild ist in Abb. 7 gezeigt.

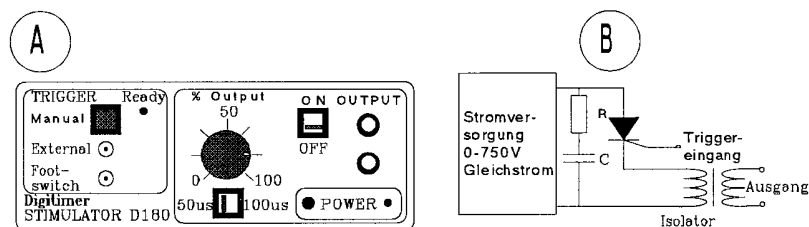


Abb. 7: Bedienungsfront (A) und vereinfachte Darstellung der Schaltung des DIGITIMER D 180 (B) (nach SIMPSON und BASKIN 1987)

Der verwendete Stimulator wurde vom TÜV Rheinland-Westfalen geprüft (Besch. 150/86) und entspricht der MedGV in der Fassung vom 14.1.85. Die vom Gerät zur Verfügung gestellte Ausgangsspannung ist von Masse isoliert, die Elektroden dürfen dabei mit keinem anderen Meßgerät (z.B. EMG-Schreiber) verbunden sein, um zu gewährleisten, daß der Reizstrom nur zwischen den beiden Stimulationselektroden fließt (GULD et al. 1970)

2.1.2. Magnetstimulator

Der prinzipielle Aufbau eines Magnetstimulators ist einfach (Abb. 8) und dem Elektrostimulator ähnlich (BARKER et al. 1987). Ein durch eine externe Spannungsquelle aufgeladener Kondensator wird innerhalb von etwa $100\mu\text{s}$ über die Stimulationspule entladen. Die dem Kondensator parallel geschaltete Diode verhindert ein Nachschwingen. Technische Schwierigkeiten ergeben sich aus den benötigten hohen Spannungen und Stromstärken und dem mechanischen Aufbau der Spule. Die Spule ist während der Stimulation durch magnetische Kräfte hoher mechanischer Belastung ausgesetzt. Hohe Hitzeentwicklung in der Spule macht einen Temperatursensor notwendig, um die Stimulation erforderlichenfalls zu unterbrechen (FORTESCUE und BICKFORD 1989).

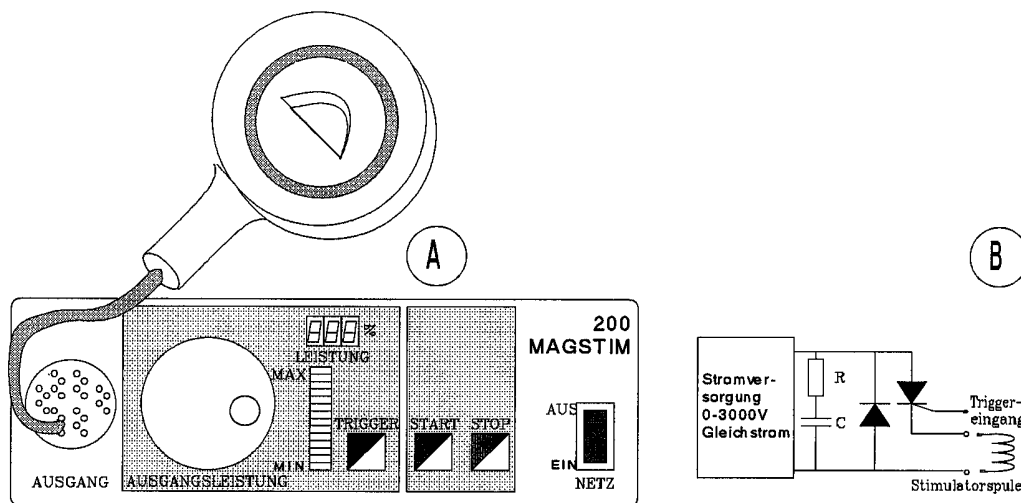


Abb. 8: Bedienungsfront des verwendeten Magnetstimulators MAGSTIM 200® von NOVAMETRIX (A) sowie prinzipielles Schaltbild des Magnetstimulators (B) (nach BARKER et al. 1987)

Der in dieser Arbeit verwendete Magnetstimulator MAGSTIM 200® von NOVAMETRIX (Vertrieb z. Zt. durch MAD AUS Medizin Elektronik D-7803 Gundelfingen) geht auf die Entwicklung der Arbeitsgruppe um BARKER an der Universität von Sheffield zurück (BARKER et al. 1987). Der Magnetstimulator besitzt die Bauartzulassung nach MedGV §5 (MedGV Nr. 08/M-010/88). Das Gerät stellt bei maximaler Ausgangsleistung an der verwendeten Spule mit dem Durchmesser von 90 mm ein maximales Magnetfeld von 2 T zur Verfügung und kann intern sowie extern durch handelsübliche EMG-Geräte getriggert werden. Zeitlichen Verlauf von

Magnetfeld und induziertem Strom sowie die Anordnung des Magnetfeldes im Raum zeigt Abb. 9.

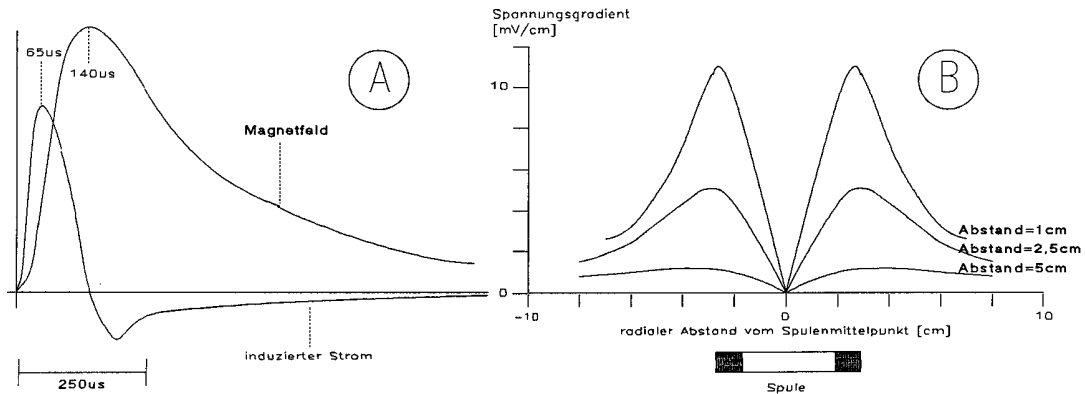


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf von Magnetfeld und induziertem Strom (A) (nach HESS 1989), sowie die Anordnung des Magnetfeldes im Raum um die Stimulationspule herum (B) (nach COUNTER et al. 1990)

Um die Stimulation in Abhängigkeit von der Stromflußrichtung in der Spule zu ermöglichen sind die Spulenseiten mit A bzw. B beschriftet. CLAUS gibt in Absprache mit dem Hersteller NOVAMETRIX folgendes an: Bei Haltung der Spulenseite B auf den Kopf des Probanden (Seite A zum Untersucher) ist der physikalische Stromfluß (von minus nach plus) in der Spule aus Sicht des Untersuchers im Uhrzeigersinn orientiert (CLAUS in BURGESS 1991)

2.1.3. Aufzeichnungsgeräte

Zur Aufzeichnung der MEP wurde das Gerät MYSTRO-MS20® von MEDELEC (MEDELEC London), sowie das Gerät COMPACT FOUR® von NICOLET (NICOLET Biomedical Instruments, Madison WI, USA) verwendet. Technische Daten beider Geräte sind in Tabelle 1 aufgelistet und belegen die Vergleichbarkeit der mit diesen Geräten erhobenen Daten.

Tab 1. Technische Daten der EMG-Geräte MS20 (Medelec) und C4 (Nicolet)

EMG-Gerät	MYSTRO-MS20®	COMPACT FOUR®
Abtastrate	250 kHz	250 kHz
Hochpaß	1 Hz	1 Hz
Tiefpaß	1,5 kHz	1,5 kHz
Eingangswiderstand	>100MΩ	>100MΩ
Kanäle	5	4
Signalaufzeichnung	auf PC	Diskette (eigenes System)
Besonderheiten	-	fahrbar

2.2. Untersuchungsprotokolle

Alle Probanden und Patienten wurden über die geplante Untersuchung informiert, allgemein-internistisch sowie neurologisch eingehend untersucht und gaben ihr Einverständnis. Die Patienten und Probanden waren gesund und ohne intracranielle Metallimplantate, ihre Anamnese war frei von Epilepsie. In Abschnitt 1.2.3. genannte Ausschlußkriterien lagen nicht vor. Die Untersuchungen wurden unter ärztlicher Überwachung durchgeführt, die Genehmigung der Heidelberger Ethikkommission lag vor.

2.2.1. Normwerte bei transcranieller Cortexstimulation

2.2.1.1. Ableitung motorisch evozierter Potentiale

Zur Ableitung von MEP wird die Belly-Tendon Ableitung mit Oberflächen-elektroden verwendet (Hess 1989).

Als Kennmuskeln wählten wir für die obere Extremität den M. abductor pollicis brevis (APB) an der unteren Extremität wurde der M. tibialis anterior (TA) abgeleitet. Zur Ableitung verwendeten wir Ag/AgCl Elektroden der Firma NICOLET (NICOLET Biomedical Instruments, Madison WI, USA) mit dem Durchmesser von 0,7 cm. Als Erdelektrode wurde eine mit 0,9% NaCl-Lösung getränkte Ringelektrode zwischen Reiz- und Ableitort angebracht. Die Haut unterhalb der Elektroden wurde mit Aceton vorbehandelt sowie mit Abrasiv-Paste präpariert (NIHON KOHDEN Corp. Tokio, Japan). Die Elektroden wurden mit leitfähiger Elektrodenpaste aufgebracht (NIHON KOHDEN Corp. Tokio, Japan). Impedanzen wurden vor der Ableitung kontrolliert und betragen vor jeder Messung weniger als 20 k Ω .

2.2.1.2. Elektrische transcranielle Cortexstimulation

Die eTCS wurde weitgehend nach den Angaben der Arbeitsgruppe um ROTHWELL durchgeführt (ROTHWELL et al. 1987). Zur Beschreibung der Elektrodenplatzierung verwendeten wir das internationale 10/20 System (KÜNKEL 1988). Bei Ableitung am Musculus abductor pollicis brevis (APB) plazierten wir die Anode auf dem kontralateralen Handfeld (1 cm vor C₃ bzw. C₄) die Kathode befand sich auf dem Vertex (C_z). Bei Ableitung am Musculus tibialis anterior (TA) befand sich die Anode 1 cm vor C_z, die Kathode wurde auf Fp_z gelegt. Der genaue Ort mußte gelegentlich durch wiederholte Reizungen präzisiert werden.

Stimulationselektroden wurden auf die gleiche Weise wie die Ableitelektroden plaziert (siehe S. 18). Die Impedanzen der Stimulationselektroden betragen bei 1 kHz zwischen 10 K Ω und 30 K Ω . Wir installierten die Elektroden fest, um mit reproduzierbaren und durch die Impedanzkontrolle quantifizierten Stimulationsbedingungen arbeiten zu können. Der zum DIGITIMER D 180 mitgelieferte Handgriff welcher mit zwei Stimulationsfilzen versehen ist, wurde aus diesem Grund nicht verwendet.

Die Ausgangsleistung wurde so gewählt daß ein gut reproduzierbare MEP abgeleitet werden konnte. Für Stimulation am wachen Patienten wurde eine Zeitkonstante von 50 μ s gewählt, intraoperativ setzten wir diese auf 100 μ s herauf um die Stimulusintensität zu erhöhen. Der Stimulator wurde extern durch das EMG-Gerät getriggert. Zur Normwertbestimmung wurden 17 Probanden mit eTCS ohne Willkürinnervation untersucht.

Die Untersuchung mit eTCS wurde nach folgendem Protokoll durchgeführt:

1. Applikation von Stimulations- und Ableitelektroden mit Impedanzkontrolle, Überprüfen der Ableitungselektroden durch Willkürinnervation, Überprüfen der Stimulationselektroden durch Stimulation mit geringer Reizstärke (30%)
2. Beginn der Stimulation des rechten Motorcortex (Anode: C₄, Kathode: C₂) Festlegung der Reizstärke durch sukzessives Erhöhen der Stimulatorausgangsleistung bis zur Ableitung eines gut reproduzierten MEP
3. Durchführung der Elektrostimulation bis zur Ableitung von zwei gut reproduzierten MEP des linken APB, dabei Aufzeichnung aller MEP, und simultan Aufzeichnung der Muskelaktivität des rechten APB zur späteren Auswertung nach den in Abschnitt 2.3 genannten Kriterien
4. Wiederholung der Schritte 2 und 3 analog für den linken Motorcortex

2.2.1.4. Magnetische transcranielle Cortexstimulation

Zur Normwertbestimmung wurden folgenden Untersuchungen mit magTCS durchgeführt:

- 41 Probanden wurden ohne Willkürinnervation untersucht.
- 21 Probanden wurden unter Willkürinnervation untersucht.

Die Untersuchung mit magTCS wurde nach folgendem Protokoll durchgeführt:

1. Applikation von Ableitelektroden mit Impedanzkontrolle, Überprüfen der Ableitungselektroden durch Willkürinnervation
2. Beginn der Stimulation nach folgendem Schema: Platzierung der Spulenmitte nacheinander auf drei verschiedenen Punkten des Kopfes plaziert (C_3, C_z, C_4). Gereizt wurde jeweils zweimal mit der Spulenseite A zum Probanden (Spulenstrom entgegen Uhrzeigersinn), dann Umdrehen der Spule und Stimulation mit der Spulenseite B zum Probanden (Spulenstrom im Uhrzeigersinn).
3. Simultanaufzeichnung aller MEP eingeschlossen der ipsilateralen Extremitäten zur späteren Auswertung nach den in Abschnitt 2.3 genannten Kriterien.
4. Nach leichter Vorinnervation Wiederholung der Schritte 2 und 3 (Facilitation): Der Proband wurde aufgefordert die abgeleiteten Muskel minimal zu innervieren, so daß bei akustischer Kontrolle am EMG-Gerät gerade ein Rauschen hörbar war.

Bei intraoperativen Untersuchungen und gelegentlich auch bei der Untersuchung von Probanden war es notwendig von diesem Schema abzuweichen. Mit repetitiver Reizung unter veränderten Spulenpositionen wurde versucht auch unter erschwerten Bedingungen zufriedenstellende MEP abzuleiten.

2.2.2. Einfluß von Medikamenten auf motorisch evozierte Potentiale

2.2.2.1. Einfluß von Sedativa auf motorisch evozierte Potentiale

Als Sedativa wählten wir Benzodiazepin (Valium®, HOFFMANN-LA ROCHE AG, Emil-Barell-Straße 1, 7889 Grenzach-Wyhlen). Es wurden Untersuchungen nach dem vorbeschriebenen Protokoll durchgeführt. 15 min. nach Gabe von 10 mg Benzodiazepin i. V. wurde der Untersuchungsablauf wiederholt. Die erhaltenen MEP-Antworten wurden zur weiteren Auswertung auf Diskette aufgezeichnet und nach den in Abschnitt 2.3 genannten Kriterien ausgewertet. Zur Bestimmung des Einfluß von Sedativa auf motorisch evozierte Potentiale wurden 18 Probanden nach Gabe von Diazepam mit magTCS untersucht.

2.2.2.1. Einfluß von zentralwirksamen Analgetika auf motorisch evozierte Potentiale

Als zentralwirksames Analgetika wählten wir Tramadol (TRAMAL®, GRÜNENTHAL GmbH, Steinfeldstraße 2, 5190 Stolberg). Die Untersuchungen wurden nach dem vorbeschriebenen Protokoll durchgeführt. 15 min. nach Gabe von 10 mg Tramadol i. V. wurde der Untersuchungsablauf wiederholt. Die erhaltenen MEP-Antworten wurden zur weiteren Auswertung auf Diskette aufgezeichnet und nach den in Abschnitt 2.3 genannten Kriterien ausgewertet.

Zur Bestimmung des Einfluß von zentralwirksamen Analgetika auf motorisch evozierte Potentiale wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

18 Probanden wurden nach Gabe von Tramadol mit magTCS untersucht.

18 Probanden wurden nach Gabe von Tramadol mit eTCS untersucht.

2.2.3. Transcranielle Cortexstimulation im intraoperativen Monitoring

Die Stimulation und Ableitung der MEP erfolgte wie vorgehend beschrieben. Zusätzlich wurde bei der Erstellung des Untersuchungsprotokolls zum IoM versucht, die in Abschnitt 1.5. genannten Kriterien zu berücksichtigen (nach GRUNDY 1982b).

- a) **Qualitätskontrolle in Signalerfassung und Signalanalyse:** Regelmäßige Impedanzmessungen der Ableitelektroden wurden durchgeführt. Eine erfolgte Stimulation war am Stimulusartefakt auf der Ableitung zu erkennen
- b) **weitgehend Konstanthaltung potentieller Einflüsse auf die Messergebnisse:** Möglichst gleichmäßige Narkoseführung, Überwachung durch Relaxograph. Überwachung und Konstanthaltung der Vitalparameter (Körpertemperatur, Blutdruck, Puls, O₂, CO₂)
- c) **Quantitative Darstellung und Auswertung von Monitoringinformation während der Operation möglichst in Echtzeit:** Die MEP-Antworten wurden sofort nach Aufzeichnung auf Amplitude und Latenz vermessen, dokumentiert und eine Verlaufskurve erstellt. Weitergehende Auswertung erfolgte nach Aufzeichnung auf Diskette zu einem späteren Zeitpunkt

- d) präzise, erfahrene Beurteilung von Veränderungen der Messergebnisse:** Zur Beurteilung von möglicherweise narkosebedingten Veränderungen wurden die Voruntersuchungen bezüglich Medikamenteneinfluß durchgeführt. Eine erweiterte Auswertung der MEP-Antwort nach Fläche und der Phasenzahl, sowie die Einteilung in vier Qualitäten der Reproduktion (siehe Abschnitt 2.3) soll helfen, objektivierbare Kriterien zur Beurteilbarkeit von MEP-Veränderungen zu ermitteln
- e) effektive Kommunikation zwischen Chirurgen, Anästhesisten und Neurophysiologen:** Vor Durchführung des IOM wurde der Ablauf von Narkose, Operation und Monitoring gemeinsam geplant. Jede einzelne Stimulation wurde nur nach vorheriger Verständigung mit dem Operateur durchgeführt

Intraoperativ wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. An 13 Patienten wurde magTCS mit Ableitung am APB vor und während extramedullärer spinaler Eingriffe durchgeführt
2. An 3 Patienten wurde elTCS mit Ableitung am APB vor und während extramedullärer spinaler Eingriffe durchgeführt
3. An 1 Patient wurde magTCS und elTCS mit Ableitung am TA vor und während eines intramedullären Eingriffes am Rückenmark durchgeführt
4. An 3 Patienten wurde elTCS mit Ableitung am TA vor und während neurochirurgischer Eingriffe am Rückenmark durchgeführt
5. An 1 Patient wurde magTCS mit Ableitung am TA vor und während interventionell neuroradiologischen Maßnahmen durchgeführt

2.3. Statistische Auswertung

Die Signale wurden nach Aufzeichnung zur Weiterverarbeitung auf einem IBM-kompatiblen PC gespeichert und dargestellt um Beginn und Ende der motorischen Muskelantwort zu kennzeichnen. Um Aufzeichnungen des MYSTRO-MS20® darzustellen wurde das Programm DATAMED® verwendet (WALTER Computertechnik, 2060 Bad Oldesloe). Zur Auswertung von MEP welche mit dem

COMPACT FOUR® erfasst wurden, stand ein in unserer Klinik entwickeltes Programm zur Verfügung (ADAMS 1991).

Die aus 1000 Abtastpunkten bestehende MEP-Aufzeichnung wurde rechnerisch auf jeden 4. Punkt reduziert um eine Weiterverarbeitung mit dem Statistikprogramm SAS®, Release 6.04 (SAS Institute Inc., Cary NC, USA) unter vertretbarem Zeitaufwand zu ermöglichen.

Der Beginn der motorischen Antwort wurde am Abgang des Potentials von der Grundlinie markiert, das Ende des MEP wurde dort markiert, wo das Potential zum letzten Mal auf die Grundlinie zurückfällt. Als Amplitude wurde der Gesamtschlag über negative und positive Phase des MEP zugrundegelegt („Peak to Peak Amplitude“). Damit wurde nach den allgemein angewandten Regeln zur Auswertung von Summenaktionspotentialen vorgegangen (HOPF und STRUPPLER 1974).

Für jedes abgeleitete MEP wurde die Fläche innerhalb der motorischen Antwort automatisch berechnet. Diese korreliert mit der Anzahl der aktivierten motorischen Einheiten und der vom Muskel ausgeübten Kraft (BIGLAND und LIPPOLD 1954). Als Parameter für die Aufsplitterung des MEP, welche speziell bei Vorspannung zu beobachten ist, wurde die Anzahl der Phasen herangezogen. Das Auszählen der Phasen wurde hierbei ebenfalls vom Computer durchgeführt. Eine Phase wurde dann gezählt, wenn das Maximum einer Abweichung von der Grundlinie zwischen zwei Nulldurchgängen mindestens 5% der gesamten Amplitude erreichte. Abbildung 10 veranschaulicht die verschiedenen Auswertparameter graphisch.

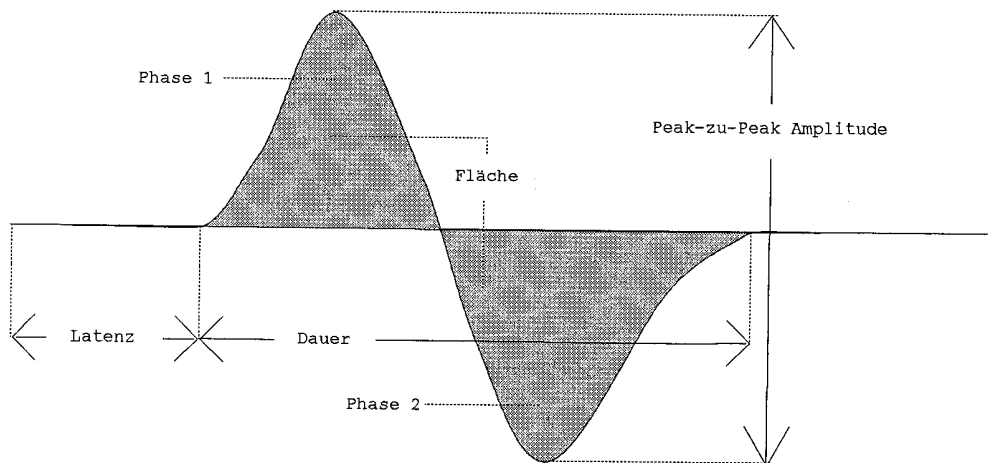


Abb. 10: Graphische Darstellung der Auswertung eines MEP nach Latenz, Amplitude, Fläche, Dauer und Phase

Zur Bewertung wurden sämtliche abgeleiteten MEP in vier verschiedene Kategorien eingeteilt:

Kategorie 1, die „beste motorische Antwort“ war jene mit der kürzesten, eindeutig zu bestimmenden Latenz

Kategorie 2, ein „reproduziertes MEP“ lag bei einer Latenz nicht länger als 5% der Latenz und einer Amplitude nicht weniger als 50% der Amplitude der jeweilig „besten motorische Antwort“ (Kategorie 1) vor

Kategorie 3, ein „nicht reproduziertes MEP“ lag vor bei einer Latenz länger als 5% der Latenz der BMA und einer Amplitude weniger als 50% der Amplitude der BMA

Kategorie 4 lag vor wenn eine motorische Antwort nicht zu erhalten war oder so schwach war, daß diese nicht sicher abzugrenzen war

Die Einteilung der MEP ist in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

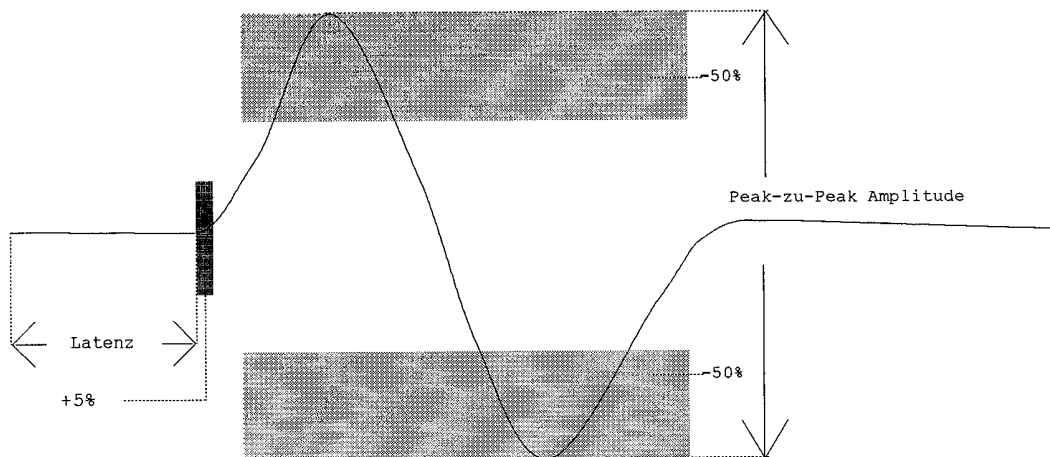


Abb. 11: Graphische Darstellung der MEP-Bewertung

Nach verschiedenen Untersuchungsbedingungen getrennt wurden für die einzelnen Parameter der MEP (Latenz, Dauer, Amplitude, Fläche und Phasen) deskriptive Statistik berechnet. Vergleiche von abhängigen Stichproben, beispielsweise vor und nach Diazepamgabe, wurden durchgeführt indem die Hypothese geprüft wurde, daß die Differenz einzelner Parameter gleich null sei. Dazu wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße auf das nicht-parametrische Verfahren des WILCOXON Rang-Summentests zurückgegriffen (LEHMANN 1975).

Um Beziehungen zwischen rationalskalierten Größen wie beispielsweise Armlänge, Körpergröße und Latenz zu quantifizieren wurde eine Korrelations- und Regressionsanalyse durchgeführt (BELSLEY et al. 1980, DRAPER und SMITH 1981).

Die Bedeutung verschiedener Stimulations- und Ableitbedingungen über alle Einflußgrößen untersuchten wir für jeden MEP-Parameter gesondert mittels des allgemeinen linearen Modells. Dieses erlaubt die Einbeziehung von nominalskalierten Merkmalen (z. B. Stimulationsort oder Ableitort) in die Berechnungen, sowie das Durchführen des F-Tests auf Einfluß der Stimulations- und Ableitparameter. (COHEN 1968, OVERALL und SPIEGEL 1969).

3. Ergebnisse

3.1. Erstellung von Normwerten von motorisch evozierten Potentialen nach transcranieller Cortexstimulation

3.1.1. Ergebnisse der Qualitätsbewertung von MEP

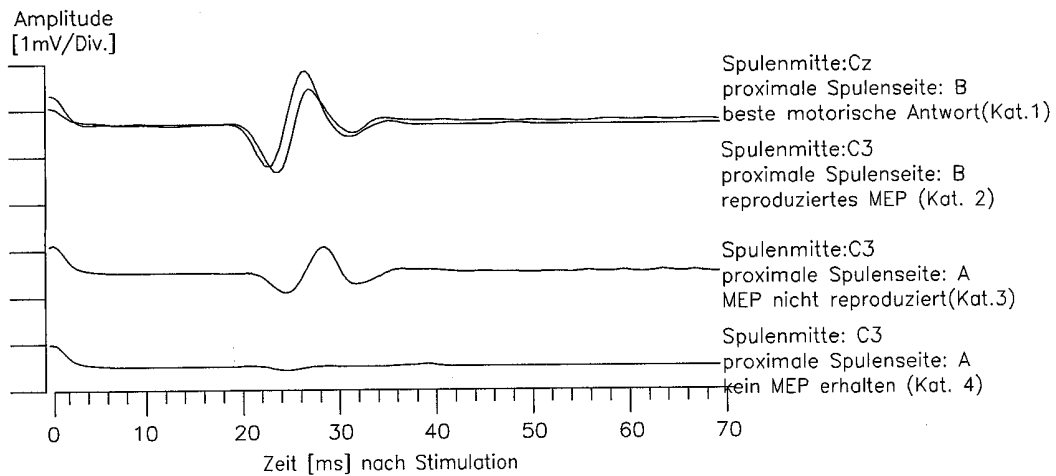
Zur Qualitätsbewertung wurden alle abgeleiteten MEP in 4 Kategorien eingeteilt und deren Anzahl in Abhängigkeit von den Untersuchungsmodalitäten in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt. Abbildung 12 zeigt Beispiele für verschiedene MEP-Qualitäten. Die Abhängigkeit von Amplitude und Latenz bei nicht optimaler Stimulation zeigt Abbildung 13

Tab 2: Übersicht aller abgeleiteten MEP (Ableitort: TA) an 19 Normalpersonen ohne Medikamenteneinfluß

	Ableitort								
	TA links				TA rechts				Summe
	Tonus				Tonus				
	in Ruhe		Vorsp.		in Ruhe		Vorsp.		
MEP-Kategorie	n	%	n	%	n	%	n	%	n
4	83	46,1	44	29,9	132	63,2	49	29,0	308
3	58	32,2	59	40,1	37	17,7	80	47,3	234
2	21	11,7	27	18,4	22	10,5	21	12,4	91
1	18	10	17	11,6	18	8,6	19	11,2	72
Summe	180	100	147	100	209	100	169	100	705

Tab. 3 Übersicht aller abgeleiteten MEP (Ableitort: APB) an 41 Normalpersonen ohne Medikamenteneinfluß

MEP-Kategorie	Ableitort												Summe
	APB links						APB rechts						
	Stimulationsart						Stimulationsart						
	eTCS		magTCS				eTCS		magTCS				
	Tonus		Tonus				Tonus		Tonus				
	in Ruhe		in Ruhe		unter Vorspannung		in Ruhe		in Ruhe		unter Vorspannung		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	
4	33	49,3	170	42,1	37	23,6	28	41,8	176	41,7	34	19,7	478
3	14	20,9	156	38,6	87	55,4	12	17,9	141	33,4	84	48,6	494
2	5	7,5	41	10,1	14	8,9	10	14,9	64	15,2	34	19,7	168
1	15	22,4	37	9,2	19	12,1	17	25,4	41	9,7	21	12,1	150
Summe	67	100	404	100	157	100	67	100	422	100	173	100	1290

**Abb. 12** Beispiel für verschiedene Qualität der Stimulation (MEP nach magTCS, Proband: JAMA, Ableitung APB re.)

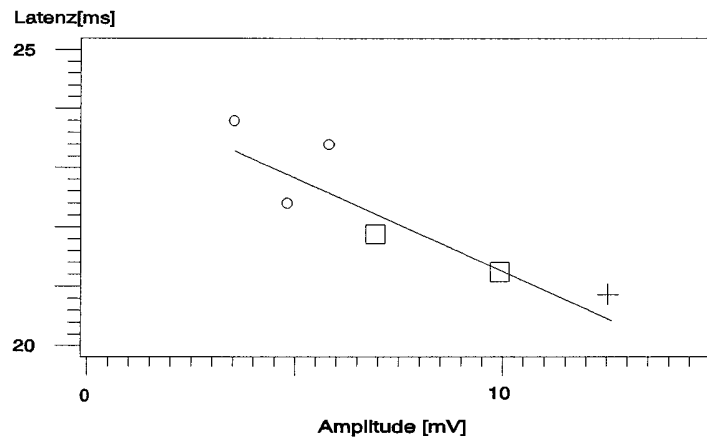


Abb. 13 Repräsentatives Beispiel für die Abhängigkeit der Latenz von der Amplitude bei verschiedener MEP-Qualität. Stimulation: magTCS, keine Willkürinnervation, Ableitung: APB, Proband: V-AN. Verwendete Symbole: Kreuz = MEP-Kategorie 1, Quadrat = MEP-Kategorie 2, Kreis = MEP-Kategorie 3. Regressionsgleichung für vorliegendes Beispiel: $\text{Latenz}[\text{ms}] = 24,55 \text{ mV} * -0,32 * \text{Amplitude} [\text{mV}]$, $r^2 = 0.79$

3.1.2. Einfluß des Stimulationsortes auf MEP

Um den optimalen Stimulationsort zu ermitteln wurde magTCS mit verschiedenen Spulenpositionen durchgeführt. Tabelle 4 bis Tabelle 7 zeigen die MEP-Qualität in Abhängigkeit von der Spulenposition und der Spulenseite für alle Ableitorte. Angegeben ist jeweils die Spulenseite welche sich proximal zum Probanden befindet, der Untersucher blickt jeweils auf die andere Spulenseite. Abbildung 14 auf Seite 30 zeigt ein repräsentatives Beispiel von MEP-Ableitungen bei Veränderung des Stimulationsortes.

Tab. 4 Einfluß von Veränderung des Stimulationsortes und der Stromflußrichtung auf die Qualität der abgeleiteten MEP. Ableitung am ABP re. ohne Willkürinnervation. Für die Stromflußrichtung gilt: Wenn sich die Seite A der Spule proximal zum Probanden befindet, ist die physikalische Stromrichtung (von minus nach plus) des Spulenstroms aus der Sicht des Untersuchers im Uhrzeigersinn. Der Stimulationsort ist nach dem 10-20 System angegeben

	Spulenseite proximal zum Probanden												Summe	
	A						B							
	Position der Spulenmitte						Position der Spulenmitte							
	C ₃		C ₄		C _z		C ₃		C ₄		C _z			
MEP-Kategorie	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4	18	10,2	53	30,1	18	10,2	22	12,5	51	29,0	14	8,0	176	100
3	23	16,3	10	7,1	32	22,7	37	26,2	16	11,3	23	16,3	141	100
2	21	32,8	1	1,6	15	23,4	9	14,1	0	0	18	28,1	64	100
1	13	31,7	3	7,3	6	14,6	2	4,9	0	0	17	41,5	41	100
Summe	75	17,8	67	15,9	71	16,8	70	16,6	67	15,9	72	17,1	422	100

Tab. 5 Einfluß von Veränderung des Stimulationsortes und der Stromflußrichtung auf die Qualität der abgeleiteten MEP. Ableitung am ABP li. ohne Willkürinnervation. Für die Stromflußrichtung gilt: Wenn sich die Seite A der Spule proximal zum Probanden befindet, ist die physikalische Stromrichtung (von minus nach plus) des Spulenstroms aus der Sicht des Untersuchers im Uhrzeigersinn. Der Stimulationsort ist nach dem 10-20 System angegeben

	Spulenseite proximal zum Probanden												Summe	
	A						B							
	Position der Spulenmitte						Position der Spulenmitte							
	C ₃		C ₄		C _z		C ₃		C ₄		C _z			
MEP-Kategorie	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4	49	28,8	22	12,9	14	8,2	50	29,4	24	14,1	11	6,5	170	100
3	16	10,3	36	23,1	31	19,9	13	8,3	25	16,0	35	22,4	156	100
2	1	2,4	4	9,8	14	34,1	2	4,9	9	22,0	11	26,8	41	100
1	1	2,7	3	8,1	7	18,9	1	2,7	13	35,1	12	32,4	37	100
Summe	67	16,6	65	16,1	66	16,3	66	16,3	71	17,6	69	17,1	404	100

Tab. 6 Einfluß von Veränderung des Stimulationsortes und der Stromflußrichtung auf die Qualität der abgeleiteten MEP. Ableitung am TA re. ohne Willkürinnervation. Für die Stromflußrichtung gilt: Wenn sich die Seite A der Spule proximal zum Probanden befindet, ist die physikalische Stromrichtung (von minus nach plus) des Spulenstroms aus der Sicht des Untersuchers im Uhrzeigersinn. Der Stimulationsort ist nach dem 10-20 System angegeben

	Spulenseite proximal zum Probanden												Summe	
	A						B							
	Position der Spulenmitte						Position der Spulenmitte							
	C ₃		C ₄		C _z		C ₃		C ₄		C _z			
MEP-Kategorie	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4	20	15,2	22	16,7	27	20,5	20	15,2	21	15,9	22	16,7	132	100
3	6	16,2	4	10,8	8	21,6	7	18,9	3	8,1	9	24,3	37	100
2	5	22,7	4	18,2	3	13,6	1	4,5	1	4,5	8	36,4	22	100
1	4	22,2	0	0	2	11,1	3	16,7	5	27,8	4	22,2	18	100
Summe	35	16,7	30	14,4	40	19,1	31	14,8	30	14,4	43	20,6	209	100

Tab. 7 Einfluß von Veränderung des Stimulationsortes und der Stromflußrichtung auf die Qualität der abgeleiteten MEP. Ableitung am TA li. ohne Willkürinnervation. Für die Stromflußrichtung gilt: Wenn sich die Seite A der Spule proximal zum Probanden befindet, ist die physikalische Stromrichtung (von minus nach plus) des Spulenstroms aus der Sicht des Untersuchers im Uhrzeigersinn. Der Stimulationsort ist nach dem 10-20 System angegeben

	Spulenseite proximal zum Probanden												Summe	
	A						B							
	Position der Spulenmitte						Position der Spulenmitte							
	C ₃		C ₄		C _z		C ₃		C ₄		C _z			
MEP-Kategorie	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4	19	22,9	12	14,5	12	14,5	19	22,9	9	10,8	12	14,5	83	100
3	5	8,6	10	17,2	11	19,0	6	10,3	8	13,8	18	31,0	58	100
2	5	23,8	2	9,5	8	38,1	1	4,8	4	19,0	1	4,8	21	100
1	1	5,6	2	11,1	4	22,2	1	5,6	5	27,8	5	27,8	18	100
Summe	30	16,7	26	14,4	35	19,4	27	15,0	26	14,4	36	20,0	180	100

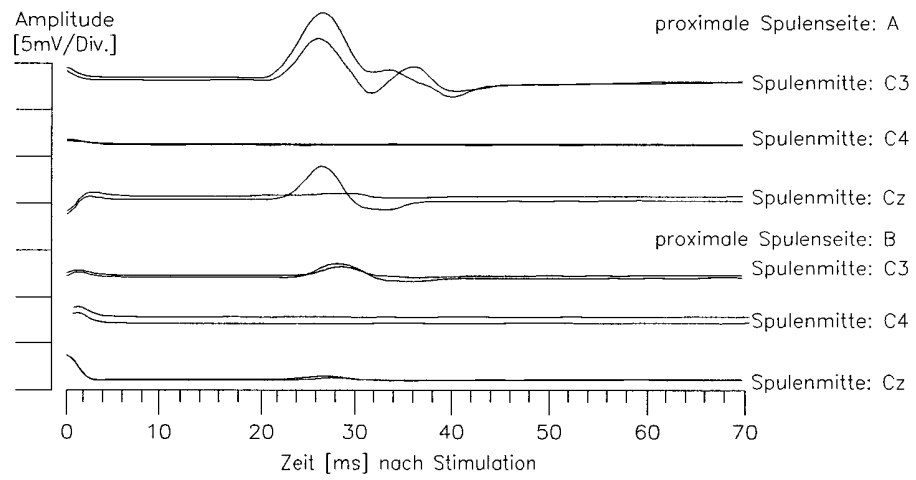


Abb. 14 Repräsentatives Beispiel für die MEP-Qualität bei magTCS in Abhängigkeit von verschiedenen Spulenpositionen. Proband: SEBE, Ableitung APB re., keine Willkürinnervation

3.1.3. Normwerte der MEP

3.1.3.1. Normwerte unter verschiedenen Stimulationsbedingungen

Normwerte für die MEP-Parameter Latenz, Amplitude, Fläche, Dauer und Phasenzahl unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen sind in Tabelle 8 dargestellt. Signifikante Unterschiede vor und nach Willkürinnervation fanden sich für alle MEP-Parameter und sind gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede sich ebenfalls zwischen magTCS und eTCS fanden sich nicht. Abbildung 15 (Seite 32) und 16 (Seite 32) zeigen hierfür Beispiele

Tab. 8 Erstellte Normwerte für APB re. und TA re mit Vergleich verschiedener Stimulations- und Untersuchungsbedingungen. Angabe des Signifikanzniveaus (WILCOXON-Test) mit folgenden Symbolen: * = $p < 0,05$ für Vergleich von magTCS (keine Willkürinnervation) mit magTCS (Willkürinnervation) bei Ableitung am APB. TA. § = $p < 0,05$. für Vergleich von magTCS (keine Willkürinnervation) mit magTCS (Willkürinnervation) bei Ableitung am TA. Der Vergleich von eTCS mit magTCS ergibt keine signifikante Differenz ($p > 0,05$) SD = Standardabweichung

		Ableitort				
		APB rechts			TA rechts	
		Stimulationsart			Stimulationsart	
		eTCS	magTCS		magTCS	
		Tonus	Tonus		Tonus	
		in Ruhe	in Ruhe	Vorsp.	in Ruhe	Vorsp.
Anzahl der MEP		17	41	21	18	19
Latenz[ms]	Mittelwert	20,6	21,8	19,5*	30,5	27,2§
	SD	3,2	1,9	1,5	2,8	2,2
Amplitude [mV]	Mittelwert	3,41	3,3	3,21*	1,08	1,79§
	SD	2,95	2,79	1,72	1,09	0,81
Fläche [mV * ms]	Mittelwert	14,97	13,22	13,31*	5,41	9,64§
	SD	14,09	12,20	6,33	6,30	4,83
Dauer [ms]	Mittelwert	19,3	18,6	25,6*	23,7	31,1§
	SD	8,0	5,9	7,4	4,7	10,5
Phasen	Mittelwert	3,7	3,9	6,9*	5,1	6,4§
	SD	2,8	2,3	4,0	3,2	3,3

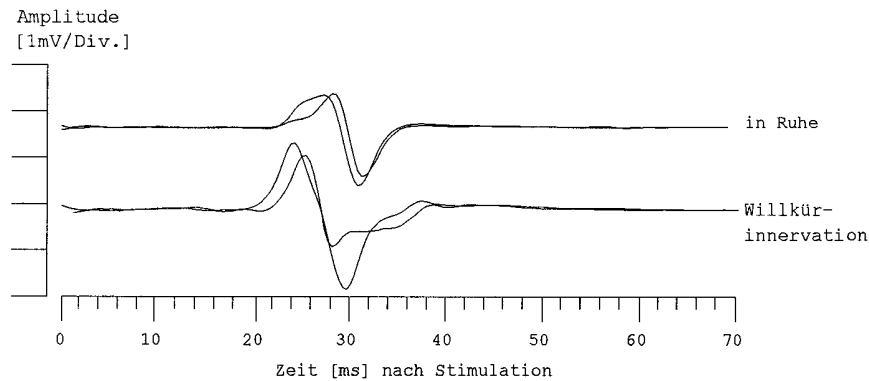


Abb. 15 Vergleich von MEP nach magTCS mit und ohne Willkürinnervation. Dargestellt ist die jeweils beste motorische Antwort mit Ableitung am APB bei magTCS unter unveränderten Stimulationsbedingungen. Proband: DEGN

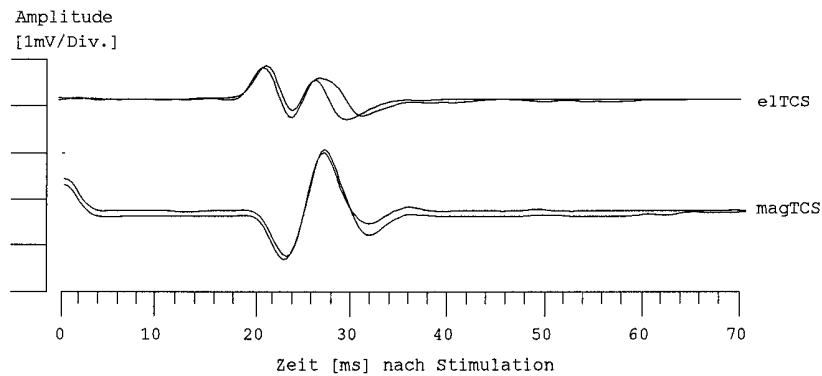


Abb. 16 Vergleich von MEP nach magTCS und eITCS. Ableitung am APB, keine Willkürinnervation. Dargestellt ist die jeweils beste motorische Antwort. Proband: BAAL

3.1.3.2. Cortikomuskuläre Überleitungszeit in Abhängigkeit von Armlänge und Körpergröße

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse (Regressionsgleichung und r^2) sind in Tabelle 9 (Ableitung APB) und in Tabelle 10 (Ableitung TA) aufgeführt. Regressionsgleichungen mit 95% Vertrauensbereich der Meßwerte sind für verschiedene Untersuchungsbedingungen in Abbildung 17 (Seite 33) bis Abbildung 19 (Seite 34) graphisch dargestellt.

Tab. 9 Regressionsgeraden und r^2 für die Abhängigkeit der Latenz von der Armlänge unter verschiedenen Stimulations- und Untersuchungsbedingungen bei Ableitung am APB

Stimulationsmodus	Tonus	n	Regressionsgleichung	r^2
magTCS	Ruhe	41	Latenz[ms]=3,96ms+0,23*Armlänge[cm]	0,49
eITCS	Ruhe	17	Latenz[ms]=-4,25ms+0,31*Armlänge[cm]	0,28
magTCS	Vorspannung	21	Latenz[ms]=7,63ms+0,15*Armlänge[cm]	0,39

Tab. 10 Regressionsgeraden und r^2 für die Abhängigkeit der Latenz von der Körpergröße unter verschiedenen Stimulations- und Untersuchungsbedingungen

Ableitung am APB				
Stimulationsmodus	Tonus	n	Regressionsgleichung	r^2
magTCS	Ruhe	41	Latenz[ms]=-0,83ms+0,12*Körpergröße[cm]	0,40
elTCS	Ruhe	17	Latenz[ms]=-25,11ms+0,25*Körpergröße[cm]	0,33
magTCS	Vorspannung	21	Latenz[ms]=4,84ms+0,08*Körpergröße[cm]	0,38
Ableitung am TA				
magTCS	Ruhe	18	Latenz[ms]=-21,93ms+0,049*Körpergröße[cm]	0,033
magTCS	Vorspannung	19	Latenz[ms]=-24,19ms+0,017*Körpergröße[cm]	0,007

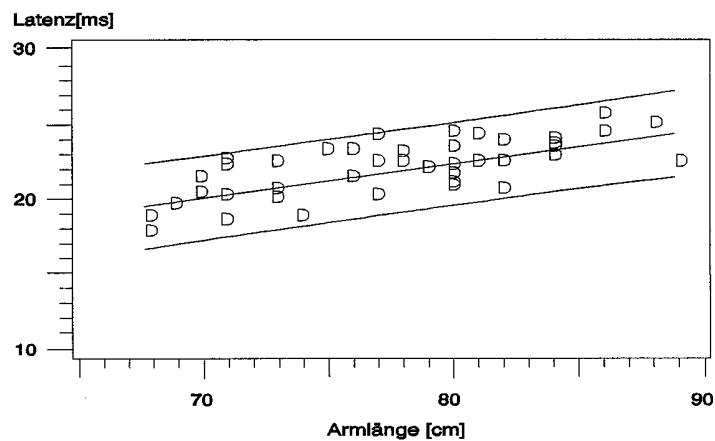


Abb. 17 Ableitung am APB bei magTCS ohne Willkürinnervation. Eingetragen ist die Latenz der besten motorischen Antwort bei 41 Probanden zur Darstellung der Abhängigkeit der Latenz von der Armlänge als Kreuze, die Regressionsgerade (durchgezogene Linie) und der Vertrauensbereich auf 95% Niveau (gestrichelte Linie). Die Regressionsgleichung lautet: Latenz[ms] = 3,95 + 0,23 * Armlänge[cm]; $r^2 = 0,49$

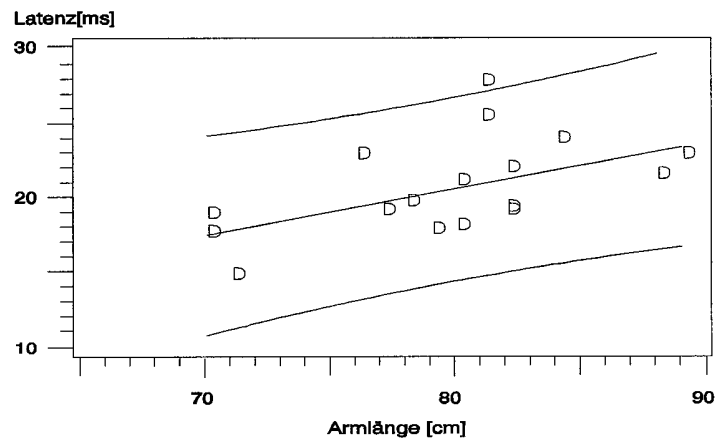


Abb. 18: Ableitung am APB bei EITCS, keine Willkürinnervation. Eingetragen ist die Latenz der besten motorischen Antwort bei 17 Probanden zur Darstellung der Abhängigkeit der Latenz von der Armlänge als Kreuze, die Regressionsgerade (durchgezogene Linie) und der Vertrauensbereich auf 95% Niveau (gestrichelte Linie). Die Regressionsgleichung lautet: $Latenz[ms] = -4,24 + 0,31 * Armlänge[cm]$; $r^2 = 0,28$

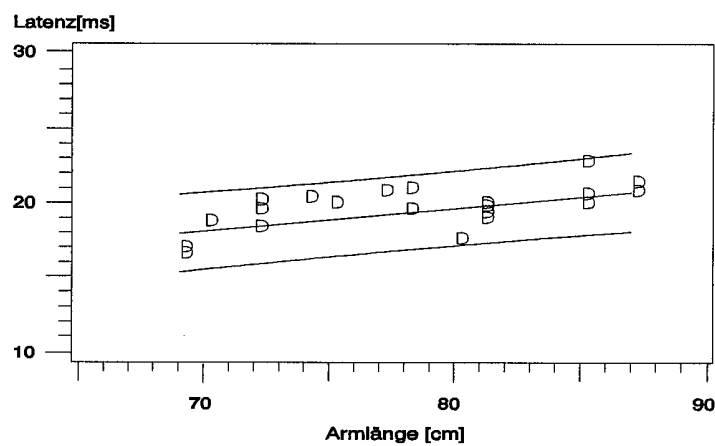


Abb. 19: Ableitung am APB bei magTCS, Willkürinnervation. Eingetragen ist die Latenz der besten motorischen Antwort bei 21 Probanden zur Darstellung der Abhängigkeit der Latenz von der Armlänge als Kreuze, die Regressionsgerade (durchgezogene Linie) und der Vertrauensbereich auf 95% Niveau (gestrichelte Linie). Die Regressionsgleichung lautet: $Latenz[ms] = 7,63 + 0,15 * Armlänge[cm]$; $r^2 = 0,39$

3.2. Einfluß von Medikamenten auf motorisch evozierte Potentiale

3.2.1. Einfluß von Sedativa auf motorisch evozierte Potentiale

Tabelle 11 und Tabelle 12 zeigen die MEP-Kategorie nach Diazepamgabe für unterschiedliche Ableitorte. Ein Vergleich der MEP-Parameter Latenz, Amplitude, Fläche, Dauer und Phasenzahl mit dem WILCOXON-Test gibt Tabelle 13 (Ableitung TA) und Tabelle 14 (Ableitung APB). Bei Ableitung am TA ist bei magTCS während Willkürinnervation ein signifikanter Einfluß von Diazepam auf die Parameter Amplitude, Fläche, Dauer, Phasenzahl festzustellen. Auf MEP nach magTCS ohne Willkürinnervation hat Diazepam bei Ableitung am TA keinen Effekt. Bei Ableitung am APB ist ein Diazepameffekt auch ohne Willkürinnervation zu beobachten. Abbildung 20 (Seite 37) zeigt dazu ein Beispiel.

Tab. 11 Übersicht und Qualitätsbewertung aller abgeleiteten MEP (Ableitort: TA) nach Gabe von 10mg Diazepam

	Ableitort								Summe
	TA links				TA rechts				
	Tonus				Tonus				
	in Ruhe		Vorsp.		in Ruhe		Vorsp.		
MEP-Kategorie	n	%	n	%	n	%	n	%	n
4	72	65,5	12	16,7	117	83,0	32	31,4	233
3	13	11,8	42	58,3	10	7,1	40	39,2	105
2	14	12,7	8	11,1	4	2,8	17	16,7	43
1	11	10	10	13,9	10	7,1	13	12,7	44
Summe	110	100	72	100	141	100	102	100	425

Tab. 12 Übersicht und Qualitätsbewertung aller abgeleiteten MEP (Ableitort: APB) nach Gabe von 10mg Diazepam

	Ableitort								Summe
	APB links				APB rechts				
	Tonus				Tonus				
	in Ruhe		Vorsp.		in Ruhe		Vorsp.		
MEP-Kategorie	n	%	n	%	n	%	n	%	n
4	60	50	11	15,3	58	38,7	21	22,3	150
3	34	28,3	42	58,3	59	39,3	46	48,9	181
2	12	10	9	12,5	15	10	15	16	51
1	14	11,7	10	13,9	18	12	12	12,8	54
Summe	120	100	72	100	150	100	94	100	436

Tab. 13 Vergleich verschiedener Messwerte von MEP vor und nach Gabe von 10 mg Diazepam, magTCS (Ableitung TA. re.). * = $p < 0,05$ (WILCOXON-Test) bei Vergleich der MEP vor und nach Gabe von Diazepam unter Willkürinnervation. Bei Vergleich der MEP vor und nach Gabe von Diazepam ohne Willkürinnervation findet sich kein signifikanter Unterschied. SD = Standardabweichung

		Tonus			
		in Ruhe		nach Vorspannung	
		Medikation		Medikation	
		vor Diazepamgabe	nach Diazepamgabe	vor Diazepamgabe	nach Diazepamgabe
Anzahl der MEP		10	10	13	13
Latenz[ms]	Mittelwert	31.2	32.1	27.1	28.8
	Standardab.	2.8	3.7	2.5	3.5
Amplitude [mV]	Mittelwert	0.99	0.55	1.75	1.21*
	Standardab.	0.75	0.68	0.75	0.83
Fläche [mV * ms]	Mittelwert	4.66	2.38	10.20	5.06*
	Standardab.	3.55	2.93	5.12	3.56*
Dauer [ms]	Mittelwert	25.9	18.2*	35.2	21.4*
	Standardab.	4.1	6.3	9.4	5.4*
Phasen	Mittelwert	6.5	4.4	7.5	4.6*
	SD	3.7	1.6	3.4	1.3

Tab. 14 Vergleich verschiedener Messwerte von MEP vor und nach Gabe von 10 mg Diazepam, magTCS mit Ableitung am APB. re. * = $p < 0,05$ (WILCOXON-Test) bei Vergleich der MEP vor und nach Gabe von Diazepam unter Willkürinnervation. § = $p < 0,05$ (WILCOXON-Test) bei Vergleich der MEP vor und nach Gabe von Diazepam ohne Willkürinnervation. SD = Standardabweichung

		in Ruhe		nach Vorspannung	
		Medikation		Medikation	
		vor Diazepamgabe	nach Diazepamgabe	vor Diazepamgabe	nach Diazepamgabe
Anzahl der MEP		18	18	12	12
Latenz[ms]	Mittelwert	21.7	21.8	19.4	18.7
	SD	2.1	1.9	1.2	2.3
Amplitude [mV]	Mittelwert	2.10	0.81 [§]	2.85	2.04
	SD	1.84	0.70	1.38	1.21
Fläche [mV * ms]	Mittelwert	7.66	2.57 [§]	12.33	7.16 [*]
	SD	7.22	2.86	5.50	3.92
Dauer [ms]	Mittelwert	19.3	14.4 [§]	27.5	21.5 [*]
	SD	6.4	4.2	7.0	5.9
Phasen	Mittelwert	4.8	4.0	7.4	5.2 [*]
	SD	2.6	1.4	3.3	2.3

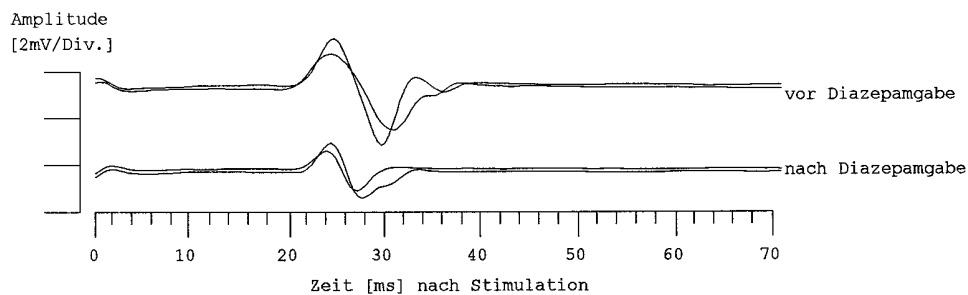


Abb. 20 Vergleich von MEP vor und nach Gabe von 10 mg Benzodiazepam. magTCS, Ableitung am APB, keine Willkürinnervation, Proband: TREM

3.2.2. Einfluß von zentralwirksamen Analgetika auf motorisch evozierte Potentiale

Tabelle 15 zeigt die MEP-Kategoriebewertung nach Tramadolgabe für unterschiedliche Ableitorte. Ein Vergleich der MEP-Parameter Latenz, Amplitude, Fläche, Dauer und Phasenzahl mit dem WILCOXON-Test zeigt Tabelle 16. Ein signifikanter Einfluß von Tramadol auf die Parameter Amplitude und Fläche ist bei eITCS festzustellen. Abbildung 22 (Seite 39) zeigt dazu ein Beispiel. Auf MEP nach magTCS kann ein Tramadoleffekt nicht gezeigt werden (Abbildung 21 auf Seite 39)

Tab. 15 Übersicht und Qualitätsbewertung aller abgeleiteten MEP (Ableitort: ABP) nach Gabe von 1mg / kg KG Tramadol.

Abkürzungen: n: Anzahl, Proz.: Prozent. ungenügend repr. MEP: ungenügend reproduziertes MEP. gut repr. MEP: gut reproduziertes MEP. beste mot. Antwort: beste motorische Antwort

	Ableitort								Summe
	APB links				APB rechts				
	Stimulationsart				Stimulationsart				
	eITCS		magTCS		eITCS		magTCS		
Qualität der MEP	n	%	n	%	n	%	n	%	n
kein MEP	29	43,9	83	49,4	29	43,9	68	41,5	209
ungenügend repr. MEP	13	19,7	47	28,0	11	16,7	64	39,0	135
gut repr. MEP	8	12,1	20	11,9	9	13,6	15	9,1	52
beste mot. Antwort	16	24,2	18	10,7	17	25,8	17	10,4	68
Summe	66	100	18	10,7	66	100	164	100	464

Tab. 16 Vergleich verschiedener Messwerte von MEP vor und nach Gabe von 10 mg Diazepam, magTCS mit Ableitung am APB. re. * = $p < 0,05$ (WILCOXON-Test) bei Vergleich der MEP vor und nach Gabe von Tramadol bei eITCS. Abkürzung: SD = Standardabweichung

		Stimulationsart			
		eITCS		magTCS	
		Medikation		Medikation	
		vor Tramadolgabe	nach Tramadolgabe	vor Tramadolgabe	nach Tramadolgabe
Anzahl der MEP		16	16	17	17
Latenz[ms]	Mittelwert	21.0	21.1	22.0	22.0
	SD	2.9	1.9	1.4	1.4
Amplitude [mV]	Mittelwert	3.52	4.89*	4.62	5.02
	SD	3.01	3.51	3.22	3.65
Fläche [mV * ms]	Mittelwert	15.50	22.68*	19.75	21.39
	SD	14.37	18.84	14.58	16.04
Dauer [ms]	Mittelwert	18.8	21.9	18.7	18.8
	SD	7.9	8.7	5.8	5.3
Phasen	Mittelwert	3.1	3.4	3.0	2.9
	SD	1.5	1.0	1.7	1.0

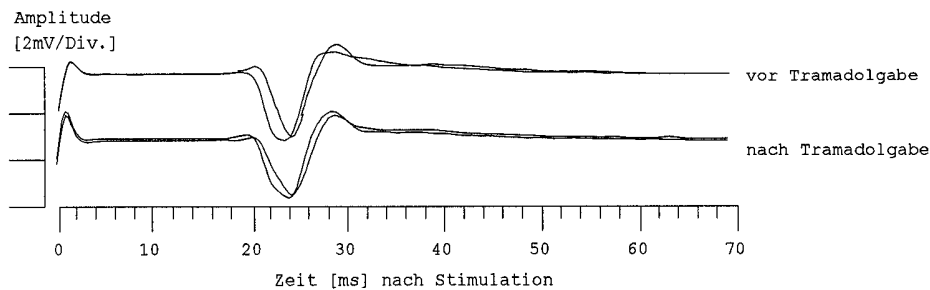


Abb. 21 Vergleich von MEP vor und nach Gabe von 1 mg Tramadol / Kg Körpergewicht, magTCS, Ableitung am APB, keine Willkürinnervation, Proband: BAAL

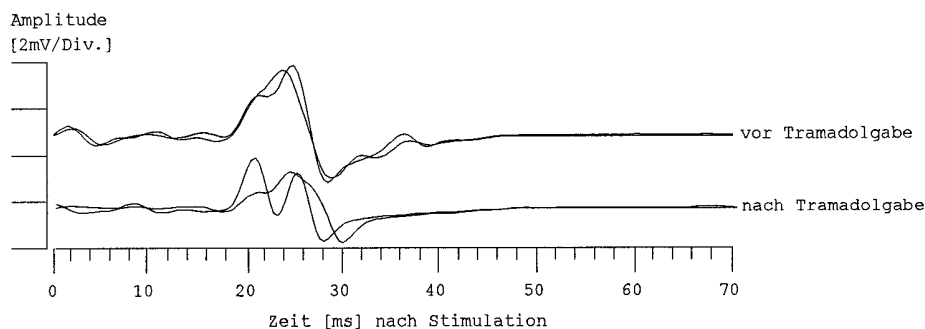


Abb. 22 Vergleich von MEP vor und nach Gabe von 1 mg Tramadol / Kg Körpergewicht, eITCS, Ableitung am APB, keine Willkürinnervation, Proband: PAGR

3.3.2. Untersuchung der Einflußgrößen auf MEP mit dem allgemeinen linearen Modell

Mit Hilfe des allgemeinen linearen Modell (ALM) wurde die Bedeutung der einzelnen Stimulations- und Untersuchungsbedingungen für die MEP-Parameter Latenz, Amplitude, Fläche, Dauer und Phase angegeben. Dabei wird folgendes Modell untersucht: MEP-Parameter ist abhängig von Reizort, Stimulationsart, Spulenseite, Willkürinnervation, Medikation, Armlänge bzw. Körpergröße. Tabelle 17 und Tabelle 18 zeigen die Quadratsumme der schätzbaren Funktion für die Einflußgrößen und den Fehler welcher von den untersuchten Einflußgrößen nicht erklärt wird. Der F-Test prüft die H_0 -Hypothese, daß die Einflußgröße keinen signifikanten Anteil der Variabilität der MEP-Parameter erklärt. Ein Stern kennzeichnet, wenn diese verworfen wird ($p < 0,05$), also ein signifikanter Einfluß der Größe anzunehmen ist.

Tab. 17 Darstellung der Regressionsanalyse mit dem ALM (Ableitung APB). Ein Stern (*) kennzeichnet Einflußgrößen, welche einen signifikanten Teil des Modells erklären ($p < 0,05$)

MEP-Parameter	Quadratsumme							r ²
	Fehler	eITCS / magTCS	Stimulationsort	Stromflussricht.	Willkürinnerv.	Medikation	Armlänge	
Latenz	5151	418*	8,8	1,96	1651*	79,4*	1437*	0,41
Phasen	6541	0,0	3,7	4,8	944*	25,5	253,5*	0,15
Amplitude	7636	29,7*	0,08	3,83	76,11*	663,6*	13,13	0,09
Dauer	62774	439*	37,3	7,01	6500*	2301*	266,2*	0,13
Fläche	166068	2118*	25,5	16,2	278,6	14981*	526,6*	0,09

Tab. 18 Darstellung der Regressionsanalyse mit dem ALM (Ableitung TA). Ein Stern (*) kennzeichnet Einflußgrößen, welche einen signifikanten Teil des Modells erklären ($p < 0,05$)

MEP-Parameter	Quadratsumme							r ²
	Fehler	eITCS / magTCS	Stimulationsort	Stromflussricht	Willkürinnerv.	Medikation	Körpergröße	
Latenz	6125	8,41	2,73	2,73	478,7*	18,8	428,3	0,13
Phasen	2471	6,59	2,79	2,79	138,9*	3,71	7,06	0,06
Amplitude	799,0	1,86	0,10	0,10	98,19*	64,9*	3,00	0,17
Dauer	35826	314,14	43,98	43,98	2147*	2607*	66,26	0,12
Fläche	22824	27,27	11,27	11,27	2727*	2277*	29,97	0,18

3.4. Transcranielle Cortexstimulation im intraoperativen Monitoring

Intraoperativ wurden mit TCS 19 Patienten in 20 Sitzungen untersucht. Tabelle 19 gibt eine Übersicht der Patienten und durchgeführten Eingriffe. Tabelle 20 (Seite 42) zeigt die angewendeten Narkoseverfahren und die durchgeführten TCS-Untersuchungen. Lediglich bei Neuroleptanalgesie (Alfentanyl, Midazolam) waren MEP reproduzierbar abzuleiten.

Abbildung 23 (Seite 43) bis Abbildung 27 (Seite 45) zeigen Beispiele für intraoperative MEP-Ableitungen.

Tab. 19 Übersicht aller Patienten bei denen intraoperativ transcranielle Cortexstimulation durchgeführt wurde. Auflistung von Diagnose und durchgeführtem Eingriff.

Abkürzungen: NPP = Nucleus pulposus prolaps, interlam. Fenst. = interlaminäre Fensterung, Lamin. = Laminektomie

Pat.	Alter	Diagnose	Operation
Ableitung APB			
ALBGEN	29	NPP L5/S1li.	interlam. Fenst. L5/S1li., Nukleotomie
COLGER	44	NPP L4/L5li.	interlam. Fenst. L4/L5li., Nukleotomie
CRNMAR	49	NPP L4/L5re.	interlam. Fenst. L4/L5 re., Sequestromie
KUEFRA	32	NPP L5/S1re.	interlam. Fenst. L5/S1 re., Sequestromie
KUSHOR	51	NPP L5/S1re.	Hemilaminektomie L5re., Nukleotomie
MIJJAK	50	NPP L3/L4 re.	interlam.Fenst.L3/L4re., Sequestromie
NEUELI	44	NPP Rezidiv L5/S1	interlam. Fenst. L5/S1 re., Sequestromie
RAUBRI	34	NPP L5/S1 re.	interlam. Fenst.L5/S1 re.,Nukleotomie
REIRUT	42	NPP L4/5 li.	interlam. Fenst. L4/L5 re.,Nukleotomie
RETRUE	53	NPP L4/L5 li.	interlam. Fenst L4/L5re., Sequestromie
ROTJUE	35	NPP L5/S1 li.	interlam. Fenst. L5/S1li., Sequestromie
SCHELS	72	NPP L4/L5 re.	interlam. Fenst. L4/L5 re., Nukleotomie
SCHFRI	51	NPP L5/S1 re.	interlam. Fenst. L5/S1 re., Nukleotomie
SCHHOL	38	NPP L5/S1 li.	interlam. Fenst. L5/S1 li., Sequestromie
SCHLIS	61	NPP L4/5 re.	interlam. Fenst. L4/L5li., Sequestromie
THOGER	43	NPP L5/S1 li.	interlam. Fenst. L5/S2 li., Sequestromie
Ableitung TA			
MOEBRI	47	spinales Neurinom,Th7	Laminektomie Th6/Th7, TU-Exstirpation
RAUTHE	47	Schmerzsyndrom bei cervicalem Plexusausriß	DREZ-lesion
SCHHOR	55	epimedulläres AV-Angiom L1	Versuch der angiographischen supraselektiven Embolisierung
SCHHOR	55	siehe oben	thorakolumbale Laminektomie, Angiom-Exstirp.

Tab. 20 Auflistung von Narkoseverfahren und Stimulationserfolg.

Abkürzungen: Alf. = Alfentanyl (Rapifen®), Fent. = Fentanyl (Fentanyl®), Isof. = Isofluran, Prop. = Propofol (Disoprivan®), Alc. = Alcuronium (Alloferin®), Atr. = Atracurium (Tracrium®), Suc. = Succinylcholin (Lysthenon®), init. = initial, Vec. = Vecuronium (Norcuron®), Trama. = Tramadol (Tramadol®), Flun. = Flunitrazepam (Rohypnol®), mag. = magnetische transcranielle Stimulation, el. = elektrische transcranielle Stimulation, spi. = Stimulationsort spinal, cor. = Stimulationsort cortical.
Symbole: o = Stimulation nicht durchgeführt, - = erfolglose Stimulation, kein MEP abzuleiten, + = erfolgreiche Stimulation, MEP reproduzierbar abzuleiten

Patient	Narkose	Relaxation	präoperativ				intraoperativ				Bemerkung
			spinal		cortical		spinal		cortical		
			Stim.- Art	MEP erhalten	Stim.- Art	MEP erhalten	Stim.- Art	MEP erhalten	Stim.- Art	MEP erhalten	
Ableitung M. Abd. poll. br.											
ALBGEN	Alf/N2O/Prop	init. 6mg Vec	mag	+	mag	+	mag	+	mag	-	obere Extremität klinisch neurologisch Normalbefund intraoper. Medianus-SEP Ableitung: Normalbefund SEP während OP: normal wg. Bronchospasmus ab 11.30 Halothan
COLGER	Alf/Prop	init. 25mg Atr	o	o	mag	+	mag	-	mag	-	
CRNMAR	Alf/Dormicum	init. 35mg Alc	mag	+	mag	+	el	+	el	+	
KUEFRA	Alf/Prop	init. 35mg Alc	o	o	o	o	mag	+	mag	-	
KUSHOR	Fent/N2O/Iso	init. 80mg Suc	mag	+	mag	+	mag	+	mag	-	
MIJJAK	Fent/N2O/Iso	init. 8mg Vec	o	o	o	o	mag	+	mag	-	
NEUELI	Alf/Prop	init. 40mg Atr	mag	+	mag	+	mag	+	mag	-	
RAUBRI	Alf/Dormicum	init. 35mg Atr	mag	+	mag	+	mag	+	mag	+	
REIRUT	Alf/Prop	init. 8mg Vec	mag	+	mag	+	mag	+	mag	-	
RETRUE	Alf/Prop	init. 60mg Suc	mag	+	mag	+	el	-	el	-	
ROTJUE	Alf/Prop	init. 40mg Atr	mag	+	mag	+	mag	+	mag	-	
SCHELS	Fent/N2O/Iso	init. 5mg Vec	mag	+	mag	+	mag	-	mag	-	
SCHFRI	Alf/N2O/Prop	init. 80mg Suc	o	o	mag	+	mag	+	mag	-	
SCHHOL	Fent/Iso	init. 8mg Vec	mag	+	mag	+	el	+	el	-	
THOGER	Alf/N2O/Prop	init. 8mg Vec	mag	+	mag	+	mag	+	mag	-	
Ableitung TA											
MOEBRI	Fent/Dormicum	init. 35mg Alc	o	o	el	+	o	o	el	+	wg. Blutdrucksteigerung ab 11.30 N2O
RAUTHE	Fent/Iso/Dorm	Atr.-Perfusor	o	o	mag	+	o	o	el	-	wg. sitzender Lagerung Relaxation
SCHHOR	Trama/Flun	keine Relax.	o	o	mag	+	o	o	mag	+	Angiographie
SCHHOR	Alf /Dormicum	init. 40mg Atr	o	o	el	+	o	o	el	+	operat. TU-Exstirpation

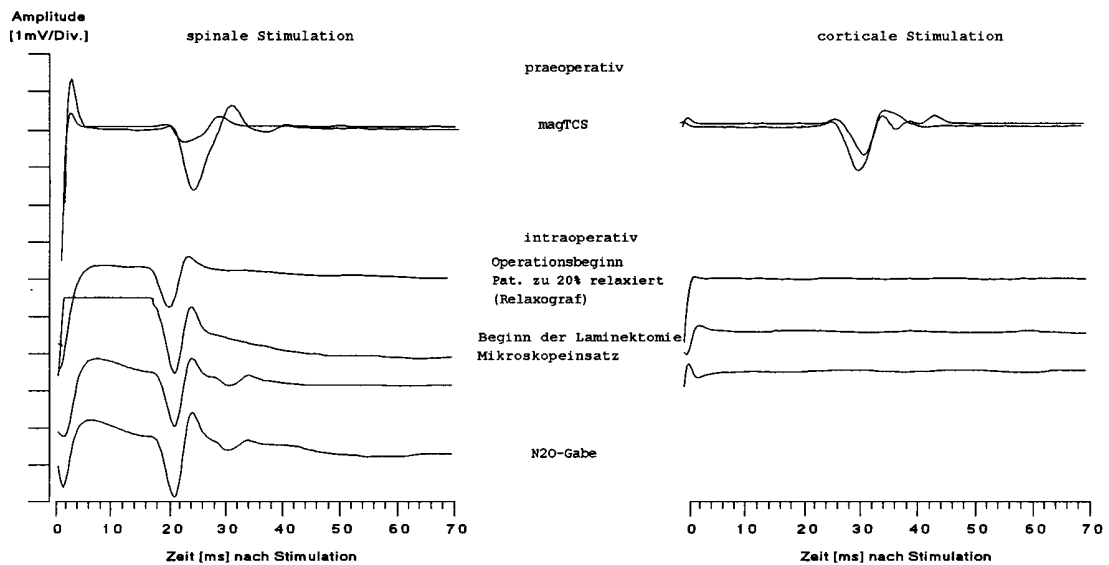


Abb. 23 transcranielle magnetische Cortexstimulation bei lumbaler Bandscheibenoperation. Ableitung APB li., Fentanyl/Propofol Anästhesie, Patient: ROTJUR. Links: spMEP, Stimulation Höhe C7 Stimulationsleistung 60% Rechts: tcMEP, transcranielle Stimulation. Trotz praeoperativ gut reproduzierbaren MEP sind intraoperativ nur bei spinaler Stimulation MEP abzuleiten

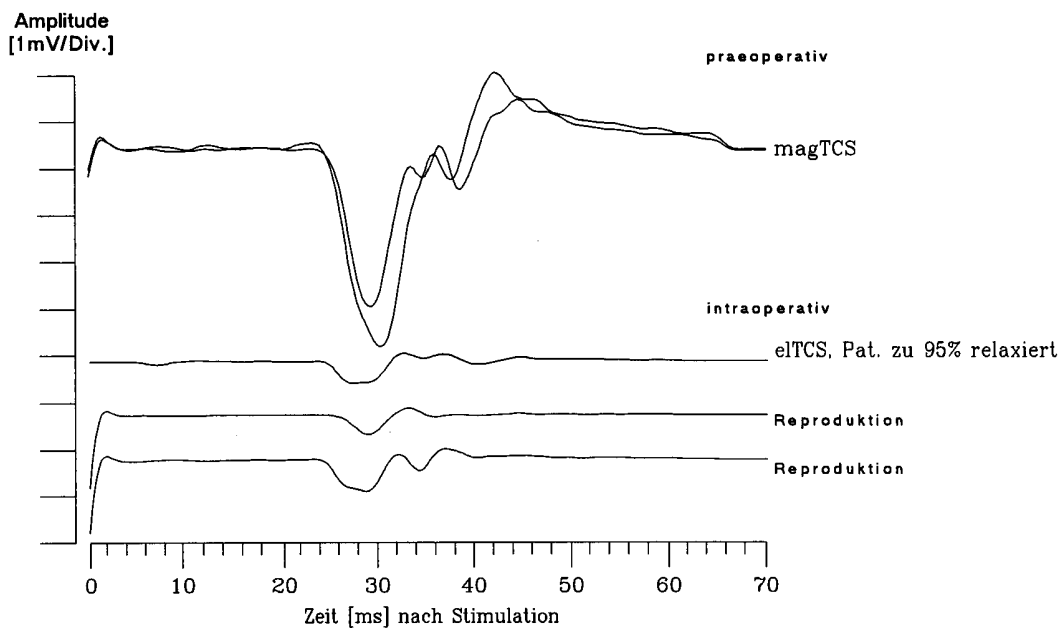


Abb. 24 transcranielle Stimulation bei lumbaler Bandscheibenoperation. Ableitung APB li., Fentanyl/Dormicum Anästhesie (Neuroleptanästhesie), Patient: CRNMAR. Praeoperativ mit magTCS gut reproduzierbare MEP, intraoperativ unter eITCS abgeschwächte, gut reproduzierbare MEP abzuleiten

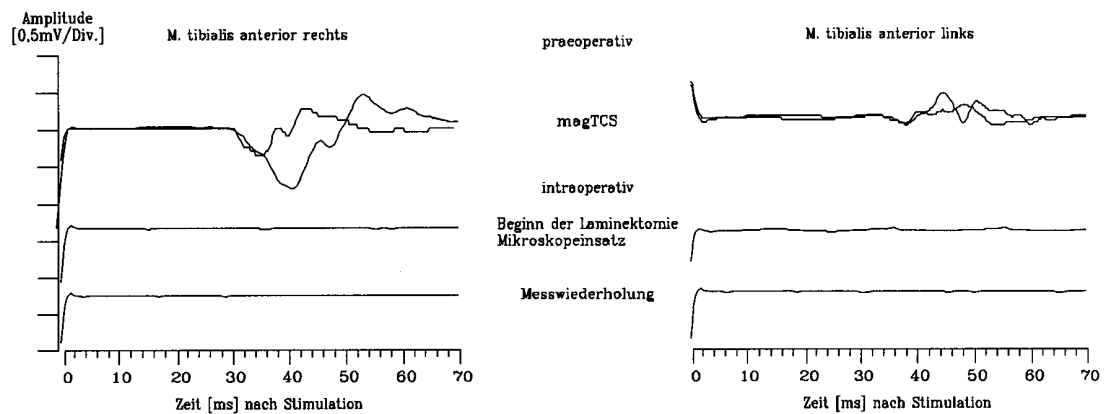


Abb. 25 transcranielle Stimulation bei DREZ-OP. Ableitung TA re. (linkes Schaubild) und li. (rechtes Schaubild) Fentanyl/Midazolam Anästhesie (Neuroleptanästhesie), Patient: RAUTHE. Praeoperativ mit magTCS schlecht reproduzierte MEP abzuleiten, MEP nach Ableitung vom TA li. pathologisch. (MEP-Latenz li. verlängert, MEP-Amplitude li. abgeschwächt.) Intraoperativ unter eTCS kein MEP abzuleiten

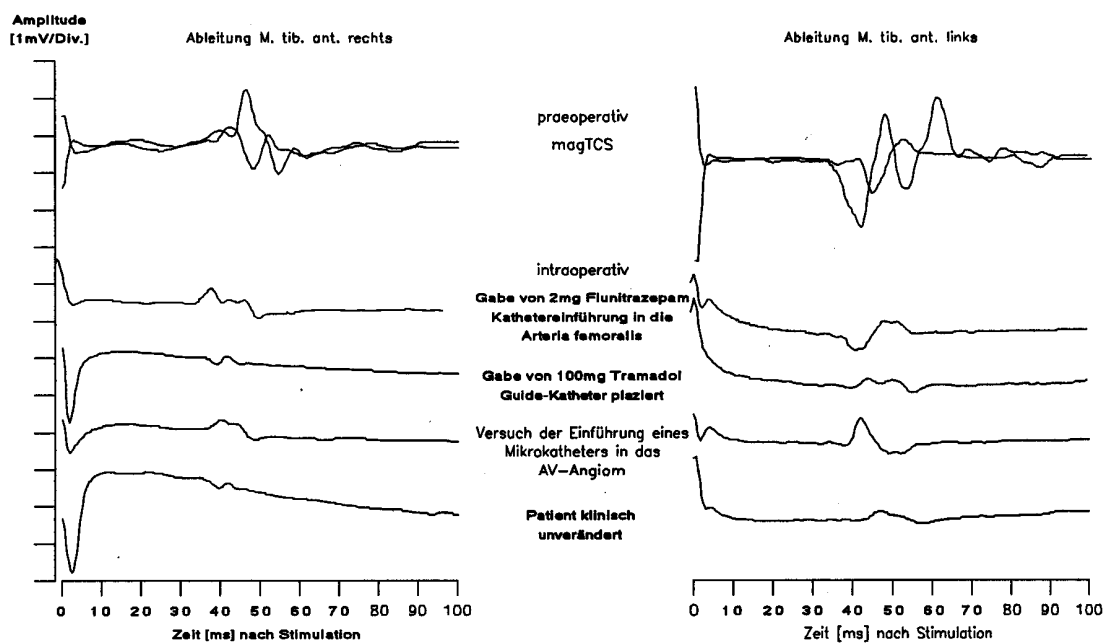


Abb. 26 magnetische Stimulation beim Versuch der neuroradiologischen Embolisation einer spinalen Gefäßmißbildung (intradurales AV-Angiom). Patient: SCHHOR, Ableitung TA re. (linkes Schaubild) und TA li. (rechtes Schaubild). Während der Angiographie leichte Sedierung mit 2mg Flunitrazepam i.V. (Rohypnol®) und 100 mg Tramadol. Praeoperativ gut reproduzierbare MEP mit geringer Amplitude (man beachte die hohe Verstärkung bei der MEP-Darstellung), MEP nach Gabe von Flunitrazepam leicht abgeschwächt zu erhalten. Der Patient hatte vor und nach dem Eingriff eine rechts betonte Paraspastik

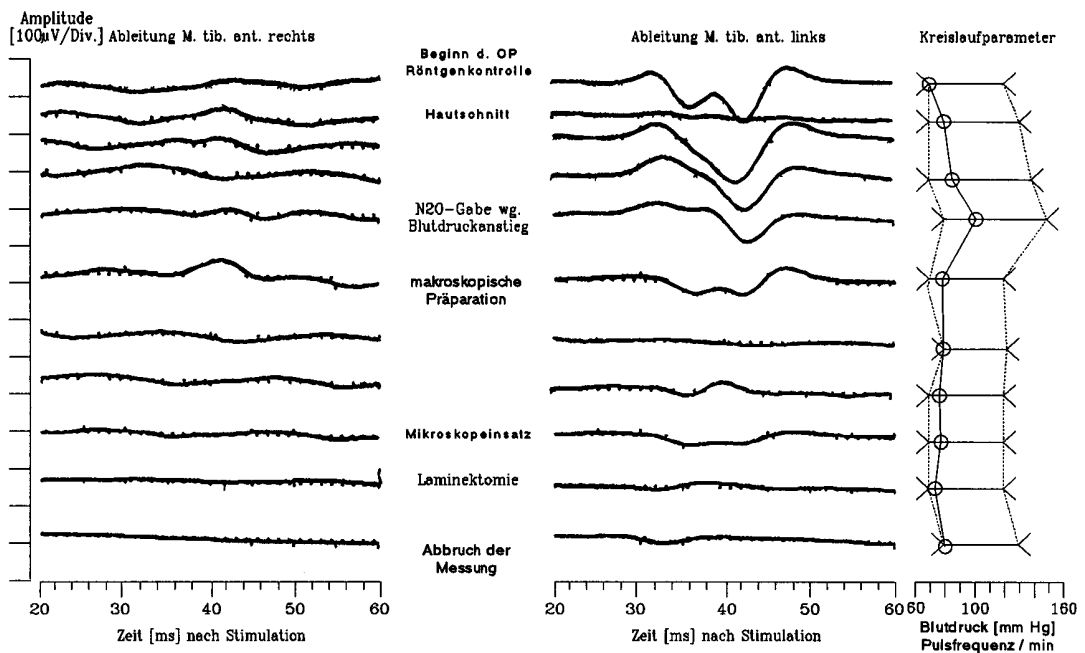


Abb. 27 Elektrische Stimulation bei neurochirurgischer Meningeomexstirpation Höhe BWK6. Patient: MOEBRI, Ableitung TA re. (linkes Schaubild) und TA li. (mittleres Schaubild) unter Fentanyl / Midazolam Anaesthesie (Neuroleptanalgesie). MEP konnten nur während flacher Narkose abgeleitet werden, Erhöhung der Narkotikazufuhr brachten die MEP zum Verschwinden. Als Maß für die Narkosetiefe wird im rechten Schaubild Blutdruck und Puls angegeben. Der Patient hatte vor und nach dem Eingriff eine leichte Paraspastik

4. Diskussion

4.1. Methodik und Erstellung von Normwerten bei transcranieller Cortexstimulation

4.1.1. Methodik der elektrischen transcraniellen Cortexstimulation

Die eITCS zeigte sich bei unseren Untersuchungen als zuverlässige Methode der Cortexstimulation. Bei 17 von 18 Probanden konnten motorische Antworten erhalten werden, wobei eine Stimulation deutlich unterhalb der maximalen Reizstärke meistens ausreichend war, um gut reproduzierte MEP zu erhalten. Weil wir simultan alle MEP-Antworten aufzeichneten und erst nach der Untersuchung (offline) eine Bewertung in 4 Kategorien vornahmen erklärt sich die hohe Anzahl der nicht reproduzierten MEP in Tabelle 2 (Seite 26) und Tabelle 3 (Seite 27).

Da mit magTCS bei allen 41 Probanden MEP zu evozieren waren ist wegen der wesentlich geringeren Belastung zum Routineeinsatz am wachen Patienten dieser der Vorzug vor eITCS zu geben. Auch Patienten bei denen intraoperatives Monitoring mit eITCS vorgesehen ist kann der Ausgangsbefund mit magTCS weniger belastend erhoben werden. Bei geplantem Monitoring mit eITCS muß diese jedoch vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung durchgeführt werden, um einen intraoperativen Ausgangsbefund zu erheben.

Die Verwendung von mit Elektrodenpaste aufgeklebten Ag/AgCl-Elektroden hat sich bewährt, bei seriellen neurophysiologischen Untersuchungen ist das Aufbringen von Elektroden nur ein unerheblicher Mehraufwand, ermöglicht aber eine sichere und gleichbleibende Stimulusapplikation. Bei Patienten welche zum IoM vorgesehen sind kann auf diese Weise bereits eine präzise Bestimmung und Präparation der Stimulationspunkte erfolgen.

Auf eine Bestimmung der zentralen motorischen Überleitungszeit wurde verzichtet, weil die spinale Stimulation nicht am α -MN stattfindet sondern vielmehr im Foramen intervertebrale wo der Stromfluß durch Bündelung eine hohe Intensität erreicht (CADWELL 1989). Eine Reizung über der Wirbelsäule führt auch bei größerem Abstand zum betreffenden Abgang der Spinalnervenwurzel aufgrund deren niedriger Reizschwelle zu einer Wurzelexzitation (MEYER et al. 1988). Die Latenzmessung bei spinaler Reizung ist ungenau, da spinale elektrische Stimulation und spinale magnetische Stimulation an unterschiedlichen Punkten die motorische

Wurzel erregen, was zu Latenzunterschieden von etwa 2ms führt (UGAWA et al. 1990). MEYER schlägt daher vor nach Nervenleitgeschwindigkeitsuntersuchung zum Ausschluß einer peripheren Leitungsstörung (z. B. Polyneuropathie) auf die spinale Stimulation zu verzichten und lediglich die cortikomuskuläre Überleitungszeit zur Auswertung heranzuziehen (MEYER et al. 1987). Eine Alternative zur spinalen Stimulation bietet die Untersuchung der M-Welle und F-Welle zur Bestimmung der peripheren Latenz (UGAWA et al. 1989 und SCHMIDT 1989).

4.1.1. Methodik der magnetischen transcraniellen Cortexstimulation

Die magTCS zeigte sich ebenfalls als eine zuverlässige Methode der motorischen Cortexstimulation, da bei allen 41 Probanden reproduzierbare MEP abgeleitet werden konnten. Tabelle 8 (Seite 31) zeigt, daß Latenz, Amplitude und Reproduzierbarkeit der MEP nach magTCS jedoch beträchtlichen interindividuellen Unterschieden, was andere Autoren bestätigt (LUDOLPH et al. 1989). Auch intraindividuelle Unterschiede bezüglich der MEP Qualität (Reproduzierbarkeit) bei gleichen Stimulationsparametern zeigten sich. Dafür ist möglicherweise fluktuierende Erregbarkeit der Motorcortexneurone verantwortlich (MEYER et al. 1988). Unter Vorspannung konnte die Anzahl der reproduzierten MEP (Kategorie 2) erhöht werden (Tabelle 3). Bei manchen Probanden wurden, auch bei Wahl der maximalen Ausgangsleistung des Stimulators, lediglich schwache motorische Antworten von niedriger Amplitude erhalten, welche nicht immer zu reproduzieren waren.

4.1.2. Stimulationsort bei magnetischer transcranieller Cortexstimulation

Die optimale Spulenposition ist für die MEP-Auswertung entscheidend. Dabei war es oft nicht ausreichend, nach den in der Literatur beschriebenen Schemata vorzugehen. CLAUS sowie HESS geben ein optimales Auslösen der motorischen Antwort an der Hand bei Platzierung der Spule 3 cm nasal vom Vertex an (CLAUS 1989a und HESS 1989). Diese Vorschläge können wir nicht bestätigen. Laut Tabelle 4 auf Seite 28 zeigen 13 von 41 Probanden die beste motorische Antwort der rechten Hand bei Platzierung des Spulenmittelpunktes auf C₃. Es ergibt sich nach unseren Ergebnissen bei Ableitung am APB rechts eine günstige Spulenposition auf C₃ mit Spulenstrom im Uhrzeigersinn sowie auf C_z mit Spulenstrom entgegen dem Uhrzeigersinn. Wie Tabelle 5 zeigt gilt dies für Ableitung am APB li. sinngemäß (C₄

mit Spulenstrom entgegen dem Uhrzeigersinn und C_z mit Spulenstrom im Uhrzeigersinn).

Wichtigstes Kriterium zur optimalen Stimulation des Motorcortex ist daher vermutlich, daß die Flußrichtung des induzierten Stroms (technische Stromrichtung von plus nach minus) über dem Sulcus centralis von nasal nach occipital verläuft (MEYER et al. 1991). Dieser Regel ist jedoch nur begrenzt zu verallgemeinern, da interindividuelle Unterschiede der Hirnanatomie verbieten eine streng schematische Vorgehensweise bei der Suche nach dem optimalen Reizort verbieten. So zeigen nach diesen Gesichtspunkten ausgewertete Kernspintomographieuntersuchungen eine Variabilität des primären Motor-Cortex (Area 6) von 2cm anterior-posterior im Verhältnis zum Vertex (STEINMETZ et al. 1989)

Aufgrund dieser anatomische Untersuchungen und der Ergebnisse dieser Arbeit (Tabelle 4, Seite 28 bis Tabelle 7, Seite 29) möchte ich zur Festlegung des optimalen Stimulationsortes in Anlehnung an MEYER folgende Methode vorschlagen, welche insbesondere für den Patienten schonend ist (MEYER et al. 1991): Mit einer niedrigen, gerade überschwelligen Reizstärke (meistens 60%–80%) sollte nach dem Stimulationsort gesucht werden, auf welchem die beste motorische Antwort hervorgerufen wird. Mit dieser Spulenplatzierung werden daraufhin gezielt mehrere Stimulationen mit maximaler Ausgangsleistung durchgeführt. Eine simultane Aufzeichnung aller zu untersuchenden Muskelantworten mit Mehrkanal-EMG-Gerät erhöht die Wahrscheinlichkeit ein optimales Stimulationsergebnis abzuleiten.

Es soll hier betont werden, daß die Stimulation nicht unterhalb der Spulenmitte erfolgt. Wie Abb. 5 auf Seite 7 zeigt wird die höchste magnetische Flußdichte vielmehr am Außenrand der Spulenwindungen erzeugt, in der Spulenmitte ist die Flußdichte exakt null (CADWELL 1989).

Zur intraoperativen, optimalen Spulenplatzierung muß berücksichtigt werden, daß in erster Linie die Richtung des induzierten Stromes über dem zu stimulierenden Areal für die MEP-Qualität entscheidend ist. Durch Umklappen der Spule über dem Stimulationsareal bleibt Stromflußrichtung und Stimulationsort unverändert. Diese Tatsache kann intraoperativ Berücksichtigung finden, wenn bestimmte Spulenpositionen aus räumlichen Gründen nicht in Frage kommen.

4.1.3. eigene Normwerte im Vergleich mit Normwerten der Literatur

Ein findet sich im Anhang in Tab. 21 bis Tab. 28. Die eigenen Normwerte befinden sich Die Normwerte für die Latenz schwanken zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen um etwa 2 ms, die eigenen Normwerte befinden sich innerhalb

dieses Bereichs, Da sich die verwendeten Stimulator Typen, insbesondere bei magTCS, erheblich durch ihre Ausgangsleistung und Spulengeometrie unterscheiden ist ein für jedes Labor individuelles Erstellen von Normwerten ist daher nötig, insbesondere um unterschiedliche Ableitmethoden und Normkollektive zu berücksichtigen.

Japanische Arbeiten berichten von kurzen corticomuskulären Überleitungszeiten was möglicherweise durch die geringere Körpergröße der japanischen Stichprobe zu erklären ist (UGAWA et al. 1989 und UGAWA et al. 1990). Daher wurde in dieser Arbeit eine Korrelation der Latenzwerte mit Armlänge bzw. Körpergröße durchgeführt (Tabelle 9 Seite 32 und Tabelle 10, Seite 33). Bei r^2 von 0,28–0,49 (Ableitung APB) erklärt das Regressionsmodell einen Teil der Latenzvariation. Andere Autoren geben geringfügig höhere -Werte an (HACKE et al. 1987, HESS 1989 und CHU 1989). Während andere Autoren eine Abhängigkeit der Latenz mit der Körpergröße auch bei Ableitung am TA fanden (CHU 1989 und MEYER et al. 1987) kann mit vorliegenden Daten, vermutlich bei zu kleiner und heterogener Stichprobe keine Abhängigkeit gezeigt werden ($r^2 < 0,05$). In Tabelle 29 und Tabelle 30 (Anhang) findet sich ein Überblick der Literaturwerte.

Tabelle 8 (Seite 31) zeigt keinen signifikanten Unterschied der MEP-Parameter unter magTCS im Vergleich zu eITCS. Der Unterschied zwischen magTCS und eITCS wird nicht in allen Arbeiten einheitlich beurteilt. HESS beobachtete, daß die corticomuskuläre Überleitungszeit bei eITCS im Vergleich mit magTCS um etwa 2ms kürzer ist (HESS et al. 1986). Diese Beobachtung kann durch neurophysiologische Experimente erklärt werden. Es konnte gezeigt werden, daß magTCS keine D-Welle durch Direktstimulation des PT-Neuron auslösen kann (DAY et al. 1987a). Ursache dafür ist die tangentialer Ausbreitung des magnetisch induzierten corticalen Stromflusses, welche nur Afferenzen des PT-Neurons zu depolarisieren vermag (AMASSIAN et al. 1988). Die motorische Antwort nach magTCS ist daher theoretisch um mindestens eine Synapsenzeit verzögert. In der Praxis tritt dieser Unterschied jedoch nicht so deutlich zu Tage, da sämtliche untersuchten MEP-Parameter in der vorliegenden Arbeit auf dem 5%-Niveau nicht zwischen eITCS und magTCS unterschieden. Über ähnliche Ergebnisse berichtet eine japanische Arbeitsgruppe welche einen Magnetstimulator mit 4,6T Ausgangsleistung verwendeten (UGAWA et al. 1990). Es ist daher zu vermuten, daß bei elektrischer Stimulation die am α -MN eintreffende D-Welle zunächst nicht zu dessen Depolarisation führt. Später eintreffende I-Wellen sind erforderlich um durch zeitliche Summation ein Aktionspotential auszulösen. Dieser Effekt kann auch erreicht werden, wenn durch leichte, willkürliche Vorspannung bereits EPSPs am α -MN auftreten. Daraus erklärt sich der Latenzverkürzende Effekt von Vorinnervation bei eITCS. Bei magTCS kommt die Ent-

ladung des α -Mn durch absteigende Salven von I-Wellen zustande, die Latenz wird dabei überwiegend durch den Zeitpunkt des Eintreffens von I₂ und I₃-Welle am A-Mn bestimmt.

Der latenzverkürzenden Effekt von Vorspannung ist aus der Literatur bekannt und konnte bestätigt werden (CLAUS 1989a; SCHNIPPERING 1990). Fläche und Amplitude nehmen ebenso wie die Anzahl der Phasen signifikant zu ($p < 5\%$, siehe Tab. 8, Seite 31). Wegen der Variabilität der MEP konnten nicht alle Autoren diesen Effekt beobachten (LUDOLPH et al. 1989).

4.2. Einfluß von Medikamenten auf motorisch evozierte Potentiale

4.2.1. Einfluß von Sedativa auf motorisch evozierte Potentiale

Die in dieser Arbeit verwendete Dosierung und Darreichungsform läßt zentralnervöse Effekte erwarten. GREENBLATT konnte einen Benzodiazepineffekt auf das EEG dokumentieren (GREENBLATT et al. 1989).

Benzodiazepin ist ein GABA-Rezeptoragonist und verstärkt die Wirkung dieses hemmenden Neurotransmitters (MÜLLER 1986). Die Wirkung von Benzodiazepin findet auf spinaler und kortikaler Ebene statt. Während bestimmte GABA-Agonisten, wie beispielsweise Baclofen eher auf spinaler Ebene wirken, ist bei Benzodiazepin eine ausgeprägte Wirkung auf supraspinale Strukturen wie limbisches System und Hypothalamus bekannt (BRODGEN et al. 1974). GABA-Rezeptoren sind im Cortex mit hoher Dichte anzutreffen (McCORMICK 1989).

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß Amplitude, Fläche und Dauer des MEP nach Benzodiazepingabe deutlich verringert ist ($p < 0,01$). Die corticomuskuläre Überleitungszeit hingegen ist unverändert. Benzodiazepin hat durch seine GABA-erge Wirkung also einen Einfluß auf die Anzahl der erregten α -Motoneurone. Der zeitliche Erregungsablauf am α -MN ist daher vermutlich ebenso unbeeinflusst wie die an der Reizleitung beteiligte Fasersubpopulation. Nach dem „size principle“ von HENNEMANN (HESS et al. 1986) werden bei zunehmender Erregung, beispielsweise durch Erhöhung der Stimulationsleistung, durch Optimierung des Reizortes oder durch willkürliche Vorinnervation zunehmend größere und somit schnellere Fasersubpopulationen erregt, es kommt zu Latenzverkürzung (siehe Abbildung 13 auf Seite 28). Benzodiazepin beeinflusst die MEP-Latenz nicht, es wirkt daher nicht-selektiv auf alle Faserpopulationen eines α -MN.

Die Quantität der am α -MN eintreffenden erregenden Impulse verringert sich durch cortikale Wirkung nach Benzodiazepingabe, die mehrgipflige Zeitcharakteristik (D-, I₁-, I₂-, I_n-Welle) der erregenden Afferenzen ändert sich nicht. ÖLLINGER beobachtete eine signifikante Latenzverlängerung bis zum Auftreten des H-Reflexes nach Benzodiazepingabe, die Amplitude war hiervon unbeeinflusst (ÖLLINGER et al. 1985). Bei elektrischer Ia-Faserstimulation zur Auslösung des H-Reflexes tritt demnach die auf spinaler Ebene in den Vordergrund. Dies steht nach unseren Beobachtungen im Gegensatz zur cortikalen Stimulation wo eine Benzodiazepinwirkung auf cortikaler Ebene vermutlich überwiegt. Eine genauere Differenzierung der Benzodiazepinwirkung ist nicht möglich, da eine selektive subcortikale, supramotoneuronale Exzitation der absteigenden Bahnen aus den in Abschnitt 4.4.1 (Seite 46) genannten Gründen mit der zur Verfügung stehenden Methode nicht durchführbar ist. Zusätzlich ist eine periphere Wirkung von Benzodiazepinderivaten auf kontraktile Elemente der Muskulatur bekannt, welche einen schwer zu quantifizierenden Effekt auf MEP ausübt. (ROSENBERG und COOKE 1967).

4.2.2. Einfluß von zentralwirksamen Analgetika auf motorisch evozierte Potentiale

Opiate und Opioide wirken an den Opiatrezeptoren des nozizeptiven Systems und hemmen die Entladung von spinalen Neuronen in Lamina IV des Hinterhorns, welche durch Schmerzreize wie beispielsweise Hitze hervorgerufen wird. Die Ausschüttung des Schmerzmediators Substanz-P wird verringert. Die Weiterleitung anderer spinaler Inputs, beispielsweise des lemniscalen Systems ist dabei nicht beeinträchtigt (DUGGAN und NORTH 1983). Opiate beeinflussen die Schmerzwahrnehmung zusätzlich durch Wirkung auf die Neuronen des periaquäductalen Graus, welche Fasern zu Kerngebieten des Hirnstamms (z. B. Raphekern) abgeben. Durch hemmende Bahnen wird von dort die Schmerzverarbeitung auf spinaler Ebene, sowie im Corpus amygdala und Hypothalamus modifiziert (JAFFE und MARTIN 1985). Opiate wirken auf den dumpfen Schmerz stärker, als auf den scharfen, lokalisierten Schmerz, welcher im Hinterstrangsystem geleitet wird. Intrathecale Opiatgabe kann tiefe, segmentale Analgesie verursachen ohne andere motorische und sensorische Funktion zu verändern (YAKSH 1981).

Das in dieser Arbeit verwendete Opiod Tramadol ist ein zentralwirksames Analgetikum (FRIDERICHS et al. 1978). Es ist nicht selektiv bezüglich verschiedener Opiatrezeptorsubtypen und besitzt im Vergleich mit Opiaten eine geringere Bindungsaffinität zu diesen (HENNIES et al. 1988).

Ein Effekt von Tramadol auf MEP konnte bei magnetischer Stimulation für keinen der untersuchten Parameter nachgewiesen werden. In Analogie hierzu zeigen sich SEP ebenfalls kaum beeinflusst von Opioidgabe (MCPHERSON et al. 1988).

Die signifikante Amplitudensteigerung nach Tramadolgabe bei elektrischer Stimulation ist schwierig zu erklären. Da eine Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin am präsynaptischen Spalt durch Tramadol nachgewiesen werden konnte (REIMANN et al. 1990), spielt möglicherweise eine Zunahme der Erregbarkeit von Cortexneuronen nach Tramadolgabe eine Rolle. Eine andere Erklärung ist folgende: Da gegen Ende der Untersuchung die Impedanz der Stimulationselektroden durch längeres Einwirken der Elektrodenpaste gelegentlich um bis zu 30% reduziert war, kam es im Verlauf der Untersuchung möglicherweise zu einer Erhöhung der effektiven Reizstärke und damit zu einer artifiziellen Erhöhung der MEP-Amplitude. Die MEP-Latenz veränderte sich während des von mir durchgeführten Untersuchungsablaufes nicht. Es ist bekannt, daß die MEP-Amplitude im Gegensatz zur MEP-Latenz relativ empfindlich gegenüber Veränderung der Stimulusstärke ist (DAY et al. 1987a).

4.3. Transcranielle Cortexstimulation im intraoperativen Monitoring

4.3.1. Methodische Probleme

Der Einsatz von TCS im intraoperativen Monitoring wirft zahlreiche methodische Probleme auf. eTCS zeigte sich dabei in der Handhabung der Magnetstimulation überlegen. Die feste Applikation von Elektroden auf der Skalphaut bei eTCS ist wesentlich einfacher durchzuführen als das herumhantieren mit einer sperrigen Magnetspule. Eine vom Hersteller vorgesehene Haltevorrichtung an der Spule könnte hierbei wie von CHIAPPA vorgeschlagen, Abhilfe schaffen (CHIAPPA in BURGESS 1991). Wünschenswert wäre außerdem die Möglichkeit eine Stimulation direkt vom EMG-Gerät auszulösen, ohne dabei den Auslöseknopfes an der Spule betätigen zu müssen. Die für eine suffiziente Stimulationstiefe physikalisch notwendige Baugröße der Spule (JALINOUS 1991) wird stets ein Hindernisse für den Einsatz bei neurochirurgischen Eingriffen am Schädel (z. B. Aneurysmaclipping) bleiben. Die Schmerzhaftigkeit der eTCS ist für den intraoperativen Einsatz ohne Bedeutung.

Stimulusartefakte welche unsere ersten intraoperativen Messungen beeinträchtigten konnten durch sorgfältige Vorbehandlung der Ableitflächen auf der

Haut mit Impedanzreduktion, sowie durch Verwendung abgeschirmter Ableitkabel reduziert werden.

Als problematisch bei beiden Stimulationsarten ist die plötzliche Bewegung des Patienten nach TCS. Präzise Abstimmung mit dem Operateur ist insbesondere bei mikrochirurgischen Eingriffen notwendig. Außerdem vereitelt die geringe Wiederholungsfrequenz (<0,3 Hz) kontinuierliches Monitoring.

Aus den genannten methodische Schwierigkeiten ergibt sich, daß die in der Literatur geforderte kontinuierliche Funktionsüberwachung (HACKE et al. 1985) mit der untersuchten Methodik nicht möglich ist. Es kann allenfalls eine elektrophysiologische Dokumentation des Operationsverlaufs durchgeführt werden. Diese kann bei potentiell reversiblen Maßnahmen wie dem temporären Aneurysma-Clipping oder der interventionell neuroradiologischen Probeocclusion von Hirnarterien mit Ballons hilfreich sein. Die genaue Abstimmung von dosierbaren neurochirurgischen Maßnahmen wie die Skoliosekorrektur mit HARRINGTON-Instrumentarium oder die Schmerzausschaltung bei DREZ-Operation kann durch diskontinuierliches MEP-Monitoring unterstützt werden (EDMONDS et al. 1989).

4.3.2. Eigene Ergebnisse

SEP-Monitoring bei Eingriffen am Rückenmark, insbesondere bei Skoliose-Korrektur ist gut etabliert (LOUGHNAN und HALL 1989). Epidurale Ableitung der SEP auf der Höhe von C7-Th1 zeigt sich dabei stabil gegenüber Narkoseeinflüssen (LOUGHNAN et al. 1989b), bei cortical abgeleiteten SEPs kommt es unter Halothan / Isofluran zu Latenzverlängerung und Amplitudenreduktion (SEBEL et al. 1986), welche die Beurteilung erschweren. LOUGHNAN konnte für eTCS mit epiduraler Ableitung bei C7-Th1 zeigen, daß Amplitude und Latenz der D-Welle unter Gabe von N₂O oder Propofol stabil sind (LOUGHNAN et al. 1989a). Die späteren Potentiale, die I-Wellen, reagieren möglicherweise stärker auf Narkoseeinflüsse, MEP nach magTCS werden demnach eher als nach eTCS abgeschwächt.

Wir konnten sowohl unter N₂O/Halothan/Fentanyl-Anästhesie als auch unter N₂O/Fentanyl Anästhesie keinerlei MEP-Antworten ableiten. Dafür kann keine erschöpfende Erklärung gegeben werden, denn der Wirkungsmechanismus von Narkosegasen ist weitgehend unbekannt. Diskutiert wird eine Einlagerung in das lipophile Innere der Phospholipid-Doppelmembran von Nervenzellen, weil narkotische Wirksamkeit und Lipophilie miteinander korreliert sind (LÜLLMANN 1990), und es wird ein Effekt auf spinaler und corticaler Ebene vermutet (ZENTNER und EBNER

1989). Da nach Stimulation der spinalen Wurzel die motorische Antwort regelmäßig nachweisbar war, ist ein muskulärer Effekt von N₂O unwahrscheinlich.

Auch der Austausch von Narkosegasen durch das Narkotikum Propofol (DISOPRIVAN®) brachte keinen Erfolg. Ähnlich wie Propofol die Amplitude von Medianus-SEP reduziert wurde die motorische Antwort unterdrückt (Freye et al. 1989). Es wird vermutet, daß sich dieser Vorgang ebenfalls auf spinaler Ebene abspielt, da andere Untersuchungen zeigen konnten, daß Hirnstampfpotentiale (AEPs) von Propofol nicht beeinträchtigt werden (SAVOIA et al. 1988).

Nur bei Anwendung von reiner Neuroleptanalgesie konnten MEP abgeleitet werden (Patienten SCHHOR, MOLBRI, RAUBRI, CRNMAR, siehe Tabelle 20 auf Seite 42). Dabei war eine flache Narkose erforderlich. Nach Gabe von zusätzlichen Narkotika zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Narkosetiefe war häufig kein MEP mehr abzuleiten (siehe Abb. 27 auf Seite 45). Eine weitere Problematik der Neuroleptanalgesie ist, insbesondere bei knappen Intensivstationskapazitäten, die erforderliche Nachbeatmungszeit, da Opiate wesentlich langsamer eliminiert werden, als Narkosegase.

4.3.3. Ansätze zur Lösung methodischer Probleme der intraoperativen Cortexstimulation.

Vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß intraoperatives Monitoring mit der vorgestellten Methode zu keinen befriedigenden Ergebnissen führt. An dieser Stelle sollen mögliche Lösungen vorgestellt und diskutiert werden.

Averaging: Im neurophysiologischen Labor wird die Technik des Averaging eingesetzt um schwache Signale durch aufaddieren vom Hintergrundrauschen abzuheben (MAURER et al. 1986). Der Einsatz dieses Verfahrens zur Auswertung von MEP ist für die TCS nicht möglich. Da eine unterschwellige Stimulation zu erhöhten Latenzwerten führt (siehe auch Abbildung 13 Seite 28) kommt es beim Averaging von verrauschten, niedrigamplitudigen MEP-Antworten zu artefiziell verlängerten Latenzwerten (SCHNIPPERING 1990).

Erhöhung von Stimulusleistung und -frequenz: Zur Erhöhung der Stimulusfrequenz existieren Prototypen von mehreren zusammengesetzten Magnetstimulatoren. So ist es auch möglich repetitive Stimuli (Stimulus trains) zu applizieren (CHIAPPA in BURGESS 1991). Das Problem der Spulenüberhitzung bleibt hierbei ungelöst. Ein im Handel erhältlicher Hochleistungsstimulator mit 2,5T Ausgangsleistung wurde kürzlich vorgestellt (CLAUS in BURGESS 1991), andere Autoren verwenden eine Eigenanfertigung mit 4,6T Ausgangsleistung (UGAWA et al. 1990). Ob

damit auch intraoperativ bessere Ergebnisse erzielt werden können bleibt abzuwarten.

Einfluß unterschwelliger corticaler Reize auf den H-Reflex: Der H-Reflex ist bereits bei unterschwelliger TCS verstärkt auszulösen, wenn der periphere elektrische Stimulus etwa 4ms vor unterschwelliger TCS gegeben wird (COWAN et al. 1986). Dieser Effekt kann theoretisch zum IoM genutzt werden, da sein Auftreten intakte motorische Bahnen voraussetzt. Die H-Reflex Antwort ist jedoch sehr variabel und häufig inkonstant auszulösen, zusätzlich anfällig gegen Medikamenteneinfluß (ÖLLINGER et al. 1985). Der Untersuchungsaufbau ist kompliziert und bringt zusätzliche Unsicherheitsfaktoren, welche die Interpretation von MEP-Veränderungen erschweren, so daß die Nutzung dieses Effekts zum IoM problematisch ist.

Facilitation durch afferenten Input am Alpha-Motoneuron: Am α -MN werden durch verschiedene Afferenzen EPSP erzeugt, welche durch Summation eine Depolarisierung nach TCS erleichtern können.

CLAUS beobachtete, daß am Muskel applizierte Vibration zu einer Vergrößerung der MEP-Amplitude um bis zu 480% führt (CLAUS et al. 1988b). Er verwendete dazu einen handelsüblichen, elektromagnetischen, mechanischen Stimulator (SOMEDIC AB, P.O. Box 14162, S-10441 Stockholm) mit einer Reizfrequenz 120Hz und einer Amplitude von 0,6mm. Da dieser Effekt am deutlichsten auftrat, wenn der Vibrationsreiz ca. 8 mS vor der TCS einsetzte ist folgende Erklärung am wahrscheinlichsten: Vibrationsreize erregen Muskelspindeln (MATTHEWS 1984) es kommt zu Aktivierung der Ia-Fasern und dadurch am α -MN zur Vor-Depolarisation. Absteigende Erregung der Pyramidenbahn nach TCS kann daraufhin eine größere Anzahl von α -Motoneuronen depolarisieren (CLAUS et al. 1988a). Dieser Effekt ist vergleichbar mit der Wirkung von Willkürinnervation auf MEP. Da eine Kooperation des Patienten bei der beschriebenen Methode nicht nötig ist, kommt ihr Einsatz auch im zum intraoperativen Monitoring in Frage.

Wird ein elektrischer Reiz am N. medianus ca. 35ms vor eITCS gegeben so kommt es zu einer Steigerung der MEP-Amplitude am APB (DELETIS et al. 1987). Die relativ lange Latenz lässt vermuten, daß hierbei der Long-Loop-Pathway involviert ist. Da es sich hierbei um eine polysynaptische Verschaltung handelt (MARSDEN et al. 1983), ist eine Suppression dieses Effektes unter Narkose zu erwarten, und ein Ausnutzen diese Effektes im IOM kommt daher vermutlich nicht in Frage.

Epidurale Ableitung motorisch evozierter Potentiale: Ein vielversprechender Ansatz ist die epidurale Ableitung von MEP. LOUGHNAN konnte zeigen, daß bei epiduraler Ableitung Halothan und Propofol keinen Einfluß auf MEP nach eITCS ausüben (LOUGHNAN et al. 1989a). In diesem Fall ist keinerlei synaptische Übertra-

gung in dem untersuchten Abschnitt der motorischen Bahn notwendig, der Einfluß von Narkotika demnach gering. Diese Methode erlaubt zusätzlich die vollständige Relaxation des Patienten, der Operationsablauf wird nicht durch plötzliche Bewegungen des Patienten nach motorischer Stimulation gefährdet.

Die zusätzlichen methodischen Probleme sind gering. Applikation von epiduralen Kathetern zur spinalen Anästhesie ist gebräuchlich, ein in dieser Methode erfahrener Arzt hat keine Schwierigkeiten, einen solchen Katheter zu plazieren oder auf die gleiche Art handelsübliche epidurale Ableitelektroden einzubringen. Die invasive Technik schränkt die Indikation für die intraoperative Überwachung mit TCS allerdings ein, man wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung durchführen müssen und die Anwendung auf Patienten beschränken, welche durch den vorgesehen neurochirurgischen Eingriff überdurchschnittlich gefährdet sind. Untersuchungen zur Methodik, Anwendbarkeit und Nutzen der epiduralen Ableitung sind nötig um den praktische Nutzen dieser Methode beurteilen zu können.

4.4. Schlußfolgerungen

Elektrische und magnetische transcranielle Cortexstimulation sind bei korrekter Anwendung eine zuverlässige Methode zur Untersuchung der motorischen Leitungsbahnen. Im EMG-Labor ist für Routineanwendungen der magTCS der Vorzug zu geben. Vorliegende Arbeit zeigt, daß der Spulenposition eine wichtige Bedeutung beizumessen ist. Eine Suche nach der optimalen Spulenposition mit geringer Reizstärke kann hierbei die Belastung für den Patienten zusätzlich reduzieren. Erstellung von Normwerten mit Größenkorrelation ist für jedes Labor notwendig.

Eine Prämedikation mit Benzodiazepin wie sie beispielsweise für eine vorausgegangene AEP-Untersuchung gegeben wurde ist kein Hinderungsgrund, eine Untersuchung der MEP durchzuführen. Dabei kann die, für die meisten klinischen Fragestellungen weniger bedeutende, MEP-Amplitude nur eingeschränkt verwertet werden. Von einer bestehenden Medikation mit Tramadol, beispielsweise bei Wurzelreizsyndrom ist kein nennenswerter Einfluß auf MEP zu erwarten.

Intraoperatives Monitoring mit TCS ist problematisch. Eine kontinuierliche Funktionsüberwachung ist aufgrund der geringen Reizrate nicht möglich. Narkoseinflüsse sind groß, MEP können intraoperativ nur bei flacher Narkose reproduzierbar abgeleitet werden, was möglicherweise zusätzliche Risiken für den Patienten birgt. Direkte epidurale Ableitung bietet für intraoperative MEP-Ableitungen möglicherweise Vorteile. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Untersuchungen zur Handhabung, Durchführung und Auswertung von motorisch evozierten Potentialen (MEP) nach elektrischer und magnetischer transcranieller Stimulation des motorischen Cortex. Der Einfluß verschiedener Stimulations- und Untersuchungsbedingungen wird an 3320 motorischen Muskelantworten von 41 Probanden untersucht. Erstmals wird die Wirkung von Benzodiazepin und dem Opioid Tramadol auf MEP quantifiziert. Unter Benzodiazepin kommt es dabei zu einer signifikanten Reduktion von Amplitude und Fläche, die cortikomuskuläre Überleitungszeit bleibt unverändert. Tramadol hat keinen relevanten Einfluß auf MEP.

Die Anwendbarkeit von MEP zur Überwachung motorischer Funktionen im intraoperativen Monitoring wird anhand von Messungen vor und während 20 neurochirurgischer Eingriffe geprüft. Methodische Probleme werden diskutiert, der Einfluß verschiedener Narkoseprotokolle auf MEP wird dargestellt. Gut reproduzierte MEP wurden hierbei nur bei reiner Neuroleptanalgesie erhalten. Insbesondere volatile Anästhetika unterdrücken die Muskelantwort nach Cortexstimulation.

Literaturverzeichnis

ADAMS HP (1991)

Dokumentation zum Programm C4.
Pers. Mitteilung

AGNEW WF und MCCREERY DB (1987)

Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials.
Neurosurgery 20: 143-147

AGNEW WF, YUEN TGH, PUDENZ RH, MCCREERY DB und BULLARA LA (1983)

Morphologic changes after prolonged electrical stimulation of the cat's cortex at defined charge densities
Exp Neurol 79: 397-411

AMASSIAN VE, STEWART M, QUIRK GJ und ROSENTHAL JL (1987)

Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex
Neurosurgery 20: 74-93

AMASSIAN VE und WEINER H (1966)

Monosynaptic and polysynaptic activation of pyramidal tract neurons by thalamic stimulation, 255-282.
In: PURPURA DP und YAHR MD (Hrsg) The thalamus; 1. Aufl. Columbia University Press, New York

AMASSIAN VE, QUIRK GJ und STEWART M (1988)

Magnetic coil versus electrical stimulation of monkey motor cortex
J Physiol Lond 394: 119P

AMOIRIDIS G (1987)

Motorische Neurographie: Simultane Ableitung des Muskelantwortpotentials mittels Nadel- und Oberflächenelektrode
Ein Vergleich beider Methoden
Med. Dissertation, Ruhruniversität Bochum

BARKER AT, JALINOUS R und FREESTON IL (1985)

Non-invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex
Lancet 2: 1106-1107

BARKER AT, ENG B, FREESTON IL, JALINOUS R und JARRATT JA (1987)

Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation
Neurosurgery 20: 100-109

- BARKER AT, FREESTON IL, JARRATT JA und JALINOUS R (1989)
Magnetic stimulation of the human nervous system: An introduction and basic principles, 55-72.
In: CHOKROVERTY S (Hrsg) Magnetic stimulation in clinical neurophysiology; 6. Aufl. Butterworth, Stoneham MA
- BARTHOLOW R (1874)
Experimental Investigations into the Functions of the Human Brain
Am J Med Sci 67: 305-313
- BEER B (1902)
Über das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung in magnetischem Felde
Wein klin Wochenschr 15: 108-109
- BELSLEY DA, KUH E und WELSCH RE (1980)
Regression diagnostics
John Wiley & Sons, Inc., New York,
- BENECKE R, MEYER BU, GOHMANN M und CONRAD B (1988)
Analysis of muscle responses elicited by transcranial stimulation of the cortico-spinal system in man
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 69: 412-422
- BERARDELLI A, INGHILLERI M, MANFREDI M, ZAMPONI A, CECCONI V und DOLCE G (1987)
Cortical and cervical stimulation after hemispheric infarction
J Neurol Neurosurg Psychiatry 50: 861-865
- BERARDELLI A, INGHILLERI M, CRUCCU G, FORNARELLI M, ACCORNERO N und MANFREDI M (1988)
Stimulation of motor tracts in multiple sclerosis
J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 677-683
- BIGLAND B und LIPPOLD OCJ (1954)
The relation between force, velocity and integrated electrical activity in human muscles
J Physiol Lond 123: 214-224
- BOYD SG, ROTHWELL JC, COWAN JM, WEBB PJ, MORLEY T, ASSELMAN P und MARSDEN CD (1986)
A Method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities
J Neurol Neurosurg Psychiatry 49: 251-257

- BRIDGERS SL und DELANEY RC (1989)
Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects
Neurology 39: 417-419
- BROCA P (1861)
Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé
Bull Soc anat Paris 36: 330-357
- BRODGEN RN, SPEIGHT TM und AVERY GS (1974)
Baclofen: A preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity
Drugs 8: 1-14
- BRODMANN, K (1909)
Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellaufbaus
1. Aufl Barth, Leipzig
- BURGESS RC (1991)
Technology and equipment review; Magnetic Stimulators
J Clin Neurophysiol 8(1): 121-129
- BUYS EJ, LEMON RN, MANTEL GW und MUIR RB (1986)
Selective facilitation of different hand muscles by single corticospinal neurons in the conscious monkey
J Physiol Lond 381: 529-549
- CADWELL J (1989)
Principles of magnetolectric stimulation, 13-32.
In: CHOKROVERTY S (Hrsg) Magnetic stimulation in clinical neurophysiology;
1. Aufl Butterworth, Stoneham MA
- CHATRIAN GE, LETTICH E und NELSON PL (1985)
Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked EEG activities
Am J EEG Technol 25: 83-92
- CHIEN-PING W und KERNELL D (1967)
Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex
J Physiol Lond 191: 653-672
- CHU NS (1989)
Motor evoked potentials with magnetic stimulation: correlations with height
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 74: 481-485

- CLAUS D, MILLS KR und MURRAY NM (1988a)
Facilitation of muscle responses to magnetic brain stimulation by mechanical stimuli in man
Exp Brain Res 71: 273-278
- CLAUS D, MILLS KR und MURRAY NM (1988b)
Zur Interaktion zwischen transkranieller magnetischer Stimulation und mechanischen Reizen
EEG-EMG 19: 222-227
- CLAUS, D (1989a)
Die transkranielle motorische Stimulation
G. Fischer Verlag, Stuttgart,
- CLAUS D, BRENNER PM und FLÜGEL D (1989b)
[The study of the central motor conduction time to the leg: normal findings and methodologic observations]
EEG-EMG 20: 165-170
- COHEN J (1978)
Multiple regression as a general data-analysis system
Psychol Bull 40: 426-443
- COUNTER SA, BORG E, LOFQVIST L, ENGR B und BRISMAR T (1990)
Hearing loss from the acoustic artifact of the coil used in extracranial magnetic stimulation
Neurology 40: 1159-1162
- COWAN JM, DICK JP, DAY BL, ROTHWELL JC, THOMPSON PD und MARSDEN CD (1984)
Abnormalities in Central Motor Pathway Conduction in Multiple Sclerosis
Lancet 11: 304-307
- COWAN JM, DAY BL, MARSDEN CD und ROTHWELL JC (1986)
The effect of percutaneous motor cortex stimulation on H reflexes in muscles of the arm and leg in intact man
J Physiol Lond 377: 333-347
- CRUCCU G, BERARDELLI A, INGHILLERI M und MANFREDI M (1989)
Functional organization of the trigeminal motor system in man
A neurophysiological study
Brain 112: 1333-1350
- CRUCCU G und BOWSHER D (1986)
Intracranial stimulation of the trigeminal nerve in man
II Reflex responses
J Neurol Neurosurg Psychiatry 49: 419-427

- D'ARSONVAL A (1896)
Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fr'equences
C R Soc Biol 2: 450-451
- DAY BL, DICK JP, MARSDEN CD und THOMPSON PD (1986)
Differences between electrical and magnetic stimulation of the human brain
J Physiol Lond 378: 36P
- DAY BL, THOMPSON PD, DICK JP, NAKASHIMA K und MARSDEN CD (1987A)
Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain
Neurosci Lett 75: 101-106
- DAY BL, ROTHWELL JC, THOMPSON PD, DICK JP, COWAN JM, BERARDELLI A und MARSDEN CD (1987b)
Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys
Brain 110: 1191-1209
- DELETIS V, DIMITRIJEVIC MR und SHERWOOD AM (1987)
Effects of electrically induced afferent input from limb nerves on the excitability of the human motor cortex
Neurosurgery 20: 195-197
- DIGITIMER Ltd (1986)
Isolated stimulator D 180
Benutzerhandbuch
- DRAPER, NR und SMITH, H (1981)
Applied regression analysis, 2. Aufl.
John Wiley & Sons, New York,
- DRESSLER D, BENECKE R, MEYER BU und CONRAD B (1988)
Die Rolle der Magnetstimulation in der Diagnostik des peripheren Nervensystems
EEG-EMG 19: 260-263
- DRUMMOND JC, TODD MM, SCHUBERT A und SANG H (1987)
Effect of the acute administration of high dose pentobarbital on human brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked responses
Neurosurgery 20: 830-835
- DUGGAN AW und NORTH RA (1983)
Electrophysiology of opioids
Pharmacol Rev 35: 219-282

- EDMONDS HL Jr, PALOHEIMO MP, BACKMAN MH, JOHNSON JR, HOLT RT und SHIELDS CB (1989)
Transcranial magnetic motor evoked potentials (tcMMEP)
for functional monitoring of motor pathways during scoliosis surgery
Spine 14: 683-686
- FERRIER D (1875)
Experiments on the Brain of Monkeys
Proc Roy Soc Lond 232: 409-430
- FIDONE SJ und PRESTON JB (1969)
Patterns of motor cortex control of flexor and extensor fusimotor neurons
J Neurophysiol 32: 103-115
- FOERSTER O (1936)
Motorische Felder und Bahnen, 1-357. In: BUMKE O und FOERSTER O (Hrsg)
Handbuch der Neurologie; 1. Aufl
Band 6 Springer, Berlin
- FORTESCUE P und BICKFORD R (1989)
The design of electromagnetic stimulators, 45-54.
In: CHOKROVERTY S (Hrsg) Magnetic stimulation in clinical neurophysiology; 1.
Aufl. Butterworth, Stoneham MA
- FREYE E, HARTUNG E und SCHENK GK (1989)
Somatosensory-evoked potentials during block of surgical stimulation with
propofol
Br J Anaesth 63: 357-359
- FRIDERICHS E, FELGENHAUER F, JONGSCHAAP P und OSTERLOH G (1978)
Pharmakologische Untersuchungen zur Analgesie, Abhängigkeitsentwicklung
und Toleranzentwicklung von Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum
Arzneim -Forsch / Drug Res 28(1): 122-134
- GEDDES LA (1987)
Optimal stimulus duration for extracranial cortical stimulation
Neurosurgery 20: 94-99
- GEDDES LA und BAKER LE (1967)
The specific resistance of biologic Material: A Comparision of Data for the
Biomedical Engineer and Physiologist
Med Biol Eng 5: 271-275
- GODDARD GV, MCINTYRE DC und LEECH CK (1969)
A permanent change in brain function from daily elctrical stimulation
Exp Neurol 25: 295-330

- GREENBLATT DJ, EHRENBERG BL, GUNDERMAN J, LOCNISKAR A, SCAVONE JM, HARMATZ JS und SHADER RI (1989)
Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo
Clinical Pharmacology and Therapeutics 45/4: 356-365
- GRUNDY BL (1982a)
Monitoring of Sensory Evoked Potentials during Neurosurgical Operations: Methods and Applications
Neurosurgery 11: 556-575
- GRUNDY BL, JANNETTA PJ, PHYLLIS TP, LINA A, BOSTON JR und DOYLE E (1982b)
Intraoperative monitoring of brain-stem evoked potentials
J Neurosurg 57: 674
- GRÜNBAUM AS und SHERRINGTON CS (1903)
Observation on the Physiology of the Cerebral Cortex of the higher Apes
Proc Roy Soc Lond 69: 206-209
- GULD C, ROSENFALK A und WILLISON RG (1970)
Technical factors in recording electrical activity of muscle and nerve in man
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 28: 399-413
- HACKE W, BERG-DAMMER E und ZEUMER H (1983)
Evoked potential monitoring during acute occlusion of the basilar artery and selective local thrombolytic therapy
Arch Psychiatr Nervenkr 232: 541-548
- HACKE W., BUCHNER H., FERBERT A., ZEUMER H und BOCKER G (1985)
Evoked potential monitoring during interventional neuroradiology: Experimental aspects of special catheter techniques, 204-212.
In: SCHRAMM J und JONES SJ (Hrsg) Spinal cord monitoring; 1. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- HACKE W, BUCHNER H, SCHNIPPERING H und KARSTEN C (1987)
Motorische Potentiale nach spinaler und transkranieller Stimulation: Normalwerte für die Ableitung ohne willkürliche Vorinnervation
EEG-EMG 18: 173-178
- HALLGREN R (1973)
Inductive nerve stimulation
IEEE Trans Magn 470-472
- HENNIES HH, FRIDERICHS E und SCHNEIDER J (1988)
Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids
Arzneim-Forsch / Drug Res 38: 877-880

- HERN JEC, LANDGREN S, PHILLIPS CG und PORTER R (1962)
Selective excitation of corticofugal neurones by surface-anodal stimulation of the baboon's motor cortex
J Physiol Lond 161: 73-90
- HESS CW, MILLS KR und MURRAY NM (1986)
Percutaneous stimulation of the human brain: Comparison of electrical and magnetic stimuli
J Physiol Lond 378: 35P
- HESS CW (1989)
Die mittels Kortexreizung motorisch evozierten Potentiale (MEP), 589-624.
In: STÖHR M, DICHGANS J, DIENER HC und BUETTNER UW (Hrsg), Evozierte Potentiale; 2. Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
- HILL DK, MCDONNELL MJ und MERTON PA (1980)
Direct stimulation of the Abductor pollicis in man
J Physiol Lond 300: 2-3
- HITZIG E und FRITSCH G (1874a)
Untersuchungen zur Physiologie des Großhirns, 32-62.
In: HITZIG E (Hrsg) Untersuchungen über das Gehirn; 1. Aufl. Verlag August von Hirschwald, Berlin
- HITZIG E und FRITSCH G (1874b)
Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns, 1-31.
In: HITZIG E (Hrsg) Untersuchungen über das Gehirn; 1. Aufl. Verlag von August Hirschwald, Berlin
- HOPF HC und STRUPPLER A (1974)
Elektromyographie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- HUMPHREY DR und CORRIE WS (1978)
Properties of pyramidal tract neuron system within a functionally defined sub-region of primate motor cortex
J Neurophysiol 41: 216-243
- HÖMBERG V und NETZ J (1989)
Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex
Lancet 2: 1223-1223
- JACKSON, J.H (1931)
On the anatomical and physiological localisation of movements in the brain, 37-76.
In: TAYLOR, J (Hrsg) Selected writings of JOHN HUGHLINGS JACKSON; 1.Aufl. Vol. 1, Hodder & Stoughton, London

- JAFFE, JH und MARTIN, WR (1985)
Opioid analgesics and antagonists, 491-531.
In: Goodman, LS and Gilman, AG (Hrsg), The pharmacological basis of therapeutics; 7. Aufl. Macmillan Publishing Company, New York
- JALINOUS R (1991)
Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation
J Clin Neurophysiol 8(1): 10-25
- JASKOLSKI DJ, JARRATT JA und JAKUBOWSKI J (1989)
Clinical evaluation of magnetic stimulation in cervical spondylosis
Br J Neurosurg 3: 541-548
- KANDLER R (1990)
Safety of transcranial magnetic stimulation
Lancet 335: 469-470
- KATAYAMA Y, TSUBOKAWA T, MAEJIMA S, HIRAYAMA T und YAMAMOTO T (1988)
Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia
J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 50-59
- KUYPERS HG und BRINKMANN J (1970)
Precentral projections to different parts of the spinal intermedial zone in the rhesus monkey
Brain Res 24: 29-48
- LANDGREN S, PHILLIPS CG und PORTER R (1962)
Cortical Fields of the Origin of the Monosynaptic Pyramidal Pathways to Some Alpha Motoneurons of the Baboon's Hand and Forearm
J Physiol Lond 161: 112-125
- LASSEK AM (1942)
The human pyramidal tract IV
A study of the mature, myelinated fibres of the pyramid
J Comp Neurol 76: 217-225
- LASSEK AM (1948)
The pyramidal tract: Basic considerations of cortico-spinal neurons
Res Publ Ass Nerv Ment Diss 27: 106-128
- LEHMANN, EL (1975)
Nonparametrics: Statistical methods based on Ranks, Holden-Day, Inc., San Francisco,

- LEVY WJ, MCCAFFREY M, YORK DH und TANZER F (1984)
Motor evoked potentials from transcranial stimulation of the motor cortex in cats
Neurosurgery 15: 214-227
- LEVY, WJ, ORO, J, TUCKER, D und HAGHIGHI, S (1989)
Safety studies of electrical and magnetic stimulation for the production of motor evoked potentials, 165-172.
In: Chokroverty, S (Hrsg) Magnetic stimulation in clinical neurophysiology; 1. Aufl. Butterworth, Stoneham MA
- LEVY WJ Jr (1987)
Clinical experience with motor and cerebellar evoked potential monitoring
Neurosurgery 20: 169-182
- LOUGHNAN BA, ANDERSON SK, HETREED MA, WESTON PF, BOYD SG und HALL GM (1989a)
Effects of halothane on motor evoked potential recorded in the extradural space
Br J Anaesth 63: 561-564
- LOUGHNAN BA und HALL GM (1989b)
Spinal cord monitoring 1989
Br J Anaesth 63: 587-594
- LOUGHNAN BA, KING MJ, GRUNDY EM, YOUNG DL und HALL GM (1989)
Effects of halothane on somatosensory evoked potentials recorded in the extradural space
Br J Anaesth 62: 297-300
- LUDOLPH AC, SPILLE M, MASUR H und ELGER CE (1988)
Methodik und Normalwerte für die Ableitung von evozierten Muskelpotentialen nach Stimulation über den motorischen Wurzeln
EEG-EMG 19: 71-74
- LUDOLPH AC, WENNING G, MASUR H, FURATSCH N und ELGER CE (1989)
Die elektromagnetische Stimulation des Nervensystems. I. Normwerte im zentralen Nervensystem und Vergleich mit der elektrischen Stimulation
EEG-EMG 20: 153-158
- LÜLLMANN, H (1990)
Taschenatlas der Pharmakologie, Thieme, Stuttgart,
- MAASS JA und ASA MM (1970)
Contactless nerve stimulation and signal detection by inductive transducer
IEEE Trans Magn 6: 322-326

- MACCABEE PJ, AMASSIAN VE, CRACCO RQ und CADWELL JA (1988)
An Analysis of Peripheral Nerve Stimulation in Humans Using the Magnetic Coil
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 70: 524-533
- MARSDEN CD, ROTHWELL JC und DAY BL (1983)
Long-latency automatic responses to muscle stretch in man: Origin and function, 509-539.
In: DESMEDT JE (Hrsg.) Motor control mechanisms in health and disease;
1. Aufl. Raven, New York
- MATTHEWS PBC (1984)
Evidence from the use of vibration that the human long-latency stretch reflex depends upon spindle secondary afferent
J Physiol Lond 384: 383-415
- MAURER, K, LOWITZSCH, K und STÖHR, M (1986)
Evozierte Potentiale – Atlas mit Einführung AEP - VEP - SEP, Enke Verlag, Stuttgart
- MCCORMICK DA (1989)
GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex
J Neurophysiol 65;5: 1018-1027
- MCPHERSON, RW, SELL, B und TRAYSTMAN, RJ (1988)
Effects of intravenous anesthetic induction agents on somatosensory evoked potentials: Thiopental, Fentanyl and Etomidate, 163-167.
In: DUCKER TB und BROWN RH (Hrsg.) Neurophysiology and standards of spinal cord monitoring; 1. Aufl. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg
- MERTON PA und MORTON HB (1980)
Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject
Nature 285: 227-227
- MEYER BU, BENECKE R, GOHMANN M, ZIPPER S und CONRAD B (1987)
Möglichkeiten und Grenzen der Bestimmung zentraler motorischer Leitungszeiten beim Menschen
EEG-EMG 18: 165-172
- MEYER BU, BENECKE R, DRESSLER D, HAUG B und CONRAD B (1988)
Fraktionierte Bestimmung zentraler motorischer Leitungszeiten mittels Reizung von Kortex, spinalen Bahnen und Spinalnervenwurzeln: Möglichkeiten und Grenzen
EEG-EMG 19: 234-240

- MEYER BU, BRITTON TC, KLOTEN H, STEINMETZ H und BENECKE R (1991)
Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 81: 38-46
- MILLS KR und MURRAY NM (1985)
Corticospinal tract conduction time in multiple sclerosis
Ann Neurol 18: 601-605
- MILLS KR und MURRAY NM (1986)
Electrical stimulation over the human vertebral column: which neural elements are excited
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 63: 582-589
- MÜLLER, WE (1986)
Die Wirkung der Benzodiazepine auf neuronaler Ebene 1-10
In: HIPPIUS H, ENGEL RR und LAAKMANN G (Hrsg.)
Benzodiazepine – Rückblick und Ausblick; 1. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
- NUWER, MR und DAWSON, EG (1988)
Sites, rates and filters that best eliminate background noise and variability during cortical evoked potentials spinal cord monitoring, 140-146.
In: Ducker, TB und Brown, RH (Hrsg)
Neurophysiology and standards of spinal cord monitoring; 1. Aufl. Springer Verlag, Berlin, New York, Heidelberg
- ÖLLINGER H, GRUBER J und SINGER F (1985)
Ergebnisse elektromyographischer Untersuchungen mit zentralen Muskelrelaxantien - Möglichkeiten der Objektivierung, Standardisierung
EEG-EMG 16: 104-107
- OVERALL, JE und SPIEGEL, DK (1969)
Concerning least square analysis of experimental data
Psychol Bull 72: 311-322
- PATTON HD und AMASSIAN VE (1954)
Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation
J Neurophysiol 17: 345-363
- PATTON HD und AMASSIAN, VE (1960)
The pyramidal tract: Its excitation and functions, 837-861.
In: American Physiology Society (Hrsg) Handbook of Physiology, Neurophysiology; 1. Aufl. Washington DC

- PENFIELD W und RASMUSSEN AJ (1950)
Cerebral cortex of man. A clinical study of localisation of function.
Mam Millan, New York
- POLSON MJR, BARKER AT und FREESTON IL (1982)
Stimulation of nerve trunk with time varying magnetic fields
Med Biol Eng Comput 20: 243-244
- REIMANN W, DRIESSEN B und SCHLÜTZ H (1990)
Does a non-opioid component contribute to the efficacy of the central analgesic tramadol?
10th European Winter Conference on Brain Research (Abstract)
- ROSENBERG FJ und COOKE WJ (1967)
A peripheral component of centrally acting muscle relaxants: Chlormezanone and Mephesisin
J Pharmacol Exp Ther 155: 145-151
- ROSENTHAL JL und WALLER HJ (1967)
An analysis of the activation of motor cortical neurons by surface stimulation
J Neurophysiol 30: 844-858
- ROSSINI PM, CARAMIA M und ZAROLA F (1987)
Central motor tract propagation in man: studies with non-invasive, unifocal, scalp stimulation
Brain Res 415: 211-225
- ROTH BJ, SAYPOL JM, HALLETT M und COHEN LG (1991)
A theoretical calculation of the magnetic field induced in the cortex during magnetic stimulation
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 81: 47-56
- ROTHWELL JC, THOMPSON PD, DAY BL, DICK JP, KACHI T, COWAN JM und MARSDEN CD (1987)
Motor cortex stimulation in intact man 1. General characteristics of EMG responses in different muscles
Brain 110: 1173-1190
- RUSSELL JR und DEMYER W (1961)
The quantitative cortical origin of the pyramidal axons of Macaca rhesus, with some remarks on the slow rate of axiolysis
Neurology 11: 96-108
- RÖSLER KM, HESS CW, HECKMANN R und LUDIN HP (1989a)
Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human cortex
Neurosci Lett 100: 347-352

- RÖSLER KM, HESS CW und SCHMID UD (1989b)
Investigation of facial motor pathways by electrical and magnetic stimulation:
sites and mechanisms of excitation
J Neurol Neurosurg Psychiatry 52: 1149-1156
- SALZMAN SK, BECKMAN AL, MARKS HG, NAIDU R, BUNNELL WP und MACEWEN GD
(1986)
Effects of halothane on intraoperative scalp-recorded somatosensory evoked
potentials to posterior tibial nerve stimulation in man
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 65: 36-45
- SAVOIA G, ESPOSITO C, BELFIORE F, AMANTEA B und CUOCOLO R (1988)
Propofol infusion and auditory evoked potentials
Anaesthesia 43: 46-49
- SCHMIDT CE (1989)
Zentralmotorische Überleitungszeit bei corticaler Magnetstimulation
Med. Dissertation, TU München
- SCHNIPPERING H (1990)
eTKMS, Elektrische transkranielle motorische Stimulation; Normwerterstellung
für die Latenzen transkraniell evozierter Muskelantwortpotentiale
Med. Dissertation, Univ. Heidelberg
- SCHRIEFER T, MILLS KR, MURRAY NM und HESS CW (1988)
Evaluation of proximal facial nerve conduction by transcranial magnetic stimu-
lation
J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 60-66
- SCHRIEFER TN, HESS CW, MILLS KR und MURRAY NM (1989)
Central motor conduction studies in motor neurone disease using magnetic
brain stimulation
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 74: 431-437
- SEBEL PS, INGRAM DA, FLYNN PJ, RUTHERFOORD CF und ROGERS H (1986)
Evoked potentials during isoflurane anaesthesia
Br J Anaesth 58: 580-585
- SHIELDS, CB, PALOHEIMO, MP, BACKMAN, MH, EDMONDS, HL, Jr. und JOHNSON, JR
(1991)
Intraoperative use of transcranial magnetic motor evoked potentials, 173-184.
In: Chokroverty, S (Hrsg) Magnetic stimulation in clinical neurophysiology; 1.
Aufl. Butterworth, Stoneham, MA

- SIMPSON RK Jr und BASKIN DS (1987)
Early component changes in corticomotor evoked potentials following experimental stroke
Stroke 18: 1141-1147
- SMITH SJ, CLAUS D, HESS CW, MILLS KR, MURRAY NM und SCHRIEFER T (1989)
F responses and central motor conduction in multiple sclerosis
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 74: 438-443
- STEINMETZ H, FÜRST G und MEYER BU (1989)
Craniocerebral topography within the international ten-twenty system
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 72: 499-506
- THOMPSON PD, DAY BL, ROTHWELL JC, DICK JP, COWAN JM, ASSELMAN P, GRIFFIN GB, SHEEHY MP und MARSDEN CD (1987a)
The interpretation of electromyographic responses to electrical stimulation of the motor cortex in diseases of the upper motor neurone
J Neurol Sci 80: 91-110
- THOMPSON PD, DICK JP, ASSELMAN P, GRIFFIN GB, DAY BL, ROTHWELL JC, SHEEHY MP und MARSDEN CD (1987b)
Examination of motor function in lesions of the spinal cord by stimulation of the motor cortex
Ann Neurol 21: 389-396
- TÜRCK L (1851)
Über die sekundäre Erkrankung einzelner Rückenmarksstränge und Ihrer Fortsetzung zum Gehirne
SB Akad Wiss Wien 6: 288-280
- UGAWA Y, SHIMPO T und MANNEN T (1988)
Central motor conduction in cerebrovascular disease and motor neuron disease
Acta Neurol Scand 78: 297-306
- UGAWA Y, GENBA K, SHIMPO T und MANNEN T (1989)
Physiologic analysis of central motor pathways - simultaneous recording from multiple relaxed muscles
Eur Neurol 29: 135-140
- UGAWA Y, KOHARA N, TOMOYUKI S und MANNEN T (1990)
Magneto-electrical stimulation of central motor pathways compared with percutaneous electrical stimulation
Eur Neurol 30: 14-18

- YAKSH TL (1981)
Spinal opiate analgesia
Pain 11: 347-354
- YORK DH (1987)
Review of descending motor pathways involved with transcranial stimulation
Neurosurgery 20: 70-73
- YUEN TGH, AGNEW WF, BULLARA LA, JACQUES D UND MCCREERY DB (1981)
A histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: Considerations for the selection of parameters for clinical application
Neurosurgery 9: 292-299
- ZENTNER J (1989)
Noninvasive motor evoked potential monitoring during neurosurgical operations on the spinal cord.
Neurosurgery 24: 709-712
- ZENTNER J und EBNER A (1988)
Motor evoked responses recorded epidurally in a patient with Guillain-Barre syndrome
Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 238: 31-32
- ZENTNER J und EBNER A (1989)
Nitrous oxide suppresses the electromyographic response evoked by electrical stimulation of the motor cortex
Neurosurgery 24: 60-62
- ZENTNER J und NEUMÜLLER H (1989)
Modified impulse diminishes discomfort of transcranial electrical stimulation of the motor cortex
Electromyogr Clin Neurophysiol 29: 93-97

Anhang

Ein Vergleich von eigenen Normwerten mit denen der Literatur findet sich in folgenden Tabellen. Diese Tabellen werden im Abschnitt 4.1.3 auf Seite 48 diskutiert.

Tab 21 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Ableit- und Stimulationsbedingungen: Ableitung APB, eITCS, keine Willkürinnervation

Autor		
Latenz[ms]±Std.	Zahl d. Probanden (Pr.) oder Seiten (Se.)	Stimulator, Bemerkungen
Ugawa et al. 1989		
19,75 ± 1,87	40 Pr.	NEC-San Ei
MEYER et al. 1987		
Körpergrösse 166-180		
21,8 ± 1,2	20 Pr.	Digitimer D 180
Körpergrösse 181-195		
22,5 ± 1,2	32 Pr.	Digitimer D 180
Hacke et al. 1987		
21,46 ± 1,02	18 Pr.	Digitimer D 180, Ableitung: M. opponens pollicis brevis
Thompson et al. 1987b		
19,6 ± 1,1	24 Se.	Digitimer D 180
Thompson et al. 1987a		
19,6 ± 1,1	36 Pr.	Digitimer D 180
Schnippering 1990		
22,1 ± 2,0	15 Pr.	Digitimer D 180, Ableitung: M. opponens pollicis brevis
Ugawa et al. 1990		
19,8 ± 1,5	90 Pr.	NEC-San Ei, Im Vergleich zur magTCS keine signifikante Latenzdifferenz
vorliegende Arbeit		
20,6 ± 3,2	17 Pr.	Digitimer D 180

Tab 22 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Ableit- und Stimulationsbedingungen: Ableitung APB, magTCS, keine Willkürinnervation

Autor		
Latenz[ms]±Std.	Zahl d. Probanden (Pr.)	Stimulator, Bemerkungen
BARKER et al. 1987 zitiert nach BERARDELLI et al. 1988		
22,6 ± 1,2	27 Pr	k. A
LUDOLPH et al. 1989		
21,7 ± 1,9	24 Pr.	MAGSTIM 200 Im Vergleich zur magTCS unter Willkürinnervation: kein signifikanter Latenzunterschied
UGAWA et al. 1990		
19,9 ± 1,5	60 Pr.	4,6Tesla NEC-San Ei, Im Vergleich zur eTCS kein signifikanter Latenzunterschied
SCHMIDT 1989		
24,1 ± 1,6	20 Pr.	MAGSTIM 200, Ableitung: M. opponens pollicis brevis
vorliegende Arbeit (mag, Ruhe)		
21,8 ± 1,9	41 Pr.	MAGSTIM 200, Im Vergleich zur eTCS: signifikanter Latenzunterschied auf 10% Niveau

Tab. 23 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Ableit- und Stimulationsbedingungen: Ableitung APB, eTCS, Willkürinnervation

Autor		
Latenz[ms]±Std.	Zahl d. Probanden (Pr.) oder Seiten (Se.)	Stimulator, Bemerkungen
UGAWA et al. 1989		
16,9 ± 1,38	40 Pr.	NEC-San Ei
BERARDELLI et al. 1988		
19,7 ± 1,0	15 Pr., 30 Se	Digitimer D 180
LUDOLPH et al. 1989		
19,1 ± 1,2	24 Se.	keine Angaben
SCHNIPPERING 1990		
19,4 ± 1,35	15 Pr.	Digitimer D 180, Ableitung: M. opponens pollicis brevis, Vergleich zur EITCS ohne Willkürinnervation: Sign. Latenzdifferenz (p<0,05)

Tab. 24 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Ableit- und Stimulationsbedingungen: Ableitung APB, magTCS, Willkürinnervation

Autor		
Latenz[ms]±Std.	Zahl d. Probanden (Pr.) oder Seiten (Se.)	Stimulator, Bemerkungen
BARKER et al. 1987		
21,1 ± 1,5	27 Pr.	keine Angaben
LUDOLPH et al. 1989		
21,6 ± 1,5	24 Se.	MAGSTIM 200, Im Vergleich zur magTCS ohne Willkürinnervation keine signifikante Latenzdifferenz.
LUDOLPH et al. 1989		
21,2 ± 1,4	24 Se.	MAGSTIM 200, Im Vergleich zur eITCS keine signifikante Latenzdifferenz.
vorliegende Arbeit		
19,5 ± 1,5	21 Pr.	MAGSTIM 200, Im Vergleich zur magTCS ohne Willkürinnervation signifikante Latenzdifferenz (p<0,01)

Tab. 25 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Ableit- und Stimulationsbedingungen: Ableitung TA, eITCS, keine Willkürinnervation

Autor		
Latenz[ms]±Std.	Zahl d. Probanden (Pr.) oder Seiten (Se.)	Stimulator, Bemerkungen
UGAWA et al. 1989		
27,32 ± 2,0	40 Pr.	NEC-San Ei
MEYER et al. 1987		
Körpergrösse 166-175		
28,2 ± 0,9	18 Pr.	Digitimer D180
Körpergrösse 176-185		
30,7 ± 2,2	20 Pr.	Digitimer D180
THOMPSON et al. 1987b und THOMPSON et al. 1987a		
29,3 ± 1,0	9 Pr.	Digitimer D180
UGAWA et al. 1990		
27,8 ± 1,6	90 Pr.	NEC-San Ei, Im Vergleich zur magTCS: kein signifikanter Latenzunterschied.

Tab. 26 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Ableit- und Stimulationsbedingungen: Ableitung TA, magTCS, keine Willkürinnervation

Autor		
Latenz[ms]±Std.	Zahl d. Probanden (Pr.) oder Seiten (Se.)	Stimulator, Bemerkungen
UGAWA et al. 1989		
27,32 ± 2,0	40 Pr.	NEC-San Ei
LUDOLPH et al. 1989		
28,7 ± 1,8	16 Se.	MAGSTIM 200, Im Vergleich zur magTCS unter Willkürinnervation: Keine sign. Latenzdifferenz
UGAWA et al. 1990		
28,0 ± 1,8	60 Se.	NEC-San Ei, Im Vergleich zur eTCS : Keine signifikanter Latenzdifferenz.
vorliegende Arbeit		
30,5 ± 2,8	18 Pr.	MAGSTIM 200, Im Vergleich zur magTCS mit Willkürinnervation sign. Latenzdifferenz (p<0,01).

Tab. 27 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Ableit- und Stimulationsbedingungen: Ableitung TA, eTCS, Willkürinnervation

Autor		
Latenz[ms]±Std.	Zahl d. Probanden (Pr.)	Stimulator, Bemerkungen
UGAWA et al. 1989		
24,40 ± 1,9	40 Pr.	NEC-San Ei
CLAUS et al. 1989b		
27,5 ± 1,8	k. A.	Digitimer D 190

Tab. 28 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Ableit- und Stimulationsbedingungen: Ableitung TA, magTCS, Willkürinnervation

Autor		
Latenz[ms]±Std.	Zahl d. Probanden (Pr.) oder Seiten (Se.)	Stimulator, Bemerkungen
LUDOLPH et al. 1989		
28,5 ± 1,5	16 Se	MAGSTIM 200, Im Vergleich zur magTCS ohne Willkürinnervation: Keine sign. Latenzdiff.
HESS 1989)		
30,5 ± 2,5	11 Pr., 22 Se.	Prototyp n. Berardelli et al. 1988
CLAUS et al. 1989b		
27,5 ± 1,8	50 Se.	Digitimer D 190
vorliegende Arbeit		
27,2 ± 2,2	17 Pr	MAGSTIM 200, Im Vergleich zur magTCS ohne Willkürinnervation signifikante Latenzdiff. (p<0,01)

Tab 29 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Regressionsanalyse über die Abhängigkeit der Latenz von der Armlänge.

Abkürzung: Lat. = MEP-Latenz, Arml. = Armlänge, n = Anzahl d. Probanden, Vsp. = Vorspannung, k. A = keine Angaben

Autor				
Stimart	Tonus	n	Regressionsgerade	r ²
Ableitung: Abductor digiti minimi				
Hess 1989				
magTCS	Vsp	k.A.	Lat.[ms] = 4,67ms + 0.339 * Arml.[cm]	k.A.
Ableitung: APB				
eigene Daten				
magTCS	Ruhe	41	Lat.[ms] = 3.96ms + 0.23 * Arml.[cm]	0.49
eITCS	Ruhe	17	Lat.[ms] = -4.25ms + 0.31 * Arml.[cm]	0.28
magTCS	Vsp	21	7.63ms + 0.15 * Arml.[cm]	0.39
Ableitung: M. opponens pollicis brevis				
SCHNIPPERING 1990				
eITCS	Ruhe	15	Lat.[ms] = 13,41 ms + 0.11 * Arml.[cm]	0,58
HACKE et al. 1987				
eITCS	Ruhe	18	Lat.[ms] = 10,04 ms + 0.14 * Arml.[cm]	0,57

Tab 30 Vergleich der eigenen Normwerte mit denen der Literatur. Regressionsanalyse über die Abhängigkeit der Latenz von der Armlänge.

Abkürzung: Lat. = MEP-Latenz, KG = Körpergröße, n = Anzahl d. Probanden, Vsp. = Vorspannung, k. A = keine Angaben

Autor				
Stimart	Tonus	n	Regressionsgerade	r ²
Ableitung: Abductor digiti minimi				
CHU 1989				
magTCS	Vsp	k.A.	Lat.[ms] = 1,43ms + 0.10 * KG [cm]	0,61
Ableitung: APB				
UGAWA et al. 1989				
eITCS	Ruhe	40	k. A.	0.46
eigene Daten				
magTCS	Ruhe	41	Lat.[ms] = -0.83 ms + 0,12 * KG[cm]	0.40
eITCS	Ruhe	17	Lat.[ms] = -25.11 ms + 0,25 * KG[cm]	0.33
magTCS	Vsp	21	Lat.[ms] = 4.84 ms + 0,08 * KG[cm]	0.38
Ableitung: TA				
CHU 1989				
magTCS	Vsp	k.A.	Lat.[ms] = 8,7 ms + 0.21 * KG[cm]	0,84
UGAWA et al. 1989				
eITCS	Ruhe	40	k. A.	0.53
Hess 1989				
magTCS	Vsp	k.A.	Lat.[ms] = 23,5 ms + 0,30 * KG[cm]	k.A.
MEYER et al. 1987				
eITCS	Ruhe	26	Lat.[ms] = -9,4 ms + 0.22 * KG[cm]	0,69
eigene Daten				
magTCS	Ruhe	18	Lat.[ms] = 21.93 ms + 0,049 * KG[cm]	0.033
magTCS	Vsp	19	Lat.[ms] = 24.19 ms + 0,017 * KG[cm]	0.007

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Dr. med. W. Hacke für die Überlassung des Themas und seine stete Bereitschaft, mir während der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen bedanken.

Herrn Dr. med. Derk Krieger für die unausgesetzte Betreuung während der Durchführung und Abfassung der Arbeit

Herrn Prof. Dr. med. H.-M. Meinck für die Möglichkeit die Untersuchungen im Neurophysiologischen Labor der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg durchführen zu können.

Dem Team der Neurochirurgischen Universitätsklinik Heidelberg, namentlich Prof. J. Hamer und Dr. A. Aschoff für die sehr gute Zusammenarbeit.

Dem Team der Universitätsklinik für Anästhesie, Heidelberg, namentlich Dr. R. Schönstedt ebenfalls für die sehr gute Zusammenarbeit

Herrn Dipl. Inf. H.-P. Adams für die Hilfe und Beratung in allen Fragen der Statistik und Computeranwendung.

Herrn Scheglmann für die anfängliche Betreuung der Arbeit und Hilfe bei der Einarbeitung in die Techniken des Neurophysiologischen Labors.

Den Mitarbeitern des neurophysiologischen Labors, insbesondere Frau K. Hein, Frau A. Behrens und Frau A. Wagner.

Lebenslauf

- 1.9.62 geboren in Hamburg
- 1969 – 1970 Grundschule Hamburg-Niendorf und Neu-Schönningstedt
- 1973 – 1982 Besuch des Gymnasiums und Abiturprüfung an der Lauenburgischen Gelehrtenschule Ratzeburg
- 1982 – 1983 Arbeit im Zimmereibetrieb Harms, Geesthacht
- 1983 – 1984 Zivildienst im St. Thomas Wohnheim für chronisch psychisch Kranke, Heidelberg
- 1984 – 1985 Studium der Biologie in Heidelberg
- 1984 – 1985 Studium der Medizin in Heidelberg
- 1990 – 1991 Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Heidelberg mit Wahlfach Neurologie
- Okt. 1991 Abschluß des Medizinstudiums mit dem 3. Staatsexamen
- Nov. 1991 Arzt im Praktikum an der Neurologischen Universitätsklinik Giessen.

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden auf dem International Symposium on Magnetic Stimulation am 6./7.12.91 in Aachen vorgestellt.