

Bedeutung der TMS für die Rehabilitationsforschung

J. Liepert

Klinik für Neurologie der Universitätskliniken Eppendorf, Hamburg

Zusammenfassung

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ermöglicht die Untersuchung zentraler motorischer Bahnen und die Beurteilung der Exzitabilität des motorischen Cortex. TMS-Untersuchungen können somit Läsionen kortikospinaler motorischer Fasern objektivieren und ermöglichen prognostische Einschätzungen hinsichtlich einer motorischen Funktionsrestitution. Exzitabilitätsuntersuchungen verbessern unser pathophysiologisches Verständnis für die Folgen einer Hirnläsion, aber auch für die Effekte unterschiedlicher Rehabilitationstechniken auf die Erregbarkeit des motorischen Cortex. TMS-Impulse bewirken eine kurzzeitige Modulation der Aktivität des stimulierten Hirngewebes und können so zur Klärung beitragen, ob ein bestimmtes Hirnareal funktionell relevant ist. Der therapeutische Einsatz der repetitiven TMS ist bislang nur für die Depressionsbehandlung ausreichend gesichert.

Schlüsselwörter: Transkranielle Magnetstimulation, zentrale motorische Bahnen, Exzitabilität des motorischen Cortex, Intrakortikale Inhibition, Intrakortikale Fazilitierung, therapeutischer Einsatz

Relevance of TMS for investigations in rehabilitation

J. Liepert

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) allows to investigate central motor pathways and the excitability of the primary motor cortex. Thus TMS is a rather objective tool to assess lesions of corticospinal motor pathways. Absence or presence of TMS-induced motor evoked potentials has prognostic value with respect to restitution of motor function. Studies on motor cortex excitability allow to interpret the consequences of a brain lesion. They also help to investigate therapy-induced alterations of brain excitability. TMS pulses which shortly disturb the neuronal function can be applied to identify the functional relevance of circumscribed brain areas. A therapeutic benefit of repetitive TMS has been described for several neurological diseases but only seems to be sufficiently documented for treatment of depression.

Key words: Transcranial magnetic stimulation, central motor pathways, motor cortex excitability, intracortical inhibition, intracortical facilitation, therapeutic use

© Hippocampus Verlag 2004

Einleitung

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) hat sich einen festen Platz in der Evaluation des zentralen motorischen Systems des Menschen erobert. In den ersten Jahren nach ihrer Einführung durch *Barker et al.* [2] wurde TMS vor allem zur Untersuchung der zentralen motorischen Konduktionszeiten (z. B. [3, 9]) eingesetzt. In den Neunziger Jahren wurden weitere TMS-Techniken wie die Auslösung der Silent Period (z. B. [8]), die Doppelreiz-Stimulation zur Untersuchung der intrakortikalen Inhibition und intrakortikalen Fazilitierung [25], das Mapping von kortikalen Repräsentationsarealen verschiedener Muskeln [51], die Untersuchung der interhemisphären oder transkallosalen

Inhibition [17] und die Erstellung von Stimulus-Response-Kurven [40] entwickelt. Zudem erfolgte ein zunehmender Einsatz der repetitiven TMS, mit der es möglich ist, die Exzitabilität des Gehirns auch deutlich über die Stimulationsdauer hinausgehend zu modulieren. Einige der TMS-Techniken sind auch für die Rehabilitationsforschung interessant. Mit Hilfe der TMS können Fragestellungen zu Prognose und Pathophysiologie bearbeitet werden und potentiell auch therapeutische Effekte erzielt werden. In der folgenden Übersicht werden einige TMS-Techniken und die damit gewonnenen Erkenntnisse näher beschrieben. Der größte Teil der Studien wurde bei Schlaganfall-Patienten durchgeführt, daher werden in dieser Übersicht auch vor allem bei Schlaganfallpatienten erzielte Ergebnisse referiert.

TMS zur prognostischen Einschätzung

Eine Vielzahl von Studien haben die Wertigkeit der TMS zur Prognose nach Schlaganfall untersucht. Die meisten Studien berücksichtigten nur das Vorhandensein oder Fehlen motorisch evozierter Potentiale [1, 13, 15, 16, 18, 20, 21, 35, 37-39, 47]. Einige Studien bewerteten auch die motorische Schwelle [10, 14, 35]. Zusammenfassend kann man festhalten, dass nahezu normale MEPs kurz nach einem Schlaganfall einen hohen positiven prädiktiven Wert haben. In diesen Fällen erholen sich üblicherweise die motorischen Funktionen. Die Hauptausnahme stellt das Neglect-Phänomen dar: In dieser Situation sind trotz normaler MEPs relevante motorische Funktionsbeeinträchtigungen zu erwarten. Andererseits ist beim Fehlen von MEPs trotz maximaler Reizintensität zwar von einer weniger guten Prognose auszugehen, aber langfristig ist eine partielle motorische Funktionsbesserung dennoch möglich. Für die technische Durchführung ist zu beachten, dass die MEP-Ableitung unter Vor-Innervation erfolgen sollte [20].

Die zentral-motorische Leitungszeit ist nur schwach mit der motorischen Funktion korreliert und kann z. B. bei leichtgradigen Paresen normal sein [22].

TMS Mapping

Die Mapping-Untersuchung mit einer fokalen schmetterlingsförmigen Spule ermöglicht die Evaluation kortikaler Repräsentationsareale unterschiedlicher Muskeln [51]. Diese Technik erlaubt es, Reorganisationsvorgänge nach einem Schlaganfall zu untersuchen. So beschrieben *Traversa et al.* [49] und *Cicinelli et al.* [11], dass kurz nach einem Hirninfarkt die kortikale Repräsentation der paretischen Muskulatur erheblich verkleinert ist und im Laufe der folgenden Wochen parallel zu einer motorischen Funktionsbesserung eine Vergrößerung der Repräsentation eintritt [50]. *Rossini et al.* [41] untersuchten einen Schlaganfall-Patienten mit gut rückgebildeter Parese mittels Magnetoencephalographie, funktioneller Kernspintomographie und TMS-Mapping. Sie fanden eine Arealvergrößerung in der betroffenen Hemisphäre und eine gute Korrelation zwischen den drei Techniken. *Byrnes et al.* [6, 7] beschrieben Areal(schwerpunkt)-Verlagerungen in der

betroffenen Hemisphäre insbesondere bei Patienten mit lange zurückliegenden Schlaganfällen. Es traten sowohl medio-laterale als auch anterior-posteriore Verschiebungen auf. Die Ersteren wurden als Hinweis für eine Reorganisation im primär motorischen Cortex gewertet, die Letzteren als Zeichen einer Reorganisation im prämotorischen oder postzentralen Cortex interpretiert.

Wir haben das TMS Mapping genutzt, um therapie-induzierte Veränderungen der kortikalen Muskel-Repräsentationen zu untersuchen. In Studien mit Schlaganfallpatienten in der chronischen Phase wurden die kortikalen Areale des M. abductor pollicis brevis (APB) im Seitenvergleich vor und nach einer zweiwöchigen »Forced use«-Therapie untersucht [27, 31] (Abb. 1). Die auch als »Constraint-induced Movement Therapy« bekannte Behandlung beinhaltet eine Immobilisierung des gesunden Armes in einer Schlinge (90% der wachen Stunden) und das intensive Üben mit dem paretischen Arm (6 Stunden pro Tag) [46]. Wir fanden eine gute Reproduzierbarkeit der motorischen Funktionsdaten und der TMS-Mapping-Ergebnisse bei zwei Baseline-Messungen. Vor Therapie war das Repräsentationsareal des paretischen APB signifikant kleiner als das des nicht-betroffenen APB der Gegenseite. Nach Therapie kam es zu einer über 6 Monate anhaltenden Besserung der motorischen Funktionen. Gleichzeitig vergrößerte sich das kortikale Areal des paretischen APB um 40%. Zudem waren nach der Therapie signifikant stärkere medio-laterale Verlagerungen des Arealschwerpunktes in der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre nachweisbar. Die Vergrößerung des Arealschwerpunktes wurde als Hinweis für eine gesteigerte kortikospinale Exzitabilität gewertet. Da die im Zentrum des Areals bestimmte motorische Schwelle unverändert blieb, ist die Arealvergrößerung vor allem auf eine Exzitabilitätszunahme an den Rändern des Areals zurückzuführen. Die Verlagerungen des Arealschwerpunktes werten wir als Hinweis auf eine kortikale Reorganisation, indem neue, der bisherigen Repräsentation benachbarte Areale aktiviert wurden [27]. Eine therapie-induzierte Vergrößerung kortikaler Repräsentationen nach Forced-use-Therapie wurde inzwischen von einer anderen Arbeitsgruppe reproduziert [52].

In einer Untersuchung mit 9 Patienten, die einen durchschnittlich 6 Wochen zurückliegenden Hirninfarkt hatten, wurde der Effekt einer einmaligen Physiotherapie untersucht. Es zeigte sich, dass die Repräsentationen des paretischen Handmuskels schon nach einstündiger Behandlung größer geworden waren. Es kam jedoch nicht zu einer Verlagerung des Arealschwerpunktes, so dass dieser Befund als therapie-induzierte Exzitabilitätssteigerung, jedoch ohne kortikale Reorganisation gewertet wurde [29]. In einer weiteren Studie wurde der Effekt einer modifizierten einwöchigen Forced-use-Behandlung mit dem einer einwöchigen konventionellen Physiotherapie bei Schlaganfallpatienten in der Subakutphase verglichen. Das Repräsentationsareal des paretischen APB nahm während der Forced-use-Therapiephase signifikant stärker zu als während der konventionellen Physiotherapie-Phase. Nach zwei Wochen

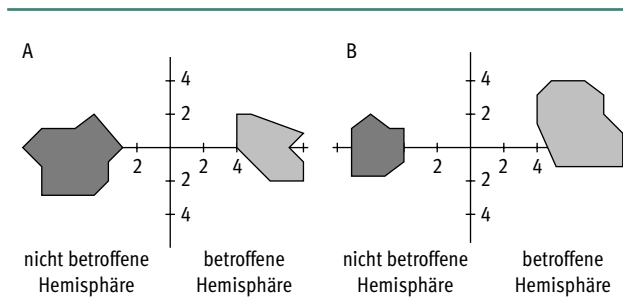


Abb. 1: Kortikales Repräsentationsareal des M. abductor pollicis brevis bei einem Schlaganfallpatienten vor (A) und nach (B) einer zweiwöchigen Behandlung mit forciertem Gebrauch (Taub'sches Training).

Physiotherapie waren auch medio-laterale Arealschwerpunktverlagerungen in der betroffenen Hemisphäre als Hinweis auf Reorganisationsvorgänge nachweisbar [33].

Intrakortikale Inhibition und intrakortikale Fazilitierung

Diese Doppelpulstechnik mit einem ersten, unterschwelligen konditionierenden Magnetimpuls und einem zweiten, überschwelligem Reiz erlaubt die Untersuchung von Neuronen im primär motorischen Cortex. Kurze Interstimulus-Intervalle (1–5 msec) führen zu einer intrakortikalen Inhibition (IKI), d.h. die Reizantwort ist amplitudenniedriger als die motorische Antwort auf einen magnetischen Einzelreiz, längere Interstimulusintervalle (8–20 msec) induzieren die intrakortikale Fazilitierung (IKF), d.h. die Reizant-

wort ist höher als nach einem magnetischen Einzelreiz [25, 53]. Diese Technik erlaubt die genauere Identifikation von kortikalen Exzitabilitätsänderungen und somit eine bessere Identifikation der pathophysiologischen Mechanismen.

Kurz nach einem Schlaganfall ist die IKI in der betroffenen Hemisphäre reduziert, es kommt also zu einer kortikalen Disinhibition [32, 34]. Dieses Phänomen wurde als Hinweis auf kompensatorische Exzitabilitätsanpassungen gewertet, da es (auch) bei Infarkten außerhalb des primär motorischen Cortex auftrat.

Auch in der nicht-infarzierten Hemisphäre treten kortikale Disinhibitionen nach ausgedehnten Territorialinfarkten auf [30]. Ein ähnliches Ergebnis wurde von anderen Arbeitsgruppen berichtet [5, 34, 43]. Die Studien ergeben widersprüchliche Befunde hinsichtlich der Korrelation zwischen motorischer Funktionsrestitution und IKI in der nicht-infarzierten Hemisphäre: *Manganotti et al.* [34] fanden eine normale intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit guter motorischer Erholung und *Shimizu et al.* [43] berichteten über eine intrakortikale Disinhibition bei Patienten mit einer schlechten Erholung, während *Bütefisch et al.* [5] eine kortikale Disinhibition bei Patienten mit einer guten Erholung fanden.

Vor kurzem konnten wir einen Patienten mit isolierter Läsion im somatosensiblen Cortex untersuchen. Klinisch imponierten neben einer im ulnaren Handbereich betonten Hemihypästhesie unwillkürliche, dystone Bewegungen des dritten bis fünften Fingers. Die Magnetstimulation zeigte eine verminderte Inhibition und gesteigerte Fazilitierung im primär motorischen Cortex (Abb. 3). Hieraus lässt sich ableiten, dass der somatosensible Cortex physiologischerweise einen dämpfenden, inhibitorischen Einfluss auf den motorischen Cortex hat [28].

Im Gegensatz zu diesem Fall weisen Patienten mit einem Kleinhirn-Territorialinfarkt im Versorgungsbereich der A. cerebelli superior einen Verlust der intrakortikalen Fazilitierung und eine Zunahme der intrakortikalen Inhibition im korrespondierenden motorischen Cortex auf. Infarkte im Bereich der A. cerebelli inferior posterior zeigten keine relevanten Änderungen von IKI oder IKF (*Liepert et al.*, unveröffentlicht). Diese Befunde unterstützen die tierexperimentell entstandene Hypothese, dass die tiefen zerebellären Kerne (Ncl. dentatus und Ncl. fastigeus) einen tonisch fazilitierenden Einfluss auf den primär motorischen Cortex haben. Eine diese Kerne betreffende Infarzierung (A. cerebelli sup.-Territorium) führt zu einem passageren Verlust der Fazilitierung und zu verstärkter Hemmung und ist zumindest partiell für die motorischen Defizite wie Ataxie und Reaktionszeit-Verlangsamung der Patienten verantwortlich (Abb. 4, 5).

Interhemisphäre Inhibition

Bei diesem Verfahren wird ein magnetischer Impuls über dem einen motorischen Cortex appliziert, ein zweiter Impuls 6–10 msec später über dem kontralateralen motorischen Cortex. Der erste, konditionierende Impuls inhibiert das durch den zweiten Impuls ausgelöste MEP. *Borojerdi et al.* [4] zeigten,

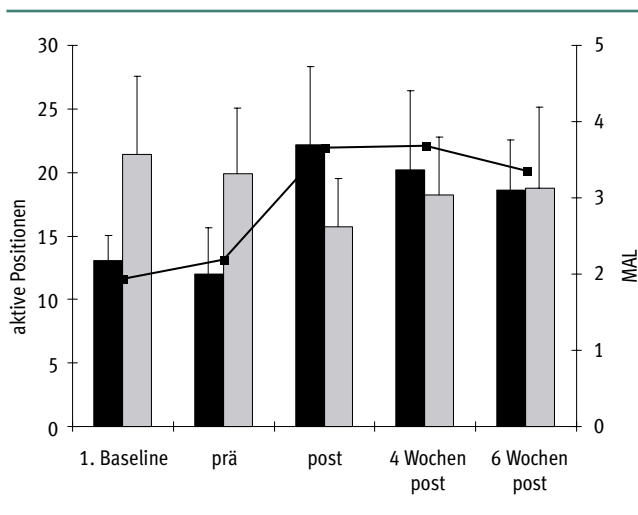


Abb. 2: Größe des kortikalen Repräsentationsareals des M. abductor pollicis brevis 2 Wochen und einen Tag vor Therapiebeginn (Forcierter Gebrauch/ Taub'sches Training) sowie einen Tag, 4 Wochen und 6 Monate nach Therapieende bei einer Gruppe von 15 Patienten mit chronischem Schlaganfall. Dargestellt ist die Anzahl der durch Transkranielle Magnetstimulation stimulierbaren Skalpositionen. Schwarze Säulen: infarzierte Hemisphäre; graue Säulen: nicht-infarzierte Hemisphäre. Linie: Veränderungen der motorischen Funktion, gemessen mit dem Motor Activity Log (MAL).

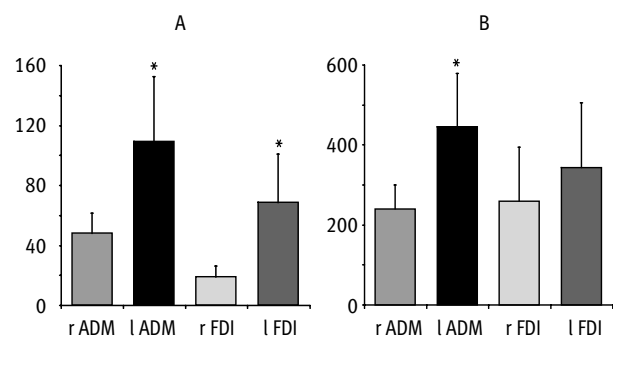


Abb. 3: Intrakortikale Inhibition (A) und Intrakortikale Fazilitierung (B) bei einem Patienten mit Hemihypästhesie links aufgrund eines ischämischen Hirninfarktes im somatosensiblen Cortex rechts. r = rechte Hand; l = linke Hand. ADM: M. abductor digiti minimi; FDI: M. interosseus dorsalis I.

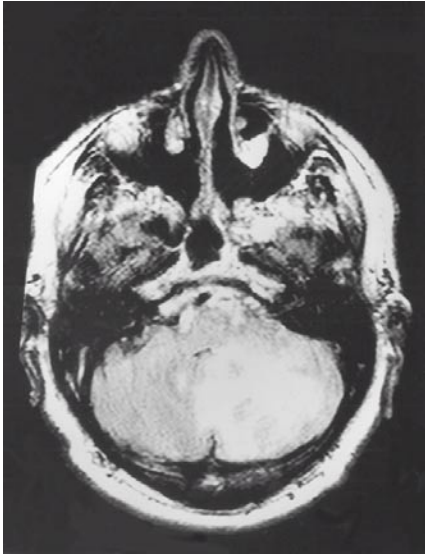


Abb. 4: Kernspintomographie eines Patienten mit Hirninfarkt im Versorgungsbereich der A. cerebelli superior links.

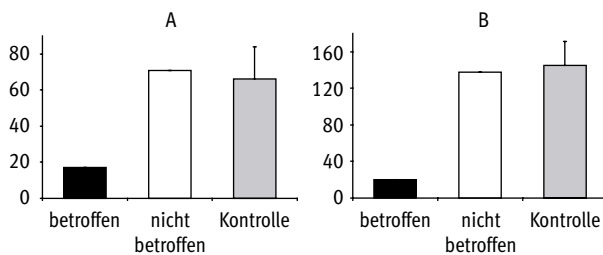


Abb. 5: Intrakortikale Inhibition (A) und Intrakortikale Facilitation (B) bei einem Patienten mit Hirninfarkt im Versorgungsbereich der A. cerebelli superior. Ableitung der motorisch evozierten Potentiale vom M. interosseus dorsalis I. Kontrolle: gesunde alterskorrelierte Kontrollgruppe (n=10)

dass diese physiologische, am ehesten transkallosal vermittelte Inhibition bei kortikalen Läsionen reduziert oder sogar aufgehoben ist. Bei subkortikalen Infarkten bleibt die interhemisphäre Inhibition hingegen intakt [4, 43]. Dieses Verfahren kann somit Hinweise auf eine intakte oder gestörte Interaktion zwischen den beiden Hemisphären liefern. Eine verminderte interhemisphäre Inhibition stellt wahrscheinlich die Erklärung für Exzitabilitätsänderungen in der nicht-infarzierten Hemisphäre dar.

TMS zur Evaluation funktioneller Relevanz

Durch die Applikation eines Magnetreizes kann die Reaktionszeit eines Probanden oder Patienten moduliert werden: Magnetimpulse, die zeitlich eng mit dem Startsignal gekoppelt sind, führen zu einer Verkürzung der Reaktionszeit. Magnetreize, die weniger als 100 Millisekunden vor Reaktionsbeginn gegeben werden, verlängern die Reaktionszeit. Die Tatsache, dass mittels magnetischer Einzelreize die Funktion

kortikaler Neurone zumindest kurzzeitig beeinflusst werden kann, wurde schon mehrfach genutzt, um die funktionelle Relevanz verschiedener Hirnabschnitte zu testen. So fanden *Cohen et al.* [12], dass Brailleschrift lesende Blinde eine mittels Positronenemissionstomographie nachgewiesene Aktivierung im okzipitalen Cortex zeigten. Um zu klären, ob der aktivierte okzipitale Cortex für das Brailleschrift-Lesen wirklich funktionell relevant ist, wurden während des Brailleschrift-Lesens magnetische Reize über dem Okziput appliziert. Tatsächlich verschlechterte sich dadurch kurzzeitig die Lesefähigkeit der blinden Probanden, so dass der Beweis erbracht war, dass der okzipitale Cortex auch bei taktilen Reizen im Rahmen des Brailleschrift-Lesens bei Blinden von funktioneller Bedeutung ist. In ähnlicher Weise haben auch *Johansen-Berg et al.* [24] überprüft, ob die Aktivierungen im prämotorischen Cortex, die bei einer Gruppe von Schlaganfallpatienten gefunden worden waren, auf funktionell relevantes Hirngewebe hinweisen. Durch Magnetreize über dem prämotorischen Cortex konnte bei den Schlaganfallpatienten, nicht aber bei einer gesunden Kontrollgruppe, die Reaktionszeit verlängert werden. Dieses ist der erste starke Hinweis dafür, dass der prämotorische Cortex während der Erholungsphase nach einem Schlaganfall tatsächlich wichtig für die Funktionsrestitution ist.

Repetitive TMS

Die Applikation von Serien magnetischer Reize erlaubt eine über die Stimulationsdauer hinausgehende Modulation der kortikalen Exzitabilität. Niedrige Stimulationsfrequenzen (1 Hz oder weniger) bewirken eine Exzitabilitätsminderung, hohe Frequenzen (5 Hz oder mehr) induzieren eine Exzitabilitätssteigerung [19]. Bei Parkinson-Patienten [23, 42, 45] und Patienten mit einem Schreibkrampf [44] konnte durch rTMS eine bis zu mehreren Stunden anhaltende Besserung ihrer Symptomatik erzielt werden. Bei psychiatrischen Patienten, insbesondere Depressionen, wurden auch länger anhaltende Besserungen erreicht [36]. Auch bei Patienten mit neurogenen Schmerzen wurden Erfolge berichtet [26, 48]. Bislang existieren keine systematischen Studien bei Schlaganfallpatienten. Entsprechende Untersuchungen werden allerdings derzeit von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt.

Konklusion

In der Rehabilitationsforschung ist die TMS ein wichtiges Element, wenn es um die Funktion des motorischen Systems geht: Sie liefert Hinweise für die prognostische Einschätzung und erlaubt durch Kombination verschiedener Techniken, inhibitorische und exzitatorische Neuronenkreise zu evaluieren. Die Ergebnisse fördern unser Verständnis für pathophysiologische Zusammenhänge und können zur Objektivierung der Wirkung therapeutischer Maßnahmen beitragen. In Kombination mit anderen funktionell-bildgebenden Verfahren kann mittels TMS die funktionelle Relevanz aktivierter Hirnareale getestet werden. Inwieweit die rTMS in der Neurologie einen therapeutischen Stellenwert bekommen wird, bleibt abzuwarten.

Literatur

1. Arac N, Sagduyu A, Binai S, Ertekin C: Prognostic value of transcranial magnetic stimulation in acute stroke. *Stroke* 1994; 25: 2183-2186
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437):1106-1107
3. Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B, Manfredi M: Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 389-396
4. Boroojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A: Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 1996; 144: 160-170
5. Bütefisch CM, Netz J, Wessling M, Seitz RJ, Hömberg V: Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 2003; 126: 470-481
6. Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Wilson SA, Mastaglia FL: Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 487-498
7. Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Mastaglia FL: Long-term changes in motor cortical organisation after recovery from subcortical stroke. *Brain Res* 2001; 889: 278-287
8. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R: Magnetic brain stimulation: The silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992; 42: 1951-1959
9. Caramia MD, Cicinelli P, Paradiso C, Mariorenzi R, Zarola F, Bernardi G, Rossini PM: Excitability changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991; 81: 243-250.
10. Catano A, Houa M, Caroyer JM, Ducarne H, Noel P: Magnetic transcranial stimulation in acute stroke: early excitation threshold and functional prognosis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1996; 101: 233-239
11. Cicinelli P, Traversa R, Rossini PM: Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand : a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 438-450
12. Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J, Honda M, Sadato N, Gerloff C, Catala MD, Hallett M: Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 1997; 389: 180-183
13. Cruz Martinez A, Tejada J, Dietz Tejedor E: Motor hand recovery after stroke. Prognostic yield of early transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39: 405-410
14. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Tonali P: Motor cortex excitability changes within 8 hours after ischaemic stroke may predict the functional outcome. *Eur J Emerg Med* 1999; 6: 119-121
15. D'Olhaberriague L, Espadaler Gamissans JM, Marrugat J, Valls A, Oliveras Ley C, Seoane JL: Transcranial magnetic stimulation as a prognostic tool in stroke. *J Neurol Sci* 1997; 147: 73-80
16. Escudero JV, Sancho J, Bautista D, Escudero M, Lopez-Trigo J: Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1854-1859
17. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD: Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525-546
18. Feys H, Van Hees J, Bruyninckx F, Mercelis R, De Weerd W: Value of somatosensory and motor evoked potentials in predicting arm recovery after a stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 323-331
19. Gangitano M, Valero-Cabre A, Tormos JM, Mottaghy FM, Romero JR, Pascual-Leone A: Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1249-1257
20. Heald A, Bates D, Carlidge NE, French JM, Miller S: Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain* 1993; 116: 1371-1385
21. Hendricks HT, Hageman G, van Limbeek J: Prediction of recovery from upper extremity paralysis after stroke by measuring evoked potentials. *Scand J Rehabil Med* 1997; 29: 155-159
22. Hömberg V, Stephan KM, Netz J: Transcranial stimulation of motor cortex in upper motor neurone syndrome: its relation to the motor deficit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 377-388
23. Ikeguchi M, Touge T, Nishiyama Y, Takeuchi H, Kuriyama S, Ohkawa M: Effects of successive repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performances and brain perfusion in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2003; 209: 41-46
24. Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM: The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 14518-23
25. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD: Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-519
26. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001; 12: 2963-2965
27. Liepert J, Bauder H, Miltner WHR, Taub E, Weiller C: Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000; 31: 1210-1216
28. Liepert J, Gorsler AC, van Eimeren T, Munchau A, Weiller C: Motor excitability in a patient with a somatosensory cortex lesion. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1003-1008
29. Liepert J, Gräf S, Uhde I, Leidner O, Weiller C: Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 321-326
30. Liepert J, Hamzei F, Weiller C: Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1761-1763
31. Liepert J, Miltner WHR, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C: Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 1998; 250: 5-8
32. Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C: Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 671-676
33. Liepert J, Uhde I, Gräf S, Leidner O, Weiller C: Motor cortex plasticity during forced use therapy in stroke patients. *J Neurol* 2001; 248: 315-321
34. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A: Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 936-943
35. Nardone R, Tezzon F: Inhibitory and excitatory circuits of cerebral cortex after ischaemic stroke: prognostic value of the transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2002; 42: 131-136
36. Padberg F, Moller HJ: Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs*. 2003; 17: 383-403.
37. Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens de Noordhout A, Delwaide PJ: Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. *Stroke* 1999; 30: 2666-2670
38. Péréon Y, Aubertin P, Guihenuc P: Prognostic significance of electrophysiological investigations in stroke patients: somatosensory and motor evoked potentials and sympathetic skin response. *Neurophysiol Clin* 1995; 25: 146-157
39. Rapisarda G, Bastings E, Maertens de Noordhout A, Pennisi G, Delwaide PJ : Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation? *Stroke* 1996; 27: 2191-2196
40. Ridding MC, Rothwell JC: Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 340-344
41. Rossini PM, Calatagione C, Castriota-Scandenberg A, Cicinelli P, Del Gratta C, Demartin M, Pizzella V, Traversa R, Romani GL: Hand motor cortical areas reorganization in stroke: a study with fMRI, MEG and TCS maps. *Neuroreport* 1998; 9: 2141-2146
42. Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H: Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001; 248 Suppl 3: III48-52
43. Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, Rossini PM: Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 2002; 125: 1896-1907
44. Siebner HR, Auer C, Ceballos-Baumann A, Conrad B: Has repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area a therapeutic application in writer's cramp? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999; 51:265-275
45. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B: Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999; 10: 589-594
46. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, Fleming WC, Nepomuceno CS, Conell JS, Crago JE: Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1993; 74: 347-354

47. Timmerhuis TP, Hageman G, Oosterloo SJ, Rozeboom AR: The prognostic value of cortical magnetic stimulation in acute middle cerebral artery infarction compared to other parameters. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98: 231-236
48. Topper R, Foltys H, Meister IG, Sparing R, Boroojerdi B: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114: 1521-1530
49. Traversa R, Cicinelli P, Bassi A, Rossini PM, Bernardi G: Mapping of motor cortical reorganization after stroke. *Stroke* 1997; 28: 110-117
50. Traversa R, Cicinelli P, Oliveri M, Palmieri MG, Filippi MM, Pasqualetti P, Rossini PM: Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1695-1703
51. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG: Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 1-8
52. Wittenberg GF, Chen R, Ishii K, Bushara KO, Taub E, Gerber LH, Hallett M, Cohen LG: Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation. *Neurorehabil Neural Repair* 2003; 17: 48-57
53. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC: Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996; 496: 873-881

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Joachim Liepert
Klinik für Neurologie
Universitätskliniken Eppendorf
Martinistr. 52
D-20246 Hamburg
e-mail: liepert@uke.uni-hamburg.de