

Neuro Rehabil 2009; 15 (1): 28–38

RPMS als Stimulationsmethode zur Rehabilitation sensomotorischer Defizite an Arm und Hand als Folge von zerebralen Läsionen

A. Struppler, B. Angerer, B. Gebhard

Forschungsgruppe Sensomotorische Integration, Technische Universität München

Zusammenfassung und Ausblick

Unser *Ziel* ist die Rehabilitation gestörter Zielbewegungen von Hand und Fingern (Reichen und Greifen) infolge einer Störung der sensomotorischen Integration, z.B. nach Schlaganfall. Unser *Konzept* basiert auf der Aktivierung von Reorganisationsprozessen im ZNS durch Induzierung eines propriozeptiven Zustroms mittels repetitiver peripherer Magnetstimulation (RPMS). Die Magnetpulse werden im Bereich der sensomotorischen Endaufzweigungen der relevanten Muskeln appliziert, die sich infolge der Depolarisation markhaltiger Nervenfasern kontrahieren. Hierdurch entstehen ein inadäquater Zustrom zum ZNS durch Aktivierung sensomotorischer Afferenzen sowie ein adäquater Zustrom durch Aktivierung von Mechanorezeptoren.

Zunächst werden die neurophysiologischen Grundlagen der Wirkungsmechanismen der RPMS innerhalb der sensomotorischen Integration an *Gesunden* untersucht. Hierbei werden insbesondere die unterschiedlichen Ausbreitungsmechanismen und Rekrutierungseigenschaften von peripherer Elektro- und Magnetstimulation differenziert. Daneben wird auch die Wirkung der RPMS auf die tonische Bewegungskomponente an *Gesunden* eingehend betrachtet, wobei eine Wirkung der RPMS auf kortikaler Ebene nachgewiesen werden kann. Im Rahmen zahlreicher *klinischer Studien an Patienten* konnte gezeigt werden, dass der RPMS-induzierte Zustrom modulierende Effekte auf spinaler, supraspinaler und kortikaler Ebene hat. Der Therapieeffekt konnte bei drei unterschiedlichen sensomotorischen Leistungen nachgewiesen werden: Spastische Parese, Zielmotorik (Asynergie und Dysmetrie) und kognitive Funktionen (taktil, spatial und visuo-spatial). Hierbei konnten auch nach langer Latenz merkliche Verbesserungen erzielt und erhalten werden.

Durch Entwicklung und Anwendung ingenieurwissenschaftlicher Methoden soll einerseits der therapeutische Nutzen der RPMS weiter gesteigert und andererseits die Therapieevaluierung verbessert werden. Durch positionsgeregelte Induktion funktioneller Bewegungen wird der propriozeptive Zustrom optimiert und durch Anwendung von Systemidentifikationsmethoden werden Patientenparameter wie z.B. die Muskelermüdung oder die Spastizität extrahiert. Als Basis hierfür wird ein Gesamtmodell der RPMS-induzierten Bewegung erarbeitet.

Ausgehend von den bisher ausgearbeiteten Studienergebnissen ist es naheliegend, mittels funktioneller Bildgebung den Einfluss der RPMS auf die Aktivität des Kleinhirns in einer weiterführenden Studie zu analysieren. Dabei sollen nicht nur *Asynergie* und *Dysmetrie*, sondern auch *Ataxien* verschiedenster Genese weiter erforscht werden. Neben den weiteren Untersuchungen auf der Kleinhirnebene stellt auch die tiefere Untersuchung der RPMS-Wirkung bei räumlich-kognitiven Störungen bis hin zum *propriozeptiv-spatialen Neglect* einen wichtigen Schwerpunkt dar.

Schlüsselwörter: periphere Magnetstimulation, sensomotorische Integration, Zielbewegungen, Neurorehabilitation

Repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) as a method for the rehabilitation of sensorimotor deficits of hand and arm following cerebral lesions

A. Struppler, B. Angerer, B. Gebhard

Abstract

Our goal is the rehabilitation of learned goal-directed hand and finger movements like reaching and grasping following localized brain lesions of vascular or traumatic origin. As known, highly controlled

skilled motor tasks especially manipulation and explorations seldom recover sufficiently. The rehabilitation has to lead to a reduction of spasticity and to a facilitation of voluntary motor activity.

Our concept is based on an activation of reorganization processes in the CNS (neuromodulation and plasticity) by induction of a proprioceptive inflow to the CNS corresponding physiologically to the lost inflow during active movements. For this purpose the repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) is used. The magnetic field pulses are applied at the innervation zone of the respective muscles. Thus the sensory terminal branches are depolarized and an adequate input by means of activation of mechanoreceptors as well as an inadequate input by antidromic conduction is elicited.

First the neurophysiological bases of the effectiveness of RPMS within sensorimotor integration are analysed on healthy subjects. Here the different mechanisms of spreading and recruitment order of the motor units are distinguished. Furthermore the effect of RPMS on the tonic component of movements is investigated on healthy subjects. Hereby an effect of the RPMS on cortical level could be shown.

Numerous clinical studies have shown that the RPMS induced proprioceptive inflow causes effects of neuronal modulation in supraspinal and cortical level. The therapeutically effect could be shown in three different sensorimotor performances: spastic paresis, goal directed movements (asynergy and dysmetry) and cognitive performances (explorative, spatial and visuo-spatial). Hereby remarkable and long lasting improvements could be demonstrated.

Simultaneous to the neurophysiological and therapeutic investigations, biomedical engineering methods are used to increase the therapeutic outcome and assist the evaluation of the therapeutic effect. On one hand the elicited proprioceptive input is optimized by the induction of reciprocal antagonistic compound movements like reaching and grasping. Therefore the RPMS is integrated into a closed loop control. On the other hand, methods of modelling and system identification are used in order to customize the closed loop control and to extract patient specific data such as the level of spasticity or muscular fatigue.

In conduction of our previous results the influence of the RPMS on cerebellar activity will be investigated in a function neuroimaging study. In this context not only asynergy and dysmetry but also ataxia of different origins has to be taken into account. Beside these investigations on cerebellar level also further investigations on the effects of the RPMS on spatial-cognitive deficits (up to proprioceptive-spatial neglect) will be done.

Key words: peripheral magnetic stimulation, sensorimotor integration, goal directed movements, neurorehabilitation

© Hippocampus Verlag 2009

Experimentelle Untersuchungen zum neurophysiologischen Wirkungsmechanismus der RPMS

Um die periphere Elektrostimulation mit der peripheren Magnetstimulation vergleichen zu können, wurde während elektrischer bzw. magnetischer Einzelreize der resultierende Muskelzuckungsverlauf registriert. Die Untersuchung zur Analyse des Reizverhaltens bei peripherer Stimulation

erfolgt an acht gesunden Versuchspersonen. Die Anordnung zur Untersuchung des Stimulationsverhaltens ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die Stimulationspule (Magnetstimulation) und die Stimulationselektrode (Elektrostimulation) werden am Oberarm über dem M. biceps brachii befestigt. Entsprechend dieser Versuchsanordnung kann praktisch von isometrischen Bedingungen ausgegangen werden. Die Elektrostimulation wird mit rechteckigen Stromimpulsen der Dauer 50, 100 und 200 μ s durchgeführt. Bei den magnetischen Reizen handelt es sich nach *Vachenauer* [43] um monophasische Impulse mit den Anstiegsdauern 45.5, 55.8, 64.5, 78.9, 91.0 und 101.8 μ s. Die Untersuchung der Muskelzuckung abhängig von Elektro- bzw. Magnetstimulation wird in *Angerer* [1] ausführlich beschrieben und diskutiert.

In Abbildung 2 ist die Latenz über die Scheitelwerte der Muskelzuckung dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die Latenz bei Elektrostimulation stark variiert (14–34 ms), während bei der Magnetstimulation die Streuung der einzelnen Messwerte deutlich niedriger (0.1–6 ms) ist. Die mittlere Latenz bei Elektrostimulation liegt im Bereich um 25 ms und korrespondiert sehr gut mit den aus der Literatur bekannten Werten [14, 26, 28]. Die mittleren Totzeiten bei der Magnetstimulation liegen bei ca. 3.45 ms, was mit den Ergebnissen von *Schmid* et al. [34] für eine Magnetstimu-

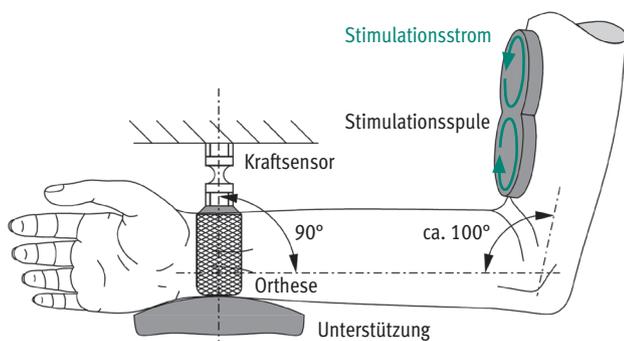


Abb. 1: Schematische Anordnung zur Untersuchung der Muskelzuckung des Bizeps unter isometrischen Bedingungen bei Magnet- und Elektrostimulation

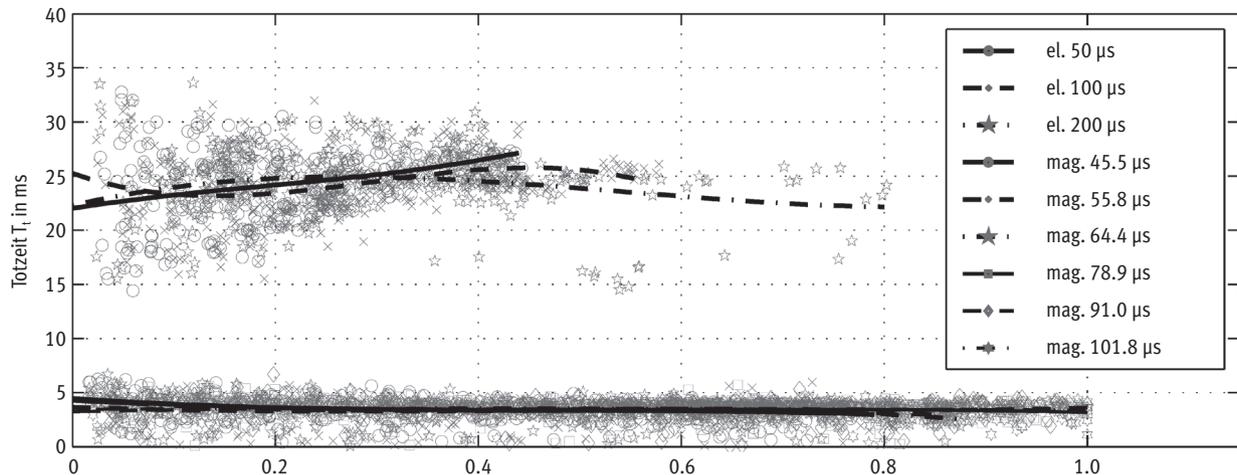


Abb. 2: Latenz zwischen dem peripheren Reiz und dem Beginn der Muskelzuckung abhängig vom Maximalwert der Muskelzuckung. Die hellen Punkte sind die gemessenen Latenzen für die verschiedenen Stimulationsparameter: Totzeit magnetisch bei ca. 3 ms und Totzeit elektrisch bei ca. 25 ms Latenz.

lation des Nervus ulnaris übereinstimmt. Insgesamt zeigt sich, dass die Latenz vom Stimulationsreiz bis zum Beginn der Muskelzuckung bei Magnetstimulation signifikant kleiner ist als bei einer vergleichbaren Elektrostimulation. Es kann jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Impulsdauer und Latenz festgestellt werden.

Zur Bewertung des zeitlichen Verlaufs der Muskelzuckung wird eine Zeitkonstante herangezogen, die im Wesentlichen mit der Dauer des Abfalls der Muskelzuckung korrespondiert. Der Vergleich dieser Zeitkonstanten zwischen Elektrostimulation und Magnetstimulation zeigt, dass der abklingende Teil der Muskelzuckung bei Magnetstimulation signifikant flacher verläuft als bei der vergleichbaren Elektrostimulation.

Aufgrund der Versuchsanordnung können indirekte Wirkungen durch Reflexsysteme (z.B. H-Reflex oder Ib-Reflex [35]) auf die Kraftantwort vernachlässigt werden. Für die Muskelregung durch die Stimulation ist nur die direkte Erregung der α -Motoaxone im Bereich der motorischen Endaufzweigungen relevant [24]. Zur Bewertung der Latenz müssen die verschiedenen Effekte zwischen der *Depolarisierung der motorischen Endaufzweigungen* und dem *Beginn der Muskelzuckung* berücksichtigt werden. Aus der einschlägigen Literatur abgeleitet, erklären diese Vorgänge eine Latenz von 3–5 ms, was im Bereich der Messwerte für die Magnetstimulation liegt.

Die deutlich größeren Totzeiten bei elektrischer Reizung können nicht ausschließlich durch diese Effekte erklärt werden, weshalb die *unterschiedlichen Ausbreitungsmechanismen* der beiden Reizarten berücksichtigt werden müssen. Während das magnetische Feld nur vernachlässigbar vom menschlichen Gewebe beeinflusst wird, hängt die Ausbreitung des elektrischen Stimulationsreizes stark von den elektrischen Eigenschaften des menschlichen Gewebes ab. Hierbei spielen insbesondere die resistiven und kapazitiven Eigenschaften der Haut [33] eine entscheidende Rolle, wobei diese Eigenschaften stark nichtlinear und zeitvariant sind

[10]. Damit kann sowohl die höhere Totzeit als auch die größere Streuung der gemessenen Latenzwerte bei Elektrostimulation erklärt werden.

Bei der Analyse des *zeitlichen Verlaufs der Muskelzuckung* zeigt sich ein signifikant flacheres (langsames) Abklingen der Muskelzuckung als bei der Elektrostimulation. Da ein einzelnes Aktionspotenzial einer Nervenfaser nicht von der Art seiner Auslösung abhängt, ist auch der Verlauf der Muskelzuckung einer einzelnen motorischen Einheit unabhängig von der Art der Auslösung des Aktionspotenzials. Bei der peripheren Stimulation wird aber nicht eine einzelne, sondern eine Vielzahl unterschiedlicher motorischer Einheiten aktiviert. Weiterhin müssen die unterschiedlichen Ausbreitungsmechanismen von Elektro- und Magnetstimulation berücksichtigt werden. Da der Magnetfeldimpuls durch das menschliche Gewebe praktisch nicht beeinflusst wird, kann davon ausgegangen werden, dass bei der Magnetstimulation die Aktivierung der beteiligten motorischen Einheiten synchron erfolgt, während die Aktivierung bei der Elektrostimulation sowohl räumlich als auch zeitlich verschliffen wird.

Grundsätzlich führen diese Zusammenhänge bei Elektrostimulation zu einer größeren Zeitkonstante. Die statistische Analyse zeigt aber, dass die Zeitkonstante bei Elektrostimulation signifikant kleiner ist als bei Magnetstimulation. Daher muss der Muskelzuckungsverlauf von weiteren Faktoren abhängen. Hierbei kommt den Eigenschaften der *verschiedenen Typen von motorischen Einheiten* eine entscheidende Bedeutung zu. Die S-, die FF- und die FR-Einheit unterscheiden sich neben ihrem Ermüdungsverhalten vor allem durch ihre physiologische Bedeutung für ihr zugehöriges mechanisches Verhalten. Aus Sicht der peripheren Stimulation ist aber die Erregungsschwelle der peripheren Nervenfasern entscheidend. Diese Schwelle ist bei den S-Einheiten höher als bei den FF- und FR-Einheiten. Bei der *Elektrostimulation* werden bei den tiefergelegenen Nervenfasern aufgrund der Reizstromausbreitung eher die niederschweligen Fasern der FF- und FR-Einheiten aktiviert als die höherschweligen Fasern

der S-Einheiten. Bei der *Magnetstimulation* hingegen wird die Erregungsschwelle der S-Einheiten lokal leichter überschritten, was insgesamt dazu führt, dass bei der RPMS die verschiedenen Muskelfasertypen gemäß ihrer Repräsentation im stimulierten Muskel erfasst werden [45]. Umgekehrt bedeutet das, dass bei der *Magnetstimulation* mehr S-Einheiten aktiviert werden als bei der *Elektrostimulation*, womit der insgesamt länger andauernde Zuckungsverlauf bei Magnetstimulation erklärt werden kann.

Um die Wirkungsweise der RPMS weiter aufzuschlüsseln, wird ihr Einfluss auf die *tonische Komponente der Halte- und Zielmotorik* untersucht. Zu diesem Zweck wird der Bewegungswiderstand im Ellenbogengelenk zusammen mit dem Innervationsmodus (EMG) an 13 gesunden Versuchspersonen erfasst, wobei unter Entspannung der Muskulatur sehr langsame passive alternierende Bewegungen des Unterarms durch einen Torque-Motor [7] aufgeprägt werden. Die mechanische Versuchsanordnung ist im linken Teil von Abbildung 3 schematisch dargestellt. Im rechten Teil ist der Widerstand (Drehmoment) gegen die aufgeprägte Bewegung registriert, wobei die konditionierende RPMS den Widerstand um das Ellenbogengelenk moduliert: Durch die Stimulation der Beugemuskulatur erhöht sich der Widerstand gegen die Bewegung sowie die tonische Aktivität in Bizeps und Trizeps [11, 39]. Beide Änderungen sind 45 Minuten nach der konditionierenden Stimulation statistisch signifikant nachweisbar ($p < 0.05$).

Im Zusammenhang mit der tonischen Bewegungskomponente haben Day et. al. [8, 9] anhand des *funktionellen-transkortikalen Muskeldehnungsreflexes* gezeigt, dass die Long-Latency-Reflexkomponente auf *kortikaler Ebene* durch *kortikale Magnetstimulation* moduliert werden kann. Da die RPMS die tonische Bewegungskomponente beeinflusst und diese wiederum mit der Long-Latency-Reflexkomponente zusammenhängt, kann gefolgert werden, dass die RPMS auch auf kortikaler Ebene einen Einfluss haben muss. Daneben spielen die jüngsten Untersuchungen über die Bedeutung

der tonischen Komponente der primären und besonders der sekundären Muskelspindelafferenzen eine Schlüsselrolle für die Deutung des Wirkungsmechanismus der RPMS. Dies gilt sowohl für die *Regelung des Skelettmuskeltonus* als auch für die *Gelenkstabilisierung* am Gesunden. Prochazka & Gorassini [29] zeigen in diesem Zusammenhang, dass die sekundären Muskelspindelafferenzen langsameren Bewegungen wesentlich deutlicher folgen als die Ia-Afferenzen. Sie haben einen großen direkten Zustrom zu den Gamma-Motoneuronen im Rückenmark, wodurch eine positive Rückkoppelung ermöglicht wird. Diese Mitkoppelung kann direkt und indirekt (über Interneurone) moduliert werden [3].

Klinisch-therapeutische Wirkungsweise der RPMS

Die Wirkung der RPMS auf *Reich- und Greifbewegungen* beim Lähmungstyp Wernicke-Mann wurde im Rahmen *kontrollierter klinisch-experimenteller Studien* hinsichtlich der *Integration sensomotorischer Leistungen* untersucht:

- Die *Beugespastik* der oberen Extremität kann unabhängig vom Ort ihres Ursprunges durch die RPMS reduziert werden. Die *Zeigefingerextension* bei Patienten mit einer spastischen Parese wird, bei gleichzeitiger Abnahme des Innervationsaufwands in den Fingerstreckern, deutlich verbessert [43, 45].
- In Rahmen einer *PET-Studie* mit radioaktivem Wasser zeigt sich, dass durch RPMS die zerebrale Aktivität in sensomotorisch relevanten Arealen verstärkt wird [38, 41].
- *Kognitive Funktionen* wie *taktile* [12] bzw. *räumlich-kognitive Leistungen* [15, 23] werden durch die RPMS sowohl bei Probanden als auch bei Patienten mit *taktil-explorativen* bzw. *räumlich-kognitiven Defiziten* bis hin zum *Neglect* verbessert [40, 49].
- Bei gestörten *Reich- und Greifbewegungen* wird durch die RPMS der *Bewegungsverlauf* und damit die *zielmotorische Leistung* bei Patienten mit einer spastischen Parese verbessert [40].

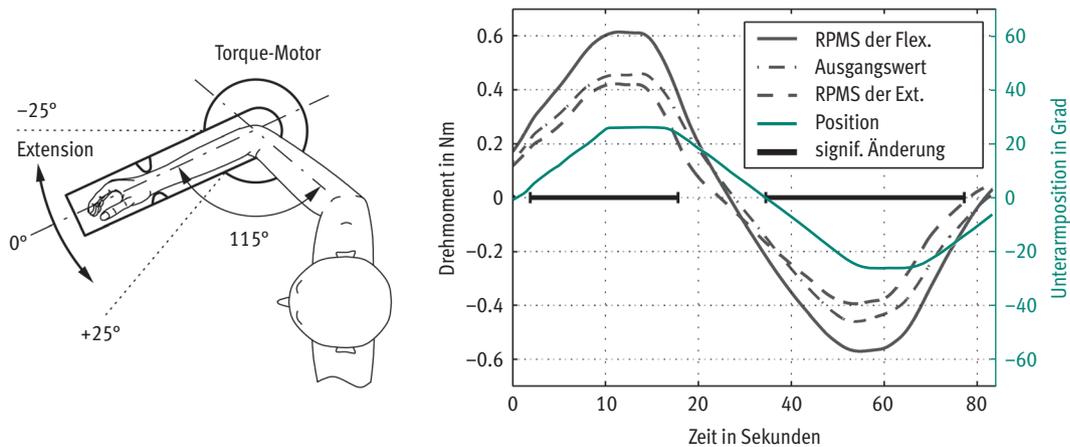
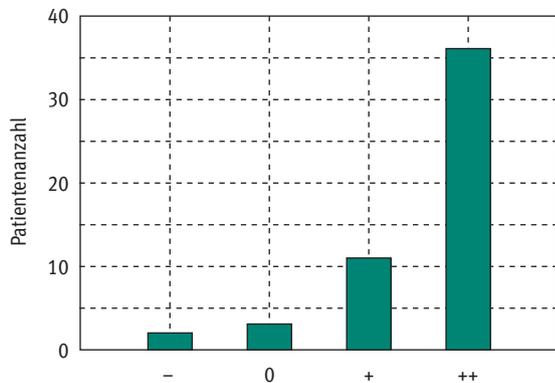


Abb. 3: Messung der Gelenkstabilisierung im Ellenbogengelenk. Position: Auslenkung des Unterarms (UA); Ausgangswert: Drehmoment des UA gegen die Auslenkung vor der RPMS; RPMS der Flex.: Drehmoment des UA nach der Flexor-Stimulation; RPMS der Ext.: Drehmoment des UA nach der Extensor-Stimulation; signif. Änderung: Bewegungsabschnitt, für den eine signifikante Änderung ($p < 0,05$) nachgewiesen werden kann.

Interaktion von Beugerspastik und Streckerparese

Nachdem Greifbewegungen zunächst eine Fingerstreckung erfordern, stellt die Verminderung der Spastik bei Willkürbewegungen eine Grundvoraussetzung zur Rehabilitation zielmotorischer Leistungen dar [40]. Eine erste Studie zur Untersuchung der RPMS [44, 45] zeigt, dass durch die RPMS die tonische Komponente der Beugerspastizität, gleichgültig ob nach zerebralen Läsionen oder nach Querschnittläsionen, deutlich vermindert wird.

Wie in Abbildung 4 dargestellt, wird im Rahmen dieser Studie die Wirkung der RPMS an insgesamt 52 Patienten mit einer starken tonischen Komponente der Spastik untersucht. Die Bewertung der Spastik wird anhand der modifizierten Ashworth-Skala [6] durchgeführt. Bei 36 der 52 Patienten kann durch die RPMS eine deutliche Verminderung der Spastik erreicht werden. Die Effektivität der RPMS als mögliche Behandlungsform bei einer Spastik wird auch durch die Arbeiten von Ph. Krause bestätigt [19, 20, 21, 22].



Einstufung nach der modifizierten Ashworth-Skala [Bohannon & Smith 1987]:
 - Verschlechterung
 0 keine Veränderung
 + leichte Verbesserung
 ++ deutliche Verbesserung (mehr als ein Punkt)

Abb. 4: Wirkung der RPMS auf die tonische Spastizität (Studie an 52 Patienten)

In einer weiteren klinisch-experimentellen Studie wird der Zusammenhang zwischen Spastik und Fingerstreckung an fünf Patienten mechanographisch und elektromyographisch untersucht. Dabei zeigt sich, dass die paretischen Finger nach der RPMS wesentlich rascher, mit größerer Auslenkung und für längere Zeit gestreckt werden können. Dieser Effekt ist noch 72 Stunden nach der RPMS nachweisbar, die eine Aktivierung von Neuromodulatoren vermuten lässt [25, 43, 45].

Trotz der Steigerung der Streckbewegung zeigt das EMG einen verringerten Innervationsaufwand in den Fingerstreckern. Das heißt, die spastische Aktivität wurde so stark reduziert, dass trotz geringerer Innervation der Strecker eine Bewegungssteigerung erzielt wird. Aufgrund dieser Reduktion der »spastischen Bremse« wäre eigentlich ein »Überschießen« der Streckerinnervation zu erwarten gewesen. Nachdem dieses Überschießen der Aktivität im EMG nicht aufgetreten ist, musste ein Einfluss der RPMS nicht nur auf spinaler, sondern auch auf kortikaler Ebene unterstellt werden, weshalb im nächsten Schritt die Wirkung der RPMS mittels PET untersucht wird.

In einer PET-Studie mit radioaktivem Wasser wird an acht Patienten mit einer spastischen Parese der oberen Extremität untersucht, ob der von der RPMS ausgelöste somatosensorische Zustrom auch auf kortikaler Ebene modifizierend wirkt. Zu diesem Zweck werden mehrere PET-Scans vor und nach der konditionierenden RPMS durchgeführt. Während der Scans führen die Patienten eine Zeigefingerstreckung ohne visuelle Kontrolle durch. Dadurch ergibt sich generell eine Zunahme der regionalen zerebralen Durchblutung (rCBF) in den sensomotorisch relevanten Kortexarealen. Diese generelle rCBF-Zunahme kann durch die konditionierende RPMS entweder verstärkt oder abgeschwächt werden.

Zu diesem Zweck werden mehrere PET-Scans vor und nach der konditionierenden RPMS durchgeführt. Während der Scans führen die Patienten eine Zeigefingerstreckung ohne visuelle Kontrolle durch. Dadurch ergibt sich generell eine Zunahme der regionalen zerebralen Durchblutung (rCBF) in den sensomotorisch relevanten Kortexarealen. Diese generelle rCBF-Zunahme kann durch die konditionierende RPMS entweder verstärkt oder abgeschwächt werden.

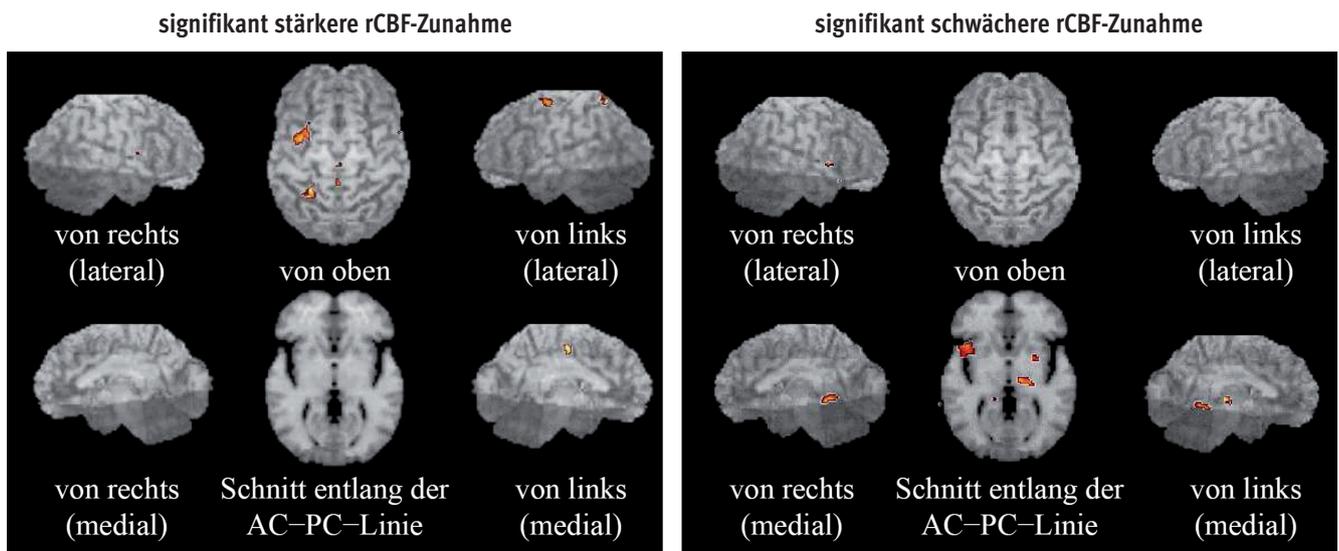


Abb. 5: Signifikante Veränderung der regionalen Hirndurchblutung (rCBF) durch die RPMS bei 8 Patienten mit einer spastischen Parese

Im linken Teil von Abbildung 5 sind die Areale mit einer statistisch signifikant verstärkten rCBF-Zunahme hervorgehoben. Demgemäß zeigt sich durch die RPMS eine zusätzliche Aktivitätssteigerung in der hinteren oberen Parietalregion und in prämotorischen Arealen [3, 38]. Im rechten Teil der Abbildung 5 sind die Areale mit einer statistisch signifikant geringeren rCBF-Zunahme gekennzeichnet. Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass sowohl *zielmotorische* Leistungen (parieto-frontale Systeme) als auch *rein kognitive* Leistungen (posterior-parietale Systeme) durch die RPMS moduliert bzw. modifiziert werden. Aufbauend auf neuen Befunden zur Funktion und Verschaltung kortikaler Areale [31, 36] wird von *Struppler et al.* [46] eine differenzierte Interpretation und Diskussion dieser PET-Befunde vorgestellt.

Positionskontrolle der Extremität im Raum

Ausgehend von den Befunden der PET-Studie und klinischen Einzelbeobachtungen wird der Einfluss der RPMS auf *rein kognitive* Leistungen an 14 Patienten mit somatosensorischen Defiziten bis hin zum Neglect untersucht. Dabei haben die Patienten die Aufgabe, verschie-

dene Oberflächenstrukturen (rau, glatt, weich, hart, etc.) zu differenzieren. Um die Wirkung der RPMS bewerten zu können, wird neben der RPMS eine alternative Konditionierung angeboten. Diese besteht in der Fokussierung der Aufmerksamkeit auf das Erkennen verschiedener Oberflächenstrukturen (»cueing of attention«). Da insbesondere taktile Leistungen durch Ermüdung und Lernvorgänge beeinflusst werden [30], wird in die Studie eine Vergleichsgruppe ohne Konditionierung (weder RPMS noch »cueing of attention«) als Grundlage für die statistische Auswertung eingebunden. Der linke Teil von Abbildung 6 zeigt eine signifikante Verbesserung ($p < 0.05$) taktile Leistungen der betroffenen Extremität (kontralateral zur Läsion) nach der RPMS. Ipsilateral zur Läsion kann keine Veränderung festgestellt werden. Das Fokussieren der Aufmerksamkeit im rechten Teil von Abbildung 6 zeigt kontralateral keine signifikante Verbesserung, aber eine leichte Verschlechterung der taktilen Leistung ipsilateral zur Läsion [12, 42]. In einer weiteren Studie wird an neun Probanden der Einfluss der RPMS auf die *räumliche Kognition* (nur propriozeptiv, d.h. ohne visuelle Kontrolle) unter statischen Bedingungen und während passiver Bewegungen untersucht. Zu diesem Zweck wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein spe-

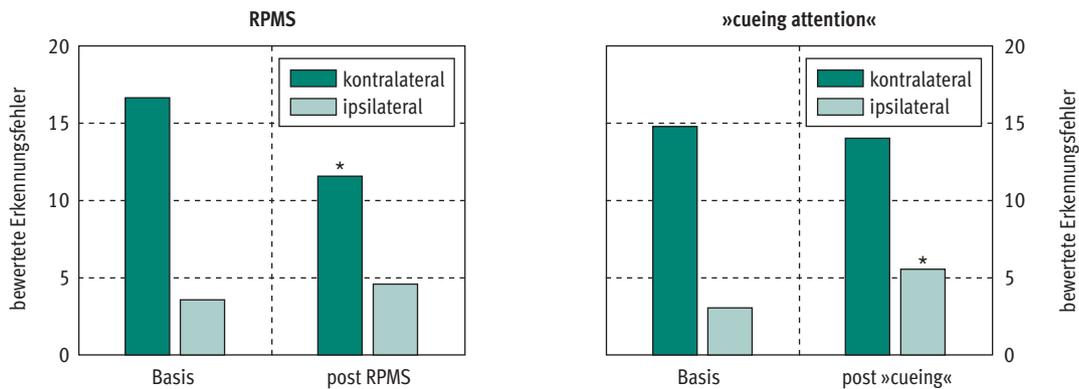


Abb. 6: Wirkung der RPMS auf taktile Leistungen bei 14 Patienten mit somatosensorischen Defiziten. Die Messung des Erkennungsfehlers wird vor (»Basis«) und 15 Minuten nach (»post ...«) der Konditionierung durchgeführt. Statistisch signifikante ($p < 0.05$) Änderungen sind mit einem »*« gekennzeichnet.

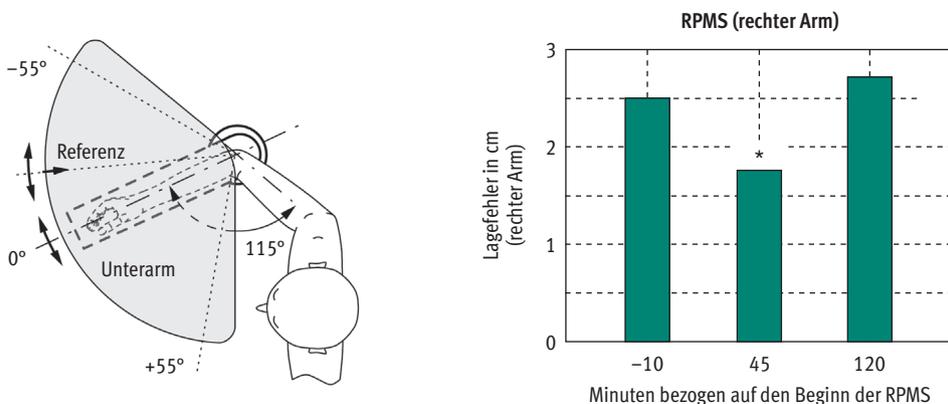


Abb. 7: Links: Messaufbau zur Untersuchung der Wirkung der RPMS auf die räumliche Kognition. Rechts: Modulation der räumlichen Kognition durch die RPMS. Signifikante Veränderungen ($p < 0.01$) werden durch »*« markiert.

zieller Messaufbau (vgl. linker Teil von Abb. 7) entwickelt, wobei sowohl die Unterarm- als auch die Referenzposition kontinuierlich gemessen werden. Darüber hinaus wird die Referenzposition nicht durch eine Richtung [48], sondern durch die Projektion eines Lichtpunktes vorgegeben [2, 40]. Bei der Untersuchung sollen die Probanden ihren rechten Zeigefinger in möglichst kurzer Zeit bei dem vorgegebenen Lichtpunkt platzieren, ohne den eigenen Unterarm bzw. Zeigefinger sehen zu können. Zur Beurteilung der räumlichen Kognition wird der Abstand zwischen der Zeigefingerspitze und dem Zielpunkt entlang der Bahn des Zeigefingers in Zentimetern herangezogen. Die Ergebnisse der Untersuchung sind im rechten Teil von Abbildung 7 dargestellt: Der Lagefehler ist 45 Minuten nach der RPMS statistisch signifikant ($p < 0,01$) kleiner als unmittelbar vor der RPMS. Zwei Stunden nach der RPMS hat die Abweichung zwischen Zeigefingerspitze und Lichtpunkt wieder ihren Ausgangswert erreicht.

Diese Ergebnisse führen zu der Schlussfolgerung, dass der somatosensorische Zustrom durch die RPMS bei gesunden Versuchspersonen vorübergehend die posturale Armkontrolle positiv beeinflusst [40]. Aufgrund der dabei erzielten Ergebnisse wird die RPMS von *Kerkhoff* [16] als mögliches Therapieverfahren bei einem Neglect-Syndrom genannt.

Laufende Programmerhaltung (End-Point-Coordination)

In einer Pilotstudie an 18 Patienten wird mittels einer Videoaufzeichnung das Greifen eines Balls zwischen Daumen und Zeigefinger klinisch analysiert [40]. Hierzu wird die Greifbewegung in die vier Komponenten »Transport der Hand«, »Öffnen der Hand«, »Greifen des Ziels« und »Halten des Ziels« unterteilt und von fünf unabhängigen Beobachtern nach den Kriterien »Verbesserung«, »keine Änderung« bzw. »Verschlechterung« bewertet. In Abbildung 8 sind die Ergebnisse dieser klinischen Bewertung zusammengefasst, wobei sich im Durchschnitt über alle vier Kategorien bei ca. 50% der Patienten sowohl eine als auch drei Stunden nach der RPMS eine Verbesserung der zielmotorischen Leistungen zeigt.

Um die Wirkung der RPMS auf das Verfolgen eines beweglichen Zielpunktes zu analysieren, wird die *Folgebewegung* mittels einer Computer-Maus registriert. Die Patienten sollen hierbei einen Punkt am Bildschirm möglichst exakt mit dem Mauszeiger verfolgen. Die Abweichung zwischen dem bewegten Punkt und dem Mauszeiger wird als Bewertungskriterium für das Tracking-Movement herangezogen. Die sieben beteiligten Patienten befinden sich trotz Anwendung der gängigen Rehabilitationsmethoden seit über einem Jahr in einem klinisch-stationären Zustand, wobei die Patienten eine sehr ausgeprägte, meist mit sensiblen Defiziten kombinierte zentrale spastische Parese aufweisen. Lerneffekte können bei der Untersuchung ausgeschlossen werden, da zwischen den beiden Datenregistrierungen vier Tage liegen, in denen die Patienten den Umgang mit einer Computer-Maus nicht weiter trainieren können.

Nach der RPMS zeigen alle Patienten eine deutliche Verbesserung der untersuchten zielmotorischen Leistung. Bei den Kontrollversuchen ohne Stimulation zeigt sich im Durchschnitt ebenfalls eine Verbesserung, die allerdings deutlich geringer als bei der Stimulation ist. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse ist die Bewegungstrajektorie eines Patienten vor und nach der RPMS in Abbildung 9 dargestellt. Diese Abbildung zeigt, dass die Versuchsperson der vorgegebenen Trajektorie nach der RPMS deutlich besser folgen kann.

Zusammengefasst zeigen die Befunde zur Zielmotorik, dass durch die RPMS Leistungen wie das Verfolgen eines Zielpunktes verbessert werden, selbst wenn konventionelle Therapieformen seit längerer Zeit keine Wirkung mehr aufweisen. In diesem Zusammenhang sind die jüngsten Befunde über beeinträchtigte zielmotorische Leistungen von besonderer Bedeutung:

- Die Analysen der Bewegungsdynamik sowie Stimulationsstudien bei spastischen Paresen zeigen, dass die Störung von Zielbewegungen nicht auf Mechanismen wie Parese, spastische Hypertonie oder Muskelsynergien beruhen, sondern auf eine Störung in der Signalkontrolle zu den Extremitätenmuskeln zurückzuführen sind [4].

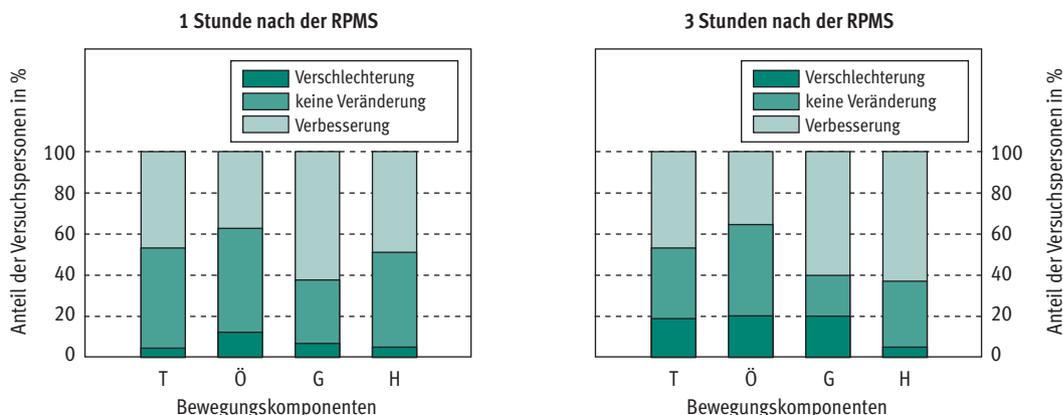


Abb. 8: Klinische Bewertung einer gezielten Greifbewegung gegenüber dem Zustand vor der konditionierenden RPMS. »T«: Transport der Hand; »Ö«: Öffnen der Hand; »G«: Greifen des Ziels; »H«: Halten des Ziels

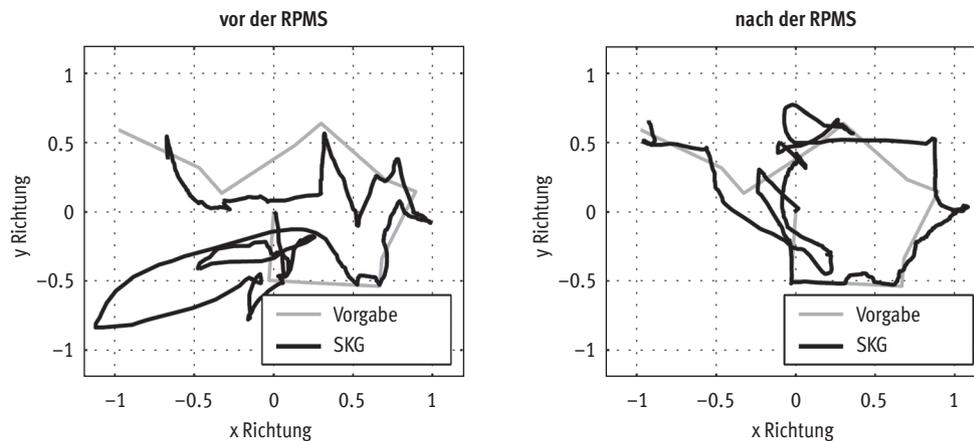


Abb. 9: Folgebewegung des Patienten SKG

- Nach *Roby-Brami, Jacobs, Bennis & Levin* [32] werden zielgerichtete Bewegungen in *Endpunktkoordinaten* geplant, wobei die Kontrolle der Transportbewegungen nach zentraler Läsion nicht ausschließlich auf der Erhaltung relevanter Hirnstrukturen beruht, sondern durch eine kortikale Plastizität verursacht wird. Dies führt zu einer *Reorganisation der Aktivität* innerhalb der weit verzweigten motorischen Areale [32].
- Bei Patienten mit umschriebenen Parietallappenläsionen sind Verzögerungen während der Ausführung einer differenzierten Fingerbewegung zu beobachten. Visuell geführte Zielgesten lassen im Vergleich zum Gesunden vermuten, dass der parietale Kortex die Fähigkeit hat, Bewegungen zu repräsentieren. Seine Schlüsselrolle besteht dabei in der Aufrechterhaltung der internen Körperrepräsentation [37].

Anhand der spezifischen Literatur (u. a. [27, 50]) kann angenommen werden, dass die RPMS die *Programmbildung* und *-erhaltung* bei gestörten Zielbewegungen moduliert bzw. verbessert. Die durchgeführten Studien über zielmotorische Leistungen, propriozeptiv und visuell kontrollierte Folgebewegungen zeigen, dass die RPMS auch die *Kurskontrolle* bei klinischen Symptomen wie *Asynergie*, *Dysmetrie* und *Ataxie* eindrucksvoll verbessert. In diesem Zusammenhang müssen *neben den kortikalen Loops auch zerebro-zerebelläre Systeme* berücksichtigt werden, da diese Projektionssysteme an der Stabilisierung und Optimierung motorischer Programme beteiligt sind. Der Einstrom zu den zerebro-zerebellären Systemen umfasst deshalb auch propriozeptive Afferenzen und Efferenzkopien relevanter motorischer kortikaler Systeme, wobei die verarbeiteten Muster zu den bekannten kortiko-zerebello-thalamischen Rückmeldekreise zählen. Es kann daher angenommen werden, dass die durch die RPMS induzierten propriozeptiven Afferenzen auch die *Funktion motorisch relevanter kortiko-subkortikaler Rückmeldekreise verbessern*. In weiteren Neuro-Imaging-Studien soll deshalb die Repräsentation der RPMS-induzierten Afferenzen auf zerebellärer Ebene ermittelt und analysiert werden.

Geregelte Ansteuerung von Greifbewegungen mittels RPMS

Parallel zur Untersuchung der neurophysiologischen Wirkungsmechanismen bildet die Steigerung des therapeutischen Nutzens einen zentralen Schwerpunkt bei der Erforschung der RPMS. Hierbei kann angenommen werden, dass die therapeutische Wirkung der RPMS verstärkt wird, wenn anstatt einer einfachen Stimulation mit konstanter Intensität und Repetiertrate die Stimulationsparameter so bestimmt werden, dass eine *gezielte antagonistische Bewegung* hervorgerufen wird. In diesem Zusammenhang wird der Terminus »geregelte Bewegungsinduktion« gebraucht, wobei mehrere unabhängige Stimulationskanäle und eine Regeleinrichtung zur Bestimmung der Stimulationsparameter erforderlich sind, um auch eine zusammengesetzte Bewegung induzieren zu können. (vgl. [17, 18]).

Die Basis zur Entwicklung einer geregelten Bewegungsinduktion stellt eine regelungstechnische Modellvorstellung der Zusammenhänge bei einer Bewegungsinduktion mittels RPMS dar. Grundsätzlich ist dabei eine Variation der Modellbeschreibung zwischen den einzelnen Patienten zu erwarten, weswegen besonderes Augenmerk auf die erforderlichen Modellindividualisierungen gerichtet wird. Aus technischer Sicht wird hierbei von einer sogenannten Systemidentifikation gesprochen, da eine Modellvorstellung durch einen Automatismus möglichst gut an das reale Verhalten angepasst wird, und somit das nur teilweise bekannte reale System quasi erkennt und dessen zeitliches Verhalten nachbildet. Aus diesen Überlegungen resultiert das in Abbildung 10 dargestellte Konzept zur Rehabilitation zentraler Paresen durch eine geregelte Bewegungsinduktion in Arm und Finger, wobei im Allgemeinen auch die Aktivität der stimulierten Muskeln bzw. Muskelgruppen in Form eines EMG berücksichtigt werden muss.

Auf die Terminologie der Regelungstechnik übertragen besteht die geregelte Bewegungsinduktion in der gezielten Beeinflussung eines Gelenkwinkels, so dass der Winkel einem vorgegebenen zeitlichen Verlauf folgt. Damit die Sollbewegung optimal auf den jeweiligen Patienten angepasst ist, ist es sinnvoll die Bewegung durch einen Physio-

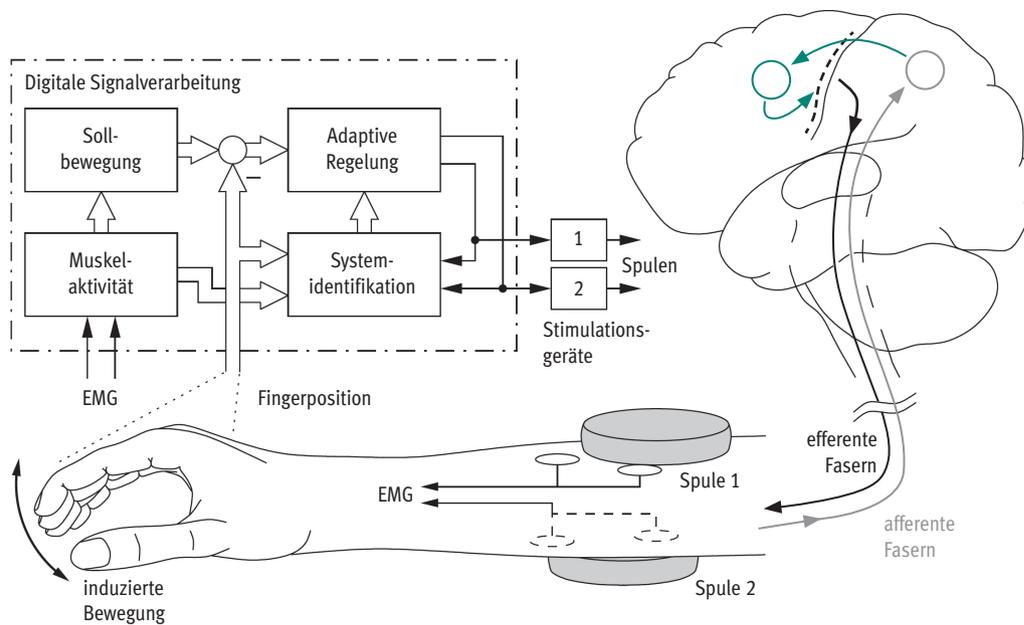


Abb. 10: Konzept der geregelten Bewegungsinduktion zur Rehabilitation zentraler Paresen mittels RPMS

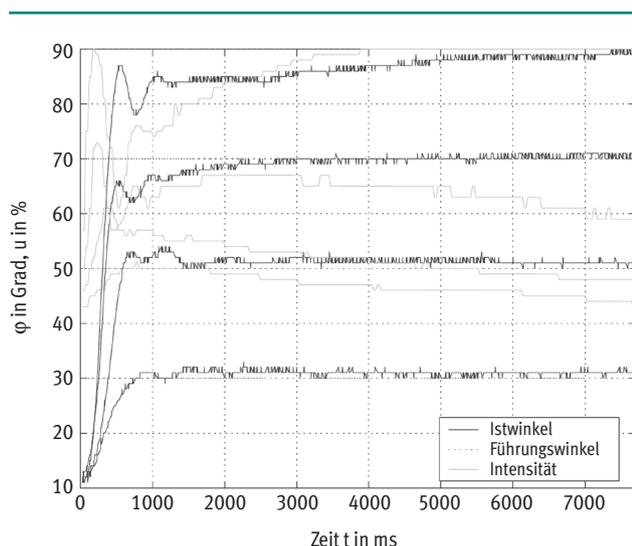


Abb. 11: Beispielanwendung der geregelten RPMS am Bizeps zum Einstellen und Halten verschiedener Beugewinkel ϕ im Ellenbogengelenk. Dargestellt ist der zeitliche Verlauf des tatsächlichen Winkels im Ellenbogen (Istwinkel) des gewünschten Winkels (Führungswinkel) und der Stimulationsintensität, welche durch den Regler so bestimmt wird, dass der Istwinkel möglichst dem Führungswinkel entspricht.

therapeuten durchführen zu lassen und die passiv durchgeführte Bewegung aufzuzeichnen. Anschließend wird diese Bewegung durch die RPMS vielfach wiederholt, wodurch der propriozeptive Zustrom zum ZNS gesteigert wird. Zur Beeinflussung der Bewegung stehen die Stimulationsintensität als primäre und die Repeterrate als sekundäre Stellgröße zur Verfügung. Damit besteht die Aufgabe der geregelten Bewegungsinduktion in der Bestimmung der Stimulationsintensität und der Repeterrate, so dass der indu-

zierte Bewegungsverlauf trotz verschiedener Störeinflüsse (z. B. Spastik) der vorgegebenen Sollbewegung folgt.

Als Grundlage zur Entwicklung eines derartigen Regelungsansatzes dienen die von Angerer [1] ausführlich vorgestellten Analysen und Modellierungen der Bewegungsinduktion mittels RPMS. Bei Angerer [1] wird auch ausführlich beschrieben, wie die regelungstechnische Modellvorstellung mittels Systemidentifikation an den einzelnen Patienten angepasst wird. Für die geregelte Bewegungsinduktion im Ellenbogengelenk wird ein geeigneter Regelkreis entworfen und für die Stimulation des Bizeps realisiert. In Abbildung 11 sind die resultierenden Zeitverläufe zum Einstellen und Halten verschiedener Beugewinkel im Ellenbogengelenk dargestellt.

Neben der automatisierten Anpassung der geregelten Bewegungsinduktion an den einzelnen Patienten bietet die Systemidentifikation auch die Möglichkeit, Teile des Therapieerfolgs quantitativ zu erfassen:

1. Induktion antagonistischer Bewegungen mittels RPMS bei gleichzeitiger Anwendung der Systemidentifikation.
2. Reduktion der Spastik durch den RPMS-induzierten propriozeptiven Zustrom. Bereits bei der Aufschlüsselung der Wirkungsweise wird ausgeführt, dass sich ab ca. 45 Minuten nach der RPMS eine deutliche Reduktion der Beugerspazität zeigt. Dieser Effekt der RPMS stellt einen wesentlichen Baustein der Rehabilitation zentraler Paresen dar.
3. Nach ca. 45 Minuten erfolgt erneut die Bewegungsinduktion bei gleichzeitiger Anwendung der Systemidentifikation. Aufgrund der ersten Bewegungsinduktion ist davon auszugehen, dass sich in der Zwischenzeit die Spazität in der Beugemuskulatur verringert hat, was sich in den Ergebnissen der Systemidentifikation widerspiegelt.

4. Bewertung der Beugerspastik anhand der Ergebnisse der Systemidentifikation durch eine Gegenüberstellung der entsprechenden Ergebnisse aus Schritt 1 und 3.

Die Kombination aus RPMS, Systemidentifikation und geregelter Bewegungsinduktion bietet die Möglichkeit, die therapeutisch wirksame Bewegungsinduktion mittels RPMS optimal an den Patienten anzupassen und simultan die Reduktion der Spastik zu bewerten. In einer ersten Pilotstudie kann diese Ansatz bereits bestätigt werden [5], wobei eine Evaluierung der Systemidentifikation anhand konventioneller klinisch-experimenteller Untersuchungen noch durchgeführt werden muss.

Literatur

- Angerer BT. Fortschritte in der Erforschung der repetitiven peripheren Magnetstimulation. Dissertation, Fakultät für Elektro- und Informationstechnik, Technische Universität München, URL: <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:vbv:91-diss-20061211-604006-0-0>, München 2006.
- Angerer BT, Struppeler A, Havel PM. Technical approaches to induce and evaluate goal directed motor tasks and position sense due to repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS), in N. Elsner & H. Zimmermann (eds), *The Neurosciences from Basic Research to Therapy*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003, pp. 1155-1156. Proceedings of the 29th Göttingen Neurobiology Conference and the 5th Meeting of the German Neuroscience Society 2003.
- Bartenstein P, Havel PM, Spiegel S, Struppeler A. Untersuchung der cerebralen Bewegungsverarbeitung bei zentralmotorischen Lähmungen nach repetitiver peripherer Magnetstimulation (RPMS), 2000, <http://www.nfb.med.tu-muenchen.de/projekte/motorik/senso4.pdf> (Feb. 2. 2005). Neurozentrum Funktionelle Bildgebung - News, Teilprojekt Sensomotorik.
- Beer RF, Dewald JPA, Rymer WZ. Deficits in the coordination of multijoint arm movements in patients with hemiparesis: evidence for disturbed control of limb dynamics, *Experimental Brain Research*, 2000; 131(3): 305-319.
- Bernhardt M, Angerer B, Buss M, Struppeler A: Nonlinear System Identification in Stroke Rehabilitation. *Automatisierungstechnik* 2007; 55: 11, DOI 10.1524/auto.2007.55.11.570.
- Bohannon, R. W. & Smith, M. B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity, *Physical Therapy* 1987; 67(2): 206-207.
- Brammer U. Der Torque-Motor TM4 mit Microcontroller, Technische Studie 628, Fachgebiet Energiewandlungstechnik (ehemals Lehrstuhl für Elektrische Maschinen und Geräte, Fakultät für Elektro- und Informationstechnik, Technische Universität München), München 1997.
- Day BL, Riescher H, Struppeler A. Changes in motor cortex excitability by muscle stretch in man. *Pflügers Archiv*, 1988 b; 411, suppl. 1, R135.
- Day, BL, Marsden CD, Rothwell JC. Contrasting effects of muscle stretch on the response to magnetic and electrical cortical stimulation in man. *Journal of Physiology* 1989 b; 414: 13 P.
- Dorgan SJ, Reilly RB. A model for human skin impedance during surface functional neuromuscular stimulation, *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering* 1999; 7(3): 341-348.
- Gündisch C. Wirkung der RPMS auf den Skelettmuskeltonus beim Gesunden, Dissertation, Fakultät für Medizin, Technische Universität München, München, 2003.
- Heldmann B, Kerkhoff G, Struppeler A, Havel PM, Jahn T. Repetitive peripheral magnetic stimulation alleviates tactile extinction, *NeuroReport* 2000; 11(14): 3193-3198.
- Jankowska E, Gladden MH. A positive feedback circuit involving muscle spindle secondaries and γ -motoneurons in the cat, in M. D. Binder (ed.), *Peripheral and Spinal Mechanism in the Neural Control of Movement*, Vol. 123 of *Progress in Brain Research*, Elsevier Science B.V., Amsterdam 1999; chapter 13, pp. 149-156.
- Karu ZZ. Optimization of force and fatigue properties of electrically stimulated human skeletal muscle, Master thesis, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 1992.
- Kerkhoff G, Heldmann B, Struppeler A, Havel P, Jahn Th. The effects of magnetic stimulation alleviates tactile extinction. *Proceeding of the 19th European Workshop on Cognitive Neuropsychology*, Bressanone, 2001; *Cortex* 2001; 37(5): 719-723.
- Kerkhoff G. Modulation and rehabilitation of spatial neglect by sensory stimulation. In C Prablanc, DP Elisson & Y Rossetti (eds), *Neural Control of Space Coding and Action Production*. *Progress in Brain Research*, Vol. 142. Elsevier Science B.V., Amsterdam 2003, chapter 16, pp 257-271.
- Koch AW, Struppeler A. Induktion adaptiv geregelter, zusammengesetzter Arm- und Fingerbewegungen mittels mehrkanaliger repetitiver peripherer Magnetstimulation (RPMS) – Frührehabilitation zentraler Lähmungen. Neuantrag zur Förderung im Rahmen eines DFG-Normalverfahrens, 2000.
- Koch AW, Struppeler A. Induktion adaptiv geregelter, zusammengesetzter Arm- und Fingerbewegungen mittels mehrkanaliger repetitiver peripherer Magnetstimulation (RPMS) - Frührehabilitation zentraler Lähmungen. Fortsetzungsantrag zur Förderung im Rahmen eines DFG-Normalverfahrens, 2003.
- Krause P, Edrich T, Straube A. Lumbar repetitive magnetic stimulation reduces spastic tone increase of the lower limbs, *Spinal Cord* 2004; 42(2): 67-72.
- Krause P, Straube A. Repetitive magnetic and functional electrical stimulation reduce spastic tone increase in patients with spinal cord injury, in W. Paulus, F. Tergau, M. A. Nitsche, J. C. Rothwell, U. Ziemann & M. Hallett (eds), *Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation*. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, Vol. 56. Elsevier Science B.V., Amsterdam 2003; chapter 22, pp 220-225.
- Krause P, Straube A. Reduction of spastic tone increase induced by peripheral repetitive magnetic stimulation is frequency independent. *NeuroRehabilitation* 2005; 20(1): 63-65.
- Krause P, Straube A. Peripheral repetitive magnetic stimulation induces intracortical inhibition in healthy subjects. *Neuro Res* 2008; May 21.
- Liedtke F. Effekte somatosensibler Stimulation auf räumliche Leistungen im personalen Raum – Eine Untersuchung an Gesunden und Patienten mit taktiler Neglect. Diplomarbeit, Katholische Universität Eichstätt, Lst. f. Klinische- und Neuropsychologie, Eichstätt 2003.
- Lotz BP, Dunne JW, Daube JR. Preferential activation of muscle fibers with peripheral magnetic stimulation of the limb. *Muscle & Nerve* 1989; 12(8): 636-639.
- Müller-Barna P. Repetitive periphere Magnetstimulation RPMS als neue Rehabilitationsmethode: Untersuchungen an Probanden und zentralgelähmten Patienten, Dissertation, Fakultät für Medizin, Technische Universität München, München 2000.
- Phillips GF, Donaldson de N, N & Barr FMD. Artificial control of balance by electrical stimulation of the plantarflexors for unsupported standing in paraplegia. In PH Veltink & HBK Boom (eds), *Control of Ambulation using FES - RAFT Workshop*. RAFT, Enschede, The Netherlands 1994.
- Pisella L, Gréa H, Tilikete C, Vighetto A, Desmurget M, Rode G, Boisson D, Rossetti Y. An 'automatic pilot' for the hand in human posterior parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nature Neuroscience* 2000; 3(7): 729-736.
- Popovic D, Jaukovic N. A customized model for control of movement with neuroprostheses. 6th Internet World Congress for Biomedical Sciences, INABIS 2000; <http://www.uclm.es/inabis2000/symposia/pdf/s063.pdf> (Jun. 2. 2005).
- Prochazka A, Gorassini M. Models of ensemble firing of muscle spindle afferents recorded during normal locomotion in cats. *Journal of Physiology* 1998; 507(1): 277-291.
- Renzi ED, Gentilini M, Pattacini F. Auditory extinction following hemisphere damage. *Neuropsychologia* 1984; 22 (6): 733-744.
- Rizzolatti G, Matelli M. Two different streams from the dorsal visual system: anatomy and functions. *Experimental Brain Research* 2003; 153(2): 146-157.
- Roby-Brami A, Jacobs S, Bennis N, Levin MF. Hand orientation for grasping and arm joint rotation patterns in healthy subjects and hemiparetic stroke patients. *Brain Research* 2003; 969(1-2): 217-229.
- Schaefer H. *Elektrophysiologie – I. Band: Allgemeine Elektrophysiologie*. Franz Deuticke, Wien 1940.
- Schmid M, Weyh T, Meyer BU. Entwicklung, Optimierung und Erprobung neuer Geräte für die magnetomotorische Stimulation von Nervenfasern. *Biomedizinische Technik* 1993; 38(12): 317-324.

35. Schmidt RF, Thews G, Lang F. Physiologie des Menschen, 28. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg 2000.
36. Shikata E, Hamzei F, Glauche V, Knab R, Dettmers C, Weiller C, Büchel C. Surface orientation discrimination activates caudal and anterior intraparietal sulcus in humans: An event-related fMRI-Study. *Journal of Neurophysiology* 2001; 85(3): 1309-1314.
37. Sirigu A, Duhamel JR, Cohen L, Pillon B, Dubois B, Agid Y. The mental representation of hand movements after parietal cortex damage. *Science* 1996; 273(5281): 1564-1568.
38. Spiegel S, Bartenstein P, Struppler A, Havel PM, Drzezga A, Schwai-ger M. Zentrale Bewegungsverarbeitung bei spastisch-paretischen Patienten nach repetitiver peripherer Magnetstimulation (RPMS): Eine PET-Studie mit H_2O_{15} . *Nuklearmedizin* 2000; 39(2): A6.
39. Struppler A, Angerer BT, Gündisch C, Havel PM. Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) on the skeletal muscle tone (stabilization of the elbow joint) on healthy subjects. *Experimental Brain Research* 2004; 157(1): 59-66.
40. Struppler A, Angerer BT, Havel PM. Modulation of sensorimotor performances and cognition abilities induced by RPMS: clinical and experimental investigations. In: W Paulus, F Tergau, MA Nitsche, JC Rothwell, U Ziemann & M Hallett (eds), *Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation. Supplements to Clinical Neurophysiology* Vol. 56, Elsevier Science B.V., Amsterdam, The Netherlands 2003; chapter 36, pp 358-367.
41. Struppler A, Binkofski F, Angerer BT, Spiegel S, Bartenstein P. A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET H_2O_{15} study. *NeuroImage* 2006; 30(Suppl.).
42. Struppler A, Havel PM. Facilitation of sensorimotor performances of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) – cognitive aspects, in R Dengler & A Kosssev (eds), *Sensorimotor Control. NATO Science Series I: Life and Behavioural Sciences*, Vol. 326, IOS Press, Amsterdam, The Netherlands 2001; chapter II, Motor Behaviour, pp 57-64.
43. Struppler A, Havel PM, Müller-Barna P. Facilitation of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) – A new approach in central paresis. *NeuroRehabilitation* 2003; 18(1): 69-82.
44. Struppler A, Havel PM, Müller-Barna P, Lorenzen, HW. Eine neue Methode zur Rehabilitation zentraler Lähmungen von Arm und Hand mittels peripherer Magnetstimulation. *Neurologie und Rehabilitation* 1997; 3: 145-158.
45. Struppler A, Jakob C, Müller-Barna P, Schmid M, Lorenzen HW, Prosiel M, Paulig M. Eine neue Methode zur Frührehabilitation zentralbedingter Lähmungen von Arm und Hand mittels Magnetstimulation, *Zeitschrift für EEG und EMG* 1996; 27: 151-157.
46. Stuppler A, Binkofski F, Angerer BT, Bernhardt M, Spiegel S, Drzezga A, Bartenstein P. A fronto-parietal network is mediation improvemant of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET-Studie mit H_2O_{15} study. *Neuro Image* 2007; 36(Suppl 2): T174–T186.
47. Vachenaer R. Zur Optimierung der repetitiven Magnetstimulation. Dissertation, Fakultät für Elektro- und Informationstechnik, Technische Universität München, München 1998.
48. Vallar G, Antonucci G, Guariglia C, Pizzamiglio L. Deficits of position sense, unilateral neglect and optokinetic stimulation, *Neuropsychologia* 1993; 31(11): 1191-1200.
49. Völzke V, Freitag I, Wiebecke J, Janikowski G, Breukel M, Mandrella W, et al. Innovative Möglichkeiten der peripheren repetitiven Magnetstimulation bei Patienten mit einem multimodalen Neglectsyndrom – ein Therapievergleich. *Zeitschrift Neuropsychologie* 2008. <http://helios-kliniken.de/klinik/helios-klinik-holthausen/ihr-klinikaufenthal/publikationen.html>
50. Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M. Maintaining internal representations: The role of the human superior parietal lobe. *Nature Neuroscience* 1998; 1(6): 529-533.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt. Die vorgestellten Forschungsarbeiten wurden unabhängig von wirtschaftlichen Interessen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft finanziert.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. A. Struppler
 Klinikum Rechts der Isar der TU München
 Forschungsgruppe Sensomotorische Integration
 Psychiatrische Klinik Station 7/0
 Ismaninger Str. 22
 D-81675 München
 E-Mail: Struppler@lrz.tu-muenchen.de