

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

**Untersuchungen der Mechanismen
kortikaler Neuroplastizität und Exzitabilität
durch niederfrequente rTMS und dopaminerges Pharmakon**
-
Eine doppelblinde und placebokontrollierte Probandenstudie

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

vorgelegt von
Sascha Speck
aus Kassel

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Sommer

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	7
1.1. Die Entwicklungsgeschichte der TMS.....	7
1.2. Physikalische und technische Aspekte der TMS.....	11
1.2.1. Monophasische versus biphasische Stimulation.....	13
1.2.2. Spulengeometrie.....	15
1.3. Plastizität.....	17
1.3.1. Nutzungsabhängige Plastizität.....	18
1.3.2. Läsionsbedingte Plastizität	20
1.4. Sicherheitsaspekte und ethische Voraussetzungen.....	21
1.5. Physiologische Aspekte der TMS.....	22
1.5.1. Darstellung von fazilitierenden Effekten.....	24
1.5.2. rTMS – frequenzspezifische Besonderheiten	25
1.6. Hinführung zum Thema.....	27
1.6.1. Formen synaptischer Plastizität	28
1.6.2. TMS und Pharmaka.....	29
1.6.3. Pergolid - Metabolismus und Wirkung im ZNS	32
1.7. Ziele der Arbeit.....	33
2. Material und Methodik	34
2.1. Neurophysiologische Messwerte des Experiments.....	34
2.1.1. Motorisch evoziertes Potenzial (MEP)	34
2.1.2. Motorische Schwellen	35

2.1.3.	Motorische Rekrutierung (MEP-rc)	35
2.2.	Der Versuchsaufbau	37
2.2.1.	Stimulator und Spule	37
2.2.2.	Oszillograph und die Oberflächenelektromyographie	37
2.2.3.	Zielmuskulatur	38
2.2.4.	Datenaufzeichnung und -verarbeitung	38
2.2.5.	Evaluation der Händigkeit (nach Oldfield).....	39
2.3.	Einzelheiten zur Studie	39
2.3.1.	Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie	40
2.3.2.	Probandenkollektiv und Probandencompliance	41
2.3.3.	Studiendesign	43
2.3.4.	Screening (Eignungstest).....	44
2.4.	Ablauf des Experiments	45
2.4.1.	Evaluation der besten kortikalen Repräsentation des Zielmuskels..	47
2.4.2.	Ermittlung der RMT.....	48
2.4.3.	Ermittlung der Referenzreizintensität (SI_{1mV})	48
2.4.4.	rTMS.....	48
2.4.5.	Nachmessung.....	49
2.5.	Statistische Datenauswertung mittels Varianzanalyse	49
3.	Resultate.....	51
3.1.	Evaluation der Händigkeit nach Oldfield	51
3.2.	Messung der kortikalen Neuroplastizität (1Hz und Pharmakon)	52
3.2.1.	Nebenwirkungen	52
3.2.2.	Tabellarische Darstellung der Daten.....	54
3.2.3.	Effektanalyse unter zeitlichen Gesichtspunkten.....	61
3.2.4.	Vergleich der SI_{1mV} -Schwellen	62
4.	Diskussion.....	64
4.1.	Allgemeine Betrachtungen.....	64
4.1.1.	Stand der Literatur zur niederfrequenten rTMS	64

4.1.2.	Veränderungen der motorischen Schwellen	72
4.1.3.	Pharmakologische Nebenwirkungen	72
4.2.	Spezielle Betrachtungen.....	73
4.2.1.	Dopaminabhängige Einflüsse	73
4.2.2.	Bedeutung der Ergebnisse und therapeutischer Ausblick	74
4.2.3.	Limitationen der Studie	80
5.	Zusammenfassung	82
6.	Literaturverzeichnis	83
7.	Anlagen.....	100
7.1.	Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)	100
7.2.	Studienprotokoll – 1 Hz rTMS und Pharmakon	101
7.3.	Einverständniserklärung.....	102

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADM	Abductor Digiti Minimi
ANOVA	Varianzanalyse zwischen Gruppen
B	Magnetische Flussdichte
Bi-PER	Biphasisch, Pergolid
Bi-PLC	Biphasisch, Placebo
ca.	zirka, ungefähr
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
cSP	<i>cortical silent period</i> , kortikale Ruheperiode
drug	<i>Medikament</i>
EMG	Elektromyographie
engl.	englisch
EPSP	Exzitatorisches Postsynaptisches Potenzial
F	Fisher-Verteilung
Fa.	Firma
FDA	<i>food and drug administration</i> , Arzneimittelzulassungsbehörde der USA
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
H	Magnetische Feldstärke
Hz	Hertz
INB	Ischämische Nervenblockade
IP3	Inositoltriphosphat
IPSP	Inhibitorisches Postsynaptisches Potenzial
ISI	Interstimulusintervall
kA	Kiloampere
Kap.	Kapitel
kJ	Kilojoule
LICI	<i>long-latency intracortical inhibition</i>

LQ	Lateralitätsquotient
LTD	<i>long-term depression</i>
LTP	<i>long-term potentiation</i>
μ_0	Magnetische Feldkonstante
μ_r	Permeabilitätskonstante
μV	Mikrovolt
M	männlich
M1	Area, primär motorischer Kortex
Max.	maximal
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MEP-rc	Motorische Rekrutierungskurve
Min.	Minuten
ms	Millisekunden
MS	Multiple Sklerose
mV	Millivolt
n	Anzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Nr.	Nummer
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanzniveau
PAS	<i>paired associative stimulation</i>
PER	Pergolid
PLC	Placebo
RMT	motorische Ruheschwelle
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
s.	siehe
SCEP	<i>spinal cord evoked potentials</i>
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
SI	<i>stimulus intensity</i>
sog.	Sogenannte
Std.	Stunde
Tab.	Tabelle
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i> , Transkranielle Gleichstromstimulation

TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
<i>time</i>	Zeit
TMS	transcranial magnetic stimulation, Transkranielle Magnetstimulation
u. a.	unter anderem
Vgl.	Vergleiche
via	lateinisch: durch
V-Nr.	Versuchsnummer
vs.	versus
W	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Seit ihrer Einführung vor über 25 Jahren (Barker et al. 1985) hat sich die Transkranielle Magnetstimulation, nachfolgend abgekürzt als TMS bezeichnet, zu einem Werkzeug entwickelt, um plastisch-morphologische, aber auch funktionelle Veränderungen am Neokortex zu untersuchen (Hallett 2000). Hiermit lassen sich regionale Veränderungen des kortikalen Netzwerks sehr gut identifizieren und intrakortikale Prozessabläufe besser verstehen. Die Tatsache, dass es sich bei der TMS, im Gegensatz zur Transkraniellen Elektrischen Stimulation (TES), um ein nichtinvasives, schmerzloses und leicht zu handhabendes Stimulationsverfahren des zentralen Nervensystems (ZNS) handelt, macht die Anwendung besonders interessant. Für die Untersuchung von kortikaler Exzitabilität des Menschen dient überwiegend das kortikospinale System, bei dem sich insbesondere das distale Handareal einer jeden Hemisphäre durch gute Repräsentation und Stimulierbarkeit aufgrund des motorischen Schwellenniveaus auszeichnet (Siebner und Rothwell 2003).

Die TMS ist ebenso in der Lage, Läsionen zu induzieren (*virtual lesion model*), wodurch Ausfälle von motorischen, sprachlichen und auch kognitiven Funktionen Rückschlüsse auf die kortikalen Veränderungen geben. Des Weiteren ist es möglich, durch Veränderung des Stimulationsmusters und Variation der Stimulationsfrequenz (nieder- und hochfrequent) temporäre Veränderungen der kortikalen Funktion in Form von Plastizität zu vermitteln (Siebner und Rothwell 2003).

1.1. Die Entwicklungsgeschichte der TMS

Die Untersuchung der Funktionsweise des menschlichen Neokortex stand früh im Mittelpunkt der neurophysiologischen Forschung. In erster Linie war es nur

möglich, stimulationsbedingte Phänomene zu detektieren, ohne auf makroskopische Veränderungen am Kortex zurückzuschließen.

Die Möglichkeit, mit einer direkten elektrischen Stimulation Nerven und Muskeln extern zu stimulieren, konnten 1790 erstmals Galvani und Volta in ihrer berühmten Arbeit *animal electricity* aufzeigen, die als Beginn der peripheren Nervenstimulation zu werten ist und auch heute noch die Grundlage der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) darstellt (Wagner et al. 2007). Für die Stimulation dienten u. a. oberflächliche Nadelelektroden. Durch einen elektrischen Fluss zwischen Elektrode und Hautoberfläche kommt es im erregbaren Gewebe zu einem Ionenfluss an der Zellmembran, wodurch bei ausreichender Intensität eine Depolarisation ausgelöst werden kann (Barker 1999). Lange Zeit stand man vor dem scheinbar unlösbaren Problem, bei der Stimulation der Hirnrinde die Widerstände von Haut, Skalp und Knochen zu überwinden. Der Abstand zwischen der Elektrode am Kopf und dem tiefer gelegenen Nervengewebe ist ein limitierender Faktor bei der Hirnstimulation. Je tiefer das Nervengewebe gelegen ist, umso schwieriger und reizintensiver muss stimuliert werden, um eine Depolarisation in diesem zu erzielen. Hohe Reizintensitäten bedeuteten aber auch eine schmerzhaftige Stimulation, so dass anfänglich die elektrische Stimulation für die Erregung tieferer Hirnstrukturen keinen Zugang hatte. So verwundert es nicht, dass die ersten tierexperimentellen Versuche von Fritsch und Hitzig im Jahre 1870 am freigelegten Gehirn des Hundes durchgeführt worden. Sie zeigten, dass der Cerebrokortex durch elektrische Ströme erregbar ist. Durch die Stimulation des ipsilateral freigelegten Kortex konnten auf der kontralateralen Seite Muskelbewegungen abgeleitet werden (Fritsch und Hitzig 1870). Trotz dieser Anfänge dauerte es über 100 Jahre, bis im Jahre 1980 die erste humane Hirnstimulation durch den geschlossenen Schädel durchgeführt werden konnte. Merton und Morton nutzten 1980 einen Hochvoltstimulator, um einen kurzen hochamperen Strom zu generieren, der potent genug war, die Schädeldecke zu durchdringen. Die Stimulation war allerdings stark auf oberflächliche Nerven ausgerichtet und somit sehr schmerzhaft, weil sensible Schmerzrezeptoren der Schädelhaut mit erregt wurden (Merton und Morton 1980).

Eine Voraussetzung für die Anwendung der Magnetstimulation war die Entdeckung der elektromagnetischen Induktion im Jahre 1831 durch Michael Faraday. Demnach kann elektrische Energie in magnetische umgewandelt werden (et vice versa). Diese Tatsache machte sich der britische Neurologe Sir Anthony Barker der Universität Sheffield (England) im Jahre 1985 zunutze, als er den ersten Prototyp eines Magnetstimulators konzipierte. Dieser bestand im Grundaufbau aus einer Kupferdrahtspule, einem Kondensator, der vom Stromkreis gespeist wurde, sowie einem Gleichrichter, der den Stromkreis für einen definierten Zeitraum schließt, um einen Impuls abzugeben (Barker et al. 1985).

Dies war insofern ein Novum, als dass die Stimulation neben ihrer Nicht-Invasivität auch schmerzlos war. Mit der Entwicklung von Hochleistungskondensatoren, die es möglich machten, hohe Spannungsdichten und damit einen hohen Energietransfer in einem kurzen Zeitraum am Kortex zu applizieren, begann die Geburtsstunde der TMS. Neben einer fokalen Stimulation war es nun möglich, kortikospinale Latenzzeiten zu bestimmen bzw. die Leitungswege zwischen dem ersten und zweiten Motoneuron näher zu analysieren. Neben den Latenzzeiten konnte auch die Amplitude eines Zielmuskels im Elektromyogramm (EMG) registriert werden. Die TMS stellt somit eine Weiterentwicklung der Nervenstimulation dar und löste seinerzeit die bis dahin dominierende TES ab. Allerdings ähneln sich beide Stimulationsverfahren vom neurophysiologischen Aspekt her gesehen, denn es werden in beiden Fällen elektrische Ladungen transferiert, die erregbare Membranen von Zellen depolarisieren. Zu Beginn wurde die TMS als neurodiagnostisches Werkzeug der Grundlagenforschung angewandt. Heutzutage stellt sie darüber hinaus Perspektiven für einen therapeutischen Einsatz in Aussicht.

Zur Veranschaulichung sollen nachfolgend kurz die Meilensteine in der zeitlichen Entwicklung bis hin zur TMS dargestellt werden.

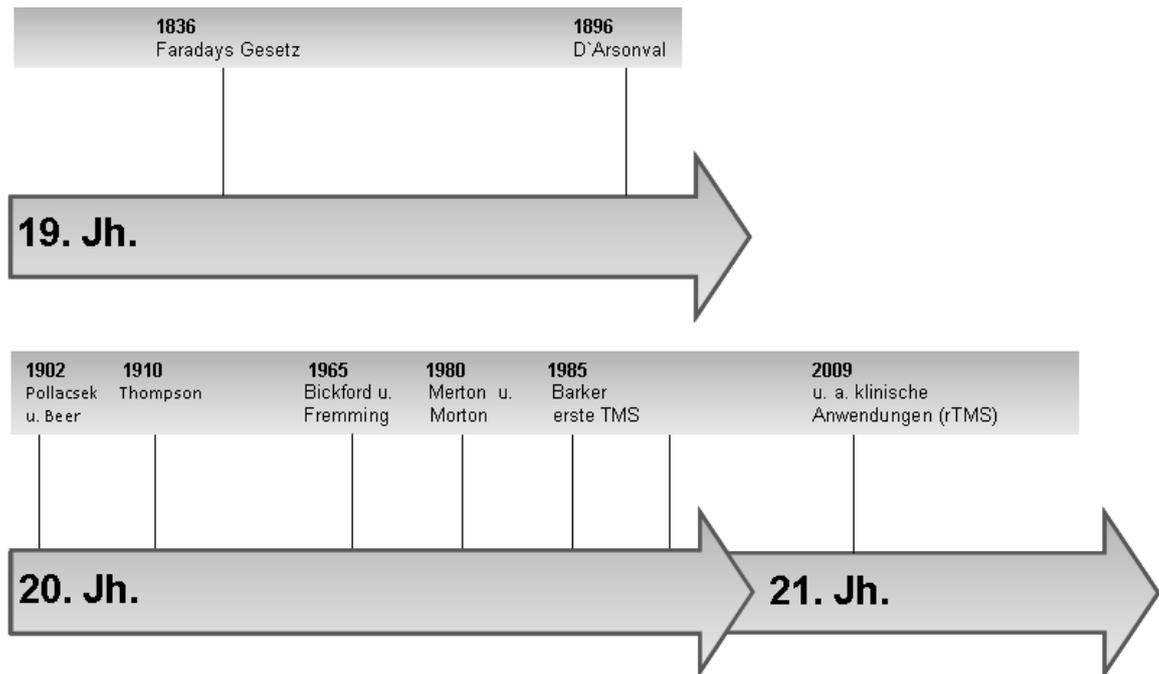


Abbildung 1-1: Ein historischer Zeitstrahl zur Entwicklung der TMS.

1831 entdeckt Michael Faraday das Prinzip der elektromagnetischen Induktion.

1896 appliziert D'Arsonval hochfrequente Magnetfelder (42Hz) an der Retina und löst Phosphene aus.

1902 melden Adrian Pollacsek und Berthold Beer in Wien das erste Patent zur Behandlung von Depressionen durch elektromagnetischen Spulen, die am Haupt angelegt werden, an.

1910 entwickelt Sylvanus P. Thompson einen primitiven und leistungsschwachen Magnetstimulator. Das Auslösen von Phosphenen über dem kortikalen Okzipitalpol ist möglich (Thompson 1910).

1965 führen Bickford und Fremming die erste Magnetstimulation an peripheren Nerven durch.

1980 stimulieren Merton und Morton mit der TES. Ein starker Stromimpuls wird durch die Schädeldecke am Kortex appliziert. Die Stimulation ist immer noch schmerzhaft (Merton und Morton 1980).

1985 Barker und Kollegen entwickeln den ersten konventionellen Magnetstimulator (Barker et al. 1985).

Heutzutage findet die TMS weltweit sowohl in der Grundlagenforschung als auch zur Diagnostik im klinisch-wissenschaftlichen Bereich Anwendung. Darauf

aufbauend wird versucht, die TMS bzw. die rTMS für therapeutische Zwecke einzusetzen. Als Beispiele eines viel breiteren Anwendungsspektrums der rTMS seien hier Erkrankungen wie die Depression oder bestimmte Formen der Epilepsie erwähnt (Fitzgerald et al. 2003, Fregni et al. 2006).

1.2. Physikalische und technische Aspekte der TMS

Die TMS beruht auf dem elektromagnetischen Induktionsgesetz von Faraday, wonach sich um einen vom Strom durchflossenen Leiter ein Magnetfeld aufbaut. Die physikalische Formel für die magnetische Flussdichte lautet (aus Hering et al. 2007, Formel 4.218, S. 368):

$$B = H * \mu_0 * \mu_r$$

Formel 1 Berechnung der magnetischen Flussdichte (B) in Tesla [Vs/m²]; H = Magnetische Feldstärke [A/m]; μ_r = Permeabilitätskonstante, die angibt, um welchen Faktor der Stoff besser leitet als Luft [dimensionslos]; μ_0 = Magnetische Feldkonstante $1,257 * 10^{-6}$ [Vs/Am]

Umgekehrt lässt sich die Permeabilität, das heißt die Durchlässigkeit von Materie im Magnetfeld, als Quotient der magnetischen Flussdichte (B) und der magnetischen Feldstärke (H) darstellen.

Bei der Magnetstimulation ist der Leiter eine Kupferdrahtspule. Durch einen kurzen, hochamperen Strom (bis 15 kA) wird ein Magnetfeld erzeugt, welches als Primärstrom die Kopfhaut (Galea aponeurotica) und den Schädel schmerzlos und nahezu verlustfrei (hoher Widerstand) mit einem hohen Wirkungsgrad durchdringt, um im Hirngewebe einen Sekundärstrom zu induzieren. Bei ausreichend potentem Impuls kommt es zu einer Depolarisation kortikaler Neuronenverbände. Grundsätzlich ist die Richtung des elektrischen Stromflusses im Gehirn dem in der Spule entgegengesetzt.

Sowohl die Fokalität als auch die Eindringtiefe sind begrenzt, weil das Magnetfeld zwischen Spule und Hirngewebe überproportional abfällt (exponentielle Degression). Die errechnete Eindringtiefe beträgt ca. 2,5 cm

(Rudiak und Marg 1994; Kammer und Thielscher 2003). Für die Stärke des Magnetfeldes sind zwei Parameter von enormer Bedeutung:

1. Die Änderungsgeschwindigkeit des Primärstroms ($\frac{dI}{dt}$)
2. Die geometrischen Merkmale der Spule, wozu die Windungszahl (n), der Durchmesser (d) und der Spulentyp (Rund- oder Doppelspule) zählen.

Diese Parameter bestimmen neben dem Kortex-Spulen-Abstand die Stärke des induzierten Stromes im Gehirn (Jahanshahi et al. 1997).

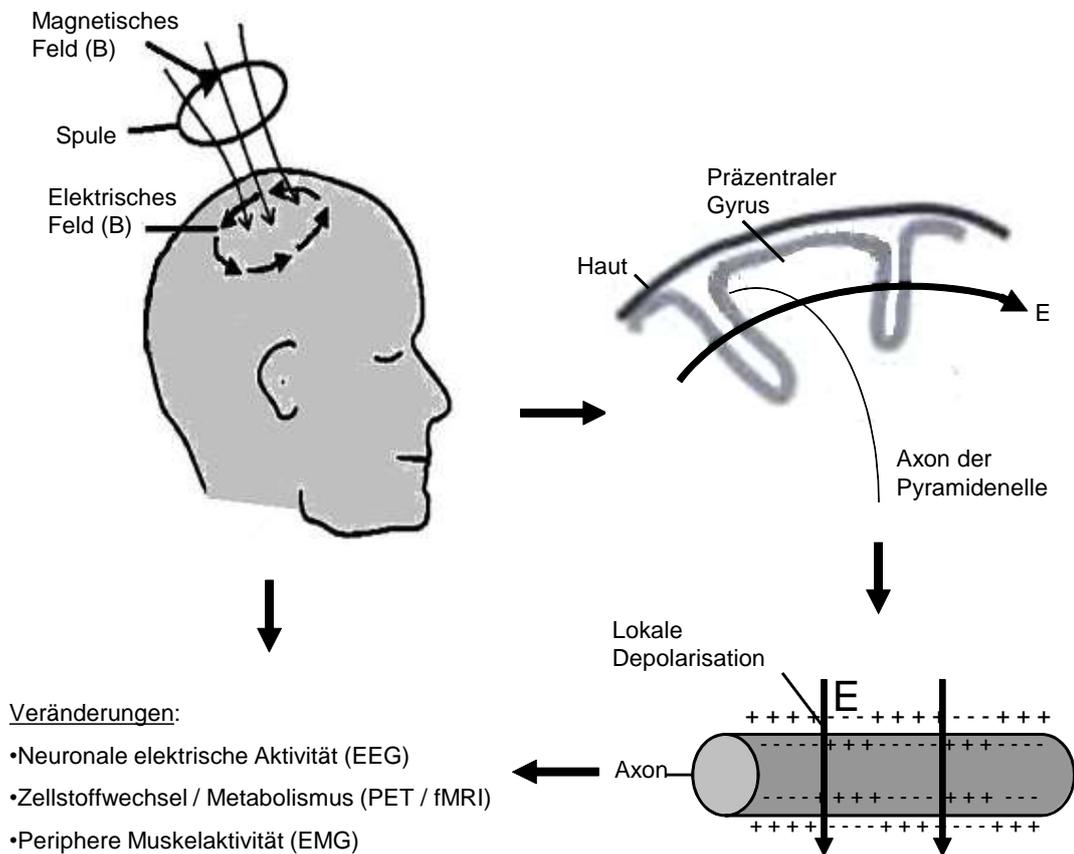


Abbildung 1-2: Das Prinzip der kortikalen Magnetstimulation. Durch Anlegen der Spule wird ein zur Spule entgegengesetzt gerichtetes elektrisches Feld im Gehirn induziert, welches eine lokale Depolarisation auslösen kann. Modifiziert nach Ruohonen 2003, Seite 4.

Der Magnetstimulator besteht im Wesentlichen aus drei Komponenten: einem Gleichrichterschalter, einem Kondensator und einer Kupferdrahtspule. Sobald

der Gleichrichter geschlossen ist, lädt sich der Kondensator auf. Die gespeicherte Energie des Kondensators wird rasch (ca. 1 ms) zur Spule transferiert und hierüber entladen. Es baut sich ein Magnetfeld auf, dessen Stärke abhängig von der Windungszahl, der Spulengröße und der Stromstärke ist (Barker et al. 1985).

Die Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfelds bestimmt die Stärke des Stromflusses, der im Nervenzellverband zur Wirkung kommt. Sobald der Stromfluss die motorische Reizschwelle erreicht, wird nach dem „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ ein Aktionspotenzial generiert. Die Stärke des Stromflusses bestimmt die Größe des MEP (s. Seite 36). Die TMS stimuliert eher oberflächliche kortikale Areale. Aufgrund dessen sind die kleinen Handmuskeln mit ihrer sehr guten anatomischen Repräsentation im Neokortex optimal als Stimulationsort geeignet (Meyer 1992).

Konventionelle Magnetstimulatoren sind in der Lage, Magnetfelder von bis zu zwei Tesla zu erzeugen, die in der Leistung vergleichbar mit modernen Magnetresonanztomographen sind.

Es gibt verschiedene Hersteller von Magnetstimulatoren, von denen Dantec®, Medtronic® und Magstim® die Bekanntesten sind. Moderne Stimulatoren können mono-, bi- und auch polyphasisch stimulieren.

1.2.1. Monophasische versus biphasische Stimulation

Die zwei am häufigsten angewandten Stimulationsformen sind die mono- und die biphasische Stimulation. Beide sind in der Lage, neuronales Gewebe potent zu stimulieren.

Bei monophasischer Stimulation ist der Stromimpuls unidirektional gerichtet, weshalb nur ein Maximum existiert. Bei biphasischer Stimulation hingegen ändert sich die Stromflussrichtung während des Impulses. Es existiert ein Maximum und ein Minimum. Hieraus folgt, dass die monophasische Stimulation eine bessere Fokalität bei schlechterer Energieeffizienz aufweist. Demgegenüber ist die bi- und polyphasische Stimulation deutlich

energieeffizienter, aber für die Untersuchung richtungsabhängiger (stromflussabhängiger) Effekte eher ungeeignet (Maccabee et al. 1998; Niehaus et al. 2000).

Neben den Unterschieden in der Stimulation stehen vor allem technische Besonderheiten bei der Wahl des Stimulationsverfahrens im Vordergrund. Hierzu gehören u. a. die Hitzeentwicklung in der Spule oder die Möglichkeit der hochfrequenten Stimulation. Bei gleichem gespeicherten Energieniveau im Kondensator des Stimulators ist die Effizienz bei der biphasischen Stimulation deutlich größer als bei der monophasischen, weil bei der biphasischen Stimulation ein Teil der nicht genutzten Energie zurück in den Kondensator fließt, um beim nächsten Impuls zur Verfügung zu stehen (Barker 1999). Der biphasische Kurvenverlauf besitzt mindestens zwei Extrema: initial ein Maximum bei der Entladung (vergleichbar dem monophasischen Verlauf) und im Anschluss ein Minimum bei der Aufladung, das negativ ist (s. Abb. 1-3).

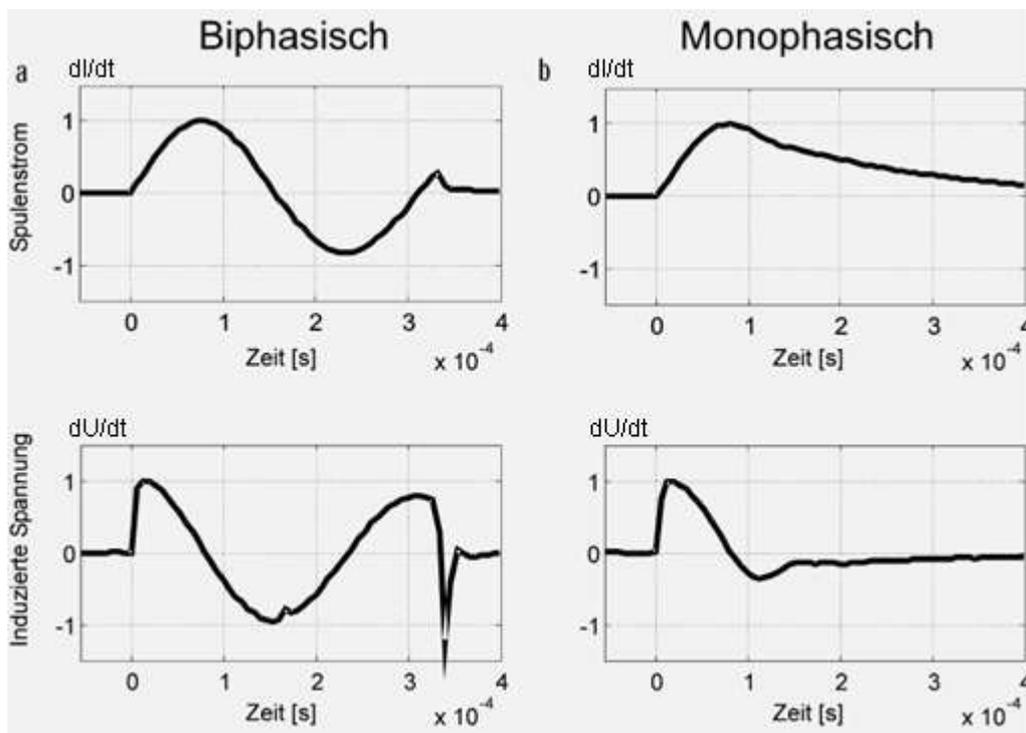


Abbildung 1-3: Gegenüberstellung von biphasischer und monophasischer Magnetstimulation. Obere Bilder (a, b) zeigen die Stromkurven in der Spule für beide Pulskonfigurationen (dI/dt = Stromfluss pro Zeiteinheit). Unten werden die im Gewebe induzierten elektrischen Felder dargestellt (dU/dt = Spannungsänderung pro Zeiteinheit). Diese entsprechen der Ableitung des Spulenstroms. Modifiziert nach Kammer und Thielscher 2003, Seite 170, Abb. 2.

Hierdurch lassen sich bis zu 30% der Energie einsparen. Im Umkehrschluss braucht man bei der monophasischen Stimulation zum Evozieren eines äquipotenten motorisch evozierten Potenzials (MEP) ca. ein Drittel mehr Energie als bei der biphasischen Stimulation.

Die Vor- und Nachteile beider Stimulationsformen sind in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Monophasisch	Biphasisch
<u>Vorteile:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Geringere Hitzeentwicklung • Geringere Geräuschentwicklung • Richtungsabhängigkeiten sind besser bestimmbar 	<u>Vorteile:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Effizientere Impulse (weniger Energie)
<u>Nachteile:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Häufig hohe Reizintensitäten (schwellenabhängig) 	<u>Nachteile:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Starke Geräuschentwicklung • Geringere Fokalität (Richtungsabhängigkeiten sind schlechter bestimmbar)

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der Stimulationsformen.

1.2.2. Spulengeometrie

In der Regel kommen heutzutage zwei verschiedene Spulentypen bei der TMS zum Einsatz. Bei der klassischen Rundspule fließt der Strom entlang einer Kreisbahn, die von der Kupferdrahtspule vorgegeben wird. Der induzierte Strom im Kortex ist dem Spulenstrom entgegengesetzt.

Neuronales Gewebe, das sich entlang der Spule befindet, wird erregt. Es gibt folglich kein fokales Stimulationsmaximum, sondern das Maximum läuft

konstant entlang der Kreisbahn. Die neuronale Erregung ist umso größer, je stärker das induzierte elektrische Feld ist (Heller und van Hulsteyn 1992). Die Rundspule ist demnach besonders gut zur ungerichteten Stimulation geeignet, um z. B. bei der Stimulation über dem Vertex Leitungszeiten bzw. Unterschiede eben dieser zwischen beiden Armen zu quantifizieren (Kammer und Thielscher 2003). Demgegenüber besitzt die Doppelspule (engl. *figure-of-eight-coil*) eine größere Fokalität, weil sich der maximale Stimulationsbezirk im Zentrum der sich vereinigenden Einzelspulen befindet (s. Abb. 1-4). Die Kreisbahnen der elektrischen Stromflüsse laufen parallel zueinander. Der induzierte Strom dagegen läuft antiparallel. Das Stimulationsareal ist somit wesentlich kleiner als bei der Rundspule.

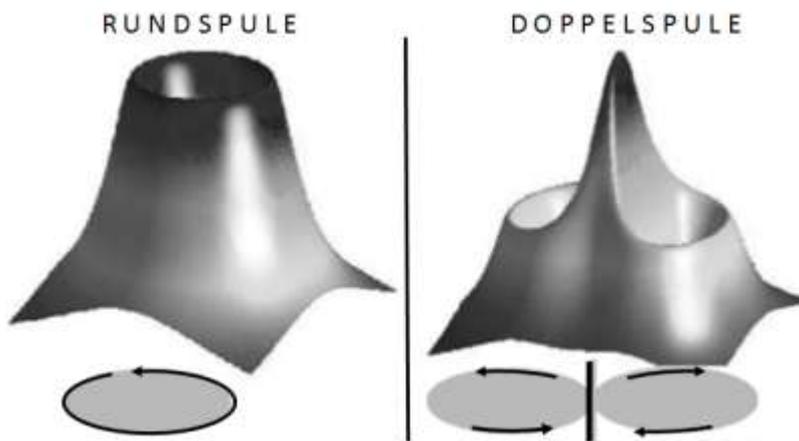


Abbildung 1-4: Vergleich des elektrischen Spulenstromes und des induzierten Magnetfeldes zwischen der Rund- und Doppelspule. Bei der Doppelspule ist die elektrische Feldstärke im Zentrum am größten (vertikaler Balken), demgegenüber bei der Rundspule gleich null (modifiziert nach Jalinous 1996, Seite 7, Abb. 8).

Zwei Faktoren sind bei der Wahl der Magnetspule enorm wichtig: zum einen ist die oben erwähnte Fokalität von Bedeutung. Sie beschreibt ein Areal, in welchem ein elektrischer Stromfluss induziert wird, der einen Wert relativ zum Maximum erreicht (Roth et al. 1990). Je kleiner das Areal und je steiler die Abnahme des elektrischen Feldes, umso größer ist die Fokalität. Daneben ist auch die Spulenlage entscheidend. Bei tangentialer Lage ist die Fokalität höher als bei einer parallel aufgesetzten Positionierung, weil das stimulierte Areal kleiner ist.

Es wäre natürlich denkbar, den konventionellen Spulendurchmesser von 90mm zu reduzieren, um eine größere Fokazität zu erzielen. Dies brächte allerdings eine schlechtere Energieeffizienz, eine stärkere Hitzeentwicklung in der Spule sowie eine kleinere Eindringtiefe mit sich. Unter dem Begriff der Energieeffizienz versteht man die benötigte Energie, mit der eine motorische Aktivierung gemessen am MEP herbeigeführt werden kann. Je geringer die Energie ist, die zum Erreichen einer motorischen Aktivierung benötigt wird, umso effizienter ist die Stimulation (Kammer et al. 2001).

1.3. Plastizität

Der Plastizitätsbegriff hat sich seit dem Beginn neurophysiologischer Forschung einem Wandel unterzogen. Penfield und Boldrey stimulierten erstmals 1937 die Großhirnrinde des Hundes mit hohen Frequenzen (60 Hz) und leiteten Muskelaktionspotenziale des Armes und Kopfes der kontralateralen Seite ab. Hieraus entstand das scheinbar statische Bild des Homunkulus, die somatotopische Gliederung zwischen ZNS und den zugehörigen peripheren Erfolgsorganen. Jedes Organ erhält seinen scheinbar festen Platz bezüglich seiner Repräsentation im Neokortex (Penfield und Boldrey 1937, s. Abb. 1-5). Auch wenn Penfield über die Dynamik von Veränderungen bei seinen Beschreibungen seinerzeit nicht berichten konnte, so war es doch in der Folge notwendig, möglichen Veränderungen im Repräsentationsmuster entweder durch Läsionen oder durch Nutzung Tribut zu zollen. Daraus folgt die Analyse des Plastizitätsbegriffs unter dynamischen Gesichtspunkten.

Grundsätzlich versteht man hierunter das Anpassungsverhalten kortikaler Strukturen, insbesondere von Neuronen und Axonen, sowie deren synaptische Verschaltungen auf sich verändernde äußere Bedingungen (Donoghue 1995). Die Integrität des ZNS wird durch diese adaptiven Prozesse zeitlebens gewährleistet (Cohen et al. 1998).

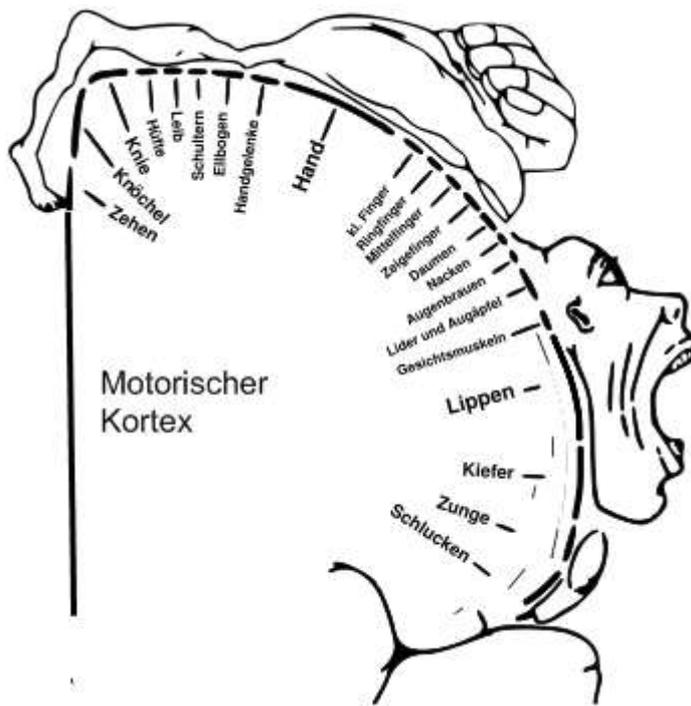


Abbildung 1-5: Penfields Homunculus. Besonders hervorgehoben sind die Unterschiede in der Größe des Repräsentationsmusters einzelner Muskelgruppen (Modifiziert nach Love und Webb 1992, Seite 19).

1.3.1. Nutzungsabhängige Plastizität

Plastische Veränderungen können am motorischen, sensiblen oder psychisch-kognitiven System stattfinden. Allerdings dient häufig die primär motorische Hirnrinde (Area 1 bis 5), die sich insbesondere in Bezug auf die Feinmotorik der Hand durch eine differenzierte Repräsentation auszeichnet, der Untersuchung dieser Veränderungen. Die gebrauchtsabhängige Plastizität lässt sich dadurch besser studieren.

Durch Nutzung kann das Repräsentationsmuster modifiziert werden. Ein Beleg hierfür ist die Verbesserung der motorischen Funktionen durch passive Bewegungstherapie (Physiotherapie). Dies ist nach einem akuten ischämischen Hirninfarkt im Tiermodell belegt (Nudo et al. 1996) und auch bei Patienten

postapoplektisch zur Verbesserung der paretischen Muskulatur nachweisbar (Butefisch et al. 1995).

Aber nicht nur am Patienten, sondern auch beim Gesunden führt ein wiederholter Bewegungsreiz zu kortikalen Veränderungen. So konnten Classen und Mitarbeiter zeigen, dass eine einfache und kurzzeitige Bewegungsserie des Daumens in eine bestimmte Richtung zu einer kortikalen Reorganisation führt. Die motorischen Bewegungsabläufe werden offensichtlich in Form von kinematischen Engrammen gespeichert, um schnell und präzise abrufbar zu sein (Classen et al. 1998). Diese sind durch Training modulierbar. Es bildet sich offenbar durch Nutzung bestimmter Muskeln aufgrund wiederkehrender Reize eine asymmetrische kortikale Repräsentation. Als Beispiele für die Überrepräsentation von einzelnen Muskelgruppen bzw. Bewegungsmustern dienen Untersuchungen an Musikern, die Saiteninstrumente spielen (Elbert et al. 1995) oder an Menschen, die die Blindenschrift beherrschen (Pascual-Leone et al. 1993).

Für diese Phänomene, die sich durch die Anwendung von TMS beschreiben lassen, hat sich der Begriff der nutzungsabhängigen Plastizität in den letzten Jahren etabliert (Ziemann et al. 2001). Die Nutzung bzw. Nicht-Nutzung peripherer Muskeln führt beim Menschen zu Veränderungen im neuronalen Netzwerk. Durch Übung kann der sensomotorische Kortex umstrukturiert werden (Pascual-Leone et al. 1995). Sowohl motorische als auch sensorische, retinale oder auditive Informationen gelangen über die jeweiligen Organe zum ZNS. Die Perzeption dieser Informationen führt zu kurz- oder langfristigen Veränderungen des abhängigen Kortexareals. Diese Veränderungen scheinen unter anderem abhängig von der Dauer der Reizdarbietung zu sein (Touge et al. 2001). In Form der nutzungsabhängigen Plastizität spiegelt sich die gesamte Dynamik des ZNS wider und lässt Plastizität als eine physiologische Funktion beschreiben, die im ZNS für Reparation, Lernen und Gedächtnis zuständig ist (Hallett 2001).

1.3.2. Läsionsbedingte Plastizität

Durch TMS lassen sich Läsionen induzieren, die aufgrund ihres temporären und reversiblen Charakters häufig als „Virtuelle Läsionen“ bezeichnet werden (*virtual lesion model*). Beispielhaft seien an dieser Stelle die Untersuchungen von Epstein und Mitarbeitern erwähnt, die bei rTMS des dominanten präfrontalen Kortex einen reversiblen Sprachausfall induzieren konnten (Epstein et al. 1999). Es ist eine besondere Leistung des menschlichen Neokortex, sich nicht nur an umweltbedingte Veränderungen (z. B. Klavier spielen), sondern auch nach Läsionen (z. B. einem Apoplex) neu zu adaptieren. Der permanente Stimulus induziert langfristige plastische Veränderungen, die in analoger Weise als Long-Term-Potentiation (LTP) und Long-Term-Depression (LTD) in Erscheinung treten können. Ein Funktionsverlust kann durch benachbarte vitale Neurone, die neue Verbindungen knüpfen, kompensiert werden (Carmichael 2003). LTP und LTD sind aus dem Hippocampus stammende Modellbeschreibungen von Plastizität, die nicht uneingeschränkt auf andere Hirnregionen zu übertragen sind, aber einen Erklärungsansatz für kurz- oder langfristige Veränderungen am Kortex darstellen können.

So scheinen plastische Veränderungen in Form von LTP oder LTD eine Voraussetzung für einen kortikalen Reorganisationsprozess zu sein, der über verschiedene Neurotransmitter vermittelt wird. Darin involviert sind zum einen das inhibitorische GABA-Transmittersystem und zum anderen das glutamatabhängige exzitatorische System bzw. deren Rezeptoren.

Analog dem virtuellen zentralen Läsionsmodell existiert auch ein peripheres Modell. Neben der zentralen Läsion und Reorganisation, z. B. nach einem Apoplex (Butefisch et al. 2003), kommt es auch bei einer peripheren Läsion beispielsweise in Form einer ischämischen Nervenblockade zu einer Adaption des Gehirns auf den veränderten Reiz. Nach Anlage einer Blutdruckmanschette kommt es in der Muskulatur proximal der Manschette über den systolischen Blutdruck und temporärer Ischämie zu einer verstärkten motorischen Antwort (MEP-Fazilitierung). Diese kurzzeitigen plastischen kortikalen Veränderungen sind nach Öffnen der Manschette und wieder einsetzender Perfusion reversibel (Ziemann et al. 1998a).

Viele läsionsbedingte Veränderungen lassen sich durch Untersuchungen an apoplektischen Patienten beschreiben. Beim Apoplex werden Neurone in bestimmten Regionen zerstört, die häufig motorische Funktionen steuern. Durch die Anwendung von TMS lassen sich einerseits die Läsion und das funktionelle Defizit nachweisen und andererseits auch die kortikale Reorganisation im Verlauf. Bei apoplektischen Patienten kommt es beispielsweise durch spezielle Bewegungstherapie zu einer kortikalen Überrepräsentation der paretischen Muskulatur, welche im Verlauf mit einer verbesserten Funktion der Muskulatur verbunden ist (Liepert et al. 2000). Demgegenüber gibt es aus der tierexperimentellen Forschung Hinweise auf eine Verstärkung des Gewebsdefektes und funktionellen Defizits durch zu intensives Training in der Akutphase eines ischämischen Hirninfarkts bei Ratten (Humm et al. 1998). Es ist demnach zu schlussfolgern, dass Plastizität sowohl funktionell adaptive, als auch dysfunktionell maladaptive Eigenschaften besitzen kann.

1.4. Sicherheitsaspekte und ethische Voraussetzungen

Bei Anwendung von TMS im Humanexperiment steht das Wohl des Probanden im Vordergrund. Da bei jedem Experiment mit unerwarteten Nebenwirkungen zu rechnen ist, müssen diese vor Beginn dem Probanden in vollem Umfang dargelegt werden. Dies setzt zum einen eine vollständige neurologische Anamnese und zum anderen einen mündigen und volljährigen Probanden voraus, der alle Informationen in einem umfassenden und vollständigen Aufklärungsgespräch erhält. Nach sorgfältiger Überlegung kann dieser dann frei entscheiden, in welchem Umfang er an der Studie teilnehmen möchte. Die Einwilligung erfolgt schriftlich in Form einer von der Ethik-Kommission der Universität Göttingen genehmigten Probanden- und Einverständniserklärung (Anlage 3, Seite 102). In jedem Fall sind Ein- und Ausschlusskriterien einzuhalten (s. Seite 41). In Anlehnung an die Sicherheitsrichtlinien zur Nutzung von TMS von Wassermann (Wassermann 1998) und an die „Deklaration von

Helsinki“ (Vgl. Levine 1993) lassen sich für mich u. a. folgende wichtige Ziele für das wissenschaftliche Arbeiten ableiten:

1. Wissenschaftliches Streben dient im Ergebnis dem Menschen.
2. Der Erfolg der Studie und ein möglicher Schaden der Versuchsperson durch das Experiment müssen einer Abwägung unterzogen werden.
3. Die Entscheidungsautonomie des Probanden ist unantastbar.

Es ist bekannt, dass sich durch TMS epileptische Anfälle evozieren lassen (Pascual-Leone et al. 1992a). Allerdings können bei Probanden mit bekannter Epilepsie schon bei niederfrequenter TMS Anfälle ausgelöst werden (Hufnagel et al. 1990). Bei hochfrequenter Stimulation ist das Auslösen eines Anfalls auch bei gesunden Probanden möglich (s. Übersicht Wassermann 1998). Auch eine Beeinflussung des Reaktionsvermögens durch Applikation von TMS ist in der Literatur beschrieben (Pascual-Leone et al. 1992b).

Allerdings sind die im vorliegenden Experiment verwendeten Reizserien unterhalb der persönlichen Ruheschwelle des Probanden und eine vorbekannte Epilepsie war ein klares Ausschlusskriterium.

1.5. Physiologische Aspekte der TMS

Diverse Studien haben sich mit den Aktivierungsmechanismen bei der Magnetstimulation befasst (Hess et al. 1987). Ein kortikal applizierter Magnetimpuls induziert im Gehirn einen Stromfluss mit konsekutiver transsynaptischer Aktivierung kortikospinaler Neurone und kortikaler Interneurone (Amassian et al. 1987). Aufgrund der Potenzialdifferenz laufen abhängig vom Nervenzellverband inhibitorische und exzitatorische Phänomene bzw. Depolarisation und Hyperpolarisation nebeneinander ab (Amassian et al. 1990). Ein ausreichend überschwelliger Impuls am Kortex führt im dazugehörigen peripheren Gebiet zu einer motorischen Antwort in Form einer Muskelkontraktion (MEP).

Es existieren prinzipiell zwei differente Aktivierungswege: ein direkter, ausgehend von der Stimulation des ersten Motorneurons (Pyramidenzelle) und ein indirekter Weg durch transsynaptische Aktivierung von zwischengeschalteten Neuronen, sog. Interneuronen, wodurch sekundär eine Aktivierung hervorgerufen werden kann. Durch die indirekte, transsynaptische Aktivierung kommt es an jeder Synapse der Interneurone zu einer Transmissionsverzögerung von ca. 1 bis 2 ms (Day et al. 1989, Edgley et al. 1990).

Patton und Amassian beschrieben erstmals das Phänomen von deszendierenden Wellen nach einfacher Stimulation des motorischen Kortex von Katzen. Sie stellten fest, dass die erste Welle durch direkte Aktivierung entsteht, hingegen die nachfolgenden Wellen durch indirekte interneuronale Aktivierung (Patton und Amassian 1954).

Anhand dieser Einteilung unterscheidet man die D- und I-Welle (*direct and indirect wave*). Ein elektrischer Impuls evoziert bei ausreichend starker Intensität vom Kortex an absteigende Wellen. Zunächst entsteht eine D-Welle, die gefolgt wird von mehreren interneuronal verzögert ausgelösten I-Wellen (Nakamura et al. 1996). Generiert wird die D-Welle vermutlich am kortikospinalen Neuron bzw. am Axonhügel (Houlden et al. 1999). Die TMS kann ebenso wie die TES beide Wellen simultan generieren. In der Summe treffen bei beiden Aktivierungswegen deszendierende, kortikospinale Impulse (SCEP) auf das dazugehörige α -Motoneuron im Vorderhorn des Rückenmarks, an dem exzitatorische, postsynaptische Potenziale (EPSP) generiert werden (Mills 1991). Bei Überschreitung der Ruheschwelle entsteht nach dem „Alles-oder-Nichts“-Prinzip ein Aktionspotenzial. Über die physiologische Relevanz von D- und I-Wellen ist wenig bekannt. Möglicherweise ist ihre hochfrequente Generierung bei schnellen zielgerichteten Bewegungen von Vorteil (Rothwell 1991).

1.5.1. Darstellung von fazitätierenden Effekten

Als nicht-invasive Methode eignet sich die TMS besonders zur Untersuchung der Erregbarkeit des kortikalen und kortikospinalen Systems. Dabei kann die Funktion des Gehirns verändert werden. Sowohl Positiv- (Muskelkontraktion) als auch Negativphänomene (Motorische Blockade) sind auslösbar (Hallett 2000).

Einen wesentlichen Einfluss auf diese Phänomene hat die Pulsconfiguration (monophasisch vs. biphasisch) und die Richtung des induzierten Stromes. Zusätzlich werden unterschiedliche Veränderungen zwischen Einzelpulsstimulation und rTMS gesehen.

Niehaus et al. berichten von einem Unterschied in den motorischen Schwellen zwischen monophasischer und biphasischer Stimulation. Biphasische Stimulation ist bezüglich der Exzitabilität effektiver und besonders bei Probanden mit hohen Reizschwellen bevorzugt anzuwenden (Niehaus et al. 2000). Diese Ergebnisse wurden von Kammer et al. bestätigt, die trotz interindividueller Unterschiede die gleichen Unterschiede bei den motorischen Schwellen fanden (Kammer et al. 2001).

Zur Untersuchung von Zeitabhängigkeiten dient häufig das Doppelstimulationsparadigma nach Kujirai (Kujirai et al. 1993). Hierbei werden zwei Stimuli in einem definierten Abstand miteinander gekoppelt. Die Auswirkungen eines unterschwelligen, konditionierenden Impulses (S1) auf einen Testreiz (S2) werden dabei untersucht. Das MEP dient als vergleichende Referenz (z. B. SI_{1mV}). Entscheidend hierbei ist, dass der konditionierende Impuls selbst kein MEP erzeugt, also rein kortikal wirkt.

Unser Gehirn befindet sich zeitabhängig in einem Stadium zwischen motorischer Hemmung und Erregung. Einem einzelnen überschwelligen Testimpuls (S2) folgt ein deutliches MEP. Wird nun vor dem überschwelligen Testimpuls innerhalb eines definierten Interstimulusintervalls ein konditionierender, unterschwelliger Impuls (S1) appliziert, ist das MEP modulierbar. Der Grad der Inhibition und Exzitation wird als prozentualer Ausdruck des Teststimulus am konditionierenden Stimulus angegeben ($S2/S1$).

Bei einem ISI zwischen 1 und 6 ms kommt es im humanen Kortex zu einer Inhibition der motorischen Antwort (Testreizabnahme). Hingegen führt ein ISI von 10 bis 15 ms zu einer Fazilitierung. Man spricht demnach von intrakortikaler Inhibition oder Fazilitierung. Bei kurzen ISI (bis 20 ms) spricht man von SICI, bei langen ISI von LICI. Der konditionierende Impuls scheint demzufolge eine Voraktivierung von inhibitorischen und exzitatorischen Interneuronen zu bewirken, die eine Variation der motorischen Antwort (MEP) herbeiführen. Diese Effekte sind abhängig vom Interstimulusintervall (Ziemann 1999).

In nachfolgenden Experimenten wurde das ISI variabel verlängert. Man stellte fest, dass es bei Intervallen zwischen 10 und 40 ms zu einer Verstärkung der motorischen Antwort kommt und im Bereich von 50 bis 150 ms nach Erreichen des Niveaus der Testamplitude die motorische Antwort deutlich gehemmt wird (Claus et al. 1992; Valls-Sole et al. 1992). Diese Interdependenz zwischen zeitlicher Aktivierung und der Veränderung des motorischen Aktivierungsmusters wurde in Folgeexperimenten bestätigt (Valzania et al. 1994; Ziemann et al. 1996d).

1.5.2. rTMS – frequenzspezifische Besonderheiten

Die Stimulation mit mehr als zwei Stimuli bei konstantem Interstimulusabstand gilt per definitionem des National Institut of Neurological Diseases and Stroke (NINDS, Maryland, USA) aus dem Jahre 1996 als repetitive Transkranielle Magnetstimulation (Wassermann 1998). Die rTMS ist als Weiterentwicklung der TMS anzusehen. Es existieren frequenzspezifische Besonderheiten, die plastische Veränderungen induzieren können.

Die Kategorisierung erfolgt anhand von zwei Faktoren: zum einen der Frequenz und zum anderen der Reizintensität. Als niederfrequente rTMS bezeichnet man Stimulationsserien von bis zu 1 Hz. Darüber hinaus (>1 Hz) spricht man von hochfrequenter rTMS. Die Limitierung des Frequenzspektrums ist nicht willkürlich gewählt, sondern orientiert sich am Verhalten des kortikospinalen

Aktivierungsniveaus (Maeda et al. 2000a) und an den technischen Möglichkeiten der Stimulatoren.

Maeda et al. (2000a) konnten zeigen, dass eine unterschwellige, niederfrequente Stimulation zu einer Abnahme der kortikospinalen Aktivierung führt. Ähnliches ist für die niederfrequente, überschwellige rTMS beschrieben (Chen et al. 1997).

Bei sukzessiver Steigerung der Reizfrequenz oder Reizintensität steigt das motorische Aktivierungsniveau, was sich in einer Vergrößerung der MEP-Amplitude ausdrückt.

Pascual-Leone et al. konnten erstmals eindrucksvoll zeigen, dass überschwelliges, hochfrequentes Stimulieren (20 Hz) zu einer Vergrößerung der MEP-Amplitude führt. Diese Effekte persistierten für ca. vier Minuten nach Stimulation (Pascual-Leone et al. 1994).

Die Reizintensität kann unter- oder überschwellig sein. Als Bezugspunkt dient die motorische Ruheschwelle. Bei überschwelliger rTMS liegt die Reizintensität über und bei unterschwelliger rTMS unter der motorischen Ruheschwelle (RMT) (Siebner und Rothwell 2003). Zu den Vorteilen der unterschweligen rTMS zählen u. a.: die ausschließlich kortikale Wirkung und die Vermeidung von oszillatorischem Feedback (Salmelin und Hari 1994)

Die rTMS ist ebenso in der Lage, virtuelle Läsionen zu induzieren (s. Seite 20). Man spricht von Negativphänomenen, wenn bestimmte Funktionen des ZNS unterdrückt werden und von Positivphänomenen, wenn Funktionen verstärkt werden. Die rTMS kann beides induzieren. Mittels hochfrequenter Stimulation (25 Hz) ist es möglich, reversible Sprachausfälle bei gesunden Probanden auszulösen (Pascual-Leone et al. 1991).

Ob eine strikte Trennung zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Effekten der rTMS ausschließlich anhand des Frequenzspektrums auch in Zukunft aufrechtzuerhalten ist, ist fraglich, weil die Aktivierungswege der rTMS komplex sind und von vielen Faktoren abhängig zu sein scheinen. Hierzu zählen u. a. neben interindividuellen Faktoren (Sommer et al. 2002a), die Stromflussrichtung (Tings et al. 2005), die Dauer der Stimulationsserie (Maeda et al. 2000b), die Pulsconfiguration (mono- oder biphasisch) (Sommer et al. 2002b) und die physikalischen Eigenschaften der Spule (Lang et al. 2006).

1.6. Hinführung zum Thema

Stimulationsbedingte Veränderungen der Exzitabilität im motorischen Kortex sind durch TMS leicht zu ermitteln. Jedoch sind die Mechanismen, die diese Veränderungen auf neuronaler bzw. synaptischer Ebene ermöglichen, nicht vollständig verstanden. Gleiches gilt für die zuvor genannten LTD- und LTP-Effekte. Die Stimulation mit 1 Hz erzeugt eine LTD-analoge Inhibition der motorischen Antwort (Chen et al. 1997; Lang et al. 2006), die 5 Hz-Stimulation dagegen eine LTP-analoge Exzitation (Peinemann et al. 2004; Quartarone et al. 2005), die auch nach rTMS in der direkten EEG-Ableitung über dem prämotorischen Kortex abzuleiten ist (Esser et al. 2006).

Durch die Möglichkeit der Modifizierung der Hirnaktivität hat die rTMS großes Interesse als therapeutisches Werkzeug erlangt. Die rTMS wird versuchsweise zur Verbesserung verschiedener Erkrankungen des ZNS wie Morbus Parkinson, Epilepsie, Depression und Schizophrenie eingesetzt (Wassermann und Lisanby 2001; Sommer und Paulus 2003; Rothkegel et al. 2009). Seitdem sich gezeigt hat, dass die rTMS leichte und temporäre klinische Effekte erzielen kann, wird versucht, durch Optimierung der Stimulationsmuster die Effizienz zu verbessern (Huang YZ et al. 2005) oder durch eine Präkonditionierung mit anderen Stimulationsverfahren, wie z. B. der tDCS, vorhandene Nacheffekte zu verstärken (Lang et al. 2004).

Des Weiteren existieren Ansätze, die Effekte der rTMS durch pharmakologische Intervention zu potenzieren. Insbesondere durch Gabe von dopaminagonistischen Pharmaka ist es möglich, via Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) Neuroplastizität zu vermitteln. Bisher beschränkt sich hierbei ein Großteil der Erkenntnisse auf das Tiermodell. Es konnte gezeigt werden, dass LTD- und LTP-analoge Effekte durch Aktivierung von Dopamin₁- und Dopamin₂-Rezeptoren modifiziert werden können. Die D₁-Aktivierung verstärkt und festigt überwiegend LTP-Effekte (Bach et al. 1999; Gurden et al. 2000; Huang YY et al. 2004), scheint aber ebenso in der Lage zu sein, LTD-Effekte zu induzieren. Die Rolle des D₂-Rezeptors bei der Vermittlung von Plastizität ist uneinheitlich. Es wurde berichtet, dass durch D₂-Aktivierung die LTP verstärkt (Manahan-Vaughan und Kulla 2003), supprimiert (Frey et al.

1989) oder ohne sichtbaren Effekt in Erscheinung tritt (Gurden et al. 2000). Anhand der Studienlage ist der D₂-Rezeptor wahrscheinlich überwiegend an der Verstärkung der LTD beteiligt (Otani et al. 1998).

1.6.1. Formen synaptischer Plastizität

Für das Grundverständnis von plastischen Veränderungen auf synaptischer Ebene, die durch rTMS induziert werden, sollen hier nur schematisch die wichtigsten biochemischen und molekularen Zusammenhänge erwähnt werden. Die menschliche Hirnrinde besitzt die Fähigkeit, sich an veränderte äußere Bedingungen in Struktur und Funktion neu zu adaptieren. Wir sprechen deshalb von neuronaler Plastizität. Donald O. Hebb postulierte erstmals diese Veränderungen bei Lernvorgängen für zelluläre Strukturen mit gemeinsamer Synapse. Hierbei führt die präsynaptische Aktivierung von Neuron A zu einer postsynaptischen Aktivierung und ggf. Potenzierung von Neuron B, was zu einer Verstärkung der synaptischen Effizienz führen kann (*“Cells that fire together, wire together“*, Hebb 1949). Diese Vorgänge treten insbesondere bei Lern- und Gedächtnisprozessen in Erscheinung (Cooke und Bliss 2006).

Auf dem Hebb'schen Postulat aufbauend erwähnten Bliss und Lomo 1973 zum ersten Mal den Begriff Langzeitpotenzierung (LTP, *Long Term Potentiation*). LTP stellt in diesem Kontext ein Modell aus dem Hippokampus (Area CA1) dar, das beschreibt, in welcher Form Lern- und Gedächtnisinhalte gespeichert werden (Bliss und Lomo 1973, Martinez und Derrick 1996).

Hebb sprach von der Effizienz an der Synapse und implizierte damit, dass Synapsen nach schneller, tetanischer Reizung eine den Stimulus überdauernde Aktivierung vollziehen können.

Diese Reaktion ist die Folge einer verstärkten synaptischen Transmission, in deren Mittelpunkt die glutamatabhängige Synapse steht. Durch LTP und LTD sind Neurone und ihre Synapsen in der Lage miteinander zu kommunizieren. Auch wenn bis jetzt nicht alle molekularen Zusammenhänge verstanden sind, so scheinen LTP und LTD in die neurotransmittervermittelte Signaltransduktion

zwischen der Prä- und Postsynapse eingebunden zu sein (Malenka und Bear 2004). Insbesondere der N-Methyl-D-Aspartatrezeptor (NMDA) ist hierin verschaltet. Inwieweit LTP und LTD prä- und postsynaptisch gesteuert werden, ist nicht genau zu beschreiben. Bekannt ist, dass eine präsynaptische Freisetzung von Glutamat eine postsynaptische NMDA-Rezeptoraktivierung in Form einer Depolarisation induziert. Es wird in der Postsynapse intrazellulär vermehrt Kalzium ausgeschüttet (Nicoll und Malenka 1995).

Kalzium fungiert in der Art eines „*second messengers*“ und interagiert mit Calmodulin zu einem Komplex, der u. a. die Proteinkinase C aktiviert und über den Inositoltriphosphatweg (IP3) weiteres Kalzium zur Verfügung stellt. Es kommt darüber hinaus an der postsynaptischen Membran zu einer LTP-vermittelten Vergrößerung der NMDA-Zellrezeptoranzahl (Sweatt 1999, Abb. 1). Über einen weiteren „*second messenger*“, das Stickstoffmonoxid, das durch die Kalziumfreisetzung aktiviert wird, kommt es präsynaptisch zu einer inversen Aktivierung in Form einer weiteren Glutamatfreisetzung, die gesteuert über die Adenylatzyklase und einer Erhöhung von cAMP die Phosphorylierung eines spannungsgesteuerten Kaliumkanals konsekutiv ermöglicht. Die entstehende Hyperpolarisation triggert eine weitere Kalziumfreisetzung. Durch diesen Prozess können mehrere, zum Teil in unterschiedlichen Regionen gelegene Neurone postsynaptisch aktiviert werden, wodurch die Grundvoraussetzung für das Hebb'sche Lernmodell gegeben ist.

1.6.2. TMS und Pharmaka

Die TMS ist unter anderem in der Lage, synaptische Veränderungen in Form von motorischen Engrammen als Langzeitpotenzierung zu induzieren (Classen et al. 2005). Es steht aber im besonderen Fokus, die Frage zu klären, inwieweit Veränderungen durch die Gabe von zentralwirksamen Pharmaka mit bekanntem Angriffspunkt in Ihrer Ausprägung moduliert werden können. Besonders deshalb, weil bestimmte Transmitter, wie die Gamma-Amino-

Buttersäure (GABA) oder das Glutamat, an der Vermittlung von Inhibition und Exzitation und damit an Plastizitätsvorgängen beteiligt sind.

Im vorliegenden Experiment wurde dies insofern geprüft, als dass die TMS vor und nach der oralen Einnahme eines dopaminagonistischen Pharmakons appliziert wurde. Hierdurch ist es möglich pharmakaspezifische Wirkungen auf die motorische Exzitabilität zu eruieren. Wesentlich komplexer ist es, die Auswirkungen von rTMS im Zusammenspiel mit zentral-wirksamen Pharmaka zu bestimmen, da z. B. bekannt ist, dass allein die unterschwellige Stimulation mit 10 Hz in der Lage ist, die Freisetzung von Dopamin im Striatum zu erhöhen (Strafella et al. 2003). Auch im Tierexperiment konnten ähnliche Ergebnisse bezüglich des Dopaminstoffwechsels nachgewiesen werden (Keck et al. 2002).

Die Kombination von TMS und verschiedenen Pharmaka mit bekanntem Angriffspunkt wurde in einigen Experimenten untersucht. Es gibt unterschiedliche neurophysiologische Parameter, die das motorische Verhalten des ZNS widerspiegeln. Hierzu zählen u. a. die motorische Ruheschwelle (RMT, s. Kap. 2.1.2.) und das MEP (s. Kap. 2.1.1.). Durch das Messen dieser Parameter wie z. B. der motorischen Schwelle vor und nach Einnahme von ZNS-wirksamen Pharmaka mit unterschiedlichen Angriffspunkten konnte Ziemann im Humanexperiment Rückschlüsse auf die Einflüsse der beteiligten Transmittersysteme ziehen (s. Übersicht Ziemann 2004).

Diese spezifischen Parameter (RMT, MEP) interagieren zum Teil in komplexer Form miteinander und entstammen sowohl synaptischen als auch axonalen Elementen. Für die synaptische Exzitabilität werden die verschiedenen Transmittersysteme verantwortlich gemacht.

Durch eine pharmakologische Intervention im GABAergen (Ziemann et al. 1996c), glutamatergen (Ziemann et al. 1998b) und auch cholinergen System (Liepert et al. 2001) ist ein Modulieren der synaptischen Effizienz möglich, wodurch LTP- und LTD-analoge Effekte verstärkt werden können. Dies kann in Form der kortikalen Exzitabilität an Hand der oben angeführten Parameter nachgewiesen werden. Die Intervention kann demnach agonistisch oder antagonistisch sein.

Die Aktivierung des glutamatabhängigen NMDA-Rezeptors fördert die motorische Exzitation und schnelle, neokortikale Umbauprozesse (Tegenthoff et al. 1999). Auf die motorischen Schwellen hingegen haben NMDA-Rezeptor-Antagonisten keinen Einfluss (Ziemann et al. 1996b). Dextromethorphan, ein nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist, supprimiert die durch tDCS induzierten Effekte sowohl nach anodaler (MEP-Elevation) als auch nach kathodaler Gleichstromstimulation (MEP-Inhibition).

Die motorischen Schwellen spiegeln u. a. das Aktivitätsniveau von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen wider und werden von diesen gesteuert. Eine Blockade mit Carbamazepin oder Phenytoin führt demnach zu einer Elevation der RMT ohne Einfluss auf das MEP (Chen et al. 1997; Ziemann et al. 1996b). Demnach muss ein Magnetstimulus von stärkerer Intensität sein, um eine äquivalente MEP-Amplitude zu erzielen.

Eine Modulation im GABA-, Dopamin- und Acetylcholintransmittersystem hat keinen Einfluss auf die motorischen Schwellen (Ziemann et al. 1996b, Werhahn et al. 1999, Liepert et al. 2001). Hingegen scheint GABA als inhibitorischer Transmitter durch Bewegung induzierte plastische Veränderungen beeinflussen zu können. Diese Zusammenhänge konnten durch Ziemann und Kollegen in einem aufwendigen Experiment gezeigt werden. Durch die Anlage einer ischämischen Nervenblockade (INB) im Bereich des M. biceps brachii kommt es proximal der Blockade zu einer kortikalen Hyperexzitabilität (Anstieg der MEP-Amplitude). Diese kortikale Überrepräsentation des Muskels lässt sich durch die Gabe des GABA-Agonisten Lorazepam verhindern. Dies legt nahe, dass plastische Umbauvorgänge im Gehirn u. a. von der Aktivität des GABA-Transmitters abhängig sind, respektive eine Verstärkung der Transmitteraktivität diese Vorgänge unterdrücken kann (Ziemann et al. 2001).

Vermittelt wird die Aktivierung des GABA-Transmittersystems u. a. durch Benzodiazepine. Durch die Öffnung von spannungsabhängigen Chlorid-Kanälen kommt es konsekutiv zu einer Hyperpolarisation mit Abnahme der motorischen Exzitabilität gemessen an der Stärke des MEP (Ziemann et al. 1996b, Di Lazzaro et al. 2000). Die motorischen Schwellen bleiben hiervon unbeeinflusst.

1.6.3. Pergolid - Metabolismus und Wirkung im ZNS

Pergolid (Handelsname Parkotil®) ist das in der vorliegenden Arbeit verwendete Studienmedikament. Es wurde verwendet, weil es als ein Ergotaminderivat ein etabliertes Modell zur potenten Stimulation von Dopaminrezeptoren vom Typ D₁, D₂ und D₃ ist (Fachinformation der Fa. Lilly, Lilly 2004). Es wird überwiegend in Kombination mit Levo-Dopa und als Monotherapie der zweiten Wahl in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt, insbesondere um die klinische Symptomatik der Erkrankung zu verlangsamen.

Nach oraler Aufnahme von 0,125 mg Pergolid (entsprechend einer halben Tablette) werden aufgrund der raschen, aber unvollständigen Resorption (ca. 15 bis 30 Minuten) schnell hohe Spiegel erreicht (Spitzenspiegel nach ca. 2-3 Std.). Die Plasmaproteinbindung ist mit 90% als hoch anzusehen. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt bis zu 16 Stunden. Neben der Aktivierung und Bereitstellung von Dopamin hat Pergolid ebenso neuroprotektive Eigenschaften, die durch das Abfangen von freien Hydroxyl- und Nitritradikalen zu erklären sind (Gille et al. 2002).

Pergolid besitzt ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil bei dauerhafter Einnahme. Es ist besondere Vorsicht bei Patienten angezeigt, die an einer Herzerkrankung leiden (Arrhythmien, Herzklappenfehler) oder sich einer antihypertensiven Therapie unterziehen, weil hierunter hypotensive Effekte bis hin zur orthostatischen Dysregulation verstärkt werden können. Des Weiteren können Dyskinesien und Halluzinationen ausgelöst werden. Als schwerwiegendste Nebenwirkung sind unter der Dauertherapie fibrotische Herzklappenveränderungen anzusehen (Pritchett et al. 2002), weshalb die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) das Medikament 2007 in den USA vom Markt nahm.

Pergolid kam bisher in nur wenigen TMS-Studien zum Einsatz. Es gibt Hinweise darauf, dass Pergolid die motorische Erregbarkeit reduzieren kann. Dies ließ sich besonders an einer Verlängerung der *silent period* und einer verstärkten kortiko-kortikalen Inhibition im Interstimulusintervall von 1 bis 5 ms im Doppelstimulationsparadigma nach Kujirai zeigen (Ziemann et al 1996a).

1.7. Ziele der Arbeit

Obwohl sich viele Phänomene der Plastizität deskriptiv erfassen lassen, ist unser Verständnis über die Mechanismen, die Plastizität induzieren, als eher rudimentär anzusehen.

In dieser randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie soll untersucht werden, inwieweit sich plastische Veränderungen am Neokortex durch Gabe von Pergolid (Parkotil®), einem D₁-/D₂-Agonisten, und gleichzeitige niederfrequente rTMS (1Hz) induzieren lassen. Es wird folgende Hypothese aufgestellt:

Pergolid verstärkt einen durch die niederfrequente rTMS induzierten LTD-analogen Effekt gemessen an der MEP-Amplitude vor und nach der Intervention!

Aufbauend auf dieser These soll die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen beantworten:

In welchem Ausmaß führt niederfrequente TMS mit einer Frequenz von 1 Hz über dem Kortex zu Plastizitätsveränderungen?

Können eventuell vorhandene Plastizitätsveränderungen durch Gabe eines zentral wirksamen Pharmakons mit dopaminagonistischem Angriffspunkt moduliert werden?

Welche Konsequenzen ergeben sich hieraus für eventuelle therapeutische Zielsetzungen?

Das Experiment versucht unter Einbeziehung vorangegangener Studien, die Funktionsweise und Aktivierungswege des ZNS zu identifizieren bzw. zu bestätigen, welche für inhibitorische und exzitatorische Phänomene zuständig sind sowie an der Vermittlung von plastischen Veränderungen teilhaben. So könnte perspektivisch ein therapeutischer Horizont für die TMS geschaffen werden.

2. Material und Methodik

2.1. Neurophysiologische Messwerte des Experiments

Zur Methodik der Untersuchung kortikaler Exzitabilität und Plastizität dienen die in der vorliegenden Arbeit angewandten und nachfolgend erörterten neurophysiologischen Messwerte.

2.1.1. Motorisch evoziertes Potenzial (MEP)

Das Phänomen, eine Kontraktion am Muskel auszulösen, wird als motorisch evoziertes Potenzial (MEP) bezeichnet, das sich durch das EMG detektieren lässt. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, um Spannungsänderungen in einem Muskel zu induzieren. Neurophysiologisch gibt es neben der direkten, nervalen Aktivierung durch die periphere Nervenstimulation auch die Möglichkeit der zentral-motorischen Aktivierung. Die Aktivierungsmöglichkeit von zentral-motorischen Leitungsbahnen wurde aber erst durch die Entwicklung der TES/TMS ermöglicht. Unterschiede zwischen beiden Verfahren bestehen in der Fokalität der Stimulation, die bei der TMS höher ist. Es ist bei beiden Verfahren möglich, kortikale Neurone und ihre benachbarten Repräsentationen relativ fokal zu stimulieren und bei ausreichender Reizstärke über die descendierenden Fasersysteme (Pyramidenbahn) eine motorische Antwort zu erzielen. Hierdurch lässt sich das motorische System auf allen Ebenen funktionell und sequenziell untersuchen. Das MEP entspricht in seiner Gesamtheit einem Muskelaktionssummenpotenzial jeder einzelnen Muskelfaser des stimulierten Muskels.

2.1.2. Motorische Schwellen

Die motorische Ruheschwelle (RMT) wird nach einem standardisierten Verfahren ermittelt. Dabei wird mit einer Ausgangsintensität von 50% der maximalen Stimulatorleistung begonnen. Es wird über dem kontralateral zum Zielmuskel gelegenen Kortexareal stimuliert. Zuvor wird der optimale Stimulationspunkt ermittelt und markiert. Die Spule wird tangential mit einem Winkel von 45° am Schädel platziert, um eine nahezu perpendikuläre Lage zum Zentralsulcus zu erhalten. Sollte die Ausgangsintensität nicht ausreichen, wird sie stufenweise in Fünfprozentschritten angehoben bis eine motorische Antwort erzielt wird. Der Proband ist angehalten sich maximal zu entspannen, um eine Vorinnervation des Zielmuskels zu vermeiden. Im Anschluss wird die Intensität in Abständen von einem Prozent reduziert, bis die MEP-Antwort bei 5 von 10 Testreizen eine Amplitude von mindestens 50 μV erzielt (Rothwell 1997).

Bei der aktiven motorischen Schwelle (AMT) wird gleich der Bestimmung der motorischen Ruheschwelle verfahren. Während der TMS wird der Proband aufgefordert, den Zielmuskel willkürlich und mit gleichbleibender, mäßiger Intensität isometrisch zu kontrahieren. Um schnelle Erschöpfung des Zielmuskels zu verhindern, kontrahiert der Proband gegen einen Widerstand. Ausgehend vom Ergebnis der RMT wird dann in Einprozentschritten die Stimulatorleistung gesenkt. Sollten drei von sechs Reizen eine motorische Antwort von mindestens 250 μV erzielen, gilt diese Intensität als Grenzwert der aktiven motorischen Schwelle (Rothwell et al. 1999).

2.1.3. Motorische Rekrutierung (MEP-rc)

Das Phänomen, das eine Steigerung der Reizintensität zu einem sukzessiven Anstieg der MEP-Amplitude führt, wird als motorische Rekrutierung bezeichnet. Das MEP generiert sich als Muskelsummenaktionspotenzial durch die kortikale Aktivierung des stimulierten Kennmuskels. Die MEP-Amplitude ist der gemittelte Wert der Einzelaktivierungen der motorischen Fasern. Eine Stimulierung

jenseits der motorischen Ruheschwelle ist hierfür die Voraussetzung. Hierbei ist anzumerken, dass die Stimulation bei der TMS im Vergleich zur direkten peripheren Nervenstimulation nie supramaximal ist, weil die TMS zum einen nie alle spinalen Motoneurone aktiviert und zum anderen es durch Desynchronisierung simultan entstandener positiver und negativer Amplituden zur einer gegenseitigen Aufhebung jener Amplituden kommen kann (Magistris et al. 1998, Abb. 1).

Durch Steigerung der Stimulationsintensität wird in zunehmendem Maß über eine kortikokortikale Erregung von Pyramidenbahnzellen das kortikospinale System aktiviert. Hierdurch verbreitert sich u. a. der Stimulationsfokus, was dazu führt, dass die Stimulation mit steigender Intensität unfokaler wird.

Diese Beobachtungen wurden durch Untersuchungen von Hess und Mitarbeitern 1987 untermauert; die willkürliche Vorinnervation des kortikal stimulierten Zielmuskels führt zu einer Verkürzung der Latenzzeit um bis zu 2 ms und zu einer Vergrößerung der MEP-Amplitude (Hess et al. 1987). Dies wurde begründet mit einer verstärkten Aktivierung von möglicherweise in tieferen Schichten gelegenen Neuronen, woher sich der Begriff der Rekrutierung ableitet.

Die Effekte lassen sich zum Teil durch pharmakologische Intervention vermindern. Die MEP-rc ist abhängig vom Membranpotenzial und somit vom Ionenkanalstrom (Natrium, Kalium und Kalzium). Diese stehen unter anderem unter Kontrolle des Transmitters GABA und nehmen Einfluss auf das kortikale Exzitabilitätsniveau (Boroojerdi 2002; Reis et al. 2004; Ziemann et al. 1996c).

Die im vorliegenden Experiment angewandte Referenzreizintensität (SI_{1mv}) ist in jedem Fall überschwellig und wird durch das beschriebene Rekrutierungsverfahren ermittelt.

2.2. Der Versuchsaufbau

2.2.1. Stimulator und Spule

Als Magnetstimulator wurde in allen Experimenten ein Dantec Magpro (Sklovlunde, Dänemark) verwendet. Die Magnetimpulse wurden über eine Schmetterlingsspule (*figure-of-eight-coil*, Modell MC-B70) am Kortex appliziert. Das Besondere der Schmetterlingsspule ist das Überlappen der beiden Einzelspulenanteile im zentralen Bereich. Der Winkel in diesem Bereich beträgt 140°. Der mittlere innere Durchmesser jeder Teilspule beträgt 6 cm und die Kapazität der gespeicherten Energie in der Spule beträgt bis zu 0,3 kJ.

2.2.2. Oszillograph und die Oberflächenelektromyographie

Die Ableitung der Signale (Testreize) bei der TMS erfolgte über eine Oberflächenelektromyographie. Vorab nahm der Proband, um möglichst entspannt zu sein, in einem modifizierten Zahnarztstuhl eine für ihn bequeme Position ein. Nach der Erdung des Probanden wurde durch zwei Silber-Silberchlorid-Elektroden eine Verbindung zu einem Oszillographen hergestellt. Über diesen erfolgte eine auditive Rückmeldung, wenn der Proband die Zielmuskulatur unwillkürlich kontrahierte. Die differente Elektrode wurde auf dem Zielmuskel (ADM) mit einem Pflasterstreifen fixiert und die indifferente Elektrode wurde über einen ca. 3 cm entfernten Sehnenansatzpunkt des Muskels im Bereich des medialen Interphalangealgelenkes des Digitus V befestigt (sog. *Tendon-Belly-Methode*). Zuvor wurde die Haut in diesem Bereich mit einem üblichen Antiseptikum (Softasept®) entfettet und anschließend mit einer Elektrodenpaste benetzt, um den Hautwiderstand zu reduzieren und so die Leitfähigkeit zu verbessern.

Die durch Stimulation induzierten Muskelsummenaktionspotenziale wurden von einem Oszillographen registriert und gefiltert (Zeitintervall 10 ms, Filterung 2,5

kHz). Jeder Testreiz wurde während der Messung von einem IBM-kompatiblen Computer aufgezeichnet. Der Trigger der Impulse erfolgte durch eine Programmroutine. Die Aufnahme startete 50 ms vor Abgabe des Testreizes, um eine etwaige Vorinnervation und damit verbunden eine mangelnde Entspannung zu erkennen.

2.2.3. Zielmuskulatur

Als Kennmuskel wurde der Musculus abductor digiti minimi (ADM) der dominanten Hand gewählt. In seiner Funktion als Kleinfingerspreizer bietet er durch die Größe seines Muskelbauchs und seiner kortikalen Repräsentation bei der Stimulation optimale Bedingungen. Bei Aktivierung kommt es zu einer Abduktion des kleinen Fingers (s. Lehrbücher der Anatomie).

2.2.4. Datenaufzeichnung und -verarbeitung

Durch Erstellung eines Studienprotokolls im Vorfeld sollte eine optimale und standardisierte Datenaufzeichnung bei allen Probanden gewährleistet werden (Anlage 2, s. Seite 101). Voraussetzung hierfür war das Zusammenspiel von mehreren Faktoren, wie z. B. der Abschirmung des Probanden von äußeren akustischen und visuellen Reizen, was durch den Aufbau unseres Labors gewährleistet werden konnte. Des Weiteren wurden Bewegungen des Probanden, die durch audiovisuelles Feedback über das angeschlossene EMG sofort erkannt werden konnten, von Seiten des Untersuchers unterbunden. Fehlregistrierte MEP-Amplituden, z. B. in Form einer MEP-Zunahme durch Agitation (Bewegungen) des Probanden, wurden registriert und konnten im Anschluss des Experiments durch eine Offline-Analyse entfernt werden. Durch diese gezielte Intervention konnte eine Verfälschung der Werte verhindert werden, da bekannt ist, dass Bewegungen das Muster der MEP-Amplituden verändern können (Maeda et al. 2002).

2.2.5. Evaluation der Händigkeit (nach Oldfield)

Ein wesentlicher Punkt bei der Betrachtung neuroplastischer Mechanismen ist die Händigkeit der Versuchsperson. Als Händigkeit bezeichnet man beim Individuum die Seitenabhängigkeit bei der Ausführung von Tätigkeiten des Alltags (z. B. werfen, Zähne putzen, etc.). Sie kann prinzipiell linkshändig, rechtshändig oder beidseitig dominiert sein. Somit besitzt die Händigkeit neben dem Geschlecht einen Einfluss auf die Makro- und Mikrostruktur des ZNS, was sich durch bildgebende Verfahren darstellen lässt (Westerhausen et al. 2004). Zur Analyse der Händigkeit wurde der „Edinburgh Handedness Inventory“ angewandt. Der Test besteht aus insgesamt zehn Fragen (s. Kap. III, Anlage 1). Der Fokus liegt auf den unimanuellen Tätigkeiten des Alltags, die der Proband mit seiner dominanten Hand ausführt. Aus den gewonnenen Daten lässt sich der Lateralitätsquotient (LQ) bestimmen, der zwischen -100 und +100 liegt und Aussagen über den Grad der Links- bzw. Rechtshändigkeit machen kann. Ein LQ von -100 steht für einen absoluten Linkshänder und ein LQ von +100 für einen absoluten Rechtshänder. Bei Probanden mit einem LQ von ≥ 80 kann eine Rechtshändigkeit angenommen werden (Oldfield 1971). Der Score berechnet sich nach folgender Formel:

$$LQ = \frac{R - L}{R + L} * 100$$

Formel 2 Berechnung des Lateralitätsquotienten (LQ) aus den Tätigkeiten der rechten (R) und linken Hand (L). Für den LQ gilt: $+100 \geq LQ \geq -100$

2.3. Einzelheiten zur Studie

Alle Experimente fanden in einem Labor der Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universität Göttingen statt. Das Labor ist mit einem Magnetstimulator (MagPro, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), einer elektronischen Datenverarbeitung (PC 486 DX) und der dazugehörigen

Software, einem Oszillographen sowie einem modifizierten Zahnarztstuhl ausgestattet. Für die On- und Offlineanalyse und zur Datenaufzeichnung diente das Programm „Signal“ in der Version 2.13. Die Aufzeichnungsrate lag bei 10 kHz und die Filterung im Bereich von 1,6 Hz bis 1 kHz (Cambridge Electronic Devices, Cambridge, UK).

Folgende Parameter wurden im Versuchsablauf der Experimente bestimmt:

- Screening auf Eignung (ja/nein)
- Ermittlung der motorischen Ruheschwelle
- Ermittlung der Referenzreizintensität (SI_{1mV}).

2.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie

Um die Validität der Daten und damit die der Ergebnisse zu erhöhen, wurden vor Beginn der Experimente definierte Ein- und Ausschlusskriterien mit dem Ziel gesetzt, das Probandenkollektiv homogen und damit vergleichbar zu gestalten. Tabelle 2 gibt hierzu einen Überblick:

Einschluss	Ausschluss
<ul style="list-style-type: none"> • Männlich oder weiblich • Alter: 18 bis 50 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • Herzschrittmacher • Metallische Implantate (z. B. Gefäßclips) • Schwangerschaft oder Stillperiode • Intrazerebrale Ischämien (Z.n. Apoplex) / Blutungen in der Anamnese • Hinweise auf epileptische Anfälle in der Anamnese • Vorliegen einer gravierenden internistischen oder psychiatrischen Erkrankung (insbesondere Schizophrenie oder Manie) • Drogen-, Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit • Rezeptive oder globale Aphasie • Alter: <18 oder >50 • Hohe Reizschwellenwerte (RMT > 70 % der max. Stimulatorleistung)

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme am Experiment. Exzerpt aus der Aufklärung und Einverständniserklärung des Experimentes (Anlage 3).

2.3.2. Probandenkollektiv und Probandencompliance

Vor dem Start des Screenings wurden alle Probanden, die an der Studie teilnehmen sollten, umfassend über das Verfahren aufgeklärt. Aufkommende Fragen wurden beantwortet, um den Probanden bestehende Ängste zu nehmen, die sich letztlich negativ auf das Experiment hätten auswirken können. Nach dem Aufklärungsgespräch und einer neurologischen Anamnese anhand eines standardisierten Fragebogens gaben alle Probanden ihre schriftliche

Einverständniserklärung ab. Als Aufwandsentschädigung wurden 12€ pro Sitzung gezahlt.

Die Durchführung der Experimente wurde durch den lokal ansässigen Ethikausschuss der Universität Göttingen genehmigt (Antragsnummer: 13/12/01, Genehmigung laut Amendment vom 04.05.2004). Dies geschah unter Berufung auf die Deklaration von Helsinki (1964) als eine Empfehlung für Ärzte und Wissenschaftler, die Humanexperimente durchführen.

Die neun teilnehmenden Probanden waren anamnestisch frei von neurologischen Erkrankungen. Das Durchschnittsalter betrug $24 \pm 1,7$ Jahre mit einer Streuweite von 21 bis 26 Jahren. Insgesamt waren sechs Probanden weiblich und drei männlich. Von den sechs Frauen nahmen drei orale Kontrazeptiva ein und sonst keine Dauermedikation. Alle Probanden waren rechtshändig.

Die Probanden waren im Sinne einer Probandencompliance angehalten folgende Punkte vor und während des Experimentes zu beachten:

- Einhaltung des optimalen Zeitpunkts für die Medikamenteneinnahme vor Start des Experiments (Pharmakocompliance).
- Ein gleichmäßiges Entspannungsniveau des Probanden zur Vermeidung von Auswirkungen auf das MEP. Eine Kontrolle erfolgt optisch und akustisch durch Prästimuli im EMG.
- Vermeidung erhöhter motorischer Schwellen bei ängstlichen Probanden durch ein vollständiges Aufklärungsgespräch. Es sollte eine Eingewöhnungsphase vor Beginn des Experiments erfolgen. Diese Funktion sollte ein Screening übernehmen.
- Keine Sekundärreize (Kaugummi kauen, Musik hören etc.).

Nachfolgende Tabelle stellt die am Experiment teilnehmenden Probanden in anonymisierter Form detailliert gegenüber.

Name	Geschlecht	Händigkeit	Alter	SI _{1mV} (Screening)
SA	W	Rechts	26	43%
ES	W	Rechts	23	44%
BS	M	Rechts	22	50%
JP	M	Rechts	24	48%
EZ	W	Rechts	22	52%
EB	W	Rechts	23	55%
IF	W	Rechts	21	59%
SS	W	Rechts	25	59%
SE	M	Rechts	26	40%

Tabelle 3: Darstellung des Probandenkollektivs. Zusätzlich ist die im Screening ermittelte SI_{1mV}-Schwelle der linken Hemisphäre angegeben.

2.3.3. Studiendesign

Aufgrund der pharmakologischen Intervention wurden beide Sitzungen (1-Hz-rTMS mit Placebo oder Pergolid) an unterschiedlichen Tagen im Abstand von mindestens einer Woche im Rahmen einer Doppelblindstudie durchgeführt. Den Probanden und dem Untersucher war nicht bekannt, ob der Proband zwei Stunden vor Beginn des Experiments Verum oder Placebo eingenommen hatte. Diese Maßnahme sollte in erster Linie Placeboeffekte vermeiden, die sowohl vom Probanden als auch vom Untersucher hätten ausgehen können (Bias¹).

Die Studienmedikation wurde von Dr. Matthias Bohn aus der Zentralapotheke der Universität Göttingen verpackt und von Prof. Dr. med. Martin Sommer, Leitender Oberarzt aus der Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universität Göttingen, in Medikamentenschachteln randomisiert dem jeweiligen Studientag (1 und 2) zugeteilt.

¹ Bias = engl. „Verzerrung“ von bzw. Einfluss auf Effekte aufgrund einer subjektiven Erwartungshaltung

2.3.4. Screening (Eignungstest)

Das Screening ist als ein Test auf Tauglichkeit anzusehen, der vorab gewährleisten sollte, dass der Proband aufgrund neurophysiologischer Parameter (motorische Schwellenwerte) für das Experiment geeignet ist. Bei Probanden, die mit dem Verfahren vertraut und deren motorische Schwellenwerte bekannt waren, war eine Teilnahme am Screening nicht notwendig. Insgesamt wurden 12 Probanden, denen das Verfahren der TMS im Vorfeld nicht bekannt war, diesem Screening unterzogen. Hiervon wurden neun in die Studie eingeschlossen und drei Probanden ausgeschlossen. Bei zwei Probanden waren die Schwellenwerte zu hoch ($> 70\%$ der maximalen Stimulatorleistung) und eine Probandin war nicht in der Lage, ein kontinuierliches, ausreichendes Entspannungsniveau zu halten. Die folgende Abbildung skizziert schematisch den Ablauf des Screenings.

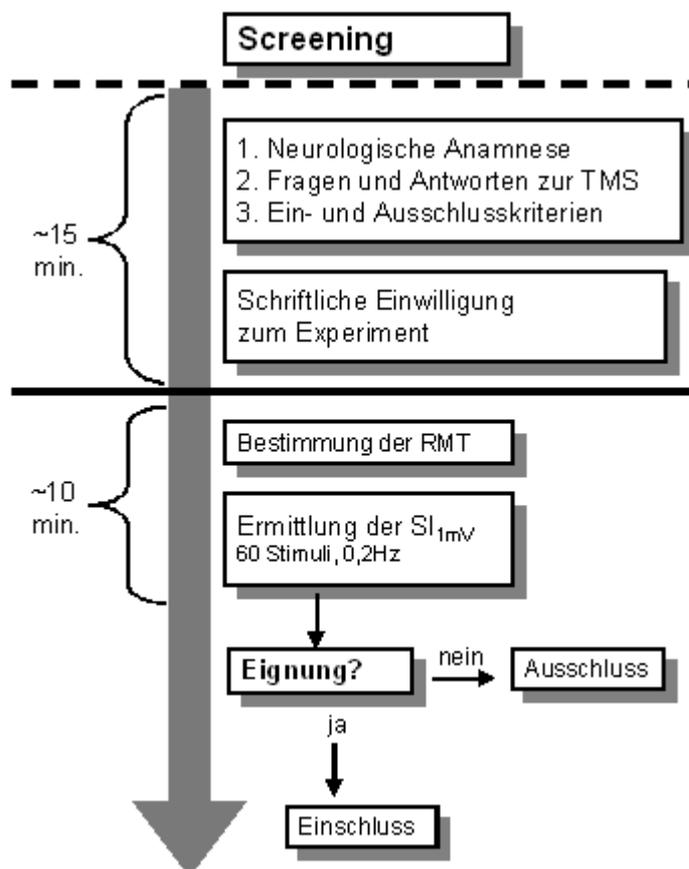


Abbildung 2-1: Schematischer Ablauf des Screenings. Für Einzelheiten s. Text.

Das Screening war wie folgt konzipiert: Nach dem Aufsuchen der besten kortikalen Repräsentation des Kennmuskels (s. Seite 47) wurden Einzelstimuli mit einer Frequenz von 0,2 Hz am prämotorischen Kortex über fünf Minuten appliziert. Es erfolgte eine kontinuierliche EMG-Aufzeichnung. Das Ziel war die Ermittlung der Stimulatorleistung als Referenzreizintensität, bei der die gemittelte MEP-Amplitude des Probanden ca. 1 mV betrug (SI_{1mV}). Im Vorfeld gab es einen Konsens darüber, dass Probanden, die mit einer Stimulatorleistung von 75% stimuliert werden mussten und bei denen keine motorische Antwort über dem ADM von annähernd 1 mV zu erzielen war, nicht in die Studie einzuschließen waren. Durch diese Maßnahme sollte dem Problem der starken Hitzeentwicklung in der Spule entgegengewirkt werden, die in der Regel bei hohen Stimulationsintensitäten auftritt und zu einem temporären Funktionsausfall der Magnetspule führen kann. Um eine Überhitzung der Magnetspule zu vermeiden, wurden bei Bedarf externe Kühlaggregate genutzt, welche mit der Spule verbunden waren. Eine Stimulation mit mehr als 90% der Stimulatorleistung führte zum sofortigen Abbruch des Experiments. Diese Intervention im Experiment erfolgte zu Gunsten einer besseren Aussagekraft der Experimente bei einem niedrigen Schwellenniveau und da im Vorfeld nicht bekannt war, welche Auswirkungen das Medikament auf das Entspannungsniveau und das motorische Schwellenniveau des Probanden besitzen könnte.

2.4. Ablauf des Experiments

Der experimentelle Ablauf wird schematisch durch die folgende Abbildung verdeutlicht:

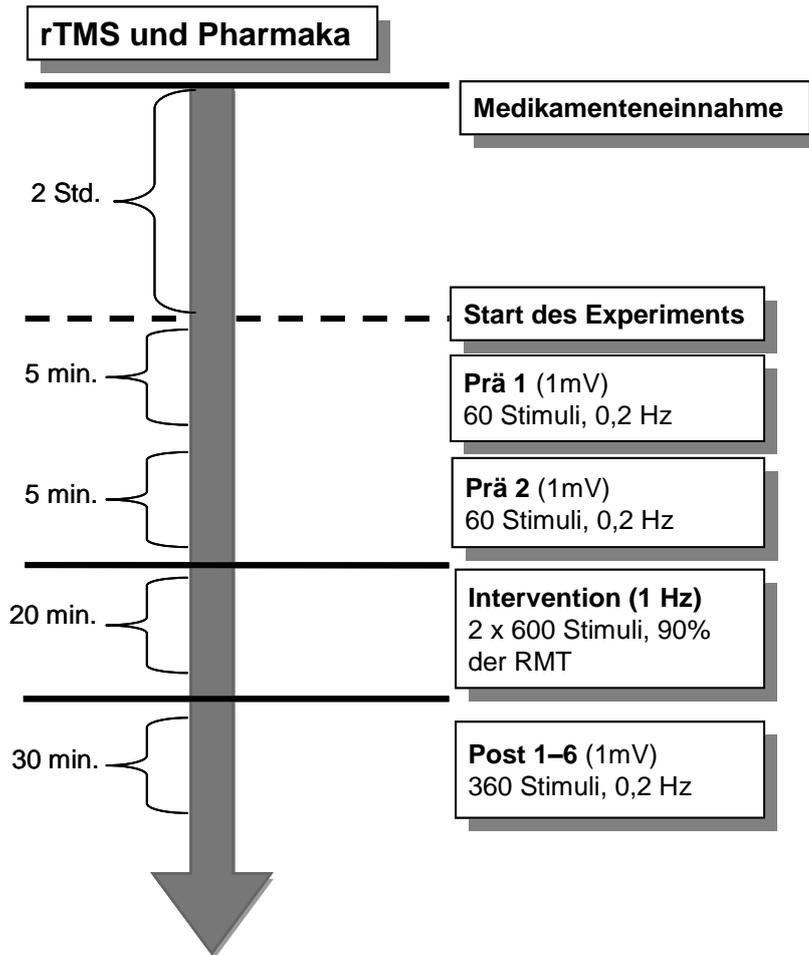


Abbildung 2-2: Ablauf des Experiments zur Bestimmung der kortikalen Plastizität. Der Start des Experiments erfolgte zwei Stunden nach Einnahme von Verum oder Placebo. Beginn mit zwei Vormessungen (Prä1-2, SI_{1mV}). Im direkten Anschluss die rTMS mit einer Frequenz von 1Hz. Die Nacheffekte wurden mit sechs Messungen (Post1-6, SI_{1mV}) für 30 Minuten erfasst.

Die Einnahme der Medikamente erfolgte gemittelt zwei Stunden vor Beginn des Experiments, weil zu diesem Zeitpunkt nach den verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik von Pergolid bei gesunden Probanden effektive Wirkspiegel zu Beginn der Experimente zu erwarten waren (s. Seite 32). Aus diesem Grund wurde auf eine Konzentrationsbestimmung des Wirkstoffes im Blutserum verzichtet.

2.4.1. Evaluation der besten kortikalen Repräsentation des Zielmuskels

Die Ermittlung des exakten Kortexareals der Zielmuskulatur (ADM) ist immens wichtig, um eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse zu gewährleisten. Die Ermittlung des sogenannten *hot spot*, des Areals mit der stärksten motorischen Antwort des untersuchten Zielmuskels, erfolgte vom Startpunkt über dem Vertex aus in Abständen von ca. einem Zentimeter nach medial, lateral, anterior und posterior. Stimuliert wurde die Region M1 (Area 4 nach Brodman) über dem prämotorischen Kortex. Dieses Areal wurde mit einem wasserfesten Stift (Edding®) an zwei Punkten, einem horizontalen und vertikalen Schnittpunkt mit der Spule, markiert. Dies sollte eine korrekte Spulenposition während des gesamten Experiments gewährleisten.

Neben der Lage war auch die Ausrichtung der Spule im Raum ein wesentliches Kriterium für eine zielgenaue Stimulation. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass die Amplitudenausschläge am Größten sind, wenn die Spule nahezu tangential in einem Winkel von 45° zur sagittalen Ebene (anterior-posterior) gehalten wird (Mills et al. 1992). Hierbei kommt es zu einer verstärkten interneuronalen Aktivierung von Pyramidenbahnzellen, die insbesondere die Muskulatur der oberen Extremität versorgen (Day et al. 1989).

Während der gesamten Stimulation waren die Probanden angehalten, sich maximal zu entspannen. Auf diese Weise sollten Kontraktionen in anderen Muskelarealen verhindert werden. Kau- und Schluckbewegungen sowie das Sprechen waren untersagt, weil diese eine nachgewiesene fazilitierende Wirkung auf die MEP-Amplitude besitzen (Hess et al. 1987). Gleiches gilt für verstärktes Denken während der Stimulation (Izumi et al. 1995). Die Experimente fanden aus diesem Grund in einem reizabgeschirmten Labor statt.

2.4.2. Ermittlung der RMT

Die Bestimmung der RMT bei den einzelnen Probanden erfolgte wie in Kapitel 2.1.2 (s. Seite 35) beschrieben. Es wurde zunächst in jedem der beiden Teilerperimente der optimale Stimulationspunkt des ADM bestimmt.

2.4.3. Ermittlung der Referenzreizintensität (SI_{1mV})

Bei der Anwendung von rTMS bestand zu Beginn der Experimente das allgemeine Problem der exakten Vergleichbarkeit zwischen der prä- und postinterventionellen Kondition. Es war aber möglich, vorhandene interindividuelle Unterschiede der Probanden (Schwellendifferenzen) durch Angabe eines approximativen Referenzwertes auszugleichen.

Weil jeder Proband eine ihm eigene motorische Aktivierungsschwelle besaß und somit unterschiedlich hohe Stimulationsintensitäten nötig waren, um eine motorische Aktivierung zu erzielen, wurde ein normierter Referenzwert bestimmt. Die Reizintensität, gemessen in Prozent der maximalen Stimulatorleistung am optimalen Stimulationspunkt, bei der ein Proband nach 60 Impulsen mit einer Frequenz von 0,2 Hz im arithmetischen Mittel 1 mV als MEP-Amplitude erzielte, wurde als Referenzwert (SI_{1mV}) angesehen.

2.4.4. rTMS

Es wurden insgesamt 1200 Stimuli am Kortex mit einer konstanten Frequenz von 1 Hz appliziert. Die Intensität der Reize lag bei 90% der RMT. Aufgrund einer Hitzeentwicklung in der Spule wurde die Sitzung auf zwei mal 600 Stimuli aufgeteilt. Die Pause zwischen den zwei rTMS-Sitzungen betrug in etwa eine halbe Minute.

2.4.5. Nachmessung

Im unmittelbaren Anschluss an die rTMS und mit den gleichen Parametern der beiden Vormessungen erfolgten sechs Nachmessungen mit jeweils 60 Stimuli und einer Frequenz von 0,2 Hz. Nacheffekte wurden demnach bis zu 30 Minuten nach der rTMS registriert.

2.5. Statistische Datenauswertung mittels Varianzanalyse

Im vorliegenden Experiment wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) zur statistischen Auswertung der Daten auf mögliche Effekte angewendet. Die gemittelten MEP-Werte jedes Probanden wurden für die zwei Baselinemessungen und die sechs postinterventionellen Messungen errechnet. Diese Daten wurden mit dem Programm Statistika, Version 8.0.360, statistisch mit einer zweiseitigen Varianzanalyse mit Messwiederholung ausgewertet. Es wurden als „subject“-Faktoren zwei Werte (Pergolid oder Placebo als unabhängige Variablen) und als „within-subject“-Faktor ein Wert definiert (Zeit, eine präinterventionelle Messung und sechs postinterventionelle Messungen als abhängige Variable). Wurde eine Signifikanz für die unabhängigen Variablen ermittelt, also ein signifikanter Unterschied in den Varianzen der beiden untersuchten Gruppen gefunden (Pergolid und Placebo, signifikanter F-Wert), so wurde ein zweiseitiger t-Test zur Spezifizierung angeschlossen.

Unterschieden wurde zwischen intraindividuellen Faktoren (Einzeleffekte des Probanden), sowie interindividuellen Effekten innerhalb des Probandenkollektivs. Fand sich keine Signifikanz für bestimmte Faktoren, wurden die Daten hierfür aus der Wertung genommen und die restlichen Daten auf Signifikanz geprüft (sog. wiederholte Messung, *repeated measure*).

Als Signifikanzniveau wurde für die Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$ definiert. Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit für einen Irrtum maximal 5%.

Der Placeboversuch diene in erster Linie als komparatives Instrument zur Unterscheidung und Identifizierung von Wirkungen, die der TMS zu Grunde liegen respektive dem Pharmakon (Verum) zuzuschreiben sind.

3. Resultate

3.1. Evaluation der Händigkeit nach Oldfield

Es wurden hierfür die ausgefüllten neun Fragebögen der teilnehmenden Probanden ausgewertet. Mit einem mittleren Wert von +95,56 ($\pm 6,85$) liegt per definitionem eine Rechtshändigkeit innerhalb des Probandenkollektivs vor (Oldfield 1971). Demnach wurden überwiegend alle nachgefragten unimanuellen Tätigkeiten mit der rechten Hand ausgeübt (s. Anlage 1, Seite 100). Die Datenauswertung gibt Tabelle 4 wider. Zur graphischen Gegenüberstellung der Lateralitätsquotienten dient Abb. 3-1.

Proband	Geschlecht	Dominante Hand	Oldfield-Score
SA	Weiblich	Rechts	+90
ES	Weiblich	Rechts	+80
BS	Männlich	Rechts	+100
JP	Männlich	Rechts	+100
EZ	Weiblich	Rechts	+100
EB	Weiblich	Rechts	+100
IF	Weiblich	Rechts	+100
SS	Weiblich	Rechts	+90
SE	Männlich	Rechts	+100
Mean			95,56
SD			$\pm 6,85$

Tabelle 4: Ermittlung der Händigkeit nach Oldfield.

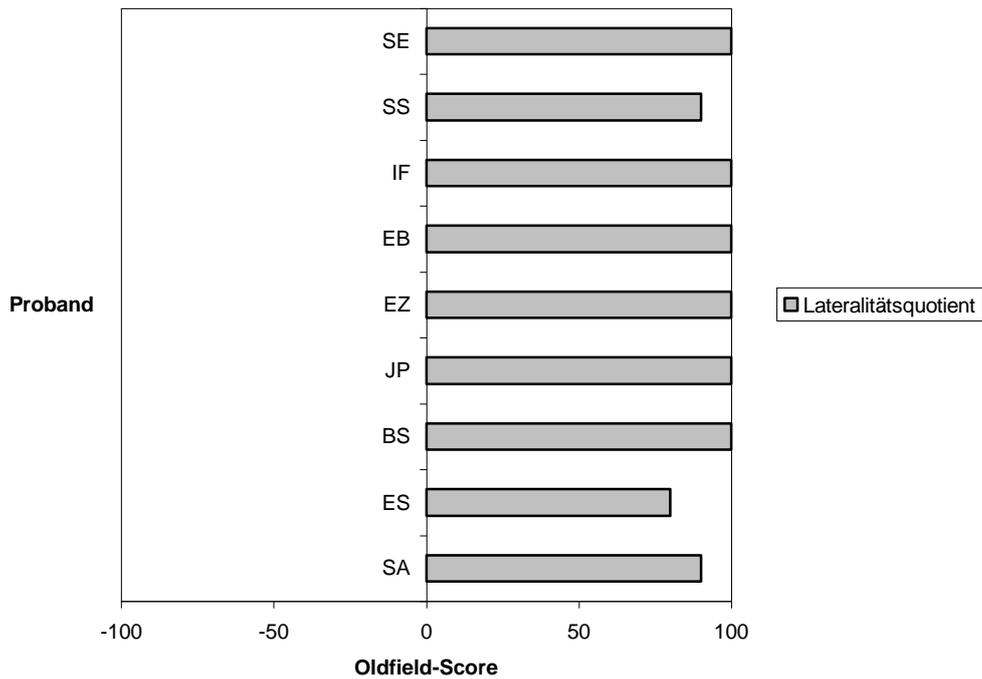


Abbildung 3-1: Darstellung des Lateralitätsquotienten nach Oldfield. +100 steht für absolute Rechtshändigkeit, -100 für absolute Linkshändigkeit. Die Werte entsprechen dem Probandenkollektiv (s. Tab. 4).

3.2. Messung der kortikalen Neuroplastizität (1Hz und Pharmakon)

3.2.1. Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle führt die Nebenwirkungen des Verum- und Placeboversuchs im Detail auf.

PERGOLID

Name	Geschlecht	V-Nr.	Nebenwirkung
SA	weiblich	1	Keine NW zu Beginn. Nach der Messung und Orthostase leichter Schwindel
ES	weiblich	2	Schwindel und leichte Übelkeit
BS	männlich	2	Reizschwellen schwierig zu ermitteln
JP	männlich	1	Keine NW
EZ	weiblich	2	Keine NW
EB	weiblich	1	Keine NW
IF	weiblich	1	Keine NW
SS	weiblich	1	Orthostatische Dysregulation mit leichtem Schwindel.
SE	männlich	2	Keine NW

PLACEBO

Name	Geschlecht	V-Nr.	Nebenwirkung
SA	weiblich	2	Keine NW
ES	weiblich	1	Keine NW
BS	männlich	1	Keine NW
JP	männlich	2	Keine NW
EZ	weiblich	1	Keine NW
EB	weiblich	2	Keine NW
IF	weiblich	2	Keine NW
SS	weiblich	2	Keine NW
SE	männlich	1	Keine NW

Tabelle 5: Pharmakologische Nebenwirkungen des Experiments bei Einnahme von Placebo und Verum (Pergolid). Die Versuchsnummer (V-Nr.) des jeweiligen Studientages war randomisiert.

Drei Probanden berichteten von leichten und nur temporären Nebenwirkungen nach Einnahme von Pergolid. Hierzu zählten Schwindel und Übelkeit. Diese Symptome waren auf Nachbefragung nach ca. 90 Minuten verschwunden, so dass trotz dieser Nebenwirkungen jeder Proband vollständig an allen Experimenten teilnehmen konnte.

3.2.2. Tabellarische Darstellung der Daten

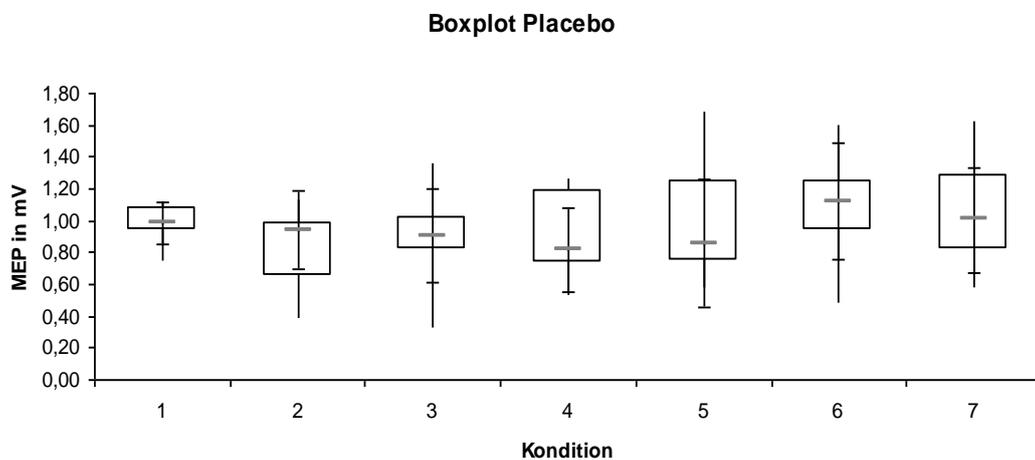
Es werden nachfolgend alle für die Statistik relevanten Daten der zwei Studientage aufgeführt, zunächst für die Kondition „biphasisch reverse rTMS“ unter Einnahme des Placebos und anschließend für Pergolid.

Bi-PLC								
Name	Geschlecht	Prä	Post 1	Post 2	Post 3	Post 4	Post 5	Post 6
SA	Weiblich	0,93	0,62	0,70	0,65	0,58	0,94	0,81
ES	Weiblich	0,79	0,98	1,35	1,19	1,61	1,60	1,62
BS	Männlich	0,95	1,13	1,19	1,19	1,68	1,59	1,31
JP	Männlich	1,08	0,95	1,00	1,26	1,25	1,13	1,28
EZ	Weiblich	0,74	1,05	0,84	0,74	0,86	1,12	1,01
EB	Weiblich	1,11	0,94	1,02	0,81	0,96	1,25	1,16
IF	Weiblich	0,99	0,38	0,33	0,53	0,75	0,74	0,84
SS	Weiblich	1,07	0,65	0,91	0,83	0,82	0,97	0,75
SE	Männlich	1,08	0,69	0,81	0,74	0,65	0,48	0,58
Mean		0,97	0,82	0,90	0,88	1,02	1,09	1,04
SD		0,13	0,25	0,29	0,26	0,40	0,37	0,33
SEM		0,04	0,08	0,10	0,09	0,13	0,12	0,11

Bi-PER								
Name	Geschlecht	Prä	Post 1	Post 2	Post 3	Post 4	Post 5	Post 6
SA	Weiblich	0,85	0,59	0,68	0,64	0,92	0,72	0,83
ES	Weiblich	1,00	1,18	1,39	1,06	1,20	1,16	1,09
BS	Männlich	1,14	0,77	0,76	0,64	0,78	0,77	0,83
JP	Männlich	1,02	0,25	0,51	0,87	0,55	1,00	0,99
EZ	Weiblich	0,97	0,88	0,86	0,83	0,87	0,89	0,92
EB	Weiblich	1,05	0,28	0,59	0,76	1,03	0,95	0,98
IF	Weiblich	0,69	0,60	0,35	0,35	0,63	0,86	1,06
SS	Weiblich	0,90	0,42	0,34	0,41	0,56	0,65	0,40
SE	Männlich	0,83	0,48	0,62	0,80	0,40	0,23	0,77
Mean		0,94	0,61	0,68	0,71	0,77	0,80	0,88
SD		0,14	0,30	0,32	0,22	0,26	0,26	0,21
SEM		0,05	0,10	0,11	0,07	0,09	0,09	0,07

Tabelle 6: Datenauswertung für die biphasisch reverse Messreihe und der Gabe von Placebo (Bi-PLC) bzw. Pergolid (Bi-PER). Die Werte stellen die Mittelwerte der registrierten MEP-Amplituden (in mV) der zwei Vormessungen (Prä, je 60 Stimuli) und sechs Nachmessungen (Post 1 bis 6, je 60 Stimuli) dar.

Zur grafischen Darstellung der Verteilung der statistischen Daten aus Tabelle 6 dienen die beiden nachfolgenden Boxplots. Hierdurch werden die Streuungsmaße (Median, 25%-Quartil, 75%-Quartil, Minimum und Maximum) illustrativ abgebildet.



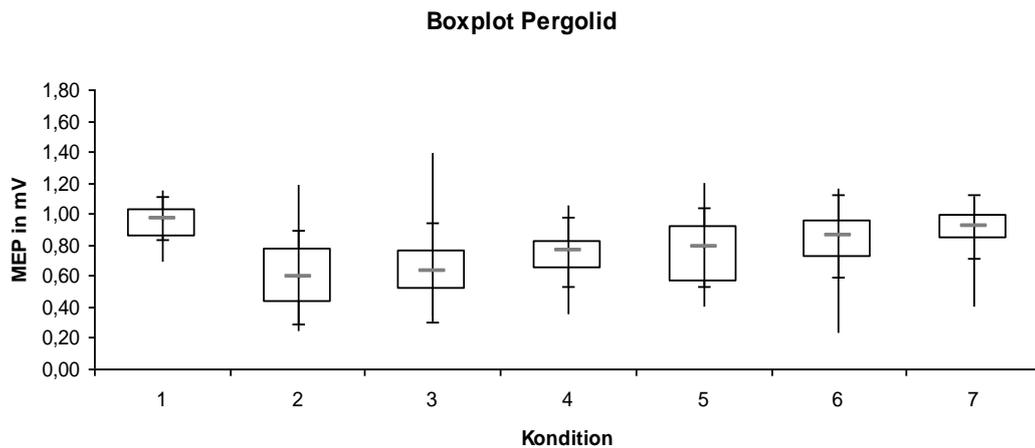


Abbildung 3-2 und 3-3: Boxplots zur übersichtlichen Darstellung der statistischen Daten beider Konditionen. In der Box sind 50% der gemittelten Werte abgebildet, grauer Balken definiert den Median, horizontale Balken außerhalb der Box als SD, Whisker zur Darstellung der Spannweite aller Daten. Kondition 1 = präinterventionell, Kondition 2 bis 6 = postinterventionell.

3.2.3. ANOVA – statistische Auswertung

Signifikante Effekte zwischen den Konditionen *drug* (Pergolid) und Placebo wurden zunächst im Rahmen einer zweifaktoriellen ANOVA-Analyse geprüft. Darüber hinaus wurden beide Konditionen unter zeitlichen Gesichtspunkten (Dauer der Effekte in der jeweiligen Gruppe) in einer einfaktoriellen ANOVA-Analyse untersucht. Die Auswertungen hierzu sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Test der Innersubjekteffekte

Maß: MASS_1

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
drug	Sphärizität angenommen	1,296	1	1,296	11,310	,010
	Greenhouse-Geisser	1,296	1,000	1,296	11,310	,010
	Huynh-Feldt	1,296	1,000	1,296	11,310	,010
	Untergrenze	1,296	1,000	1,296	11,310	,010
Fehler(drug)	Sphärizität angenommen	,916	8	,115		
	Greenhouse-Geisser	,916	8,000	,115		
	Huynh-Feldt	,916	8,000	,115		
	Untergrenze	,916	8,000	,115		
time	Sphärizität angenommen	1,248	6	,208	5,922	,003
	Greenhouse-Geisser	1,248	3,192	,391	5,922	,003
	Huynh-Feldt	1,248	5,560	,224	5,922	,003
	Untergrenze	1,248	1,000	1,248	5,922	,041
Fehler(time)	Sphärizität angenommen	1,685	48	,035		
	Greenhouse-Geisser	1,685	25,539	,066		
	Huynh-Feldt	1,685	44,480	,038		
	Untergrenze	1,685	8,000	,211		
drug*time	Sphärizität angenommen	,231	6	,038	2,381	,042
	Greenhouse-Geisser	,231	3,541	,065	2,381	,049
	Huynh-Feldt	,231	6,000	,038	2,381	,064
	Untergrenze	,231	1,000	,231	2,381	,065
Fehler(drug*time)	Sphärizität angenommen	1,019	48	,021		
	Greenhouse-Geisser	1,019	28,331	,036		
	Huynh-Feldt	1,019	48,000	,021		
	Untergrenze	1,019	8,000	,127		

Tabelle 7: Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA-Analyse. Signifikanzniveau für $p \leq 0,05$.

Für den Faktor *drug* ergab sich ein linear signifikanter Effekt. Es gilt:

$$F(1, 8) = 11,31; p = 0,01$$

Die Einnahme von Pergolid führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant stärkeren Inhibition der motorischen Antwort. Auch bezüglich des zeitlichen Kontexts konnte eine signifikante *time-drug*-Interaktion gefunden werden, so dass sich festhalten lässt, dass sich die Verumkondition in der postinterventionellen Messung hinsichtlich vorhandener Effekte signifikant von der Placebokondition unterscheidet. Es gilt:

$$F(6, 48) = 2,38; p = 0,042$$

Somit lässt sich zeigen, dass die zusätzliche pharmakologische Intervention mit Pergolid stärker als die unterschwellige rTMS allein zu einer motorischen Inhibition führt. Demnach unterscheiden sich beide Konditionen signifikant in Bezug auf die Stärke und Dauer der Effekte voneinander.

Um zu prüfen, ob neben der signifikanten *time-drug*-Interaktion auch signifikante Zeiteffekte in den Einzelgruppen vorhanden waren, wurden beide Konditionen (Placebo und Pergolid) im Anschluss einer einfaktoriellen ANOVA-Analyse (Faktor: *time*) unterzogen. Hierdurch konnte eine mögliche Signifikanz der Zeiteffekte in der Placebogruppe ausfindig gemacht werden. Die nachfolgende Tabelle stellt die Auswertung zunächst für die Placebokondition dar.

Test der Innersubjekteffekte

Maß: MASS_1

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
time	Sphärizität angenommen	,476	6	,079	2,777	,021
	Greenhouse-Geisser	,476	2,912	,164	2,777	,065
	Huynh-Feldt	,476	4,758	,100	2,777	,033
	Untergrenze	,476	1,000	,476	2,777	,134
Fehler(time)	Sphärizität angenommen	1,373	48	,029		
	Greenhouse-Geisser	1,373	23,296	,059		
	Huynh-Feldt	1,373	38,064	,036		
	Untergrenze	1,373	8,000	,172		

Tabelle 8 Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA-Analyse (Placebo). Signifikanzniveau für $p \leq 0,05$.

Es gilt:

$$F(6, 48) = 2,77; p = 0,021$$

Die nachgewiesene zeitliche Signifikanz nach Placeboeinnahme ist möglicherweise als Einzeleffekt der rTMS zuzuschreiben, da erwartungsgemäß die Einnahme von Placebo keine zentralnervöse Wirkung besitzen sollte.

Analog wurde eine einfaktorielle ANOVA für die Pergolidkondition durchgeführt.

Test der Innersubjekteffekte

Maß: MASS_1

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
time	Sphärizität	,783	6	,131	4,504	,001
	angenommen					
	Greenhouse-Geisser	,783	3,187	,246	4,504	,010
	Huynh-Feldt	,783	5,544	,141	4,504	,002
	Untergrenze	,783	1,000	,783	4,504	,067
Fehler(time)	Sphärizität	1,392	48	,029		
	angenommen					
	Greenhouse-Geisser	1,392	25,497	,055		
	Huynh-Feldt	1,392	44,353	,031		
	Untergrenze	1,392	8,000	,174		

Tabelle 9 Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA-Analyse (Pergolid). Signifikanzniveau für $p \leq 0,05$.

Für die Pergolidkondition zeigten sich in der einfaktoriellen ANOVA-Analyse signifikante Einflüsse des Testmedikaments auf die Dauer der Effekte. Es gilt:

$$F(6, 48) = 4,5; p = 0,001$$

Um diese existierenden Effekte und ihr exaktes Ausmaß intensiver zu untersuchen, wurde nach Abschluss der Versuchsreihe eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Hierbei wurden die MEP-Amplituden der Verum- und Placebokondition in einem gepaarten zweiseitigen t-Test (die Probanden nahmen an beiden Versuchsreihen teil) miteinander verglichen, um die Dauer der motorischen Inhibition direkt miteinander zu vergleichen.

Test bei gepaarten Stichproben

	T-TEST	T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1	plc.pre - per.pre	,515	8	,621
Paaren 2	plc.post1 - per.post1	2,316	8	,049
Paaren 3	plc.post2 - per.post2	2,503	8	,037
Paaren 4	plc.post3 - per.post3	2,940	8	,019
Paaren 5	plc.post4 - per.post4	2,308	8	,049
Paaren 6	plc.post5 - per.post5	4,143	8	,003
Paaren 7	plc.post6 - per.post6	2,006	8	,080
Paaren 8	plc.pre - plc.post1	2,552	8	,034
Paaren 9	plc.pre - plc.post2	1,087	8	,309
Paaren 10	plc.pre - plc.post3	,950	8	,370
Paaren 11	plc.pre - plc.post4	-,214	8	,836
Paaren 12	plc.pre - plc.post5	-,595	8	,568
Paaren 13	plc.pre - plc.post6	-,225	8	,828
Paaren 14	per.pre - per.post1	4,176	8	,003
Paaren 15	per.pre - per.post2	3,360	8	,010
Paaren 16	per.pre - per.post3	4,297	8	,003
Paaren 17	per.pre - per.post4	2,596	8	,032
Paaren 18	per.pre - per.post5	2,263	8	,047
Paaren 19	per.pre - per.post6	1,791	8	,111

Tabelle 10: Test bei gepaarten Stichproben. Signifikanzniveau für $p \leq 0,05$.

Für die Verum-Kondition zeigte sich in den ersten 25 Minuten (Messblock 1 bis 5) nach der rTMS eine signifikant stärkere Inhibition im Vergleich zu den Baselinemessungen. Es gilt für die ersten fünf Testreihen (post interventionem):

$$p < 0,05.$$

Auch nach Einnahme von Placebo zeigte sich eine signifikante Inhibition der motorischen Antwort, die jedoch im Vergleich zu den Baselinemessungen für nur fünf Minuten präsent war. Es gilt für die erste Messreihe (post interventionem):

$$p = 0,034.$$

Demnach zeigte sich im Trend für Pergolid eine prolongiertere Inhibition der motorischen Erregbarkeit, die verglichen mit der Placeboeinnahme für ca. 20 Minuten länger präsent war.

Für die letzte Messreihe nach rTMS (Messblock 6, 25 bis 30 Minuten nach Intervention) konnten zwischen der Verum- und Placebokondition keine signifikanten Unterschiede mehr gefunden werden ($p = 0,08$). Zur graphischen

Verdeutlichung dieser Zusammenhänge zu beiden Konditionen wird an dieser Stelle auf Abb. 3-2 und 3-3 verwiesen.

In einer weiteren Post-hoc-Analyse wurden die Baseline-Messungen, die motorischen Ruheschwellen (RMT) und die SI_{1mV} für die Verum-Kondition miteinander verglichen. Es gilt für alle Messreihen: $p > 0,5$.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Messreihen.

3.2.3. Effektanalyse unter zeitlichen Gesichtspunkten

Die Ergebnisse zeigen für die rTMS unter Einnahme von Placebo eine initiale Inhibition der motorischen Erregbarkeit. Die Applikation von 1200 Impulsen mit einer Frequenz von 1 Hz führt innerhalb der ersten fünf Minuten zu einer Größenabnahme der MEP-Amplitude um 6% im Vergleich zur präinterventionellen Messung. Dieser Effekt ist nach ca. 10 Minuten nicht mehr nachweisbar. Es scheint unter Placebo zu einer Umkehr der motorischen Antwort in Richtung Exzitation ab Minute 20 zu kommen mit einem Maximum ab Minute 25 und anschließender Dezeleration im letzten Messblock.

Des Weiteren wurde geprüft, ob die Einnahme des Dopaminagonisten Pergolid zu einer zusätzlichen Modulation der motorischen Erregbarkeit führt, die möglicherweise durch die rTMS induziert wird. Die 1-Hz-rTMS führt in Kombination mit Pergolid zu einer deutlich stärkeren motorischen Inhibition. Diese Inhibition ist innerhalb des ersten Messblocks nach fünf Minuten am stärksten und zeigt auch im zeitlichen Verlauf vom zweiten bis sechsten Messblock nur eine schrittweise Annäherung an das Niveau der beiden Vormessungen.

Somit führt Pergolid zu einer potenteren und im zeitlichen Verlauf zu einer länger anhaltenden Abnahme der kortikalen motorischen Erregbarkeit.

3.2.4. Vergleich der SI_{1mV} -Schwellen

Die SI_{1mV} dient als ein künstlich geschaffener Referenzwert in erster Linie der Normierung und damit besseren Vergleichbarkeit der erhobenen Daten. Hierbei ist anzumerken, dass der Schwellenwert in jedem Fall überschwellig ist und die Reizintensität ein MEP auslöst. Nachfolgend sind die erhobenen Werte für die SI_{1mV} -Schwelle aller neun Probanden tabellarisch dargestellt. Zur Gegenüberstellung ist auch die RMT aufgeführt, um die SI_{1mV} -RMT-Ratio zu ermitteln. Dieser Quotient gibt Auskunft darüber, um wie viel Prozent die SI_{1mV} -Schwelle über der RMT liegt.

Name	Geschlecht	PERGOLID		PLACEBO	
		RMT	SI_{1mV}	RMT	SI_{1mV}
SA	Weiblich	34%	45%	33%	40%
ES	Weiblich	37%	42%	36%	42%
BS	Männlich	43%	46%	39%	46%
JP	Männlich	41%	49%	42%	49%
EZ	Weiblich	45%	53%	48%	54%
EB	Weiblich	39%	49%	42%	54%
IF	Weiblich	51%	61%	44%	56%
SS	Weiblich	43%	57%	50%	61%
SE	Männlich	35%	43%	34%	41%
Mittelwert		40,89%	49,44%	40,89%	49,22%
SD		0,053	0,064	0,059	0,075
SI_{1mV}/RMT-Ratio		1,209		1,204	

Tabelle 11: RMT- und SI_{1mV} -Schwellen für Pergolid und Placebo. Ermittelt wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichung für beide Konditionen. Die SI_{1mV} /RMT-Ratio spiegelt das Verhältnis zwischen beiden Schwellen wider. In beiden Konditionen liegt die SI_{1mV} -Schwelle ca. 20% über der RMT-Schwelle.

In beiden Konditionen (Verum und Placebo) sind die approximierten Werte für die SI_{1mV} auf konstant gleichem Niveau (49,44% vs. 49,22%). Die Abweichung beträgt 0,2%. Die $1mV / RMT$ -Ratio symbolisiert das Verhältnis zwischen beiden Schwellenwerten. Im Durchschnitt lagen in beiden Konditionen die

Werte der SI_{1mV} um ca. 22% über den Werten der RMT. Zur grafischen Darstellung dient Abb. 3-4.

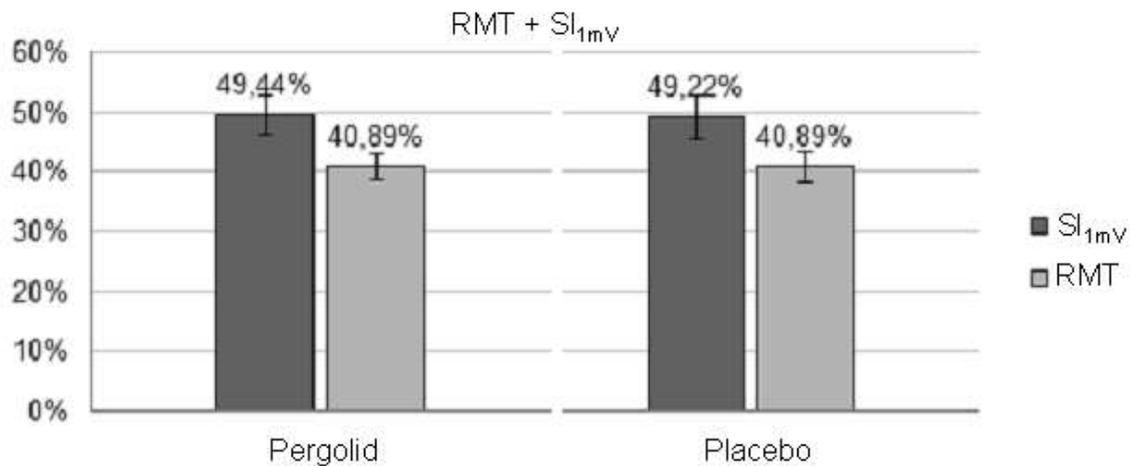


Abbildung 3-4: Grafische Gegenüberstellung der Beziehung zwischen den motorischen Ruheschwellen und der SI_{1mV} -Schwelle für die Verum- und Placebokondition. Horizontale Balken als SD (s. Tab. 11).

Um zu untersuchen, ob die Einnahme des Pharmakons zu einer weiteren Fazilitierung der motorischen Antwort führt, wurden die ermittelten Werte der Verum-Kondition mit der Placebo-Kondition in einem zweiseitigen t-Test miteinander verglichen. Es gilt:

$$p > 0,5.$$

Fazit: Es wurde ein p-Wert von 0,85 ermittelt. Somit hat die Einnahme von 0,125 mg Pergolid (Verum) verglichen mit der Einnahme von Placebos keine signifikante Auswirkung auf die Größe der SI_{1mV} -Schwelle.

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Betrachtungen

4.1.1. Stand der Literatur zur niederfrequenten rTMS

Das Ziel dieser Studie war es, die neuromodulatorischen Effekte der unterschweligen, niederfrequenten Magnetstimulation zu demonstrieren und darauf aufbauend mögliche Veränderungen der kortikalen Exzitabilität durch Gabe eines dopaminagonistischen Pharmakons darzustellen. Die Homogenität im Probandenkollektiv wurde durch Einhaltung der Einschlusskriterien und Testung der Händigkeit nach Oldfield (1971) gewährleistet, wodurch eine Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten gegeben ist.

Die motorische Exzitabilität, also die Interaktion zwischen einem extrinsischen Stimulus und der motorischen Antwort, wurde durch neurophysiologische Parameter erfasst. In zwei Studienarmen wurden hierzu die RMT vor und nach verblindeter und randomisierter Gabe von Placebo bzw. Pergolid bestimmt. Darüber hinaus wurden nach Gabe von Verum oder Placebo die Veränderungen der SI_{1mV} vor und nach 1-Hz-rTMS untersucht. Die Auswirkungen dieser Intervention wurden in beiden Studienarmen für 30 Minuten aufgezeichnet. So ließ sich einerseits der zeitliche Verlauf isoliert betrachten und andererseits ließen sich vergleichend die durch rTMS und durch das Pharmakon induzierten Effekte, welche die Stimulationsperiode überdauerten, darstellen.

Somit lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit folgende Aussagen zu:

- 1. Die niederfrequente und unterschwellige Magnetstimulation mit einer Stimulationsfrequenz von 1 Hz kann am primär-motorischen Kortex eine Inhibition induzieren.**
- 2. Eine durch niederfrequente und unterschwellige Magnetstimulation induzierte motorische Inhibition lässt sich durch zusätzliche Gabe des Dopaminrezeptoragonisten Pergolid in ihrer Intensität verstärken und hält im zeitlichen Verlauf länger an.**

Unter Berücksichtigung der zum Teil kontroversen Studienlage sollen die oben angeführten Ergebnisse analysiert werden.

An den durch die rTMS beschriebenen Effekten am kortikalen Netzwerk, die die Reizserie deutlich überdauern, scheinen neuroplastische Veränderungen beteiligt zu sein.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es diverse Studien, die sich mit den Veränderungen kortikaler Exzitabilität und Plastizität durch Modulation des Frequenzspektrums der Magnetstimulation beschäftigen. Es gibt hingegen nur wenige Studien, die pharmakologische Einflüsse von ZNS-wirksamen Pharmaka, insbesondere mit dopaminagonistischem Angriffspunkt, unter niederfrequenter rTMS untersuchen. Aufbauend auf den eigenen Resultaten lassen sich die Ergebnisse vorangegangener Studien stützen, die besagen, dass kontinuierliche, niederfrequente Magnetstimulation der prämotorischen Hirnrinde zu einer temporären Abnahme der kortikalen Exzitabilität führt (Chen et al. 1997, Gerschlager et al. 2001).

Durch einen Vergleich der prä- und postinterventionellen MEP-Amplituden konnte diese Studie zeigen, dass durch unterschwellige, niederfrequente rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz und einer Intensität von 90% der RMT eine Reduktion der kortikalen Erregbarkeit für mindestens fünf Minuten nach Beenden der Stimulation erreicht werden kann. Die Gabe von Pergolid, einem D₁/D₂-Rezeptoragonisten, verlängert diese Inhibition auf bis zu 20 Minuten post interventionem. Auf mögliche Mechanismen dieses Effektes soll später eingegangen werden.

Chen und Mitarbeiter untersuchten die Auswirkungen von rTMS im niederfrequenten Spektrum und fanden bei überschwelliger (115% der RMT) Stimulation mit 0,9 Hz eine postinterventionelle Abnahme der mittleren MEP-Amplituden um bis zu 19,5% für 15 Minuten (Chen et al. 1997, Abb. 2). Die im Vergleich zu den eigenen Daten ausgeprägtere motorische Hemmung könnte auf die überschwellige Stimulation im Experiment von Chen zurückzuführen sein, obwohl die Stimulationsperiode und damit die Anzahl der Stimuli kleiner als in der vorliegenden Studie war. Es gibt nämlich Hinweise darauf, dass eine prolongierte, niederfrequente Stimulationsserie eine stärkere LTD-analoge Auswirkung auf das MEP-Niveau besitzt, was Touge und Kollegen 2001 zeigen konnten; hier wurden gezielt zwei Studienarme miteinander verglichen, die sich lediglich in der Anzahl der Stimuli im Verhältnis von 1 zu 10 unterschieden (Touge et al. 2001). Der experimentelle Aufbau ähnelt dem der hier vorliegenden Arbeit. Stimuliert wurde die Regio M1 mit 1-Hz-rTMS und 95% der RMT. Im ersten Studienarm wurden 150 Stimuli appliziert und im zweiten 1500 Stimuli. Während im ersten Studienarm keine signifikante Inhibition zu erzielen war, konnte mit 1500 Stimuli eine signifikante Hemmung der MEP-Amplitude auf 60% des präinterventionellen Niveaus erzielt werden. Dieser Effekt ließ sich mit Einzelimpulsen für bis zu 10 Minuten nachweisen.

Welche Schlüsse lassen sich hieraus ziehen? Die Frequenz und damit die Anzahl der konditionierenden Stimuli, die unterschwellig sind, bestimmen die Ausprägung der motorischen Hemmung. Bei zeitlich längeren Stimulationsserien scheinen sich LTD-analoge Effekte besser festigen zu lassen. Bei überschwelliger Stimulation sind diese Effekte analog dem Experiment von Chen et al. schon mit kürzeren Serien zu erzielen. Hier sollte aber angemerkt werden, dass in unserem Fall die initiale Flanke des Stromflusses im Gehirn posterior gerichtet war, was vermutlich für die kürzeren Effekte verantwortlich ist. Vorexperimente unserer Abteilung scheinen diese Theorie zu stützen (Sommer et al. 2002a). In Studien, in denen mit anterior gerichtetem Stromfluss im Gehirn stimuliert wurde, zeigten sich längerfristige Effekte (Touge et al. 2001; Lang et al. 2006). Des Weiteren könnten bei überschwelliger Stimulation andere Faktoren beteiligt sein (Magistris et al. 1998).

- Eine Herauf- und Herunterregulation der kortikospinalen Antwort, als Ausdruck einer anhaltenden kortikalen Erregbarkeitsveränderung, scheint somit durch die Wahl der Frequenz, der Stimulationsdauer und der Intensität des Stimulus generiert werden zu können.

Allerdings sind die genauen Mechanismen, die diese Veränderungen der kortikalen Exzitabilität ermöglichen, nicht vollständig verstanden.

Eventuell wird durch die Magnetstimulation die Effizienz von kortiko-kortikalen Synapsen reduziert, wodurch die postsynaptische Transmission am kortikospinalen Neuron herabgesetzt und dadurch die physiologische Reizweiterleitung gehemmt wird (Chen et al. 1997).

Es sollte jedoch beim direkten Vergleich von Studienprotokollen Vorsicht gelten. Die Studienergebnisse scheinen nämlich von immenser interindividueller Variabilität abhängig zu sein. Dies betreffend sollte der Bezug auf zwei Studien von Maeda und Mitarbeitern aus dem Jahr 2000 herangezogen werden.

In der ersten Arbeit aus dem Jahr 2000 wurde ein breiter Frequenzbereich untersucht. Hierbei kam sowohl niederfrequente (1 Hz) als auch hochfrequente (10 und 20 Hz) rTMS zur Anwendung (Maeda et al. 2000a). Es wurde dabei analog der vorliegenden Arbeit unterschwellig mit einer Intensität von 90% der RMT stimuliert. In allen Konditionen wurden 240 Magnetstimuli appliziert und vorhandene Nacheffekte für 100 Sekunden detektiert.

Als Besonderheit der Studie ist die Durchführung der Stimulation an zwei unterschiedlichen Tagen anzusehen, um intraindividuelle Schwankungen zu analysieren. Im Ergebnis konnten die Untersucher für die Stimulation mit 1 Hz an beiden Tagen eine deutliche Reduktion der MEP-Amplituden (im Mittel -17%) feststellen, wohingegen bei der 10-Hz-Stimulation keine signifikanten Änderungen eintraten und die 20-Hz-Kondition zu einer deutlichen Steigerung der MEP-Amplituden führte (im Mittel +12,5%). Für die Stimulation mit 1 Hz und 20 Hz fand Maeda am zweiten Stimulationstag signifikant größere modulatorische Effekte auf das MEP. Es ist möglich, dass die Stimulation am ersten Tag plastizitätsfestigende Auswirkungen im Sinne von LTD und LTP auf das Folgeexperiment besitzt. Unklar bleibt aber, warum diese Effekte ohne

Signifikanz für die 10-Hz-Kondition im Experiment sind. So lässt sich jedoch festhalten, dass die Variabilität der rTMS-Effekte enorm hoch ist. Um dies zu untermauern, wurde im gleichen Jahr eine experimentell ähnlich aufgebaute Studie durchgeführt, in der zusätzlich das Frequenzspektrum um eine 15-Hz-Kondition erweitert wurde (Maeda et al. 2000b). Im Kern konnte festgestellt werden, dass es durch die Frequenzsteigerung zu einer stetigen kortikalen Fazilitierung kommt, die interindividuelle Variabilität jedoch signifikant hoch ist und jede Testperson ein eigenes frequenzspezifisches kortikales Aktivierungsniveau besitzt. Zusätzlich konnte die Studie zeigen, ab welcher Stimulationsdauer diese interindividuellen Einflüsse sich egalalisieren, nämlich ab einer Stimulanzahl von 1600 Impulsen.

Neben der Anzahl der Stimuli gibt es eindeutige Hinweise darauf, dass die Intensität der rTMS von Bedeutung ist. Fitzgerald und Mitarbeiter verglichen aus diesem Grund niederfrequente rTMS (1 Hz) mit schwacher Intensität (85% der RMT) und hoher Intensität (115% der RMT). Überraschenderweise konnte Fitzgerald nur mit der überschweligen Stimulation eine signifikante Reduktion des MEP-Niveaus erreichen (Fitzgerald et al. 2006). Das verhält sich somit diametral zu den eigenen Ergebnissen, auch wenn angemerkt werden muss, dass im vorliegenden Experiment mit 90% der RMT etwas intensiver stimuliert wurde als im Experiment von Fitzgerald und Kollegen, aber hierfür einen Erklärungsansatz bieten könnte.

Insgesamt betrachtet kann man von einer guten Konsistenz der eigenen Daten ausgehen und es lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Die Auswirkungen von niederfrequenter rTMS scheinen von der Stimulationsfrequenz, der Stimulationsintensität und von interindividuellen Faktoren abhängig zu sein.

Möglicherweise könnten die Effekte der niederfrequenten rTMS der spezifisch untersuchten Muskelgruppe zuzuschreiben sein. Im vorliegenden Fall rekrutierten wir den ADM, der eine gute kortikale Repräsentation zeigt. In einem Telexperiment (Tsuji und Rothwell 2002) konnten ähnliche Effekte auch für den

Musculus interosseus 1 (FDI) gezeigt werden. Hier wurde mit 1 Hz für 25 Minuten (1500 Impulse) über dem dominanten Kortexareal des FDI stimuliert. Die Intensität betrug 95% der RMT und war damit etwas intensiver als die Stimulation im vorliegenden Experiment. Auch hier ließ sich eine Reduktion der MEP-Amplituden für bis zu 20 Minuten nachweisen.

Ähnliche Ergebnisse liegen darüber hinaus für den M. abductor pollicis brevis (ADP) vor (Chen et al. 1997). Müllbacher und Kollegen untersuchten sehr ausführlich die Auswirkungen von 1-Hz-rTMS durch simultane EMG-Ableitung an vier differenten Muskelgruppen (1. Flexor pollicis brevis, 2. FDI, 3. ADM und 4. M. Biceps brachii). Im Ergebnis zeigte die überschwellige Stimulation der Regio M1 nur eine signifikante Inhibition der Muskelgruppen 1 bis 3, die für ca. 30 Minuten präsent war. Die Gruppe 4 besitzt wahrscheinlich eine zu geringe, kortikale Repräsentation (Muellbacher et al. 2000)

In unserem Fall lag die Inhibition des ADM mit unterschwelliger Stimulation bei ca. zehn Minuten. Daraus könnte man folgendes ableiten:

- Längere Stimulationsperioden und eine Stimulation nahe der RMT führen scheinbar zu einer stärkeren Reduktion der kortikalen Exzitabilität.
- Eine Inhibition der kortikalen Exzitabilität durch niederfrequente rTMS ist auch an anderen Muskelgruppen evaluierbar.

Unsere Betrachtungsweisen von Veränderungen des kortikalen Netzwerks, die durch rTMS induziert werden, sind zum Teil ungenau. Nicht zuletzt vor dem Hintergrund von Veränderungen, die auf biochemischer bzw. synaptischer Ebene stattfinden und sich deshalb makroskopisch nicht greifen lassen. Es gibt eine Reihe von Tierexperimenten, die in vivo die Mechanismen von Plastizitätsvorgängen untersuchten, um diese Vorgänge auf den Menschen zu übertragen. In der Studie von Wang und Kollegen wurde mit rTMS am auditorischen Kortex von Nagetieren mit Frequenzen von 1 bis 10 Hz stimuliert. Es fand sich auch hier eine deutliche Reduktion der kortikalen Exzitabilität bei niederfrequenter Stimulation, die nach längerer Stimulation LTD-ähnliche Effekte zeigte (Wang et al. 1996). Bei kontinuierlicher Steigerung der

Reizfrequenz zeigten sich analog dem Humanexperiment LTP-ähnliche Effekte. Es ist wohl möglich, dass durch den kontinuierlichen extrinsischen Reiz der niederfrequenten rTMS die synaptische Effizienz im Sinne einer Downregulation verändert werden kann. Somit lässt sich festhalten:

- Die inhibitorischen Effekte der niederfrequenten rTMS sind auch am Tiermodell reproduzierbar.

Es existieren aber auch kontroverse Ergebnisse, die mit ähnlichen Stimulationsprotokollen erzielt wurden. In der bereits zitierten Studie von Chen et al. konnte bei einem ähnlich großen Probandenkollektiv mit 85% der RMT keine signifikante Inhibition erzielt werden. Fierro und Kollegen konnten keine signifikanten Unterschiede der MEP-Amplituden für 1-Hz- und 7-Hz-rTMS am *Musculus abductor pollicis brevis* feststellen. Allerdings wurden aufgeteilt auf fünf Sitzungen nur insgesamt 50 Stimuli appliziert (Fierro et al. 2001), was zum Festigen von LTD-analogen Effekten möglicherweise nicht ausreichte.

- Kurze Stimulationsserien reichen im niederfrequenten rTMS-Spektrum zur Erzeugung von LTD-analogen Effekten möglicherweise nicht aus.

Ähnliches konnten Romeo et al. belegen. Sie stimulierten in einer kleinen Probandengruppe ($n = 8$) u. a. mit einer Frequenz von 1 Hz und einer Stimulusintensität von 110% der RMT mit insgesamt 80 Impulsen. Die MEP wurden von der Unterarmflexorengruppe abgeleitet. Es konnten sowohl für die MEP als auch für die untersuchte kortikale *silent period* keine signifikanten Effekte dargestellt werden (Romeo et al. 2000).

In einem größeren Probenkollektiv konnte in einer Versuchsreihe, die der vorliegenden Arbeit ähnelt, gezeigt werden, dass unterschwellige rTMS inhibitorische Auswirkungen auf die MEP besitzt. Als Kennmuskel diente der FDI. Nach 600 Impulsen bei einer Frequenz von 1 Hz zeigte sich eine signifikante MEP-Reduktion für 10 Minuten nach Stimulation. Der Autor weist aber explizit auf eine starke inter- und intraindividuelle Variationsbreite der Ergebnisse hin (Romero et al. 2002).

- Die Studienlage zeigt, dass die niederfrequente rTMS überwiegend zu einer Inhibition der motorischen Antwort führt.

Allerdings geben Untersuchungen am Patienten Hinweise auf paradoxe Wirkungen, die durch niederfrequenten rTMS erzeugt werden können. Während Fierro et al. (2001) an gesunden Probanden durch 1-Hz-rTMS eine deutliche Inhibition nachwies, konnte an Migränepatienten mit der gleichen Kondition am primär visuellen Kortex eine extrastriäre Exzitation als Zeichen einer paradoxen Reaktion nachgewiesen werden. Es wird eine Störung inhibitorischer, kortikaler Neuronenverbände vermutet. Eben diese Nervenzellverbände könnten beim gesunden Probanden ursächlich für die Induktion LTD-ähnlicher Effekte sein.

Diese kontroversen Ergebnisse zeigen die Komplexität der durch rTMS induzierten Veränderungen am Neokortex auf. Ein bisher nicht betrachteter, aber doch wichtiger Faktor beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Forschergruppen ist der Spulentyp bzw. welcher Spulenhersteller verwendet wird. Bereits bekannt sind die Unterschiede im Aktivierungsmechanismus zwischen der Rund- und der Schmetterlingsspule. In einer Arbeit unserer Abteilung konnte 2006 bei analog aufgebautem Experiment ein Unterschied zwischen den Schmetterlingsspulen gleichen Durchmessers (70 mm) der Firmen Magstim (The Magstim Company Ltd. Wales, U.K.) und Medtronic (Medtronic Company, Minneapolis (MN), USA) festgestellt werden. So zeigte die Spule von Medtronic bei gleicher Intensität eine signifikant ausgeprägtere kortikospinale Inhibition unter Stimulation mit 1 Hz. Hierfür werden physikalische Unterschiede vor allem im Spulendesign vermutet (Lang et al. 2006). Dies macht die Betrachtung bzw. den Vergleich von Studienergebnissen noch schwieriger.

- Technische Parameter könnten einen Einfluss auf die Effekte der rTMS ausüben.

4.1.2. Veränderungen der motorischen Schwellen

Die motorische Ruheschwelle (RMT) kann als Grenzwert der motorischen Aktivierung angesehen werden, der die membranständige neuroaxonale Erregbarkeit der Neurone widerspiegelt, die am leichtesten zu rekrutieren und damit zu aktivieren sind (Chen et al. 1997).

Dieser Schwellenwert ist keinesfalls fix, sondern zeigt eine große interindividuelle Schwankungsbreite bei relativer intraindividuellem Konstanz (Sommer et al. 2002a). Auf die Beeinflussung durch anatomische Besonderheiten des Probanden, wie z. B. die Knochendichte oder der Kortex-Haut-Abstand sowie Variationen bei der Ausrichtung der Spulenposition wurde bereits hingewiesen (Mills et al. 1992). Diese scheinbaren Störvariablen, die eine Veränderung der Schwellenamplitude bewirken können, wirken sich aber in einem homogenen Probandenkollektiv nicht nachteilig auf die Ergebnisqualität aus.

Die intraindividuelle Schwankungsbreite der RMT war im vorliegenden Experiment in beiden Konditionen kaum ausgeprägt, dafür aber stärker im interindividuellen Vergleich. Hier unterscheidet sich die RMT in einer Streuweite von 33% bis 50% der maximalen Stimulatorleistung (SD ca. 6%). Dies spiegelt die interindividuellen neurophysiologischen Unterschiede für das motorische Schwellenniveau des Probandenkollektivs eindrucksvoll wider und zeigt, dass kein eindeutiges Erklärungsmodell für das kortikale Aktivitätsniveau existiert. Die Gründe hierfür sind zurzeit noch wenig verstanden.

4.1.3. Pharmakologische Nebenwirkungen

Das Studienmedikament Pergolid wurde in drei von neun Fällen von den Probanden nur mit tolerierbaren Nebenwirkungen vertragen. Die zum Teil als sehr unangenehm empfundenen Nebenwirkungen wie arterielle Hypotonie und Übelkeit sind aus dem Nebenwirkungsprofil des Medikaments abzuleiten und bestens untersucht (Lilly 2004). Inwieweit sich die Nebenwirkungen auf das

Konzentrationsniveau und damit auch auf die motorischen Schwellen negativ ausgewirkt haben, ist nicht genau zu eruieren. Bekannt ist, dass Sedierung bzw. Müdigkeit während der Stimulation zu einer Schwellenelevation führen kann (Hess et al. 1987). Eine echte Beeinträchtigung der Probanden ist aber auszuschließen, so dass die Resultate der Studie als valide anzusehen sind. Die Durchführung der Experimente bzw. das Studiendesign geschah doppelblind. Es ist jedoch eine Entblindung von Seiten des Untersuchers nicht auszuschließen, weil das Nebenwirkungsprofil des Pharmakons dem Untersucher schon im Vorfeld bekannt sein konnte (sog. Pseudoverblindung).

4.2. Spezielle Betrachtungen

4.2.1. Dopaminabhängige Einflüsse

Durch die Gabe des zentral wirksamen D₁-/D₂-Rezeptoragonisten Pergolid kann eine stärkere Inhibition erreicht werden, die im Vergleich zur Placebokontrolle in ihrer Wirkung zeitlich mit bis zu 20 Minuten verlängert in Erscheinung tritt. Im direkten Signifikanzvergleich zum Placeboversuch hält diese Inhibition ca. 15 Minuten länger an. Aufgrund dessen sollen im Folgenden die Mechanismen eruiert werden, die an der Verlängerung dieser Nacheffekte beteiligt sind.

Der Dopaminrezeptor ist im Tierversuch intensiv untersucht und auch hier sind diese Effekte reproduzierbar. Sie belegen, dass eine durch rTMS induzierte LTD durch die Aktivierung kortikaler Dopaminrezeptoren weiter verstärkt werden kann. Im präfrontalen Kortex der Ratte wird über den Transmitter Dopamin an der glutamatergen Synapse LTD und LTP moduliert (Otani et al. 2003).

Die Wirkung von D₁-/D₂-Agonisten auf die kortikale Erregbarkeit wurde auch durch Anwendung der tDCS untersucht. Sie ist ebenso in der Lage, wenn auch weniger fokal, die kortikale Erregbarkeit nichtinvasiv und bidirektional zu verändern. Die pharmakologischen Effekte in Bezug auf LTP und LTD scheinen durch die direkte, synaptische Aktivierung durch die tDCS moduliert zu werden

(Nitsche et al. 2006). Durch die Gabe des D₁-/D₂-Agonisten Pergolid und gleichzeitiger kathodaler tDCS kommt es zu einer Verstärkung der LTD-analogen Effekte. Hingegen kommt es bei Gabe von Pergolid und dem D₂-Antagonisten Sulpirid zu einem Verlust der inhibitorischen Komponente. Möglicherweise ist damit die D₁-Aktivierung durch Pergolid (bei simultaner Blockade des D₂-Rezeptors) die Grundlage für die Verstärkung von kortikalen LTD-ähnlichen Phänomenen.

Ähnliche Effekte lassen sich mit der Doppelstimulation erzielen. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass die D₂-/D₃-Aktivierung durch Cabergolin (Dostinex®) eine durch Doppelstimulation induzierte LTP verstärkt. Durch die Gabe von Haloperidol, einem Dopaminantagonisten, werden diese Effekte supprimiert (Ziemann et al. 2006).

Gleiches gilt bei Gabe von 0,125 mg Pergolid. Im Bereich von 1 bis 5 ms (kurze ISI) zeigt sich eine verstärkte Hemmung der motorischen Antwort (Ziemann et al. 1996a).

Dopamin ist an den Veränderungen des motorischen Erregungsniveaus und somit an der Vermittlung von Plastizität beteiligt, woraus eine Beeinflussung von Bewegungsabläufen resultiert. Somit könnte der Dopaminrezeptor eine Schlüsselposition für eine stimulationsinduzierte Plastizität einnehmen, wodurch LTD-Phänomene selektiv beeinflusst werden können. Welche Mechanismen aber genau bei der Modulierung von LTD wirken ist unklar.

Aus therapeutischer Sicht stellt sich die Frage, ob sich LTD selektiv durch differente Stimulationsprotokolle „triggern“ lässt, um z. B. Erkrankungen mit maladaptiver Plastizität behandeln zu können (u. a. Morbus Parkinson, Epilepsie).

4.2.2. Bedeutung der Ergebnisse und therapeutischer Ausblick

Zunächst soll eine abschließende Gegenüberstellung der aufgestellten Hypothesen geführt werden.

Aus den Erkenntnissen, dass sich unsere Hirnrinde in Phasen von inhibitorischer und exzitatorischer Aktivität befindet und diese Phasen durch rTMS selektiv beeinflusst werden können, lassen sich Fragen nach therapeutischen Anwendungen stellen. Zwar ist eine Übertragung des Stimulationsparadigmas auf den Patienten nicht immer vollständig möglich, da hier pathoneurophysiologische Aspekte der Erkrankung im Vordergrund stehen. Aber eine Beeinflussung eben dieser Aspekte muss zur Diskussion gestellt werden.

Wenn wir die gesammelten Erkenntnisse der vorliegenden Studie pointiert betrachten, lässt sich festhalten, dass die niederfrequente rTMS (1 Hz) in der Lage ist, die intrakortikale Exzitabilität zu reduzieren. Diese Inhibition lässt sich durch die Gabe des zentral wirksamen D₁-/D₂-Rezeptor-Agonisten Pergolid weiter verstärken. Im Vergleich zur Placebokontrolle persistieren die Effekte unter Pergolid ca. viermal länger. Die Placebo-Messung zeigte nur im ersten Messintervall post interventionem (5 Minuten) eine signifikante, kortikale Hemmung, während diese in der Pergolid-Messreihe für vier Messreihen (20 Minuten) präsent war. Hierbei ist ebenfalls hervorzuheben, dass auch die Potenz der initialen motorischen Hemmung unmittelbar nach der Intervention bei Pergolid stärker ausgeprägt ist (PLC 0,82 mV vs. PER 0,61 mV, Vergleich Abb. 3-2 und 3-3, Tab. 6).

Wenn man an dieser Stelle technische Aspekte des Stimulationsverfahrens mit einbezieht, dann ist hervorzuheben, dass die postinterventionelle motorische Hemmung im Placeboarm bei relativ starker (90% der RMT) und langer Stimulation (1200 Impulse) sehr kurz ausfiel. Dies scheint vermutlich an der initialen Stromflussrichtung im Gehirn zu liegen, denn es konnte bereits mit biphasisch anteriorem Stromfluss im Gehirn und deutlich kürzerer Stimulationsserie eine längere, motorische Inhibition erzielt werden (Touge et al. 2001; Lang et al. 2006). Dies stützt Ergebnisse einer vorherigen Arbeit unserer Abteilung, in der nach 900 Stimuli (biphasisch posterior) keine signifikanten Auswirkungen auf das MEP gefunden werden konnten (Sommer et al. 2002b).

Bei der hochfrequenten Stimulation mit 5 Hz wurden diametral andere Ergebnisse gefunden (Tings et al. 2005), weshalb in diesem Fall die

Stimulationsfrequenz einen entscheidenden Faktor für das Ausmaß der Nacheffekte darstellt.

- Die niederfrequente, biphasische Stimulation mit initial posterior gerichtetem Stromfluss scheint weniger effektive Nacheffekte zu induzieren.

In diese Prozesse scheinen die beschriebenen LTD-analogen Effekte mit eingebunden zu sein. Dies hat eine Verringerung des kortikomotorischen Aktivitätsniveaus zur Folge. Welche Bedeutung könnte dieses Erkenntnis für die klinische Anwendung haben? Vom Prinzip her ermöglicht die Abnahme des kortikalen Aktivierungsniveaus potenzielle Möglichkeiten zur Therapie von Erkrankungen mit gestörtem LTD- und LTP-Muster. Hierzu zählen z. B. der M. Parkinson, die Epilepsie, die endogene Depression oder die Schizophrenie. Diese Krankheiten haben zwar unterschiedliche Pathomechanismen, jedoch zum Teil die Gemeinsamkeit, dass u. a. ein Mangel an bestimmten Botenstoffen zu Grunde liegt (Transmitterdefizit). Diese Transmitter sind aber an der Bildung von Plastizität beteiligt und es wird häufig versucht, das Defizit durch Gabe von Pharmaka zu kompensieren. Die rTMS kann als Monoverfahren in diesen Kreislauf eingreifen und das Transmittergleichgewicht beeinflussen. So wäre es denkbar, neben der klassischen pharmakologischen Therapie einen Therapieansatz zu etablieren, der eine kombinierte pharmako-stimulatorische Therapie vorsieht. Hierdurch könnten Einzeleffekte der Therapien selektiv genutzt und darüber hinaus potenziert und langfristig gefestigt werden.

In der Therapie der Depression lassen bisherige Studien den Schluss zu, dass insbesondere bei hochfrequenter Stimulation mit 5 Hz und zusätzlicher medikamentöser Therapie mit trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, z. B. Saroten®) sowohl die therapeutische Anschlagzeit als auch die pharmakologische Wirkung verstärkt wird (Rumi et al. 2005). Auch die hochfrequente Monostimulation ist allein in der Lage, antidepressive Effekte zu erzielen. Voraussetzung hierfür ist jedoch ein Therapiezyklus von mindestens

vier Wochen (Fitzgerald et al. 2003). In den USA ist deshalb die TMS seit 2003 als Therapieverfahren bei Depressionen zugelassen².

Dem Morbus Parkinson, einer degenerativen Erkrankung des extrapyramidalen Systems, liegt ebenfalls ein Transmitterdefizit zu Grunde. Es kommt zum Untergang von melaninhaltigen Neuronen der Substantia nigra, welche die Produktion und Freisetzung von Dopamin regulieren. Aus dem Mangel an Dopamin resultieren die klassischen Symptome der Erkrankung (Rigor, Tremor und Akinese). Auch wenn die Lokalisation der Erkrankung subkortikal ist, manifestieren sich die Symptome auch an kortikalen Strukturen, die z. B. mit einer verminderten Inhibition der Handmuskulatur einhergeht. Ein Grund hierfür ist ein kortikomotorischer Reorganisationsprozess, ausgelöst durch einen Dopaminmangel (Thickbroom et al. 2006). Wie bereits erwähnt kann die TMS diese Veränderungen durch kortikale Kartierungsuntersuchungen sichtbar machen. Da die rTMS sowohl beim Gesunden (Strafella et al. 2003) als auch beim Parkinson-Patienten (Khedr et al. 2007) in der Lage ist, die Ausschüttung von Dopamin zu erhöhen, könnte hier ein Ansatzpunkt für eine therapeutische Anwendung bestehen, um die durch den Dopaminmangel verursachten, maladaptive Plastizitätsvorgänge zu unterdrücken (Calabresi et al. 2007). Hiervon könnten besonders Patienten profitieren, die unter einer Therapie mit L-Dopa stehen, weil sich möglicherweise kortikale Plastizitätsvorgänge unter Dopaminpräsenz besser festigen lassen (Fierro et al. 2008).

Eine weitere Krankheitsgruppe, die mit einer gestörten kortikalen Aktivität einhergeht, ist die der Epilepsien. Hierbei steht im Allgemeinen die Hyperexzitabilität bestimmter kortikaler Neuronenverbände im Vordergrund, die zu einer elektrophysiologischen Imbalance zwischen Erregung und Hemmung führt. Auch diese Erkrankungsform ist der TMS zugänglich. Es scheint möglich zu sein, durch niederfrequente 1-Hz-Stimulation eine Verringerung der Anfallshäufigkeit zu erzielen. In einer Studie, die mit den Parametern der vorliegenden Studie nahezu übereinstimmt, erhielten Patienten mit einer

² <http://www.neuronetics.com/About-Profile.aspx>; Seite eingesehen am 28.06.2010

therapierefraktären Epilepsie entweder 1200 rTMS-Impulse oder eine „Sham³“-Stimulation über dem Epilepsiefokus. Die Anfälle ließen sich in fünf Sitzungen durch niederfrequente Stimulation im Vergleich zur „Sham“-Stimulation deutlich reduzieren. Als Quintessenz wird die rTMS sogar bei terapierefraktärer Epilepsie als zusätzliche Therapieoption empfohlen (Fregni et al. 2006), ist aber formell nicht zugelassen.

Es stellt sich die Frage, welche Auswirkungen die rTMS auf die Transmitterebene besitzt, die für die gezeigten Effekte verantwortlich ist. Aus dem Tiermodell zur Schizophrenie beispielsweise wissen wir, dass insbesondere der D₁-Rezeptor Einflüsse auf die Genese der Erkrankung nehmen kann (Huang YY et al. 2004). Durch selektives Ausschalten des Rezeptors wird die Induktion von LTP gehemmt. Die vorliegende Arbeit gibt Auskunft über die Rolle des Dopaminrezeptors in Kombination mit niederfrequenter TMS. Dopamin ist an der Vermittlung von Prozessen wie LTP und LTD beteiligt. Isoliert betrachtet lassen sich LTP-ähnliche Effekte durch die Gabe von Dopamin potenzieren. Dieses Phänomen tritt bei Knock-out-Mäusen, bei denen selektiv der D₁-Rezeptor ausgeschaltet ist, nicht auf. Wie beschrieben lässt sich durch niederfrequente rTMS ein LTD-analoges Phänomen induzieren. Erstaunlicherweise führt die Koapplikation von Dopamin nicht zu einer Aufhebung dieser Effekte, sondern geradezu zu einer Verstärkung dieser Inhibition. Aus diesem Grunde kann man von einer bidirektionalen Aktivierung durch den D₁-Rezeptor ausgehen, der je nach Aktivitätszustand sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Phänomene forcieren kann. Hierbei ist anzumerken, dass diese Ergebnisse (Huang YY et al. 2004) vom prämotorischen Kortex stammen und nicht ohne Weiteres auf die eigenen Ergebnisse, die vom primär motorischen Kortex stammen, übertragen werden können.

Es ist des Weiteren bekannt, dass Pergolid nicht ausschließlich mit dem Dopaminrezeptor, sondern ebenfalls mit serotoninerger Rezeptoren interagiert

³ Hierbei werden nur akustische Stimuli ohne Auswirkungen auf neurophysiologische Parameter appliziert

(Newman-Tancredi et al. 2002) und spannungsgesteuerte Natriumkanäle aktiviert (Hong et al. 2005). Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die gezeigten Effekte am ZNS ausschließlich auf die Aktivierung von Dopaminrezeptoren zurückzuführen sind.

In einer zuvor abgelaufenen Studie unserer Abteilung wurden die Effekte von D₁-/D₂-Rezeptoragonisten und -antagonisten in Kombination mit tDCS untersucht (Nitsche et al. 2006). Die tDCS kann beim Menschen ebenso nicht-invasiv und bidirektional den Kortex stimulieren, denn die Stimulation kann sowohl anodal als auch kathodal gerichtet sein. Darüber hinaus lässt sich auch mit dieser Stimulationsform aktivitätsabhängige kortikale Plastizität analog den beschriebenen LTP- und LTD-Effekten induzieren. Durch die Kombination von tDCS und dem Dopaminagonisten Pergolid konnte gezeigt werden, dass Pergolid die durch kathodale Stimulation induzierte motorische Inhibition weiter verstärkt. Da Pergolid sowohl am D₁- als auch am D₂-Rezeptor wirkt, wurde in einem zusätzlichen Studienarm Sulpirid (Dogmatil®) verabreicht. Sulpirid ist ein atypisches Neuroleptikum vom Benzamid-Typ und hat eine starke Affinität u. a. zum D₂-Rezeptor, wodurch sich dessen Wirkung antagonisieren lässt. Durch kombinierte Gabe von Pergolid und Sulpirid konnte konsekutiv die isolierte Wirkung des D₁-Rezeptors untersucht werden. Die durch kathodale tDCS induzierte motorische Inhibition war folglich nicht mehr auszulösen.

- Der D₂-Rezeptor ist bei der Induktion von LTD-ähnlichen Effekten, die mit einer Verminderung der kortikalen Aktivität einhergehen, als ein Mediator anzusehen (Nitsche et al. 2006).

Somit könnte der Dopaminrezeptor als ein wichtiger Kofaktor einer stimulationsinduzierten Plastizität angesehen werden. Auch andere Rezeptoren können an diesen Prozessen beteiligt sein (Liebetanz et al. 2002). Vielleicht ist es zukünftig möglich, selektive LTP- und LTD-Effekte am Motorkortex zu generieren, um damit intrakortikale Prozessabläufe viel gezielter beeinflussen zu können. Zur Klärung dieser Fragestellung müssten weitere Experimente folgen. Es wird demnach eine wesentliche Aufgabe von zukünftigen rTMS-Studienprotokollen sein, sich die positiven pharmakologischen Effekte unter

nieder- und hochfrequenter Stimulation für permanente Therapieziele, insbesondere bei Patienten mit gestörtem kortikalen Exzitabilitätsmuster, nutzbar zu machen. Hiervon könnten besonders Patienten profitieren, die eine Dauermedikation mit Angriffspunkt am ZNS erhalten.

4.2.3. Limitationen der Studie

Eine abschließende Schwachstellenanalyse dient in erster Linie zur Validierung der eigenen Daten. Um die Aussagekraft der gewonnenen Daten zu erhöhen, ist es notwendig, mögliche Fehlerquellen bei der Anwendung von TMS zu eruieren, um diese im Vorfeld zu vermeiden. Aus diesem Grund wurden vorab Ein- und Ausschlusskriterien definiert und ein standardisiertes Studienprotokoll erstellt.

Die vorliegende Studie gibt einen Einblick über die inhibitorischen Effekte auf die motorische Exzitabilität von niederfrequenter rTMS und unter der Gabe von Pergolid. Diese Effekte sind durch zwei Studienarme sowohl isoliert (rTMS und Placebo) als auch in Kombination (rTMS und Pergolid) dargestellt. Allerdings kann die Frage nicht beantwortet werden, ob anteilig die rTMS oder das Medikament stärker für die inhibitorischen Effekte verantwortlich ist. Um dieser Frage nachzugehen, müsste in einem dritten vergleichenden Studienarm eine sogenannte „Sham“-Stimulation angewandt werden. Bei der „Sham“-rTMS werden nur akustische Impulse vermittelt, die keine neurophysiologischen Auswirkungen besitzen und somit keine motorischen Potentiale evozieren. Hierdurch ließen sich Einzeleffekte der rTMS unter Pergolideinnahme sowie von Pergolid isoliert darstellen. Ein Folgeexperiment könnte demnach über das Ausmaß der motorischen Inhibition noch detaillierter Aufschluss geben.

Auch die Möglichkeit der unbemerkten Spulendislokation muss als mögliche Limitation der Ergebnisse angesehen werden, weil eine nachweisliche Auswirkung auf die Ausprägung der MEP-Amplituden durch einen Wechsel der Spulenposition existiert. Eine fixierte Spulenhaltung, wie sie häufig eingesetzt

wird, könnte dieses Problem eindämmen. Da aber in beiden Studienarmen gleich vorgegangen wurde, fällt hierauf kein Gewicht.

Auch die Probandencompliance kann als wesentlicher Faktor für valide Daten angesehen werden. Deshalb wurden die im Kapitel 2.3.1. (s. Seite 40) aufgeführten Kriterien strikt eingehalten.

5. Zusammenfassung

In die Vermittlung kortikaler Plastizität sind verschiedene Transmittersysteme involviert. Ziel dieser Studie war es, das Verständnis über die Auswirkungen von niederfrequenter rTMS (1 Hz) und dopaminergem pharmakologischer Intervention auf die Veränderungen der humanen kortikalen Exzitabilität und Plastizität zu vertiefen.

Es wurden Magnetimpulse über der dominanten Seite des primär-motorischen Kortex (Area M1) appliziert. Stimuliert wurde mit einer biphasisch reversen Stromflussrichtung im Gehirn.

In einer prospektiv-randomisierten und doppelblinden Placebostudie wurde untersucht, welchen Einfluss Pergolid als D₁-/D₂-Rezeptor-Agonist auf die Veränderung von plastischen Phänomenen bei der Anwendung von niederfrequenter rTMS ausübt. Neun gesunde Probanden erhielten zwei Stunden vor der rTMS 0,125 mg Pergolid oder ein Placebo. Es wurden 1200 biphasisch-posteriore Impulse mit einer Frequenz von 1 Hz über der dominanten Seite des primär motorischen Kortex des Musculus abductor digiti minimi (ADM) mit einer Intensität von 90% der RMT appliziert. Die Nacheffekte wurden für 30 Minuten aufgezeichnet.

Die Varianzanalyse (ANOVA) zeigt, dass sich Effekte der rTMS durch pharmakologische Intervention verstärken lassen. Im Vergleich post hoc zeigt sich für Pergolid eine prolongierte, kortikospinale Inhibition, die im Vergleich zu Placebo mit insgesamt 20 Minuten mehr als doppelt so lang präsent war.

Aus den Resultaten lässt sich ableiten, dass sich durch Aktivierung des dopaminergen Transmittersystems die rTMS-induzierten Veränderungen kortikaler Plastizität potenzieren lassen. Dies könnte zukünftig ein therapeutischer Ansatzpunkt der rTMS für die Behandlung neurologischer Erkrankungen mit gestörten Plastizitätsmustern sein.

6. Literaturverzeichnis

Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL (1987): Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20, 74-93

Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M (1990): A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 77, 390-401

Bach ME, Barad M, Son H, Zhuo M, Lu YF, Shih R, Mansuy I, Hawkins RD, Kandel ER (1999): Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 5280-5

Barker AT (1999): The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51, 3-21

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985, I, 1106-7

Bliss TV, Lomo T (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232(2), 331-56

Boroojerdi B (2002): Pharmacologic influences on TMS effects. *J Clin Neurophysiol* 19, 255-71

Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH (1995): Training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 130, 59-68

Butefisch CM, Netz J, Wessling M, Seitz RJ, Homberg V (2003): Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 126, II, 470-81

Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M (2007): Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 30, 211-219

Carmichael ST (2003): Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist* 9, 64-75

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997): Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48, 1398-403

Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG (1998): Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79, 1117-23

Classen J, Stefan K, Wolters A, Wycislo M, Gentner R, Zeller D, Schramm A, Sandbrink F, Litvak V, Schmidt A, Weise D (2005): TMS-induzierte Plastizität: Ein Fenster zum Verständnis des motorischen Lernens? *Klin Neurophysiol* 36, 178-185

Claus D, Weis M, Jahnke U, Plewe A, Brunholz C (1992): Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human. *J Neurol Sci* 111, 180-8

Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, Butefisch C (1998): Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15, 305-24

Cooke SF, Bliss TV (2006): Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 129, 1659–1673

Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989): Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412, 449-73

Deklaration von Helsinki (1964), The World Medical Association, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, Seite am 12.10.2010 eingesehen

Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC (2000): Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 111, 794-9

Donoghue JP (1995): Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr Opin Neurobiol* 5, 749-54

Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S (1990): Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol* 425, 301-20

Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E (1995): Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270, 305-7

Epstein CM, Meador KJ, Loring DW, Wright RJ, Weissman JD, Sheppard S, Lah JJ, Puhlovich F, Gaitan L, Davey KR (1999): Localization and characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 110(6), 1073-9

Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G (2006): A direct demonstration of cortical LTP in humans: A combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull* 69, 86-94

Fierro B, Piazza A, Brighina F, La Bua V, Buffa D, Oliveri M (2001): Modulation of intracortical inhibition induced by low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 138(4), 452-7

Fierro B, Brighina F, D'Amelio M, Daniele O, Lupo I, Ragonese P, Palermo A, Savettieri G (2008): Motor intracortical inhibition in PD: L-DOPA modulation of high-frequency rTMS effects. *Exp Brain Res* 184, 521-528

Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J (2003): Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1002-8

Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ (2006): A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 117(12), 2584-96

Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Valente KD (2006): A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 60, 447-55

Frey U, Hartmann S, Matthies H (1989): Domperidone, an inhibitor of the D2-receptor, blocks a late phase of an electrically induced long-term potentiation in the CA1-region in rats. *Biomed Biochim Acta* 48, 473-6

Fritsch G, Hitzig E (1870): Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 37, 300-332

Gerschlag W, Siebner HR, Rothwell JC (2001): Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57, 449-55

Gille G, Rausch WD, Hung ST, Moldzio R, Janetzky B, Hundemer HP, Kolter T, Reichmann H (2002): Pergolide protects dopaminergic neurons in primary culture under stress conditions. *J Neural Transm* 109(5-6), 633-43

Gurden H, Takita M, Jay TM (2000): Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo. *J Neurosci* 20, 106

Hallett M (2000): Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406, 147-50

Hallett M (2001): Functional reorganization after lesions of the human brain: studies with transcranial magnetic stimulation. *Rev Neurol (Paris)* 157(8-9, 1), 822-6

Hebb DO: *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. 1. Auflage; John Wiley & Sons Inc., New York 1949

Heller L, van Hulsteyn DB (1992): Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects. *Biophys J* 63, 129-38

Hering E, Martin R, Stohrer M: *Physik für Ingenieure*. 10. Auflage; Springer-Verlag GmbH, Berlin, Heidelberg, New York 2007

Hess CW, Mills KR, Murray NM (1987): Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388, 397-419

Hong Z, Smith AJ, Archer SL, Wu XC, Nelson DP, Peterson D, Johnson G, Weir EK (2005): Pergolide is an inhibitor of voltage-gated potassium channels, including Kv1.5, and causes pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 112(10), 1494-9

Houlden DA, Schwartz ML, Tator CH, Ashby P, MacKay WA (1999): Spinal cord-evoked potentials and muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation in 10 awake human subjects. *J Neurosci* 19, 1855-62

Huang YY, Simpson E, Kellendonk C, Kandel ER (2004): Genetic evidence for the bidirectional modulation of synaptic plasticity in the prefrontal cortex by D1 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 3236-41

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201-6

Hufnagel A, Elger CE, Marx W, Ising A (1990): Magnetic motor-evoked potentials in epilepsy: effects of the disease and of anticonvulsant medication. *Ann Neurol* 28, 680-6

Humm JL, Kozlowski DA, James DC, Gotts JE, Schallert T (1998): Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain Res* 783, 286-92

Izumi S, Findley TW, Ikai T, Andrews J, Daum M, Chino N (1995): Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *Am J Phys Med Rehabil* 74, 207-13

Jahanshahi M, Ridding MC, Limousin P, Profice P, Fogel W, Dressler D, Fuller R, Brown RG, Brown P, Rothwell JC (1997): Rapid rate transcranial magnetic stimulation - a safety study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105, 422-9

Jalinous R: Guide to Magnetic stimulation. The Magstim Company, Witland / Wales 1996

Kammer T, Thielscher A (2003): Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 22, 168-76

Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H (2001): Motor thresholds in humans. A transcranial magnetic stimulation study comparing different pulseforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 112, 250-8

Keck ME, Welt T, Müller MB, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I (2002): Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 43, 1, 101-9

Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Foly N, Hamdy A (2007): Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord* 22, 1046-1050

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, 501-19

Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004): Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 56, 634-9

Lang N, Harms J, Weyh T, Lemon RN, Paulus W, Rothwell JC, Siebner HR (2006): Stimulus intensity and coil characteristics influence the efficacy of rTMS to suppress cortical excitability. *Clin Neurophysiol* 117, 2292-301

Levine RJ (1993): New international ethical guidelines for research involving human subjects. *Ann Intern Med* 119(4), 339-41

Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238-47

Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C (2000): Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31, 1210-6

Liepert J, Schardt S, Weiller C (2001): Orally administered atropine enhances motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study in human subjects. *Neurosci Lett* 300, III, 149-52

Lilly: Fachinformationen zum Pharmakon Pergolid (Parkotil®); Fa. Lilly, 35387 Gießen 2004

Love RJ, Webb WG: *Neurology for the Speech-Language Pathologist*. 2. Auflage; Butterworth-Heinemann, Boston 1992

Maccabee PJ, Nagarajan SS, Amassian VE, Durand DM, Szabo AZ, Ahad AB, Cracco RQ, Lai KS, Eberle LP (1998): Influence of pulse sequence, polarity and amplitude on magnetic stimulation of human and porcine peripheral nerve. *J Physiol* 513, II, 571-85

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000a): Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111, 800-5

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000b): Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*, 133, 425-30

Maeda F, Kleiner-Fisman G, Pascual-Leone A (2002): Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation. *J Neurophysiol* 87, III, 1329-35

Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Myers JP (1998): Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain* 121(3), 437-50

Malenka RC, Bear MF (2004): LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44, I, 5-21

Manahan-Vaughan D, Kulla A (2003): Regulation of depotentiation and long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats by dopamine D2-like receptors. *Cereb Cortex* 13, 123-35

Martinez JL Jr, Derrick BE (1996): Long-term potentiation and learning. *Annu Rev Psychol* 47, 173-203

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

Meyer BU (Hrsg): Physiologische Grundlagen. In: „Die Magnetstimulation des Nervensystems“. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1992, 75-104

Mills KR (1991): Magnetic brain stimulation: a tool to explore the action of the motor cortex on single human spinal motoneurons. *Trends Neurosci* 14, 401–405

Mills KR, Boniface SJ, Schubert M (1992): Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 85, 17-21

Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B (2000): Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 111, 1002-1007

Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H (1996): Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett* 210, 45-8

Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, Touzard M, Verrièrè L, Carpentier N, Millan MJ (2002): Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT(1) and 5-HT(2), receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 303, 815-22

Nicoll RA, Malenka RC (1995): Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 377, 115-18

Niehaus L, Meyer BU, Weyh T (2000): Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 111, 75-80

Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2006): Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 23, 1651-7

Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW (1996): Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272, 1791-4

Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1, 97-113

Otani S, Blond O, Desce JM, Crepel F (1998): Dopamine facilitates long-term depression of glutamatergic transmission in rat prefrontal cortex. *Neuroscience* 85(3), 669-76

Otani S, Daniel H, Roisin MP, Crepel F (2003): Dopaminergic modulation of long-term synaptic plasticity in rat prefrontal neurons. *Cereb Cortex* 13, 1251-6

Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A (1991): Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 41, 697-702

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M (1992a): Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 339, 8799-997

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Cohen LG, Hallett M (1992b): Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 115(4), 1045-59

Pascual-Leone A, Cammarota A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M (1993): Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. *Ann Neurol* 34, 33-7

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M (1994): Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117(4), 847-58

Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M (1995): Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 74, 1037-45

Patton HD, Amassian VE (1954): Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17(4), 345-63

Peinemann A, Reimer B, Loer C, Quartarone A, Munchau A, Conrad B, Siebner HR (2004): Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115, 1519-26

Penfield W, Boldrey E (1937): Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60, 389–443

Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE (2002): Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 77, 1280-6

Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Sant'angelo A, Battaglia F, Messina C, Siebner HR, Girlanda P (2005): Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res* 161, 114-24

Reis J, Wentrup A, Hamer HM, Mueller HH, Knake S, Tergau F, Oertel WH, Rosenow F (2004): Levetiracetam influences human motor cortex excitability mainly by modulation of ion channel function--a TMS study. *Epilepsy Res* 62, 41-51

Romeo S, Gilio F, Pedace F, Ozkaynak S, Inghilleri M, Manfredi M, Berardelli A (2000): Changes in the cortical silent period after repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas. *Exp Brain Res* 135(4), 504-10

Romero JR, Anshel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A (2002): Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 113, 101-7

Roth BJ, Cohen LG, Hallett M, Friauf W, Basser PJ (1990): A theoretical calculation of the electric field induced by magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Muscle Nerve* 13, 734-41

Rothkegel H, Sommer M, Rammsayer T, Trenkwalder C, Paulus W (2009): Training Effects Outweigh Effects of Single-Session Conventional rTMS and Theta Burst Stimulation in PD Patients. *Neurorehabil Neural Repair* 23(4), 373-81

Rothwell JC (1991): Physiological studies of electric and magnetic stimulation of the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43, 29-35

Rothwell JC (1997): Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74, 113-22

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

Rudiak D, Marg E (1994): Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93, 358-71

Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA (2005): Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 57, 162-6

Ruohonen J: Background physics for magnetic stimulation. In: „Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation (Supplements to Clinical Neurophysiology)”, Hrsg.: Paulus, W., Tergau, F., Nitsche, M.A.; Vol. 56, Elsevier Science, Amsterdam 2003, 3-12

Salmelin R, Hari R (1994): Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience* 60, 537-50

Siebner HR, Rothwell J (2003): Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148, 1-16

Sommer M, Paulus W (2003): Pulse configuration and rTMS efficacy: a review of clinical studies. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 33-41

Sommer M, Wu T, Tergau F, Paulus W (2002a): Intra- and interindividual variability of motor responses to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 113, 265-9

Sommer M, Lang N, Tergau F, Paulus W (2002b): Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *Neuroreport* 13, 809-11

Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A (2003): Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 126, 2609-15

Sweatt JD (1999): Toward a molecular explanation for long-term potentiation. *Learn Mem* 6(5), 399-416

Tegenthoff M, Witscher K, Schwenkreis P, Liepert J (1999): Pharmacological modulation of training-induced plastic changes in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51, 188-96

Thickbroom GW, Byrnes ML, Walters S, Stell R, Mastaglia FL (2006): Motor cortex reorganisation in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 13, 639-642

Thompson SP (1910): A Physiological Effect of an Alternating Magnetic Field. *Proc R Soc Lond* 82, 396-398

Tings T, Lang N, Tergau F, Paulus W, Sommer M (2005): Orientation-specific fast rTMS maximizes corticospinal inhibition and facilitation. *Exp Brain Res* 164, 323-33

Touge T, Gerschlager W, Brown P, Rothwell JC (2001): Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 112, 2138-45

Tsuji T, Rothwell JC (2002): Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol* 540, 367-76

Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M (1992): Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85, 355-64

Valzania F, Quatrone R, Strafella AP, Bombardi R, Santangelo M, Tassinari CA, De Grandis D (1994): Pattern of motor evoked response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93, 312-7

Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A (2007): Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 9, 527-65

Wang H, Wang X, Scheich H (1996): LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* 7, 521-5

Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108(1), 1-16

Wassermann EM, Lisanby SH (2001): Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112, 1367-77

Werhahn 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(2), 591-7

Westerhausen R, Kreuder F, Dos Santos Sequeira S, Walter C, Woerner W, Wittling RA, Schweiger E, Wittling W (2004): Effects of handedness and gender on macro- and microstructure of the corpus callosum and its subregions: a combined high-resolution and diffusion-tensor MRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 21, 418-26

Ziemann U (1999): Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51, 127-36

Ziemann U (2004): TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 115, 1717-29

Ziemann U, Bruns D, Paulus W (1996a): Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 208, 187-90

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996b): Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40, 367-78

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996c): The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109, 127-35

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996d): Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496(3), 873-81

Ziemann U, Corwell B, Cohen LG (1998a): Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci* 18, 1115-23

Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M (1998b): Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 51, 1320-4

Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG (2001): Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 124, 1171-81

Ziemann U, Meintzschel F, Korchounov A, Ilic TV (2006): Pharmacological modulation of plasticity in the human motor cortex. *Neurorehabil Neural Repair* 20, 243-51

7. Anlagen

7.1. Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)

Instruktionen:

Bitte kreuzen Sie an, mit welcher Hand Sie vorzugsweise die unten genannten Tätigkeiten ausführen. Wenn die Bevorzugung einer Hand so stark ist, dass Sie niemals die andere Hand benutzen würden, machen Sie bitte zwei Kreuze in dem entsprechenden Feld. Falls Sie sich nicht für eine Hand entscheiden können, kreuzen Sie bitte beide Möglichkeiten an.

Einige der Tätigkeiten erfordern beide Hände. In diesem Fall ist der Teil der Tätigkeit bzw. des Objekts, dessen Händigkeit gefragt ist, in Klammer angegeben.

Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten, falls Sie keine Erfahrung mit der genannten Tätigkeit haben, lassen Sie die entsprechende Zeile frei.

		Rechts	Links
1	Schreiben		
2	Zeichnen		
3	Werfen		
4	Schere		
5	Zahnbürste		
6	Messer (alleine, ohne Gabel)		
7	Löffel		
8	Besen (obere Hand)		
9	Streichholz anzünden (Streichholz)		
10	Schachtel öffnen (Deckel)		
i	Mit welchem Fuß treten Sie am ehesten?		
li	Mit welchem Auge schauen Sie, wenn Sie das andere zukneifen?		

Den ausgefüllten Fragebogen bitte zurückgeben oder als Anhang zurücksenden an
msommer@gwdg.de

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

7.2. Studienprotokoll – 1 Hz rTMS und Pharmakon

Name	Geburtstag	Geschlecht	Hand

	Datum	Pulstyp	RMT	rTMS	SI _{1mV}	Anmerkung
V 1						
V 2						

Technische Voraussetzungen des Experiments

Stimulator	Dantec MagPro (Fa. Medtronic)
Spule	Dantec MC-B70 (sog. „Schmetterlingsspule“)
Reiztypen	Biphasisch „Revers“ = Kortikal von posterior nach anterior
Muskel	Musculus Abductor Digiti Minimi (ADM)

Ablauf des Experiments

Phase	Baseline	Intervention	Nacheffekte
Dauer [min]	2 x 5	2 x 10	6 x 5
Frequenz [Hz]	0.2	1	0.2
Intensität [mV]	1mV	90% RMT	1mV
Pulszahl [n]	2 x 60	2 x 600	6 x 60

Pharmaka des Experiments

Wirkstoff	Am Morgen (2 Std. vor der Untersuchung)
Pergolid	0.125 mg = ½ Tablette à 0.25 mg Parkotil®)
Placebo	

7.3. Einverständniserklärung

Zentrum Neurologie

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

Abteilung Klinische Neurophysiologie

Abt. Klin. Neurophysiologie

Leiter: Prof. Dr. W. Paulus

Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Telefon: +49 551 39-6650/52

Telefax: +49 5 51 39-8126

e-mail: w.paulus@med.uni-goettingen.de

INFORMATION FÜR PROBANDEN ZUR UNTERSUCHUNG DES EINFLUSSES VON

CARBAMAZEPIN, DEXTROMETORPHAN, LORAZEPAM, PERGOLID, ODER

PLAZEBO AUF DIE VERÄNDERUNG DER ERREGBARKEIT DES GEHIRNS DURCH

LANGSAME REPETITIVE TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION

Dr. Martin Sommer

Assistent der Klinik

e-mail: msommer@gwdg.de

Durchwahl: 0551/39-8457

Datum: 17. Februar 2012

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband!

Wir ersuchen Sie um Teilnahme an einer Studie, bei der wir die Signalübertragung im Gehirn vor und nach Anwendung repetitiver transkranieller Magnetstimulation untersuchen wollen.

Da die Teilnahme an der Studie für Sie mit Aufwand und Unannehmlichkeiten verbunden ist, bitten wir Sie, die nachfolgende Aufklärung sorgfältig zu lesen und danach zu entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht. Der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn kann zwar längerfristig zu einem besseren Verständnis von Vorgängen im Gehirn und eventuell auch zu einer besseren Behandlung von Krankheiten beitragen, bedeutet aber für Sie keinen unmittelbaren Vorteil.

Die Untersuchung besteht aus drei Terminen, die jeweils wie folgt ablaufen würden:

Zu Beginn wollen wir mittels durch die Kopfhaut und den Schädel (transkraniell) gegebenen Magnetimpulsen mit Einzel- oder Doppelreizen Erregungs- und Hemmungsvorgänge im Bereich der für die Arme zuständigen Gehirnzellen messen.

Sodann soll Ihnen ein als Tablette oder Kapsel einzunehmendes Medikament verabreicht werden. Bei vier Terminen wird es sich um ein echtes, beim anderen Termin um ein Scheinmedikament handeln. Ziel ist es, den Einfluss der Medikamente auf die durch Magnetstimulation hervorgerufene Änderung der Hirnerregbarkeit zu untersuchen. Da die Medikamente ca. 2,5 Stunden benötigen, um ihre Wirkung zu entfalten, folgt eine so lange Pause.

Danach wollen wir erneut mittels durch die Kopfhaut und den Schädel (transkraniell) gegebenen Magnetimpulsen mit Einzel- oder Doppelreizen Erregungs- und Hemmungsvorgänge im Bereich der für die Arme zuständigen Gehirnzellen messen, also die Messungen vom Beginn der Sitzung wiederholen.

Anschließend wollen wir an derselben Stelle des Kopfes für 15 Minuten eine serielle Magnetreizung anwenden.

Zum Abschluss wollen wir die Einzel- oder Doppelreizen wie am Anfang ein weiteres Mal wiederholen, um eventuelle Änderungen zu erfassen.

Die sogenannte transkranielle Magnetstimulation ist eine nicht-invasive und schmerzfreie Untersuchungsmethode. Die bereits vorliegenden, umfangreichen Erfahrungen haben gezeigt, daß dieses Verfahren risiko- und nebenwirkungsarm ist, wenn die Ausschlußkriterien beachtet werden (siehe unten). In seltenen Fällen ist mit Auftreten von Müdigkeit und Kopfschmerzen zu rechnen. Die Stimulation erfolgt mittels einer Reizspule, die auf Ihren Kopf aufgelegt wird. Bei überschwelliger Stimulation werden Sie eine leichte unwillkürliche Zuckung in einigen Muskeln der Hand verspüren. Mit Oberflächenelektroden werden wir von einem Ihrer Handmuskeln diese Zuckungen registrieren. Insgesamt erhalten Sie in bei jedem Termin ca. 1800 Magnetreize, der Abstand zwischen zwei Reizen beträgt wenigstens 1 Sekunde. Eine gesamte Untersuchung dauert insgesamt ca. 4 Stunden.

Die eingesetzten Medikamente, Dextrometorphan, Carbamazepin, Lorazepam und Pergolid, werden seit längerem in der Medizin verwandt und haben bekannte Nebenwirkungen:

Dextrometorphan: Müdigkeit, Schwindel, Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit.

Carbamazepin: Bei der Erstgabe treten sehr selten allergische Hautreaktionen auf. Bei jeder Einnahme können auftreten: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Bewegungs- und Gangunsicherheit, Doppelbilder, Schwindel, Verwirrtheit, Erregung, Niedergeschlagenheit, Mundtrockenheit.

Lorazepam: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, verlängerte Reaktionszeit, Schwindel, Übelkeit, Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit, Blutdruckveränderungen.

Pergolid: Bewegungsstörungen, Trugwahrnehmungen, Verwirrtheit, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Nasenlaufen, Atmungserschwernis, Blutdruckerniedrigung, kurzfristige Bewusstlosigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Sehen von Doppelbildern.

Wir weisen darauf hin, dass die Versuchspersonen bis zum Morgen des Tages nach der Untersuchung nicht am Straßenverkehr teilnehmen dürfen, da die Verkehrstauglichkeit beeinträchtigt sein kann.

Wir sind der Meinung, dass alle diese geschilderten Nebenwirkung selten auftreten und wenn, dann stets nach kurzer Zeit abklingen. Deshalb halten wir das Risiko der Untersuchung für Sie für gering. Dennoch möchten wir Sie bitten, Ihre Entscheidung auch unter diesem Gesichtspunkt sorgfältig zu prüfen.

Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:

Herzschrittmacher

Metallimplantate im Kopfbereich (*in den Kopfbereich eingesetztes Metall*, z. B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (*Gefäßaussackung im Bereich der Gehirngefäße*), Implantation einer künstlichen Hörschnecke)

Alter < 18 oder > 80 Jahre.

Intrazerebrale Ischämien (*Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall*)/Blutungen in der Vorgeschichte.

Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.

Vorliegen einer gravierenden internistischen (*Erkrankung der inneren Organe*) oder psychiatrischen (*seelische Erkrankung*) Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie oder Manie (*Erkrankung des Gemütes mit gehobener Stimmung*).

Schwangerschaft oder Stillperiode

Drogen- Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit

Rezeptive oder globale Aphasie (*Störung des Sprachverständnisses bzw. zusätzlich des Sprechens*)

Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen

Bitte beachten Sie, dass Sie von dieser Untersuchung keinen unmittelbaren Vorteil haben werden.

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet. Die möglichen Risiken sind als sehr gering einzustufen, dennoch wurde für Sie eine Probandenversicherung bei der Gerling Industrie-Service GmbH, Theodor-Heuss-Allee 108, 60486 Frankfurt abgeschlossen.

Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen; und ohne daß Ihnen hieraus Nachteile entstehen; von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten.

Name und Adresse des Leiters der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. W. Paulus

Abteilung Klinische Neurophysiologie, Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen

Dr. med. M. Sommer

D. Liebetanz

Dr. med. M. Nitsche

Dr. med. F. Tergau

Zentrum Neurologie
 Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)
 Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

Abteilung Klinische Neurophysiologie

Abt. Klin. Neurophysiologie
 Leiter: Prof. Dr. W. Paulus
 Robert-Koch-Str. 40
 37075 Göttingen
 Telefon: +49 551 39-6650/52
 Telefax: +49 5 51 39-8126
 e-mail: w.paulus@med.uni-goettingen.de

**EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN DER UNTERSUCHUNG DES
 EINFLUSSES VON CARBAMAZEPIN, DEXTROMETORPHAN, LORAZEPAM,
 PERGOLID ODER PLAZEBO AUF DIE VERÄNDERUNG DER ERREGBARKEIT DES
 GEHIRNS DURCH LANGSAME REPETITIVE TRANSKRANIELLE
 MAGNETSTIMULATION**

Dr. Martin Sommer
 Assistent der Klinik
 e-mail: msommer@gwdg.de
 Durchwahl: 0551/39-8457

Datum: 17. Februar 2012

Herr/Frau Dr. _____ hat mir heute anhand der Hinweise auf dem Informationsbogen für Teilnehmer an o. g. Studie die Durchführung der Untersuchung erläutert. Ich habe diesbezüglich keine weiteren Fragen mehr und willige hiermit in die dargestellten Untersuchungen ein. Alle mich interessierenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich erkläre darüber hinaus, daß ich alle Angaben zur Krankengeschichte wahrheitsgemäß gemacht habe.

Mir ist bekannt, daß ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die weitere Untersuchung ablehnen bzw. meine Einverständniserklärung widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, daß Daten, welche sich aus der Studie ergeben, ohne Erwähnung meiner Identität anonym veröffentlicht oder an zuständige Behörden weitergeleitet werden. Alle Befunde sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt. Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht.

Göttingen, den _____

 Name des aufklärenden Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

 Name des Probanden (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Danksagung

Ich möchte abschließend meinem Betreuer, Prof. Dr. med. M. Sommer, für die Vergabe des Dissertationsthemas und die Betreuung herzlich danken.

Seine Anregungen und konstruktive Kritik bei der Durchsicht der Arbeit haben mir sehr geholfen, diese fertig zu stellen.