

Aus der Abteilung Klinische Neurophysiologie
(Prof. Dr. med. W. Paulus)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Messungen des Einflusses von Pregabalin auf die intra- und inter-
hemisphärische
Inhibition im humanen Motorkortex mittels transkranieller
Magnetstimulation**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August Universität
zu Göttingen

vorgelegt von
Elke Süske
aus Leuven/Belgien
Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

- I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Paulus
- II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Steinfeld
- III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Kermer

Tag der mündlichen Prüfung: 15.6.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Einführung in die Problemlage.....	5
1.2	Fragestellung.....	6
2	Grundlagen.....	7
2.1	Beschreibung von Pregabalin.....	7
2.1.1	Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen.....	7
2.1.2	Pharmakologische Eigenschaften.....	8
2.1.3	Therapeutischer Anwendungsbereich.....	9
2.2	GABA.....	9
2.2.1	GABA-Rezeptoren.....	10
2.3	Pharmakologische Studien und TMS.....	11
2.4	Sicherheit und Risiken.....	13
2.5	Physikalische und physiologische Grundlagen.....	14
2.6	Das motorische System.....	17
3	Material und Methoden.....	19
3.1	Probanden.....	19
3.2	Versuchsdurchführung.....	20
3.3	Magnetstimulation.....	21
3.4	Bestimmung des Stimulationsortes und der Schwellen.....	21
3.5	Versuchsablauf.....	22
3.6	Doppelreizstimulationen.....	23
3.6.1	Short-latency intracortical Inhibition/Facilitation (SICI/ ICF).....	23
3.6.2	Long-latency intracortical Inhibition (LICI).....	24
3.6.3	Fazilitatorische I-Wave Interaktion (I-Waves).....	24
3.7	Einzelpulsstimulationen.....	25
3.7.1	Rekrutierung (Rekr).....	25
3.7.2	Aktives MEP und cortical Silent Period (CSP).....	25
3.8	Statistische Auswertung der Daten.....	25

4	Ergebnisse.....	27
4.1	Akuteffekte nach Pregabalineneinnahme.....	27
4.2	Einfluss von Pregabalin auf Ruhe-, Aktive Motorschwellenwerte und 1mV- Intensität.....	27
4.3	Inhibition.....	28
4.3.1	Cortical Silent Period.....	29
4.3.2	Fazilitation und Aktivierung.....	30
5	Diskussion.....	31
6	Zusammenfassung.....	36
7	Abkürzungsverzeichnis.....	38
8	Literaturverzeichnis.....	40

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Problemlage

Die Transkranielle Magnetstimulation zählt zu den bedeutendsten elektrophysiologischen Neuentwicklungen der vergangenen Jahre. Sie ermöglicht es, physiologische und pathophysiologische Prozesse am menschlichen cerebralen Kortex nicht-invasiv zu untersuchen. Durch einen magnetischen Impuls über der Schädelkalotte wird am Kortex eine Innervation von Nervenzellen induziert, die wie ein Strom über die Pyramidenbahn auf die Skelettmuskulatur übertragen wird. Mit Hilfe von EMG-Ableitungen lassen sich die Antworten auf den Magnetimpuls am Endorgan quantifizieren und darüber Rückschlüsse auf beteiligte Neurotransmittersysteme und neuronale Interaktionen ziehen.

Pregabalin (PGB) ist ein neues, zentralnervös wirksames Medikament mit antikonvulsiver, analgetischer und anxiolytischer Wirkung, welches seit 2004 in Deutschland zugelassen ist. Wie auch das strukturverwandte Gabapentin (GBP) findet Pregabalin Anwendung in der Therapie von neuropathischen Schmerzen, generalisierten Angststörungen und partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, hat jedoch ein größeres Wirkpotential als Gabapentin. Der genaue Wirkmechanismus ist bisher noch unbekannt.

In der vorliegenden Studie wird die Wirkung von Pregabalin auf die neuronalen Netzwerke des Kortex mit Hilfe von TMS untersucht. Hierfür wurde ein Versuchsaufbau im Crossover-Design gewählt. Für die Durchführung wurde eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Methode gewählt, als Probanden hatten sich 19 gesunde junge Erwachsene zur Verfügung gestellt. Um eine Vergleichsmöglichkeit der Effekte, die Pregabalin auf den menschlichen Kortex ausübt, mit denen anderer zentralnervös wirksamer Medikamente zu gewährleisten, wurde ein standardisierter Versuchsaufbau ausgewählt. Es wurden Einflüsse des Medikamentes auf inhibitorische und fazilitatorische Mechanismen sowie die allgemeine

Einführung in die Problemlage

neuronalen Membranerregbarkeit berücksichtigt. Neue Erkenntnisse bzgl. des Wirkmechanismus von Pregabalin könnten einen Beitrag zur Verbesserung der Therapieoptionen bei bisher therapierefraktären Epilepsieformen leisten.

1.2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit sollte folgende Fragen untersuchen:

1. Welchen Einfluss hat Pregabalin auf die intra- und interhemisphärische Inhibition im humanen Motorkortex?
2. Gibt es Ähnlichkeiten im Wirkprofil mit anderen Antiepileptika, insbesondere mit Gabapentin?

Das Wirkpotential von Pregabalin gilt als unbestritten, der genaue Wirkmechanismus ist bislang jedoch noch wenig bekannt. Studien mittels transkranieller Magnetstimulation mit Pregabalin im Vergleich zu Placebostudien sowie ein Vergleich mit den Ergebnissen gleichartiger Versuche zu anderen antiepileptischen Medikamenten sollten hier etwas mehr Klarheit bringen. Aufgrund der Strukturverwandtschaft zu Gabapentin (GBP) und der Ergebnisse präklinischer Studien wurde ein vergleichbares TMS-Profil wie bei Gabapentin erwartet. Beide Medikamente sind Analoga der γ -Amino-Buttersäure (GABA) und agieren als Liganden an derselben Untereinheit des α_2 - δ -Proteins spannungsabhängiger Kalziumkanäle der neuronalen Membran. GBP verstärkt die intrakortikale Inhibition und vermindert die intrakortikale Fazilitation, ohne aber einen Einfluss auf die neuronale Membranerregbarkeit zu haben (Ziemann et al. 1996b; Rizzo et al. 2001). Ziel der Studie war es, die Vermutung, dass PGB ein ähnliches TMS-Profil zeigt, zu bestätigen oder zu widerlegen. Es wurde ein standardisierter Versuchsaufbau gewählt, um eine Vergleichbarkeit auch mit anderen zentralnervös wirksamen Medikamenten zu gewährleisten.

2 Grundlagen

2.1 Beschreibung von Pregabalin

Pregabalin wird angewendet zur Behandlung peripherer und zentraler neuropathischer Schmerzen (Lesser et al. 2004, Dworking et al. 2003) sowie in der Zusatztherapie therapierefraktärer fokaler epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung (Arroyo et al. 2004; Beydoun et al. 2005; French et al. 2003). Auch generalisierte Angststörungen gehören in den Anwendungsbereich (Pande et al. 2003).

Da Pregabalin hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, muss bei älteren Patienten und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Dosierung je nach Nierenfunktion angepasst werden. Die Ausscheidung geschieht proportional zur Nierenclearance.

Die empfohlene therapeutische Tagesdosis von Pregabalin liegt insgesamt zwischen 150 und 600mg in zwei bis drei Einzeldosen. Eindosiert wird mit maximal 150mg pro Tag verteilt auf zwei Einzeldosen. Nach einer Woche kann dann die Dosis abhängig vom Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit verdoppelt werden. Die Höchstdosis darf nach einer weiteren Woche gegeben werden.

2.1.1 Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Pregabalin sind Benommenheit und Schläfrigkeit. Müdigkeit, Schwindel, Euphorie, Reizbarkeit, Übelkeit und Aufmerksamkeitsstörungen kommen mit einer Wahrscheinlichkeit zwischen 1/100 bis 1/10 vor, die leichten bis mäßigen Nebenwirkungen zeigten sich dosisabhängig (French et al. 2003). Pregabalin sollte bei schweren Stoffwechselstörungen nicht angewendet werden. Da Pregabalin zu mehr als 98% unverändert über die Nieren ausgeschieden wird und weder eine Plasmaproteinbindung im Körper noch eine Behin-

Beschreibung von Pregabalin

derung des Metabolismus anderer Medikamente erfolgt, wird eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln nicht vermutet. Tatsächlich haben Populationsanalysen keine signifikanten Hinweise auf Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika, oralen Antidiabetika, Diuretika oder Kontrazeptiva gezeigt.

2.1.2 Pharmakologische Eigenschaften

Pregabalin ist ein Analogon der γ -Amino-Buttersäure (GABA). Die chemische Bezeichnung ist (S)-3-(aminomethyl)-5-Methylhexansäure.



Abbildung 1: GABA (Strukturformel links) und sein Strukturanalogon Pregabalin (rechts)

Über eine selektive Bindung an eine Untereinheit des $\alpha_2\text{-}\delta$ -Proteins spannungsabhängiger Kalziumkanäle auf der Nervenzellmembran wird der Kalziumeinstrom in die Nervenzelle moduliert. Bei neuronaler Übererregtheit kommt es zu einem verminderten Kalziumeinstrom in die Zelle. Durch den reduzierten Kalziumgehalt in der Zelle wird die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter gehemmt. Beeinflusst werden Glutamat, Noradrenalin und Substanz P (Schmidt et al. 2004; Fink et al. 2002; Dooley et al. 2000a und b; Fehrenbacher et al. 2003).

Eine direkte Bindung an GABA_A- oder GABA_B-Rezeptoren sowie ein Metabolismus von Stoffen, der direkt an GABA-Rezeptoren angreift, konnte nicht nachgewiesen werden (Errante und Petroff 2003).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Pregabalins im Steady State sind bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie, Angststörungen oder neuropathischen Schmerzen vergleichbar. Pregabalin wird bei nüchternen Personen schnell resorbiert,

Beschreibung von Pregabalin

maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa einer Stunde erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit scheint dosisunabhängig etwa 90% zu betragen. Ein Steady State ist schon nach 24 bis 48 Stunden erreicht. Im Tierversuch wurde eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke gezeigt (Pfizer 2004). Pregabalin wird zu etwa 98% unverändert renal ausgeschieden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 6,3 Stunden. Die renale Clearance von Pregabalin ist direkt proportional zur Kreatininclearance.

2.1.3 Therapeutischer Anwendungsbereich

In Studien zeigte sich, dass eine Zusatztherapie mit Pregabalin bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie zu einer dosisabhängigen Reduktion der Anfallshäufigkeit bei achtwöchiger Einnahme führte (French et al. 2003). Bei Patienten, die mit 150mg Pregabalin pro Tag behandelt wurden, sank die Anfallshäufigkeit um 34%, bei 600mg um 54% (Arroyo et al. 2004).

Pregabalin findet Anwendung in der Behandlung peripherer und zentraler neuropathischer Schmerzen. Es zeigte sich in einer placebokontrollierten Studie über acht Wochen, dass Pregabalin bei Patienten mit postherpetischer Neuralgie zu einer stärkeren Gesamtbesserung führte als Placebo (Dworking et al. 2003).

2.2 GABA

GABA ist der dominierende inhibitorische Neurotransmitter des zerebralen Kortex, über den etwa ein Drittel der Synapsen im Zentralnervensystem kommuniziert. Eine wichtige Aufgabe von GABA ist die motorische Kontrolle durch inhibitorische Neurone in Basalganglien und Kleinhirn. Synthetisiert wird GABA über die Glutamat-

Decarboxylase aus der Glutaminsäure. Es gibt zwei verschiedene Abbauwege für GABA. Nach der Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt in das Neuron kann es entweder wieder inaktiviert werden oder über den GABA-Shunt in benachbarte Gliazellen über den Zwischenstoff Glutamin in Glutamat zurückverwandelt werden. Bei Bedarf kann es dann wieder in die präsynaptische Zelle zurücktransportiert werden.

2.2.1 GABA-Rezeptoren

Dass die Gabe von Baclofen, einem lipophilen GABA-Analogon, viele Effekte von GABA hervorruft, aber nicht alle und dass das pflanzliche Alkaloid Bicuculline viele GABA-Effekte inhibiert, aber dennoch nicht die von Baclofen, legte schon 1981 die Vermutung nahe, dass es mindestens zwei Rezeptortypen für GABA geben muss (Hill und Bowery 1981). Weitere Versuche mit Agonisten und Antagonisten der Gamma-Aminobuttersäure zeigten, dass es im ZNS verschiedene Klassen von GABA-Rezeptoren gibt. Der GABA_A-Rezeptor ist der häufigste Rezeptortyp für GABA. Es handelt sich um einen ligandengesteuerten Ionenkanal, der postsynaptisch angeordnet ist (Mott und Lewis 1994). Er ist durchlässig für Chloridionen und Bicarbonat. Durch den Einstrom von Chlorid-Ionen kommt es zur Hyperpolarisation der nachfolgenden Zelle und damit zur Inhibition. Chemisch gesehen handelt es sich bei diesem Rezeptor um ein Heteropentamer, das aus fünf verschiedenen Untereinheiten gebildet wird (Schofield et al. 1987). Die wichtigsten Untereinheiten sind α -, β - und γ -Ketten, wobei man bei den α -Ketten noch einmal sechs, bei den β -Ketten vier und bei den γ -Ketten drei Untergruppen unterscheidet. Am häufigsten ist der Aufbau des GABA_A-Rezeptors aus zwei α -, zwei β - und einer γ -Kette. Der GABA_A-Rezeptor hat verschiedene Bindungsstellen. An eine lagert sich GABA selbst an, an eine weitere, aus der γ -Untereinheit aufgebaute, können Medikamente wie z.B. die Benzodiazepine angelagert werden, an eine weitere Bindungsstelle,

bestehend aus einer β -Untereinheit, können Barbiturate und Neurosteroiden angelagert werden.

Der GABA_B-Rezeptor ist sowohl prä- als auch postsynaptisch angeordnet (Mott und Lewis 1994). Sein Wirkungsmechanismus beruht auf der Inaktivierung eines G-Proteins. Über den Signaltransduktionsweg vermittelt er eine Regulation von Kalium- und Kalziumkanälen. Es kommt hierbei zu einer erhöhten Offenwahrscheinlichkeit der Kaliumkanäle, die eine Hyperpolarisation der nachfolgenden Zellmembran bewirkt und zur verminderten Offenwahrscheinlichkeit für Kalziumkanäle, die präsynaptisch zu einer sekundär verminderten Transmitterausschüttung führt (Wehrhahn et al. 1999). Beim GABA_B-Rezeptor handelt es sich um ein Transmembranprotein mit 7 Transmembrandomänen. Er liegt als Dimer vor. GABA_B-Rezeptoren scheinen auch andere Neurotransmittersysteme zu beeinflussen. Über eine G-Proteinvermittelte Aktivierung der Phospholipase C und die daraus resultierende Phosphorylierung inhibieren sie den GABA_A-Rezeptor (Sigel und Baur 1988; Browning et al. 1990; Hahner et al. 1991).

Über welchen genauen Mechanismus Pregabalin als Analogon der γ -Amino-Buttersäure sein Wirkpotential entfaltet, lässt sich an einer in-vivo-Studie zwar nicht beweisen, jedoch können Vergleiche zu anderen TMS-Studien zu Medikamenten, deren Wirkung auch molekularbiologisch bewiesen ist, Vermutungen zum Wirkmechanismus zu.

2.3 Pharmakologische Studien und TMS

Für die Untersuchung neuromodulierender ZNS-gängiger Medikamente hat die TMS seit ihrer Einführung in die Elektrophysiologie eine große Bedeutung, da sie eine nahezu schmerzfreie Untersuchung auch an gesunden Probanden ermöglicht. Parameter, die man bei gesunden Patienten nach Einnahme ZNS-gängiger Medikamente untersucht, sind die motorischen Schwellen, die Amplitudenzunahme bei Erhöhung

der Reizintensität sowie verschiedene Inhibitions- und Fazilitationsmechanismen.

Die Intensität, die benötigt wird, um in 50% der Stimulationen eine Amplitude von mindestens $50\mu\text{V}$ hervorzurufen, hängt von der Erregbarkeit der einzelnen Axone so wie deren Übertragung auf nachfolgende Neurone ab. Diese motorische Schwelle wird über die Membranexzitabilität der Axone bestimmt. Da davon ausgegangen wird, dass die Erregung einer Zelle durch Depolarisation der Zellmembran entsteht, ist es nicht weiter verwunderlich, dass Medikamente, die spannungsabhängige Natrium- oder Kalziumkanäle blockieren, die motorischen Schwellen erhöhen (Ziemann et al. 1996b). Zu diesen antiepileptischen Membranstabilisatoren zählen unter anderem Carbamazepin und Lamotrigin.

Auch die Amplitudenzunahme des MEP, die der Rekrutierung des Muskels entspricht, lässt sich durch die Gabe von Medikamenten beeinflussen. Diese Amplitudenzunahme ist häufig unabhängig von der Membranexzitabilität im Hinblick auf die Ruheschwellen, stattdessen wird sie durch kortikale Interaktionen beeinflusst. So kann die Größe des MEP durch inhibitorische Neurotransmitter oder deren Gegenspieler beeinflusst werden. Durch die Gabe von Agonisten oder Antagonisten kommt es zur Beeinflussung des kortikalen Interneuronennetzwerkes. Die GABA_A-Rezeptor-Agonisten (Inghilleri et al. 1996, Boroojerdi et al. 2001) hemmen über eine Erregung der inhibitorischen Neurone eine Größenzunahme des MEP, Norepinephrinagonisten (Korchounov et al. 2003) wie Methylphenidat oder d-Amphetamine hemmen dementsprechend die Inhibition. Hier kommt es zur Verstärkung der Rekrutierung.

Die Silent Period scheint bei Medikamenten mit GABA_B-Wirkung verlängert zu sein, wie z.B. bei Baclofen, einem selektiven GABA_B-Rezeptoragonisten (Siebner et al. 1998). Tiagabin, ein GABA-Reuptake-Inhibitor, führte zu einer Verstärkung von LICI und CSP (Wehrhahn et al. 1999). Gabapentin, ein Analogon der γ -Aminobuttersäure (GABA), ein Ligand, der selektiv die α_2 - δ -Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumionenkanals der neuronalen Membran blockiert, verstärkte die intrakortikale Inhibition und verminderte die intrakortikale Fazilitation. Die CSP

zeigt sich verlängert (Ziemann et al 1996b, Rizzo et al. 2001).

Nach der Vermutung, dass die SICI durch GABA_A-Rezeptoren, die LICI durch GABA_B-Rezeptoren beeinflusst wird (Ziemann 2004), muss angenommen werden, dass die den beiden inhibitorischen Mechanismen zugrunde liegenden Neuronenpopulationen sich gegenseitig beeinflussen.

2.4 Sicherheit und Risiken

Die Untersuchungsmethode mittels transkranieller Magneteinzelstimulation gilt im allgemeinen als risikoarm. Sie wurde bereits an zahlreichen Patienten und freiwilligen Probanden getestet, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen, von denen Patienten nach Stimulation berichteten, waren Müdigkeit und Kopfschmerzen, besonders dann, wenn es bei der Untersuchung zur Mitstimulation der Gesichts- und/oder Schläfenmuskulatur kommt (Epstein et al. 1990). Das Risiko hierzu steigt mit Erhöhung der Reizintensitäten.

Studien haben aber auch gezeigt, dass es insbesondere bei rTMS mit schneller Repräsentationsrate und hoher Reizintensität zu epileptischen Anfällen kommen kann (Pascual-Leone et al. 1992; Wassermann 1998). Insgesamt scheint dieses Risiko jedoch bei Epilepsiepatienten und gesunden Probanden bei Einhaltung der Sicherheitsvorschriften nur gering (Schrader et al. 2004; Bae et al. 2007; Wassermann 1998). Vor einer Untersuchung mit TMS sollten jedoch die individuellen Risikoprofile des Probanden erfasst werden. Begünstigend zur Entstehung eines epileptischen Anfalls können Schlafentzug, Alkoholabusus oder die Einnahme von Medikamenten wirken. Die Kenntnis um prädisponierende Faktoren haben zu der Einführung einiger Sicherheitsrichtlinien geführt, die das Risiko, einen Krampfanfall zu verursachen, minimieren sollen (Wassermann 1998, Green 2002). Es wurde eine Reihe von absoluten und relativen Kontraindikationen, die grundsätzlich beachtet werden sollten, festgelegt (Rossi et al. 2009). Als einzige absolute Kontraindikatio-

Sicherheit und Risiken

nen werden metallische Objekte im Kopf, implantierte Pumpensysteme, Herzschrittmacher und Cochleaimplantate angesehen, da es hier durch die Magnetstimulation zu einem Funktionsverlust kommen könnte. Für rTMS-Behandlungen gelten die Empfehlungen, dass sie nur im Beisein eines mit der Methode vertrauten Arztes und mit adäquaten medizinischen Versorgungsmöglichkeiten durchgeführt werden sollten.

Häufiger scheinen Nebenwirkungen auf das Gehör zu sein. Counter et al. konnten 1990 bleibende Veränderungen der Hörschwelle bei Tieren nach rTMS nachweisen. Bei Menschen zeigte sich nur eine vorübergehende Erhöhung der Hörschwelle (Pascual-Leone et al. 1992), wobei die Ergebnisse nach rTMS deutlicher ausgeprägt waren. Es wird empfohlen, um Spätfolgen zu minimieren, bei der Untersuchung den Patienten oder Probanden Gehörschutz tragen zu lassen.

Tabelle 1: Kontraindikationen für rTMS-Behandlungen (Rossi et al 2009):

absolute:	relative:
<ul style="list-style-type: none">– metallische Objekte im Kopf (ausgenommen Zahnprothesen)– implantierte Pumpensysteme– Herzschrittmacher– Cochleaimplantate	<ul style="list-style-type: none">– erhöhter intrakranieller Druck, Schädel-Hirn-Trauma, Infarkte,– neurochirurgische Eingriffe– Epilepsie oder epileptische Anfälle in der Vorgeschichte– Schwangerschaft (bislang kasuistische Berichte über Anwendung bei Schwangeren)

2.5 Physikalische und physiologische Grundlagen

Unter der elektrischen Induktion versteht man die Erzeugung von elektrischen Spannungen durch zeitlich veränderliche Magnetfelder. Michael Faraday demonstrierte 1831, dass er durch Annäherung oder Entfernung eines Stabmagneten in einer Draht-

Physikalische und physiologische Grundlagen

schlinge einen Stromfluss erzeugen konnte, den er mit Hilfe eines Ampéremeters nachwies, als er zeigen wollte, dass man den Satz „Strom erzeugt Magnetfeld“ auch umdrehen kann.

Wenn der permanente Magnet in Faradays Versuch gegen eine stromdurchflossene Spule ersetzt wird, führt das zum selben Ergebnis. Für die magnetische Feldstärke (H) in dieser Spule mit dem Radius r gilt dann:

$$H = \frac{I}{2r}$$

Bei konstantem Spulenradius ist die Feldstärke proportional zur Stromstärke. Für die Induktion gilt dasselbe. Die Proportionalitätskonstante ist dabei für nicht-ferromagnetische Materie wenig kleiner oder größer als eins, für ferromagnetische Materie ist sie höher (Gehrtsen 1966).

Eine Änderung des Magnetfeldes erzeugt man für die TMS dadurch, dass sich ein Hochstromkondensator von bis zu 5000 A auf eine Kupferdrahtspule entlädt. Das dabei entstehende magnetische Feld E erreicht dabei Flussstärken von >1 Tesla. Seine Stärke nimmt exponentiell mit dem Abstand zur Magnetspule ab. Von den maximal 2 Tesla, die direkt an der Spule zu messen sind, sind im Kortex nur noch etwa 0,5 Tesla nachzuweisen.

Die Größe des im Gehirn induzierten Stroms hängt vom Gewebewiderstand, der Feldstärke, der Spulenform und der Geschwindigkeit, mit der sich das Magnetfeld ändert, ab. Bisher ist eine maximale Änderung des Stromflusses von 150 A pro μ s möglich. Der Gewebewiderstand ist am größten im Knochen, am geringsten im Liquor. Trifft nun der induzierte Stromfluss im Gehirn auf eine Zellmembran, so kann er durch Ionenfluktuation zu einer Änderung des Membranpotentials führen. Ist die Depolarisation stark genug (Ruohonen 2003) und führt zu einer Änderung des Membranpotentials um 30% oder mehr (auf etwa -55mV), öffnen sich die schnellen, spannungsabhängigen Natriumkanäle. Es kann zur Entstehung eines Aktionspotentials führen, bei dem das Membranpotential für kurze Zeit positive Werte annimmt. Mit

Physikalische und physiologische Grundlagen

der Repolarisation folgt die Refraktärzeit, in der sich für kurze Zeit die Leitfähigkeit für Kaliumionen in der Membran erhöht und es zu einer Hyperpolarisation nahe des Kaliumgleichgewichtspotentials kommt. Für kurze Zeit sind die Neuronen nicht erregbar. Die Refraktärzeit ist bei der TMS-Forschung mit gepaarten Reizen von großer Bedeutung.

Der Kortex wird hauptsächlich dort stimuliert, wo das induzierte elektrische Feld E am größten ist. Für die unterschiedlichen Spulenformen ist der Bereich, in dem das induzierte elektrische Feld am größten ist, an unterschiedlichen Stellen unterschiedlicher Stärke und Größe lokalisiert. Die gängigsten Spulenformen sind die einfache Kreisspule und die achtförmige Schmetterlingsspule. Bei der einfachen Kreisspule ist das induzierte elektrische Feld unter der gesamten Zirkumferenz gleich stark, das stimulierte Areal also vergleichsweise groß. Je größer der Durchmesser der Spule ist, desto weniger genau lässt sich der Stimulus fokussieren, dafür können aber auch tieferliegende Schichten erreicht werden. Je größer der Winkel zwischen Schädeldecke und Spule, desto fokaler ist die Stimulation aber desto schlechter und ineffektiver ist die Fixation. Heute werden hauptsächlich Schmetterlingsspulen verwendet. Hierbei wird zwischen den beiden Spulen ein zu ihnen senkrechter Stromfluss induziert, der eine sehr genaue und fokale Stimulation ermöglicht. Der Stromfluss ergibt sich hierbei aus der Summe der Magnetfelder beider Zirkumferenzen.

Neurone werden hauptsächlich an ihren Krümmungen erregt (Basser und Roth 1991; Terao und Ugawa 2002). Myelinisierte Axone mit großem Durchmesser werden vor denen innerviert, die einen kleineren Durchmesser aufweisen.

Geforscht wird vor allem durch Stimulation über dem Motor- oder dem visuellen Kortex, da diese Versuche über die bei der Reizantwort entstehenden Muskelkontraktionen bzw. über die für die Patienten sichtbaren Phosphene objektiv quantifizierbar sind, wogegen durch eine Erregung des akustischen Zentrums keine akustischen Signale hervorgerufen werden konnten (Merton und Morton 1980).

Schon zu den Zeiten, da noch ausschließlich in Narkose Versuche zur Hirnstimula-

Physikalische und physiologische Grundlagen

tion stattfinden konnten, wurden die Antworten auf den Reiz aufgezeichnet und klassifiziert. Die erste, direkte Antwort auf den Reiz, die mit Hilfe von Nadelelektroden in der Pyramidenbahn aufgezeichnet wurde, nannten Patton und Amassian (1954) D-Wellen (direkte Welle). Sie stellten fest, dass diese Reizantwort auch nach Verletzung, Asphyxie oder Entfernung des Kortex länger bestehen blieb als die sogenannten I-Wellen. Sie können auch durch direkte Stimulation der weißen Substanz erzeugt werden. Die I-Wellen werden auch als indirekte Antwort bezeichnet. Sie rufen über synaptische Erregung durch die anliegenden Fasern spätere Antworten in der Pyramidenbahn hervor.

2.6 Das motorische System

Das motorische System des Menschen setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Man kann unter anderem zwischen dem pyramidalen und dem extrapyramidalen System unterscheiden, wobei beide Systeme über verschiedene Verschaltungen miteinander kommunizieren. Das extrapyramidalmotorische System setzt seine Schwerpunkte vor allem in die Massen-, Orientierungs-, Ausweich- und Stützbewegungen der proximalen Extremitätenmuskulatur, während das pyramidalmotorische System eher für feine Willkürbewegungen z.B. der mimischen Muskulatur und der distalen Extremitätenmuskulatur zuständig ist.

Das pyramidalmotorische System wird in der primär somatomotorischen Rinde repräsentiert, dem Motorkortex. Sie entspricht in etwa der Area 4 nach Brodmann und befindet sich beidseits vor dem Sulcus centralis im Gyrus praecentralis. Der Motorkortex ist somatotop gegliedert. Während die Beine und Füße in der Tiefe neben der Fissura longitudinalis cerebri repräsentiert sind, befindet sich das Areal für die Hüfte direkt an der Mantelkante. Weiter folgen dann die Gebiete für Schulter, Arm, Hand, Finger und Kopf.

Im Motorkortex befinden sich die Zellkörper der Pyramidenzellen, deren Axone den

Das motorische System

Tractus corticospinalis und cortikonuclearis bilden. Diese verlaufen im Tractus corticospinalis durch die Capsula interna und das Crus Cerebri zur Medulla oblongata, wo dann 70 bis 90 Prozent der Fasern auf die Gegenseite kreuzen. Die gekreuzten Fasern verlaufen im Seitenstrang des Rückenmarks, die übrigen verlaufen im Vorderstrang und kreuzen auf segmentaler Höhe im Rückenmark. Sie enden über Interneurone an den α -Motoneuronen, die die Spinalnerven bilden und die Skelettmuskelzellen innervieren. Während des gesamten Verlaufs vom Kortex bis zum Interneuron bleibt die somatotopie Gliederung erhalten.

Moduliert wird der Kortex über die Basalganglien. Informationen vom Kortex werden anhand des erregenden Neurotransmitters Glutamat an das Striatum weitergeleitet. Das Striatum hemmt die Substantia nigra und damit seine eigene Hemmung durch die Substantia nigra. Über weitere Efferenzen des Striatums zum medialen Pallidumsegment hemmt es die inhibitorische Wirkung auf den Thalamus, der wiederum die Motorkortexareale erregt. Das Striatum wirkt auch hemmend auf das laterale Pallidumsegment, das den Nucleus subthalamicus inhibiert und damit die Erregung des Nucleus subthalamicus auf das mediale Pallidumsegment. Abgesehen von der Substantia nigra verwenden die inhibitorischen Efferenzen der Basalganglien alle GABA als Neurotransmitter.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

Es wurden 19 gesunde Probanden, davon 13 Männer und 6 Frauen, untersucht. Die Probanden waren zwischen 21 und 28 Jahren alt, ihr Durchschnittsalter lag bei $24 \pm 1,9$ Jahren. Die Probanden hatten sich freiwillig auf einen öffentlichen Aushang gemeldet und zur Teilnahme an den Versuchen bereit erklärt. Sie wurden in umfangreichem Maße über alle Versuche, deren Dauer und Nebenwirkungen aufgeklärt. Alle Versuche erfolgten mit der Zustimmung der Ethikkommission und unter Berücksichtigung der ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Es lagen keine Kontraindikationen zur Teilnahme an Medikamenten- oder TMS-Studien vor.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Alter unter 18 oder über 45 Jahren
- Herzschrittmacher
- metallische Implantate im Kopfbereich
- neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte
- schwerwiegende internistische Erkrankungen (hierzu zählten schwerwiegende Leber- oder Nierenerkrankungen sowie Stoffwechselstörungen)
- schwangere oder stillende Frauen
- außer der Pille durften die Probanden keine Medikamente oder Drogen, einschließlich Alkohol und Nikotin konsumieren
- Teilnahme an weiteren klinischen Studien während der letzten 8 Wochen.

Alle Probanden waren nach den Kriterien der „Edinburgh Handedness Inventory“ (Oldfield 1971) zu 100% Rechtshänder.

3.2 Versuchsdurchführung

Die Untersuchung bestand für jeden Probanden aus zwei Sitzungen, zwischen denen mindestens eine Woche Abstand liegen musste. Der Proband erhielt vor jedem Versuch zwei einheitliche Kapseln, von denen er jeweils eine 12 und eine 2 Stunden vor der TMS-Untersuchung einnehmen sollte. Vor der einen Sitzung enthielten beide Kapseln 300mg Pregabalin, vor der anderen Placebo. Die Reihenfolge der Versuche (erst Pregabalin oder erst Placebo) war pseudorandomisiert und balanciert. Weder Proband noch Untersucher waren vorher über die Reihenfolge informiert. Alle TMS-Experimente wurden vormittags zwischen 8 und 12 Uhr durchgeführt. Die Versuche eines einzelnen Probanden begannen entweder beide um 8, um 9 oder um 10 Uhr.

Während der Untersuchungen saß der Proband bequem auf einem Ruhesessel mit Kopf- und Armstützen. Er wurde angehalten, dabei so ruhig und entspannt wie möglich zu sitzen und geistig einen gleichmäßig aufmerksamen Zustand zu behalten. Während der Versuche wurde nicht gesprochen.

Alle Versuche wurden in derselben Reihenfolge durchgeführt. Nachdem sich der Proband hingesetzt hatte und das EMG angelegt worden war, wurde als erstes der Stimulationsort bestimmt und mit einem hautfreundlichen Schminkestift gekennzeichnet, um diese Position für alle Versuche halten zu können. Die Schwellenbestimmung folgte in der Reihenfolge Ruheschwelle, 1mV-Schwelle und aktive Motorschwelle. Nach einer kurzen Ruhepause folgten die Versuche in folgender Reihenfolge: Short-Latency intracortical Inhibition/Facilitation (SICI/ICF), Long-Latency intracortical Inhibition (LICI), Fazilitatorische I-Wave Interaktion (I-Wave), Rekrutierung und kontralaterale cortical Silent Periods (CSP).

3.3 Magnetstimulation

Stimuliert wurde mit einer Schmetterlingsspule mit einem Durchmesser von 70mm pro Spule, die über ein Bistimmodul mit zwei monophasischen Stimulatoren (alles: Magstim Company Ltd., Whitland, Wales, UK) verbunden waren. Durch die Zwischenschaltung sind sehr kurze Intervalle zwischen den Entladungen in derselben Spule möglich, aber durch den Widerstand des Geräts wird die maximal erreichbare Magnetfeldstärke um etwa 30% reduziert. Die maximal erreichbaren Intensitäten der Magnetstimulatoren werden mit 100 Prozent angegeben, regulierbar sind sie in einer 1-Prozent-Abstufung.

3.4 Bestimmung des Stimulationsortes und der Schwellen

Nachdem sich der Proband bequem auf den Untersuchungsstuhl gesetzt hatte, wurden zwei Oberflächenelektroden (Ag-AgCl-Elektroden, Durchmesser 9mm) an der rechten Hand angebracht und mit Pflasterstreifen fixiert. Der Hautkontakt wurde mit Elektrodengel verbessert. Die erste Elektrode wurde direkt über dem Muskelbauch des M. interosseus dorsalis I befestigt. Die zweite Elektrode wurde über dem Zeigefingergrundgelenk angebracht. Eine Elektrode zur Erdung wurde am Unterarm befestigt.

Die EMG-Rohdaten wurden verstärkt (1K), gefiltert (3Hz- 3kHz) aufgezeichnet und mit Hilfe eines micro 1401 AD-Converters (Cambridge Electronic Design, Cambridge, United Kingdom) digitalisiert. Die Daten wurden auf dem Computerbildschirm mit der Signal-Software (Cambridge Electronic Design, Version 2.13) dargestellt und für spätere Analysen gespeichert. Dass der Muskel während des gesamten Versuches einigermaßen entspannt war, wurde akustisch und visuell überwacht.

3.5 Versuchsablauf

Zur Kontrolle der Spulenposition wurde als erstes ein Ruhe-EMG am M. interosseus dorsalis abgeleitet. Die Spule wurde tangential auf dem primärmotorischen Kortex, über dem Bereich, in dem die optimale Repräsentation des M. interosseus dorsalis I zu erwarten ist, auf der Schädelkalotte angelegt. Der Winkel zur Scheitelbeinnahmung betrug etwa 45°, er war nach hinten geöffnet. Der Stromfluss ging von anterior nach posterior. Nun wurde die Spule in diesem Bereich vorsichtig und in kleinen Abstufungen in alle Richtungen bewegt. Bestimmt wurde die Reizstelle als der Bereich, in dem bei völlig entspanntem Handmuskel bei wiederholter Stimulation annähernd gleichförmige und annähernd gleichgroße motorisch evozierte Potentiale (MEPs) am rechten M. interosseus dorsalis I aufgezeichnet wurden. Durch die Markierung dieser Stelle mit einem hautfreundlichen Stift wurde für den Rest des Experiments immer dieselbe Position der Spule gewährleistet.

Nach einer kurzen Ruhepause, die eingelegt wurde, um die Festlegung falsch hoher oder niedriger Intensitäten zu vermeiden, wurden im nächsten Schritt die Ruheschwelle (RMT), eine 1mV-Intensität und die aktive Motorschwelle (AMT) bestimmt. Die Schwellen bzw. Intensitäten wurden in Relation zur maximalen Reizstärke des Stimulators angegeben. Der Patient wurde während der gesamten Versuchsvorbereitung und Durchführung gebeten, aktive Bewegungen oder Sprechen so gut wie möglich zu vermeiden, um auch die dadurch möglicherweise auftretenden Verfälschungen zu vermeiden.

Für die Ruheschwelle wurde ausgehend von unterschwelligen Impulsen die Intensität immer um 1% reduziert. Sie war definiert als die kleinstmögliche Intensität, bei der, bei komplett relaxiertem Handmuskel, von 10 aufeinanderfolgenden Reizen noch mindestens 5 ein überschwelliges MEP hervorriefen, deren Amplitude mindestens 50mV betrug (Rothwell et al. 1999). Als 1mV-Intensität wurde die Reizstärke definiert, die benötigt wird, um bei entspanntem Muskel wiederholt ein MEP mit der Amplitude von 1mV auszulösen. Zur Bestimmung der aktiven Motorschwelle wurde

der Proband angehalten, seine Hand mit etwa 20% seiner Maximalkraft gleichmäßig anzuspannen. Als Kontrolle diente hierbei ein EMG. Bestimmt wurde die niedrigste Reizintensität, bei der von 10 Stimuli noch mindestens 5 ein deutliches MEP hervorriefen, welches mit etwa 200 bis 300 mV noch deutlich von der Hintergrundaktivität abzugrenzen war. Auch hier wurde analog zur Ruheschwellenbestimmung von einem überschwelligem Reiz ausgehend die Intensität immer wieder in 1-Prozent-Schritten nach unten korrigiert. Etwa alle 20 Sekunden wurde der Proband dazu angehalten, seine Handmuskeln für einen Moment zu entspannen, um Ermüdungseffekte zu verhindern.

Der Versuch wurde bei jedem Probanden in derselben Reihenfolge durchgeführt. Als erstes wurden Messungen mit Doppelreizstimulationen durchgeführt. Getestet wurden SICI, ICF, LICI und I-Waves. Dazu wurden vorher 3 unterschiedliche Programme gespeichert, die für eine randomisierte Stimulation bei einer Frequenz von 0.25 Hz sorgten. Im Anschluss daran folgten die Einzelstimulationen Rekrutierung und Silent Periods.

3.6 Doppelreizstimulationen

3.6.1 Short-latency intracortical Inhibition/Facilitation (SICI/ ICF)

Beide Parameter (SICI und ICF) wurden in einem Experiment untersucht. Damit die Dauer des Experiments für Proband und Untersucher nicht zu lange war, wurde es in zwei mal zwei gleich große Untersuchungsblöcke unterteilt. Jeder dieser Blöcke bestand aus jeweils 20 Teststimulationen und 10 Stimulationen zu jeder Konditionierung. Die Interstimulusintervalle wurden zur Bestimmung der SICI bei 2 und 4ms, zur Bestimmung der ICF bei 9 und 12 ms festgelegt. Der konditionierende Reiz war vor den Teststimulus geschaltet (Kujirai et al. 1993). Um noch eine Möglichkeit zur Inhibition bzw. Fazilitation zu geben, wurde der konditionierende Reiz mit der Inten-

Doppelreizstimulationen

sität von 90% der aktiven Motorschwelle relativ niedrig gewählt. Dieser Versuch wurde zweimal durchgeführt, einmal in Abhängigkeit zur Reizschwelle, einmal in Abhängigkeit zur Amplitudengröße des MEP. Die Intensität des Testpulses entsprach im ersten Versuch der Intensität von 1mV, im zweiten wurde er bei 120% der Ruheschwelle eingestellt. Aus den gemessenen Werten wurde für jede Kondition die Durchschnittsamplitude berechnet und in Relation zum Testpuls gesetzt.

3.6.2 Long-latency intracortical Inhibition (LICI)

Als nächstes wurde die LICI bestimmt. In diesem Versuch waren sowohl Testreiz als auch konditionierender Reiz mit 110% der RMT überschwellig (Valls-Solé et al. 1992). Er war jedoch relativ schwach gewählt, damit nicht durch die überschwelligen konditionierenden Reize schon eine maximale Inhibition erzielt würde und um noch genug Spielraum für eine Verstärkung der Inhibition zu haben. Die Interstimulusintervalle der konditionierten Reize waren 50, 100 und 150 ms lang. Jede Konditionierung wurde 15 mal getestet, der Testreiz 30 mal. Auch hier wurden Durchschnittswerte für jede einzelne Kondition berechnet und mit dem für den Testwert berechneten Durchschnittswert ins Verhältnis gesetzt.

3.6.3 Fazilitatorische I-Wave Interaktion (I-Waves)

Bei der Messung der I-Waves war der erste Reiz mit der S11mV überschwellig, der folgende, konditionierende mit 90% der RMT unterschwellig (Ziemann und Rothwell 2000). Die Interstimulusintervalle wurden bei 1.3, 2.1, 2.5, 3.5 und 4.5ms festgelegt, jede Kondition wurde 20 mal getestet, der Testpuls 40 mal.

3.7 Einzelimpulsstimulationen

3.7.1 Rekrutierung (Rekr)

Die Rekrutierung motorischer Einheiten wurde mit jeweils 10 Reizen in steigender Intensität in 3 Stufen getestet. Verglichen wurden die MEPs der Intensitäten 100, 120 und 140% der Ruheschwelle. Für jede Stufe wurde ein Mittelwert berechnet.

3.7.2 Aktives MEP und cortical Silent Period (CSP)

Zur Bestimmung der CSP wurde der Proband wieder angehalten, den Musculus interosseus dorsalis I mit 20% der Maximalkraft gleichmäßig angespannt zu halten. Der Versuch wurde mit jeweils 10 Stimuli zweimal durchgeführt, zunächst mit der Intensität von 120% RMT, dann mit S11mV. Die Länge der Silent Periods wurde im Signalprogramm aus rektifizierten Daten abgelesen. Für diese Daten wurde ein Durchschnittswert aus den Amplitudengrößen für die motorische Aktivität von Beginn der Aufzeichnungen (0ms) bis zur Stimulusgabe (100ms) berechnet und mit einem horizontalen Cursor markiert. Der Beginn der Silent Periods wurde mit der Gabe des Stimulus bei 100 ms definiert. Als Ende wurde die Stelle bestimmt, an der, nach Beginn der Silent Period, zum ersten Mal die EMG-Aktivität für länger als 5 ms den Cursor überschritt.

3.8 Statistische Auswertung der Daten

Die Schwellenintensitäten und Versuchsparameter wurden für jeden Probanden individuell ermittelt und dokumentiert. Für die Doppelreizstimulationen wurden die Amplituden der MEPs getrennt nach Teststimulus und den verschiedenen Konditio-

Statistische Auswertung der Daten

nierungen aufgezeichnet und dazu Mittelwerte berechnet. Die Mittelwerte der Konditionierungen wurden in Relation zum Testpuls gestellt und in Prozent angegeben.

Für die Auswertung der Rekrutierungen wurden die Amplituden der MEPs gemessen und Mittelwerte für die Amplitudengröße zu jeder Reizintensität gebildet.

Die Länge der CSP wurde manuell ausgemessen, nachdem alle MEP-Aufzeichnungen rektifiziert worden waren. Aus den rektifizierten Daten wurde mittels Signal ein Durchschnittswert für die Amplitude des kontrahierten Muskels berechnet. Die Messung erfolgte digital mit Hilfe eines Cursors. Sowohl aus diesen Strecken als auch aus der Höhe der MEPs wurden Mittelwerte gebildet, kurze Überschreitungen über den horizontalen Cursor von unter 5 Millisekunden wurden bei der Messung nicht berücksichtigt.

Die weitere Analyse der Parameter erfolgte jeweils getrennt mittels Varianzanalysen (ANOVA). Es wurden die Faktoren „Medikament“ in allen Versuchen, sowie „Interstimulusintervalle“ für SICI/ ICF (2, 4, 7, 9 und 12ms), LICI (50, 100, 150 und 200ms) und I-Waves (1.3, 2.1, 2.5, 3.5 und 4.5ms) sowie für die Rekrutierung der Faktor „Intensität“ (100, 120, 140% der RMT) eingesetzt. Alle Werte wurden nach der Methode von Greenhouse-Geisser auf Nichtsphärizität korrigiert. Bei signifikanten F-Werten in der ANOVA wurden post-hoc-T-Tests eingesetzt. Werte unter $p = 0,05$ wurden als signifikant angesehen. Angegeben werden Mittelwerte mit Standardabweichungen.

4 Ergebnisse

4.1 Akuteffekte nach Pregabalineinnahme

Nach der Einnahme von Pregabalin zeigten alle Probanden unterschiedlich stark ausgeprägte Nebenwirkungen. Schwindel wurde von den meisten Probanden angegeben (n=16), gefolgt von Müdigkeit (n=11), Euphorie (n=7) und Gangstörungen (n=5). Es folgten Verlangsamung (n=4), verwaschene Sprache und Doppelbilder (jeweils n=3). Auch Übelkeit und Erbrechen (n=2) sowie ein Tunnelblick (n=1) wurden angegeben. Die Nebenwirkungen dauerten nicht länger als 6 Stunden an. Sie waren nicht so schwerwiegend, dass ein Versuch deswegen abgebrochen werden musste. Nur ein Proband gab auch Müdigkeit nach Placeboeinnahme an.

4.2 Einfluss von Pregabalin auf Ruhe-, Aktive Motor-schwellenwerte und 1mV-Intensität

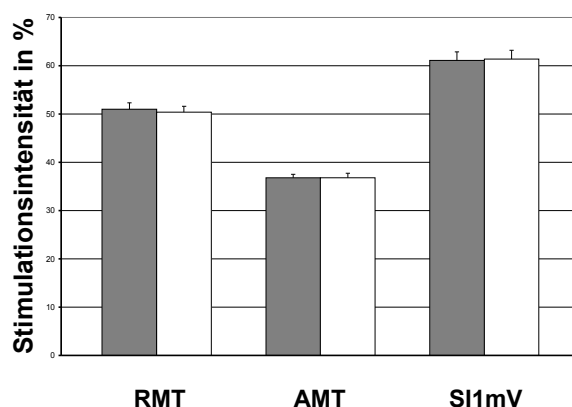


Abbildung 2: Effekte von Pregabalin auf die Schwellenwerte

Durch Pregabalineinnahme (graue Säulen) wurden RMT, AMT und SI1mV im Vergleich zur Placeboeinnahme (weiße Säulen) nicht beeinflusst.

Die Einnahme von Pregabalin hatte keinen Einfluss auf die Ruhe-, aktive Motorschwelle, und 1mV-Intensität (Abb.2). Diese Aussage wurde durch die ANOVA bestätigt (Haupteffekt „Medikament“: RMT: $F_{(1,18)} = 0.771$, $p = 0.391$; AMT: $F_{(1,18)} =$

Einfluss von Pregabalin auf Ruhe-, Aktive Motorschwellenwerte und 1mV-Intensität

0.009, $p = 0.927$; SI1mV: $F_{(1,18)} = 0.087$, $p = 0,771$).

Während die Werte für die Ruhemotorschwelle nach Pregabalineneinnahme bei durchschnittlich $51.0 \pm 1.2\%$ lagen, lagen sie ohne Pregabalineneinnahme bei $50.4 \pm 1.3\%$. Der Durchschnittswert für die aktive Schwelle lag nach Pregabalineneinnahme bei $36 \pm 0,7\%$, ohne Einnahme des Medikaments bei $36.8 \pm 0.9\%$. Um ein MEP mit der Amplitude von 1mV zu erreichen, war mit Pregabalin eine Reizintensität von $61.1 \pm 1.8\%$, ohne Pregabalin von $61.4 \pm 1.8\%$ nötig.

4.3 Inhibition

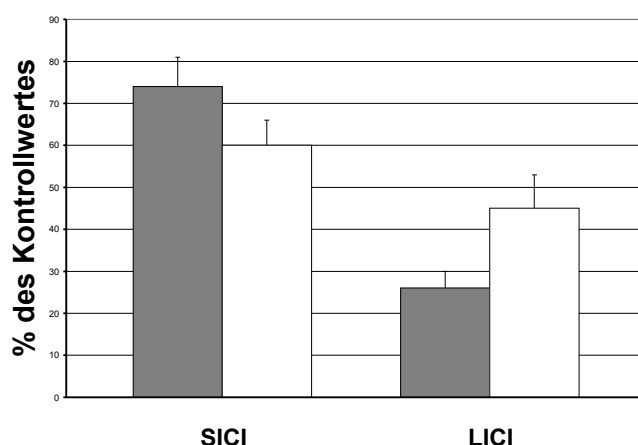


Abbildung 3: Pregabalin zeigt unterschiedliche Effekte auf die Inhibition:

Während die SICI nach Pregabalineneinnahme (graue Säulen) weniger stark ausgeprägt war als nach Placeboeinnahme (weiße Säulen), war die LICI verglichen zum Testwert stärker ausgeprägt.

Deutliche Unterschiede zwischen Placebo- und Verummessung zeigten sich dagegen in der Inhibition. Für die SICI zeigte die ANOVA signifikante Haupteffekte für „Medikament“ ($F_{(1,18)} = 5.125$, $p = 0.036$) und „Interstimulusintervall“ ($F_{(2,6,47,3)} = 38.377$, $p < 0.001$), nicht jedoch für eine Interaktion der beiden ($F_{(2,3,41,6)} = 0.976$, $p = 0.411$). Es zeigte sich, dass die SICI nach Einnahme von Pregabalin mit $74 \pm 7\%$ des unconditionierten MEP schwächer ausgeprägt war als mit $60 \pm 6\%$ bei Placebo (Abb. 3). Post-hoc-Vergleiche zeigten, dass die SICI nach Pregabalineneinnahme, verglichen mit den Resultaten nach Verumeinnahme, bei einem Interstimulusintervall von 2ms signifikant schwächer ausgeprägt war ($t = 2.799$, $df = 18$, $p = 0.012$), bei einem Inter-

stimulusintervall von 4 ms war nur der Trend zur Reduktion zu sehen ($t = 1.948$, $df = 18$, $p = 0.067$).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der SICI zeigte sich für die LICI eine Verstärkung der Inhibition durch Pregabalin (Abb. 3). Während die LICI nach Einnahme von Pregabalin $26 \pm 4\%$ des unconditionierten MEP zeigte, war die Inhibition im Kontrollversuch mit $45 \pm 8\%$ schwächer ausgeprägt. Dieses konnte durch einen signifikanten Haupteffekt „Medikament“ in der ANOVA bestätigt werden ($F_{(1,18)} = 4.615$, $p = 0.046$).

4.3.1 Cortical Silent Period

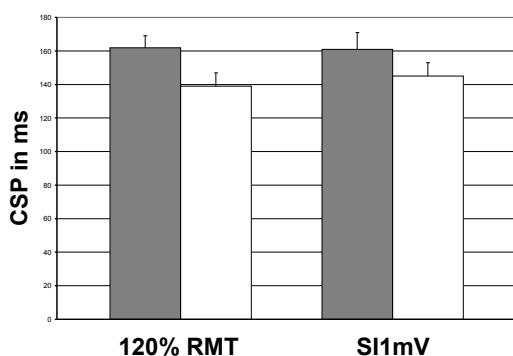


Abbildung 4: Darstellung der CSP

Die CSP war nach Pregabalineinnahme (graue Säule) unabhängig von der Stimulationsintensität länger als nach Placeboeinnahme (weiße Säule).

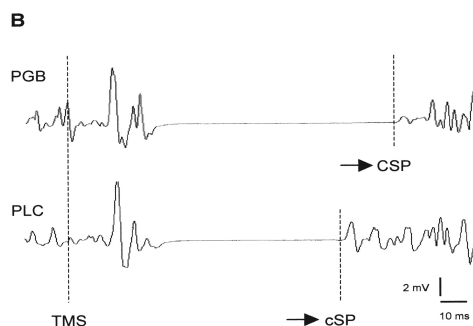


Abbildung 5: CSP im EMG

Es sind EMG-Aufzeichnungen eines repräsentativen Probanden dargestellt: Nach Pregabalineinnahme ist eine Verlängerung der CSP-Dauer im Vergleich zur Placebokondition zu erkennen.

Im Pregabalinversuch zeigte sich eine Verlängerung der CSP gegenüber dem Kontrollversuch (Abb.4). Bei einer Intensität von 120% RMT war die CSP nach Placeboeinnahme mit 139 ± 8 ms kürzer als 162 ± 7 ms nach Pregabalineinnahme. Bei einer Stimulation mit SI1mV war die Verlängerung der CSP von 145 ± 8 ms auf 161 ± 10 ms etwas schwächer ausgeprägt, aber dennoch signifikant. Die ANOVA zeigte hierbei einen signifikanten Haupteffekt für „Medikament“ ($F_{(1,18)} = 18.116$, $p < 0.001$),

jedoch nicht für „Intensität“ ($F_{(1,18)} = 0.186, p = 0.671$). Eine Interaktion zwischen „Intensität“ und „Medikament“ ließ sich auch hier in der ANOVA nicht feststellen ($F_{(1,18)} = 2.854, p = 0.108$). Die CSP war demnach unabhängig von der Reizintensität nach Pregabalin-Einnahme verlängert.

4.3.2 Fazilitation und Aktivierung

In allen weiteren Versuchen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Es fanden sich keine Effekte auf die kortikospinale Übertragung, die Rekrutierung bei steigender Stimulationsintensität, die ICF und die SICF.

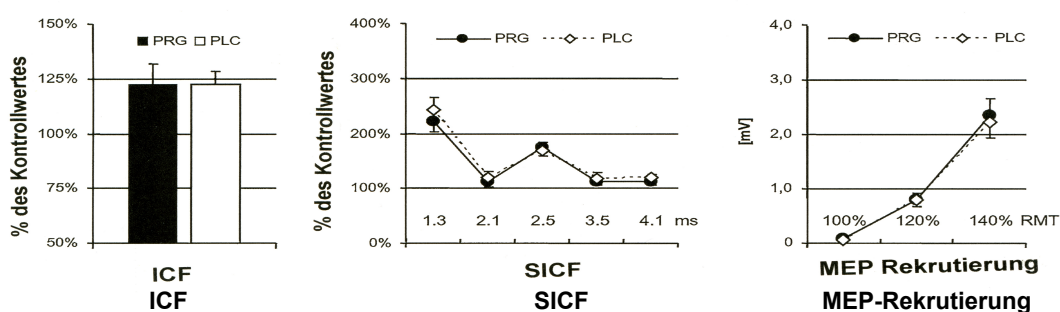


Abbildung 6: Fazilitation und Aktivierung

Die Abbildungen zeigen, dass ICF, SICF und Rekrutierung durch die Einnahme von Pregabalin nicht beeinflusst wurden.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Akuteffekte von Pregabalin auf die Erregbarkeit des primärmotorischen Kortex in einem randomisierten doppelblinden Design untersucht. An der Studie, die mittels transkranieller Magnetstimulation durchgeführt wurde, nahmen 19 gesunde Probanden teil.

Zu den Vorteilen des Studiendesign zählt, dass ein Versuchsaufbau mittels TMS eine nicht-invasive, einfach durchführbare Untersuchung am menschlichen Kortex zulässt. Da diese Methode nahezu schmerzfrei ist, ist es möglich, gesunde Probanden nach Medikamenteneinnahme zu untersuchen. Weil der Versuch sich an standardisierten Paradigmen orientiert, können die Ergebnisse mit denen anderer Medikamentenstudien, die in der gleichen Art durchgeführt wurden, verglichen werden. Zudem lassen sich Versuche mit gesunden Menschen als Versuchspersonen eher auf Patienten übertragen als Untersuchungen an Zellkulturen oder Tierversuche.

Mittels TMS lassen sich sowohl qualitative als auch quantitative Veränderungen durch Medikamenteneinnahme bestimmen. Durch die Möglichkeit, beide Parameter in einem Versuch zu erfassen, könnte sie in Zukunft auch in klinischen Medikamentenstudien eine größere Rolle bei Plasmaspiegelbestimmungen von Medikamenten spielen (Tergau et al. 2003).

Zu den Nachteilen des Studiendesigns zählt, dass das Medikament nur an jungen und gesunden Probanden getestet wurde. Pregabalin wird eingesetzt in der Behandlung neuropathischer Schmerzen, generalisierter Angststörungen und Epilepsie. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs, für welches eine Behandlung mit Pregabalin in Frage kommt, liegt deutlich über dem des Probandenkollektivs. Wie weit man die Ergebnisse der Studie auf die Anwendung bei Patienten übertragen kann, ist nicht klar (Hamer et al. 2005; Remy et al. 2003).

Ein weiterer Kritikpunkt ist der, dass nur Akuteffekte beobachtet wurden. Die Probanden bekamen für die Untersuchung insgesamt 600mg Pregabalin, aufgeteilt in

Diskussion

zwei Einzeldosen von je 300mg. Das Medikament wurde nicht, wie für die Therapie vorgeschlagen, langsam eindosiert und ein Steady State aufgebaut. Es könnte sein, dass sich bei längerer Anwendung ein Gewöhnungseffekt einstellt (Lee et al. 2005).

Trotz aller Schwächen zeigt die Studie dennoch auch neuere Erkenntnisse zur Pharmakophysiologie von Pregabalin mit einigen wichtigen Auswirkungen auch für den Einsatz in der Klinik. Die wichtigsten Effekte sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Effekte von Pregabalin auf den menschlichen Motorkortex

Schwellen-Intensitäten	Inhibition	Fazilitation	Aktivierung	Kortikospinal
AMT ↔	SICI ↓	ICF ↔	CSP ↑	SI1mV ↔
RMT ↔	LICI ↑	SICF ↔	aMEP ↔	RECR ↔

↔ kein Einfluss; ↓ Abschwächung des Parameters durch Einnahme von PGB; ↑ Verstärkung des Parameters durch Einnahme von PGB

Die Hauptaussage, die sich aus den Ergebnissen der Studie treffen lässt, ist, dass Pregabalin zwei gegensätzliche Effekte auf die verschiedenen synaptischen Mechanismen der Inhibition zeigte. Bei kurzen Interstimulusintervallen (2-3ms) zeigte sich eine Abschwächung der Inhibition (SICI), während sich bei der intrakortikalen Inhibition mit längeren Interstimulusintervallen von 50, 100 und 150ms (LICI) eine Verstärkung zeigte. Darüber hinaus zeigte sich die kortikale Silent Period verlängert. Die Tatsache, dass die motorischen Schwellen, die Rekrutierung und die 1mV-Intensität keine Veränderungen zeigten, spricht dafür, dass die Effekte in der Inhibition nicht vorrangig durch einen Einfluss auf die neuronale Membranexzitabilität zustande kommen (Ziemann et al. 1996b). Es zeigte sich kein Anhalt für eine Beeinflussung der intrakortikalen Fazilitation oder der kortikalen Erregbarkeit.

Anders als erwartet (siehe Fragestellung) unterschieden sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie deutlich von den Ergebnissen, die in Studien zu Gabapentin be-

Diskussion

schrieben wurden. Dem strukturverwandten GBP gleicht Pregabalin funktionell in der Verlängerung der CSP. Ein Einfluss auf die neuronale Membranerregbarkeit konnte auch für Pregabalin nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Pregabalin verstärkt GBP jedoch die Inhibition bei kurzen Interstimulusintervallen, und vermindert die intrakortikale Fazilitation (Ziemann et al. 1996b; Rizzo et al. 2001).

Ähnlich wie Pregabalin zeigt dagegen Tiagabin (ein GABA-Wiederaufnahmehemmer) eine Abschwächung der SICI, eine Verstärkung der LICI und eine Verlängerung der CSP (Wehrhahn et al. 1999).

Zahlreiche Untersuchungen legen nahe, dass die SICI vorwiegend über GABA_A-Rezeptoren, die LICI und die CSP über GABA_B-Rezeptoren beeinflusst wird (Ziemann 2004). Während die SICI verstärkt wird durch Medikamente, die die GABA_A-Rezeptor-Wirkung verbessern (Ziemann et al. 1996a und b), zeigt eine medikamentöse Blockade der spannungsabhängigen Kalziumkanäle hierauf keine Wirkung (Ziemann et al. 1996b; Chen et al. 1997). Der GABA_B-Rezeptor-Agonist Baclofen führt, intrathekal gegeben, dosisabhängig zu einer Verlängerung der kortikalen Silent Period (Siebner et al. 1998). Die Ergebnisse der Tiagabinstudie wurden damit erklärt, dass die GABA_A-Rezeptoren primär postsynaptisch lokalisiert sind, während GABA_B-Rezeptoren sowohl prä- als auch postsynaptisch angeordnet sind (Mott und Lewis 1994). Es wird angenommen, dass es bei TGB durch postsynaptische, GABA_B-abhängige inhibitorische Potentiale zu einer Verstärkung der LICI kommt, während die SICI-Reduktion auf präsynaptische GABA_B-Rezeptoren zurückzuführen ist, die zu einer sekundär verminderten GABA-Ausschüttung führen (Wehrhahn et al. 1999).

Die Vorstellung, dass die LICI die SICI inhibiert (Sanger et al. 2001), passt zu der Annahme, dass die schnelle Inhibition durch präsynaptische GABA_B-Rezeptoren und die MEP-Amplitude über postsynaptische GABA_B-Rezeptoren vermindert wird.

Der genaue Mechanismus, mit dem GBP und PGB ihre pharmakologische Wirkung ausüben, ist noch unbekannt und wird das Thema zukünftiger Studien bleiben. Direkte Interaktionen mit dem GABA_B-Rezeptor konnten in pharmakologischen in-

Diskussion

in vitro-Studien bisher nicht bewiesen werden. Die Aussage einer Forschungsgruppe, dass GBP ein Subtypen-selektiver-Agonist am GABA_B-gb-1a-gb-2-Rezeptor-Heterodimer ist (Ng et al. 2001; Bertrand et al. 2001), konnte durch zahlreiche, daraufhin durchgeführte Versuche nicht bestätigt werden (Jensen et al. 2002; Lanneau et al. 2001). Dennoch wird gegenwärtig angenommen, dass PGB und GBP über eine Bindung an das α_2 - δ -Protein die funktionellen Effekte, die diese Moleküle auf den Kalziumstrom in aktivierten Neuronen (Martin et al. 2002; Sutton et al. 2002) und auf den stimulierten Neurotransmitterausstoß (Dooley et al. 2000 a und b; Maneuf et al. 2001) haben, vermitteln. Ein verminderter Ausstoß von erregenden Neurotransmittern und neuromodulatorischen Peptiden (besonders unter dem Gesichtspunkt der neuronalen Übererregbarkeit) wird mit der antikonvulsiven, analgetischen und anxiolytischen Wirkung dieser Substanz in Verbindung gebracht. Die in-vivo Ergebnisse dieser Studie legen aber auch den Verdacht nahe, dass diese Effekte über eine verstärkte Aktivität von GABA_B-Rezeptoren bewirkt werden können.

Eine mögliche Erklärung für diese Effekte ist, dass es durch abgeschwächte Erregung zu einem Überwiegen der hemmenden Wirkung kommt. Der Ausstoß von GABA durch die hemmenden Interneurone ist dabei relativ zu stark, so dass die Kapazität der GABA-Wiederaufnahmeenzyme überschritten ist und GABA deswegen länger im synaptischen Spalt verbleibt. In höheren Konzentrationen scheint es eine größere Affinität für GABA_B-Rezeptoren als für GABA_A-Rezeptoren aufzuweisen (Thompson und Gähwiler 1992). Diese Vermutung wird durch die Beobachtung unterstützt, dass die GABA_B-vermittelte langsame K⁺-abhängige Komponente von stimulationsinduzierten IPSP nur nach starker Aktivierung inhibitorischer Neurone beobachtet werden kann. Möglicherweise benötigt der GABA_B-Rezeptor eine höhere Konzentration oder eine längere Verweildauer von GABA im synaptischen Spalt als es für die Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren nötig ist (Otis und Mody 1992).

Warum nur bei Pregabalin, nicht aber bei Gabapentin, mittels TMS eine GABA_B-Rezeptorwirkung festgestellt werden kann, lässt sich allein anhand der vorliegenden Studiendaten nicht klären. Da Pregabalin ein höheres Potential als Gabapentin in prä-

klinischen Modellversuchen zu Schmerz- und Epilepsiebehandlung gezeigt hat (Bryans und Wustrow 1999), könnte es sein, dass PGB eine wesentlich stärkere GABA-Ausschüttung in den synaptischen Spalt bewirkt als GBP, wodurch es auch zu einer Innervation der GABA_B-Rezeptoren kommt.

Tabelle 3: Vergleich der pharmakophysiologischen Effekte von Pregabalin, Gabapentin und Tiagabin auf den menschlichen Motorkortex in TMS-Studien

Medikament	Wirkmechanismus	SICI	LICI	ICF	CSP	Literatur
Pregabalin	α_2 - δ -Ligand	↓	↑	↔	↑	vorliegende Studie
Gabapentin	α_2 - δ -Ligand	↑	?	↓	↑	Ziemann et al 1996b, Rizzo et al. 2001
Tiagabin	GABA-Wieder- aufnahmeinhibitor	↓	↑	↑	↑	Wehrhahn et al. 1999

↔ kein Einfluss; ↓ Abschwächung des Parameters durch Einnahme des Medikaments; ↑ Verstärkung des Parameters durch Einnahme des Medikaments

Interessanterweise gleichen die mit TMS festgestellten Effekte von PGB eher denen von Tiagabin. Es bleibt zu klären, ob die funktionelle Ähnlichkeit von PGB zu TGB wichtig ist in der Anwendung für Patienten, weil diskutiert wird, dass TGB, besonders, wenn es in höheren Dosierungen eingenommen wird, mit einer erhöhten Rate von non-convulsiven Status epilepticus in Verbindung stehen könnte (Kellinghaus et al. 2002; Shinnar et al. 2001). Das pathophysiologische Konzept, welches hinter dieser Beobachtung steht, begründet sich auf der Annahme, dass TGB durch eine Hemmung der GABA- Wiederaufnahme die GABA-Wirkung verstärkt, Medikamente mit starker GABA-Wirkung aber mit gehäuften Auftreten partieller Absencenepilepsien in Verbindung gebracht werden (Snead 1995; Bauer 1996). Weil PGB nun in den TMS-Versuchen ähnliche Ergebnisse zeigt wie TGB, stellt sich die Frage, ob PGB auch wie TGB einen non-convulsiven Status epilepticus auslösen kann. Obwohl sich

in der klinischen Anwendung bislang kein Anlass hierfür gezeigt hat und das therapeutische Potential von Pregabalin unzweifelhaft zu sein scheint, bleibt dies dennoch eine wichtige Frage für zukünftige Studien.

6 Zusammenfassung

Die Exzitabilität des humanen Motorkortex wird über ein komplexes Zusammenspiel von intraneuronalen und interneuronalen Mechanismen beeinflusst, das durch die Einnahme von bestimmten Pharmaka manipuliert werden kann. Die vorliegende Arbeit untersuchte, ob und in welcher Weise die Einnahme von Pregabalin auf die intra- und interhemisphärische Inhibition, Fazilitation und Membranerregbarkeit im humanen Motorkortex wirkt. Gemessen wurden verschiedene, mittels TMS generierte Paradigmen, die differenziert inhibitorische und exzitatorische intrakortikale Systeme widerspiegeln. Es handelte sich um eine randomisierte Doppelblind-Studie, in der 19 gesunde Probanden zwischen 21 und 28 Jahren sowohl nach Placebo- als auch nach Pregabalineinnahme untersucht wurden.

Als Ergebnisse dieser Studie zeigten sich nach Einnahme von PGB eine signifikante Verstärkung der „long-latency intracortical Inhibition“ (LICI) und eine Abschwächung der „short-latency intracortical Inhibition“ (SICI). Die „Cortical Silent Period“ ist nach Pregabalineinnahme verlängert. Die motorischen Schwellen, die Rekrutierung und die 1mV-Intensität zeigten keine Veränderungen, die intrakortikale Fazilitation und die kortikale Erregbarkeit wurden nicht beeinflusst. Die Beeinflussung der CSP und LICI deutet auf eine mögliche Interaktion von Pregabalin mit dem GABA_B-Rezeptor hin. Aufgrund der Strukturverwandtschaft mit Gabapentin, beides sind Liganden an demselben Ionenkanal der neuronalen Membran, war man davon ausgegangen, eine Ähnlichkeit auch im Wirkprofil zu sehen. Stattdessen zeigte sich eine funktionelle Ähnlichkeit mit dem GABA-Wiederaufnahmehemmer Tiagabin. Möglicherweise kommt es bei Pregabalin durch eine stärkere GABA-Ausschüttung als bei

Zusammenfassung

Gabapentin in den synaptischen Spalt zu einer GABA_B-ergen Wirkung.

Die GABA_B-erge Wirkung steht auch im Widerspruch zu den Ergebnissen der mit Pregabalin durchgeführten in-vitro-Studien und Tierversuche. In-vivo-Studien wie die vorliegende TMS-Studie dienen zwar als brauchbare Ergänzung zu anderen Studien und zur Erweiterung des Verständnisses der komplexen Wirkmechanismen antiepileptischer Medikamente, Schlussfolgerungen zu den zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch erst einmal als Hypothesen zu bewerten.

7 Abkürzungsverzeichnis

AMT	Aktive Motorschwelle
CSP	Cortical Silent Period
EKT	Elektrokrampftherapie
EMG	Elektromyographie
GABA	γ -Amino-Buttersäure
GBP	Gabapentin
ICF	Intracortical Facilitation
iCSP	Ipsilateral cortical Silent Period
IfW	I-waves
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall
LICI	long-latency intracortical Inhibition
M.	Musculus, Muskel
MEP	Motorisch Evoziertes Potential
PGB	Pregabalin
Rekr	Rekrutierung
RMT	Ruhe Motorschwelle
rTMS	repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SI1mV	Intensität mit der man ein MEP von 1mV hervorruft
SICI	short-latency intracortical Inhibition

Abkürzungsverzeichnis

TES	Transkranielle Elektrostimulation
TGB	Tiagabin
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

8 Literaturverzeichnis

Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM (2004): Pregabalinzusatzbehandlung: randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosis-Wirkungs-Studie bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen. *Epilepsia* 45; 1-8

Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ Jr, Pascual-Leone A, Rotenberg A (2007): Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 10; 521-528

Basser PJ, Roth BJ (1991): Stimulation of myelinated nerve axon by electromagnetic induction. *Med Biol Eng Comput* 29; 261-268

Bauer J (1996): Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand* 94; 367-377

Bertrand S, Ng GY, Purisai MG, Wolfe SE, Severidt MW, Nouel D, Robitaille R, Low MJ, O'Neill GP, Metters K, Lacaille JC, Chronwall BM, Morris SJ (2001): The anticonvulsant antihyperalgesic agent gabapentin is an agonist at brain gamma-aminobutyric acid type B receptors negatively coupled to voltage-dependent calcium channels. *J. Pharmacol Exp Ther* 298(1); 15-24

Beydoun A, Uthmann BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA, Pregabalin 1008-009 Study Group (2005): Safety and efficacy of two pregabalin regimes for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 64; 475-480

Borojerdi B, Battaglia F, Muelbacher W, Cohen LG (2001): Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 112; 931-937

Browning MD, Bureau M, Dudek EM, Olsen RW (1990): Protein kinase C and cAMP-dependent protein kinase phosphorylate the β 3 subunit of the purified γ -aminobutyric acid -A receptor. *Proc Natl Acad Sci. USA* 87; 95-100

Bryans JS, Wustrow DJ (1999): 3-substituted GABA analogs with central nervous

system activity: a review. *Med Res Rev* 19; 149-177

Chen R, Samii a, Canos M, Wassermann EM, Hallett M (1997): Effects of Phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 49; 881-883

Counter SA, Borg E, Lofqvist L, Brismar T (1990): Hearing loss from the acoustic artefact of the coil used in extra cranial magnetic stimulation. *Neurology* 40, 1159-1162

Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA (2000a): Stimulus-dependent modulation of ((3)H) norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther* 295; 1086-193

Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA (2000b): Inhibition of K⁺-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin and pregabalin. *Neurosci Lett* 280; 107-110

Dworking RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM (2003): Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 63; 2104-2110

Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB (1990): Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40, 666-670

Errante LD, Petroff OA (2003): Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellullair GABA, glutamate, glutamine concentrations. *Seizure* 12; 300-306

Fehrenbacher, JC, Taylor, CP, Vasko, MR (2003): Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *C. Pain* 105; 133-141

Fink, K., Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, Göthert M (2002): Inhibition of neuronal CA²⁺-influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 42; 229-236

Literaturverzeichnis

French, J.A., Kugler, A.R., Robbins, J.L., Knapp, L.E. (2003): Dosis-Wirkungsstudie zur Zusatztherapie mit Pregabalin bei Patienten mit partiellen Anfällen, *Neurology* 60, 1631-1637

Gehrtsen C.: Elektromagnetische Induktion, in: Physik, Ein Lehrbuch zum Gebrauch neben Vorlesungen, Springer-Verlag, 9. Auflage 1966, Berlin, Mannheim, New York, Seiten 223-231

Green RM: Ethical issues, in: Handbook of transcranial magnetic stimulation; hrsg. v. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK; Arnold, London 2002, 50-56

Hahner L, McQuilkin S, Harris RA (1991): Cerebellar GABA_B-receptors modulate function of GABA_A-receptors. *FASEB* 5 (10); 2466-2472

Hamer HM, Reis J, Müller HH, Knake S, Overhof M, Oertel WH, Rosenow F (2005): Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area: a TMS-study. *Brain* 128; 811-818

Hill DR, Bowery NG (1981): 3H-baclofen and 3H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA-B sites in rat brain. *Nature* 290; 149-152

Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M (1996): Effects of Diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res* 109: 467-472

Jensen AA, Moosbacher J, Elg S, Lingenhoehl K, Lohmann T, Johansen TN, Abrahamsen B, Mattsson JP, Lehmann A, Bettler B, Bräuner-Osborne H (2002): The anticonvulsant gabapentin (Neurontin) does not act through gamma-aminobutyric acid-Breceptors. *Mol Pharmacol* 61; 1377-1384

Kellinghaus C, Dziewas R, Ludemann P (2002): Tiagabine related non-convulsive status epilepticus in partial epilepsy: three case reports and a review of the literature. *Seizure* 11; 243-249

Korchounov A, Ilic TV, Ziemann U (2003): The alpha-2-adrenergic agonist

Literaturverzeichnis

guanfacine reduces excitability in human motor cortex through disfacilitation and increase of inhibition. *Clin Neurophysiol* 114; 1834-1840

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993): Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471, 501-519

Lanneau C, Green A, Hirst WD, Wise A, Brown JT, Donnier E, Charles KJ, Wood M, Davies CH, Pangalos MN (2001): Gabapentin is not a GABA-B-receptor agonist. *Neuropharmacology* 41; 965-975

Lee HW, Seo HJ, Cohen LG, Bagic A, Theodore WH (2005): Cortical excitability during prolonged antiepileptic drug treatment and drug withdrawal. *Clin Neurophysiol.* 116(5); 1105-12.

Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM (2004): Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 63; 2104-2110

Maneuf YP, Hughes J, McKnight AT (2001): Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K(+)-evoked release of ((3)H) glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. *Pain* 93; 191-196

Martin DJ, McClelland D, Herd MB (2002): Gabapentin-mediated inhibition of voltage-activated Ca²⁺-channel currents in cultured sensory neurones is dependent on culture conditions and channel subunit expression. *Neuropharmacology* 42; 353-366

Merton PA, Morton HB (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285; (5762):227

Mott D, Lewis VL (1994): The Pharmacology and function of central GABA-B-receptors, *Int Rev Neurobiol* 36;97-211

Ng GY, Bertrand S, Sullivan R, Ethier N, Wang J, Yergey J, Belley M, Trimble L, Bateman K, Alder L et al. (2001): Gamma-aminobutyric acid type B receptors with

Literaturverzeichnis

specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol.* 59; 144-152

Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9;97-113

Otis TS, Mody I (1992): Differential activation of GABA-A and GABA-B receptors by spontaneously released transmitter. *J Neurophysiol* 67; 227-235

Pande AC, Crockat JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, Londborg PD, Bielski RJ, Zimbrow DL, Davidson JR, Liu-Dumaw M (2003): Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 160; 533-540

Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Valls-Solé J, Hallett M (1992): No evidence of hearing loss in human due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 42; 647-651

Patton HD, Amassian VE (1954): Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17; 345-363

Patton HD, Amassian VE: The pyramidal tract: its excitation and functions; in: Handbook of physiology. Vol. Sect.1: Neurophysiologie. Vol. II; hrsg. V. Field J, Magoun HW, Hall VE; American Physiology Society, Washington DC 1960, 837-861

Pfizer (2004): Lyrica Hartkapseln, Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), 1-4

Remy S, Gabriel S, Urban BW, Dietrich D, Lehmann TN, Elger CE, Heinemann U, Beck H (2003): A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol* 53; 469-479

Rizzo V, Quartarone A, Bagnato S, Battaglia F, Majorana G, Girlanda P (2001): Modification of cortical excitability induced by gabapentin: a study by transcranial magnetic stimulation. *Neurol Sci* 22; 229-232

Literaturverzeichnis

Rossi S, Hallett M, Rossini P. M., Pascual-Leone A., The Safety of TMS Consensus Group (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 120; 2008-39.

Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W (1999): Magnetic stimulation: motor evoked potentials: the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52; 97-103

Ruohonen J (2003): Background physics for magnetic stimulation. Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 3-12

Sanger TD, Garg RR, Chen R (2001): Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 530; 307-317

Schmidt D, Steinhoff BJ, Stefan H, Elger CE (2004): Pregabalin: ein wirksames Zusatzmedikament zur Behandlung fokaler Epilepsien. *Nervenheilkunde* 8; 471-477

Schofield PR, Darlison MG, Fujita N, Burt DR, Stephenson FA, Rodriguez H Rhee LM, Ramachandran J, Reale V, Glencorse TA et al. (1987): Sequence and functional expression of the GABA_A receptor shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature* 328; (6127). 221-227

Schrader LM, Stern JM, Koski L, Nuwer MR, Engel J Jr (2004): Seizure incidence during single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in individuals with epilepsy. *Clin Neurophysiol* 115; 2728-2737

Shinnar S, Berg AT, Treimann DM, Hauser WA, Hesdorffer DC, Sackellares JC, Leppik I, Sillanpaa M, Sommerville KW (2001): Status epilepticus and tiagabine therapy: review of safety data and epidemiologic comparisons. *Epilepsia* 42; 372-379

Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998): Continuous intrathecal Baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21, 1209-1212

Literaturverzeichnis

- Sigel E, Baur R (1988): Activation of proteinkinase C differentially modulates neuronal Na⁺, Ca²⁺ and γ -aminobutyrate type A channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85; 6192-6196
- Snead OC (1995): 3rd Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol* 37; 146-157
- Sutton KG, Martin DJ, Pimnock RD (2002): Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Br J Pharmacol* 37; 146-157
- Terao Y, Ugawa Y (2002): Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 19, 322-343
- Tergau F, Wischer S, Somal HS, Nitsche MA, Mercer AJ, Paulus W, Steinhoff BJ (2003): Relationship between lamotrigine oral dose, serum level and its inhibitory effect on CNS: insights from transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Res* 56; 67-77
- Thompson SM und Gähwiler BH (1992): Effects of the GABA uptake inhibitor tiagabine on inhibitory synaptic potentials in rat hippocampal slice cultures. *J Neurophysiol* 67; 1698-1701
- Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M (1992): Human motor cortex responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85; 355-364
- Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of rTMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108; 1-16
- Wehrhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999): Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA-uptake in humans. *J Physiol* 517; 591-597
- Ziemann U (2004): TMS and drugs. *Clin. Neurophysiol* 115; 1717-1729

Literaturverzeichnis

Ziemann U, Rothwell JC (2000): I-Waves in Motor Cortex. *J Clin Neurophysiology* 17(4); 397-405

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996a): The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109; 127-135

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996b): Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40; 367-378