

Aus der Klinik für Klinische Neurophysiologie  
(Prof. Dr. med. W. Paulus)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss des Dopamin-1 Rezeptor-Subtyps auf  
inhibitorische Neuroplastizität am Modell des  
motorischen Kortex des Menschen.

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

**Jan Christian Alexander Grosch**

aus Oldenburg

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. M. A. Nitsche

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. rer. nat. M. Müller

3. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.2017

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Nitsche MA, Kuo MF, Grosch J, Bergner C, Monte-Silva K, Paulus W (2009):

D1-receptor impact on neuroplasticity in humans.

J Neurosci 29, 2648-2653

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2. Grundlagen</b>	<b>6</b>
2.1 Neuroplastizität .....	6
2.2 Beispiele für Neuroplastizität.....	7
2.2.1 Kompensatorische Neuroplastizität .....	8
2.2.2 Pathologische Neuroplastizität .....	9
2.3 LTP und LTD als Mechanismen der Neuroplastizität.....	10
2.4 Zelluläre Grundlagen von Neuroplastizität an Synapsen des glutamatergen Systems	10
2.5 Protokolle zur tierexperimentellen Induktion von Neuroplastizität.....	15
2.5.1 Repetitive elektrische Stimulation.....	15
2.5.2 Depolarisationszeitpunktabhängige Plastizität.....	16
2.5.3 Gleichstromstimulation .....	17
2.6 Methoden zur Induktion von Neuroplastizität im humanen Kortex.....	19
2.6.1 Übersicht.....	20
2.6.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) .....	21
2.6.3 TMS als Werkzeug zur Etablierung LTP- / LTD-ähnlicher Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit. ....	22
2.6.3.1 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS).....	22
2.6.3.2 Thetaburststimulation (TBS).....	23
2.6.4 Gepaart assoziative Stimulation – Paired Associative Stimulation (PAS).....	24
2.6.5 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	25
2.7 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der verschiedenen plastizitätsinduzierenden Stimulationsprotokolle.....	26
2.7.1 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der verschiedenen plastizitätsinduzierenden Stimulationsprotokolle zwischen Tier- und Humanexperiment.....	27
2.7.2 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der verschiedenen plastizitätsinduzierenden Stimulationsprotokolle im Humanexperiment.....	28
<b>2.8 Dopamin</b>	<b>29</b>
2.8.1 Überblick.....	29
2.8.2 Dopamin und Kognition.....	30
2.8.3 Einfluss dopaminerger Aktivität auf Neuroplastizität.....	32

2.8.4 Dopaminrezeptor-Subtypen .....	33
2.8.4.1 Einfluss des D1-Rezeptors auf Neuroplastizität .....	34
2.8.4.2 Einfluss des D2-Rezeptors auf Neuroplastizität .....	35
2.8.5 Limitierungen der Übertragbarkeit vom Tier- ins Humanexperiment.....	36
2.8.6 Einfluss dopaminerger Aktivität auf Neuroplastizität im Humankortex - Stand der Forschung.....	36
2.8.6.1 Einfluss von Dopamin auf Neuroplastizität im menschlichen motorischen Kortex .....	36
2.8.6.2 Dosisabhängigkeit der Effekte dopaminerger Aktivität .....	38
2.8.6.3 Einfluss des D2-Rezeptors auf Neuroplastizität am Modell des human- motorischen Kortex .....	39
2.8.6.4 Einfluss einer selektiven Blockade des D2-Rezeptors mittels Sulpirid bei gleichzeitiger D1-Rezeptoraktivität auf physiologischem Niveau auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex .....	39
2.8.6.5 Einfluss einer selektiven Aktivierung des D2-Rezeptors mittels Bromocriptin bei gleichzeitiger D1-Rezeptoraktivität auf physiologischem Niveau auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex .....	40
2.8.6.6 Einfluss einer kombinierten D2-rezeptordominanten Aktivierung des D2- und D1- Rezeptors mittels Pergolid auf Neuroplastizität am Modell des human motorischen Kortex.....	41
2.8.6.7 Einfluss einer kombinierten D3-dominanten D2/D3 –Rezeptoraktivierung mittels Ropinirol bei gleichzeitiger D1-Rezeptoraktivität auf physiologischem Niveau auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex .....	41
2.8.6.8 Zusammenfassung .....	42
2.9 Einfluss des D1-Rezeptors auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex .....	44
2.9.1 Einfluss einer niedrigen D1-Rezeptoraktivierung mittels Pergolid bei gleichzeitigem D2-Rezeptorblock mit Sulpirid auf physiologischem Niveau auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex .....	44
2.10 Fragestellung .....	45
<b>3. Materialien und Methoden</b> .....	<b>47</b>
3.1 Probanden .....	47
3.2 Pharmakologische Intervention .....	47
3.3 Bestimmung durch PAS/tDCS induzierter Erregbarkeitsveränderungen des motorischen Kortex.....	48
3.4 Durchführung der tDCS über dem motorischen Kortex .....	49
3.5 Durchführung der PAS10 über dem motorischen Kortex.....	50
3.6 Versuchsablauf .....	51
3.7 Datenanalyse und Statistik.....	55

<b>4. Ergebnisse</b>	<b>56</b>
4.1 Effekt von Sulpirid auf PAS10-induzierte fokale inhibitorische Neuroplastizität. ....	56
4.2 Effekt von l-Dopa in Kombination mit Sulpirid auf PAS10-induzierte fokale inhibitorische Neuroplastizität. ....	60
4.3 Effekt von l-Dopa in Kombination mit Sulpirid auf tDCS-induzierte nonfokale inhibitorische Neuroplastizität. ....	62
<b>5. Diskussion</b>	<b>64</b>
5.1 Einfluss relativ erhöhter D1-Rezeptoraktivität auf inhibitorische Neuroplastizität .....	65
5.1.1 Mögliche Mechanismen .....	65
5.1.2 Zusammenfassung der Ergebnisse des ersten Teilexperiments .....	66
5.2 Einfluss erhöhter D1-Rezeptoraktivität durch 100 mg l-Dopa bei paralleler selektiver D2-Rezeptorblockade mittels Sulpirid auf mit PAS10 und kathodaler tDCS erzeugte Neuroplastizität .....	67
5.2.1 Möglicher Mechanismus .....	68
5.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse des zweiten Teilexperiments .....	70
5.3 Generelle Anmerkungen zur Studie .....	71
5.4 Neuropsychiatrische Bedeutung .....	74
5.5 Limitierungen der Studie .....	75
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>76</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>78</b>
<b>8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b>	<b>91</b>
<b>9. Anhang</b>	<b>93</b>
9.1 Patienteninformation .....	93
9.2 Einverständniserklärung .....	96
9.3 Ergebnisse der statistischen Auswertungen .....	97
9.3.1 Ergebnisse der ANOVAs .....	97
9.3.2 Ergebnisse der t-Tests .....	100

## Abkürzungsverzeichnis

---

ADM	Musculus abductor digiti minimi
AMPAR	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat-Rezeptor
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
D1	Dopaminrezeptorsubtyp 1
D2	Dopaminrezeptorsubtyp 2
DA	Dopamin
DLB	Demenz vom Typ Lewy-Körperchen
EMG	Elektromyographie
GABAR	Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptor
Hz	Hertz
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
K <sup>+</sup>	Kalium
LTD	Langzeit-Depression (long-term depression)
LTP	Langzeit-Potenzierung (long-term potentiation)
mA	Milliampere
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
min	Minute
Mg <sup>2+</sup>	Magnesium
MP	Membranpotential
ms	Millisekunde
mV	Microvolt
Na <sup>+</sup>	Natrium
NMDAR	N-methyl-D-aspartat-Rezeptor
PAS	gepaart-assozierte Stimulation (paired associative stimulation)
PAS10	PAS mit einem Interstimulusintervall von 10 Millisekunden

PAS25	PAS mit einem Interstimulusintervall von 25 Millisekunden
rTMS	repetitive TMS
s	Sekunde
STDP	depolarisationszeitpunktabhängige Plastizität (spike-timing-dependent Plasticity)
TBS	Thetaburststimulation
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)
TMS	transkranielle Magnetstimulation
ZNS	Zentralnervensystem

# 1. Einleitung

---

Bei der Fähigkeit, lernen zu können, handelt es sich um eine der faszinierendsten Eigenschaften unseres menschlichen Gehirns. Diesem Phänomen liegen komplexe Prozesse zugrunde, in denen das Gehirn seine neuronalen Netzwerke ständig strukturell und funktionell modifiziert, um somit auf äußere und innere Stimuli adäquat reagieren zu können. Diese Vorgänge werden allgemein unter dem Begriff Neuroplastizität zusammengefasst. Die beiden am intensivsten erforschten grundlegenden Mechanismen neuroplastischer Veränderungen werden als *Langzeit-Potenzierung* und *Langzeit-Depression* bezeichnet. Man nimmt heute allgemein an, dass es sich dabei um die zwei basalen Mechanismen von Lernen und Gedächtnisbildung handelt (Rioutl-Pedotti et al. 2000). Im Englischen werden diese beiden Vorgänge als *Long-Term Potentiation* (LTP) bzw. *Long-Term Depression* (LTD) bezeichnet. Auf funktioneller Ebene bewirken LTP und LTD eine Stärkung bzw. Schwächung synaptischer Transmission (Malenka und Bear 2004). Parallel dazu können LTP und LTD auch strukturelle Modifikationen an Synapsen induzieren. So geht LTP mit einer Vermehrung bzw. einem Wachstum bereits bestehender dendritischer Dornfortsätze einher (Abraham und Williams 2003, Matsuzaki et al. 2004), während LTD eine Größenabnahme - bis hin zu einem kompletten Rückbau von Dornfortsätzen - induzieren kann (Bosch und Hayashi 2011). Im Rahmen dieser Arbeit wurden LTD-ähnliche Exzitabilitätsveränderungen humanexperimentell an exzitatorischen Synapsen des glutamatergen Systems im Bereich des primären motorischen Kortex untersucht. Dabei handelt es sich um das Neurotransmittersystem, für das sowohl tier- als auch humanexperimentell der größte Kenntnisstand hinsichtlich der LTP und LTD zugrunde liegenden Mechanismen besteht. Auf zellulärer Ebene basiert die Induktion von Neuroplastizität

an exzitatorischen Synapsen vom glutamatergen Typ im Zentralnervensystem (ZNS) hauptsächlich auf zwei Arten von ionotropen Glutamatrezeptoren, dem N-methyl-D-aspartat- (NMDA) sowie dem alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat-Rezeptor (AMPA). Der NMDA-Rezeptor ist dabei hauptsächlich an der Induktion von LTP und LTD beteiligt, während der AMPA-Rezeptor verantwortlich für deren Aufrechterhaltung ist (Bear et al. 2007). Eine detaillierte Darstellung der Funktionsmechanismen von LTP und LTD auf zellulärer Ebene findet sich in Kapitel 2.4. Aufgrund dieser Fähigkeit zur Modifikation der Effizienz synaptischer Transmission werden LTP und LTD eine wichtige Rolle für Lernen und Gedächtnisformation zugeschrieben, so dass ein genaues Verständnis dieser Phänomene von großem Interesse für die Neurowissenschaften ist (Bliss und Collinridge 1993, Malenka und Nicoll 1999, Jay 2003). Die Untersuchung von neuroplastischen Veränderungen war zu Beginn aufgrund von Sicherheitsbedenken sowie der hohen Invasivität der verwendeten Methoden allein auf Tierexperimente beschränkt. In den letzten beiden Jahrzehnten konnten jedoch durch die Einführung sicherer und noninvasiver Verfahren zur Induktion von Neuroplastizität auch beim Menschen wichtige Schritte zum Verständnis dieser Phänomene gemacht werden. Mittlerweile stehen Stimulationsverfahren zur Verfügung, die es erlauben, LTD- und LTP-ähnliche Veränderungen der zerebralen Erregbarkeit auch humanexperimentell zu induzieren. Die eingesetzten Verfahren und ihre jeweiligen Charakteristika werden in Kapitel 2.6 genauer erläutert. Synaptische Neuroplastizität ist kein stereotyp ablaufender Vorgang. Vielmehr hat eine Vielzahl von Faktoren Einfluss darauf, ob es an einer Synapse zu Veränderungen im Sinne von LTP bzw. LTD kommt. Ein solcher wichtiger Einflussfaktor sind Neuromodulatoren. Darunter fasst man eine Gruppe von Substanzen zusammen, die abhängig von unterschiedlichen Einflussfaktoren

verschiedene, z.T. komplett gegensätzliche Effekte haben können. Einige dieser Faktoren sind z.B. die globale und lokale Konzentration des Neuromodulators, die durch ihn aktivierten Rezeptor-Subtypen sowie das jeweils untersuchte Hirnareal (Barchas et al. 1978; Seamans und Yang 2004). Ein solcher Neuromodulator ist Dopamin (DA). Störungen im Dopaminhaushalt spielen eine wichtige Rolle bei einer Vielzahl neurologischer und neuropsychiatrischer Krankheitsbilder wie beispielsweise der Parkinson-Erkrankung, Depression oder Schizophrenie (Grace et al. 1998, Iversen und Iversen 2007). Alle diese Pathologien können mit deutlich unterschiedlich ausgeprägten Beeinträchtigungen der Kognition einhergehen. In Studien mit gesunden Probanden verbesserte DA die kognitive Leistung signifikant (Knecht et al. 2004, Flöel et al. 2005), während sich der kombinierte D1/D2-Rezeptorantagonist Haloperidol negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Probanden auswirkte (Paquet et al. 2004).

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass dopaminerge Aktivität in der Lage ist, neuroplastische Veränderungen signifikant zu modifizieren, indem es zu einer Stabilisierung von sowohl LTP als auch LTD beitragen kann (Seamans und Yang 2004). Es ist sehr wahrscheinlich, dass der beobachtete positive Einfluss dopaminerger Aktivität auf Kognition beim Menschen ebenfalls auf einer durch DA bedingten Modifikation von LTD und LTP beruht.

Tierexperimentell ist der Effekt von DA auf Kognitionen über Modifikationen neuroplastischer Prozesse mittlerweile recht detailliert untersucht. Anders stellt sich die Situation beim Menschen dar. Hier existiert nur eine relativ kleine Anzahl von Arbeiten, die sich mit dem Einfluss von DA auf Neuroplastizität befasst. Die wichtigsten werden in Kapitel 2.8.10 vorgestellt.

Die hier vorgelegte Studie untersucht am Modell des humanen primären motorischen Kortex den Einfluss des D1-Rezeptors, einem von fünf Subtypen des Dopaminrezeptors, auf durch transkranielle Gleichstromstimulation bzw. gepaart assoziative Stimulation induzierte inhibitorische Neuroplastizität und unter den Bedingungen:

a.) einer relativ erhöhten D1-Rezeptoraktivität.

b.) einer absoluten Aktivierung des D1-Rezeptors.

Ziel der Studie war es dabei zu klären, in welcher Art und Weise unterschiedlich starke dopaminerge Aktivität am D1-Rezeptor Neuroplastizität im humanen Motorkortex beeinflusst. Eine genaue Beschreibung der dazu erfolgten pharmakologischen Interventionen findet sich im Kapitel 3.2.

## **2. Grundlagen**

---

### **2.1 Neuroplastizität**

Der Begriff Neuroplastizität beschreibt die Fähigkeit neuronaler Systeme, auf interne sowie externe Veränderungen reagieren zu können und sich entsprechend funktionell und strukturell anzupassen. Dieses umfasst sowohl eine Stärkung bzw. Schwächung vorhandener synaptischer Verbindungen als auch die Etablierung neuer bzw. die Trennung bereits bestehender Synapsen (Abraham und Williams 2003, Matsuzaki et al. 2004, Bosch und Hayashi 2011). Die zwei bekanntesten neuroplastischen Veränderungen und wohl am besten untersuchten neuroplastischen Mechanismen sind LTP sowie LTD. Diese Modifikationen synaptischer Transmission werden inzwischen als eine der Grundlagen von Lernen sowie der Bildung von Gedächtnisinhalten angesehen (Rioutl-Pedotti et al. 2000).

In diesem Kapitel werden Beispiele für Neuroplastizität beim Menschen vorgestellt, die Begrifflichkeiten LTP und LTD, die ihnen zugrundeliegenden zellulären Mechanismen sowie Techniken zu deren tier- und humanexperimentellen Induktion erläutert. Anzumerken ist hierbei, dass LTP und LTD nicht die exklusiven Mechanismen eines Zustandekommens von neuroplastischen Veränderungen im ZNS darstellen, sondern eine Vielzahl alternativer Mechanismen existiert. Aufgrund ihrer erheblichen Bedeutung kann man davon ausgehen, dass zahlreiche Redundanzen und Überschneidungen zwischen den einzelnen Systemen bestehen (Abraham und Bear 1996, Zhang und Linden 2003, Malenka und Bear 2004, Turrigiano und Nelson 2004).

## **2.2 Beispiele für Neuroplastizität**

Sowohl tier- als auch humanexperimentell findet sich mittlerweile eine überwältigende Anzahl von Studien, die neuroplastische Veränderungen des Gehirns zum Thema haben (Stand einer Datenbankabfrage bei *PubMed*, Suchbegriff *neuroplasticity*: 41716 Einträge am 12.04.2015.). Der folgende Abschnitt nennt einige Beispiele humanexperimentell gewonnener Erkenntnisse, bei denen *normale neuroplastische Veränderungen* im Kontext von Lernen und Gedächtnisbildung sowie *kompensatorische* sowie *pathologische Neuroplastizität* im Fokus stehen.

Ein Beispiel für Neuroplastizität im Tierexperiment wird anhand der bereits zu Beginn des Kapitels erwähnten Studie von Rioult-Pedotti und Mitarbeitern (2000) im Kapitel 2.3 beschrieben. Bereits eine simple motorische Aufgabe wie das gleichmäßige Anspannen des Bizeps geht mit nachweisbaren neuroplastischen Veränderungen einher (Ziemann et al. 2001). Gleiches gilt beispielsweise für das regelmäßige Üben einer motorischen Aufgabe wie das Trainieren einer alle fünf Finger umfassenden Sequenz auf einer Klaviertastatur (Pascual-Leone et al. 1995).

Ein Hinweis darauf, dass auch komplexere kognitive Prozesse mit neuroplastischen Veränderungen einhergehen, findet sich bei hauptberuflichen Mathematikern. Hier spiegelt sich erfahrungsabhängige strukturelle Plastizität in einer Zunahme der Dichte der grauen Substanz in den Bereichen des Gehirns wider, die besonders mit dem Lösen mathematischer Fragestellungen in Verbindung gebracht werden (Aydin et al. 2007). Im Gegensatz dazu steht ein weiteres Beispiel erfahrungsabhängiger Neuroplastizität. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnte bei professionellen Balletttänzern eine Abnahme von grauer und weißer Substanz in Strukturen des sensomotorischen Systems nachgewiesen werden. Dieses kann durch eine neuroplastische Optimierung der vorhandenen sensomotorischen Verbindungen erklärt werden, da bei hochtrainierten Experten die zur Ausführung einer motorischen Aufgabe benötigte neuronale Aktivität geringer ausfällt als bei Ungeübten (Hänggi et al. 2010).

### **2.2.1 Kompensatorische Neuroplastizität**

Neuroplastizität dient auch als kompensatorischer Mechanismus bei akuten oder chronischen Defekten des ZNS. Beispielsweise konnte bei früh erblindeten Probanden mittels funktioneller Bildgebung gezeigt werden, dass deren visueller Kortex beim Lesen von Blindenschrift, einer an sich rein taktilen Aufgabe, koaktiviert wird. Experimentell gestützt wird diese Beobachtung dadurch, dass es bei blinden Probanden möglich ist, durch Störungen der Signalverarbeitung im visuellen Kortex mittels transkranieller Magnetstimulation die Wahrnehmung taktil gelesener Barilleschrift zu verändern bzw. zu verhindern (Pascual-Leone et al. 2005). Diese Rekrutierung des visuellen Kortex für die Verarbeitung taktiler Reize ließ sich auch bei nichtblinden Probanden beobachten, die zuvor über 5 Tage mittels einer Augenbinde visuell depriviert wurden. Dabei ist es allerdings wahrscheinlich, dass

hier bereits bestehende kortikokortikale Verbindungen rekrutiert wurden, das Gehirn sich also im Gegensatz zu bereits früh erblindeten Probanden funktionell und nicht strukturell reorganisiert hat (Pascual-Leone und Hamilton 2001, Pascual-Leone et al. 2005).

Neuroplastische Veränderungen lassen sich auch in der Erholungsphase nach einer stattgehabten Läsion des zentralen Nervensystems wie z.B. nach Schlaganfall oder Schädelhirntrauma nachweisen. Hier können unter Umständen aufgrund einer strukturellen Läsion des Hirnparenchyms verloren gegangene Fähigkeiten durch neuroplastische Kompensationsmechanismen des Gehirns ganz bzw. teilweise wiedererlangt werden. Dieses findet zunehmend Beachtung bei der Entwicklung speziell darauf abgestimmter Rehabilitationskonzepte, die einen Schwerpunkt auf eine gezielte Verstärkung dieser neuroplastischen Kompensationsmechanismen legen. Dabei kommen sowohl pharmakologische als auch noninvasive Stimulationsverfahren zum Einsatz bzw. befinden sich in der Erprobung (Pascual-Leone et al. 2005, Dancause und Nudo 2011).

### **2.2.2 Pathologische Neuroplastizität**

Neuroplastische Veränderungen des Gehirns sind dabei jedoch nicht ausschließlich positiv. Das Auftreten pathologischer Neuroplastizität kann z.B. ebenfalls nach stattgehabten Läsionen des ZNS beobachtet werden. Dabei führt die in der Erholungsphase nach der Läsion stattfindende Neuroplastizität nicht adaptiv zu einer Wiedererlangung von verlorenen Fähigkeiten, sondern maladaptiv zu einem (dauerhaften) Fähigkeitsverlust (Nudo 2013). Chronische Schmerzen bzw. Phantomschmerzen nach Amputation einer Gliedmaße werden ebenfalls mit

pathologischer Neuroplastizität in Verbindung gebracht (Woolf und Salter 2000, Flor et al. 2006).

Im Bereich der neuropsychiatrischen Krankheitsbilder wird angenommen, dass pathologische Neuroplastizität einen Anteil an der Symptomatik einer Reihe von Krankheitsbildern, wie schwerer Depression und posttraumatischen Belastungsstörungen hat sowie bei Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen eine entscheidende Rolle spielt (Pittenger 2013). Gleiches gilt für die pathologische Reorganisation neuronaler Netzwerke im Rahmen der Schizophrenie (Cohen und Servan-Schreiber 1993, Winterer et al. 2004, Yang und Chen 2005).

### **2.3 LTP und LTD als Mechanismen der Neuroplastizität**

Der Zusammenhang zwischen LTP und LTD und neuroplastischen Veränderungen im ZNS konnte erstmalig von Rioult-Pedotti und Mitarbeitern (2000) im Tierexperiment nachgewiesen werden. Das Erlernen einer Aufgabe, bei der Ratten mit einer der vorderen Extremitäten Nahrung aus einer Box entnehmen, ging mit Veränderungen im Sinne von LTP bzw. LTD im kontralateralen Motorkortex einher. Mittlerweile konnte zudem ein Zusammenhang zwischen der experimentellen Induktion von Neuroplastizität und im funktionellen MRT darstellbaren funktionellen Modifikationen neuronaler Netzwerke nachgewiesen werden (Alvarez-Salvado et al. 2013).

### **2.4 Zelluläre Grundlagen von Neuroplastizität an Synapsen des glutamatergen Systems**

Erstmalig experimentell nachgewiesen im Hippocampus von Kaninchen, existiert mittlerweile eine große Zahl von Studien, die LTD und LTP auch in anderen sowohl kortikalen als auch subkortikalen Strukturen beschreiben (Malenka und Bear 2004).

Am besten untersucht sind die zellulären Grundlagen für die Entstehung von LTP und LTD im glutamatergen System, dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmittersystem des ZNS.

An Synapsen des glutamatergen Systems existieren zwei Hauptgruppen von Rezeptoren. Die ionotropen Glutamaterezeptoren bilden die erste Gruppe von Rezeptoren; zu ihr zählen der N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR), der  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionat (AMPA) sowie der Kainat-Rezeptor. Die zweite wichtige Gruppe bilden die metatropen Glutamaterezeptoren der Gruppen I-III (Bear et al. 2007).

Das Zusammenspiel von NMDA- und AMPA-Rezeptoren ist hauptsächlich für das Zustandekommen von Veränderungen im Sinne von LTP und LTD verantwortlich, aber auch Kainat-Rezeptoren sowie die metatropen Glutamaterezeptoren scheinen einen Anteil am Zustandekommen von Neuroplastizität zu haben (Bashir et al. 1993, Bortolotto et al. 1999). Alle drei Rezeptortypen sind in der postsynaptischen Membran lokalisiert.

AMPA- und NMDA-Rezeptoren stellen im ZNS die wichtigsten Rezeptoren für schnelle exzitatorische Neurotransmission dar und werden durch die Aminosäure Glutamat als Neurotransmitter aktiviert. Der AMPAR dient als Ionenkanal sowohl für Natrium- als auch Kaliumionen und sorgt nach seiner Aktivierung durch Glutamat für eine schnelle Depolarisation der neuronalen Membran. Der NMDAR dient ebenfalls als Ionenkanal für Natrium- und Kaliumionen, unterscheidet sich jedoch vom AMPAR in zwei wichtigen Eigenschaften. So dient er zusätzlich als Ionenkanal für einen Einstrom von Kalziumionen in das postsynaptische Neuron, zudem wird der Ionenkanal des Rezeptors im Ruhezustand durch Magnesiumionen blockiert. Eine

Aktivierung des NMDAR führt zwar zu einer Öffnung des Rezeptors, dennoch bleibt dieser weiterhin durch Magnesiumionen verschlossen. Diese lösen sich erst aus dem Ionenkanal der NMDAR, wenn es durch die Aktivität des präsynaptischen Neurons zu einem Anstieg der Konzentration von Glutamat im synaptischen Spalt kommt, die eine ausreichende AMPAR vermittelte Depolarisation des postsynaptischen Neurons gewährleistet (siehe Abbildung 1). Erst jetzt kann es zu einem Ausstrom von Kalium- sowie einem Einstrom von Natrium- und Kalziumionen durch den NMDAR in das postsynaptische Neuron kommen (Bliss und Collingridge 1993, Malenka und Bear 2004, Bear et al. 2007).

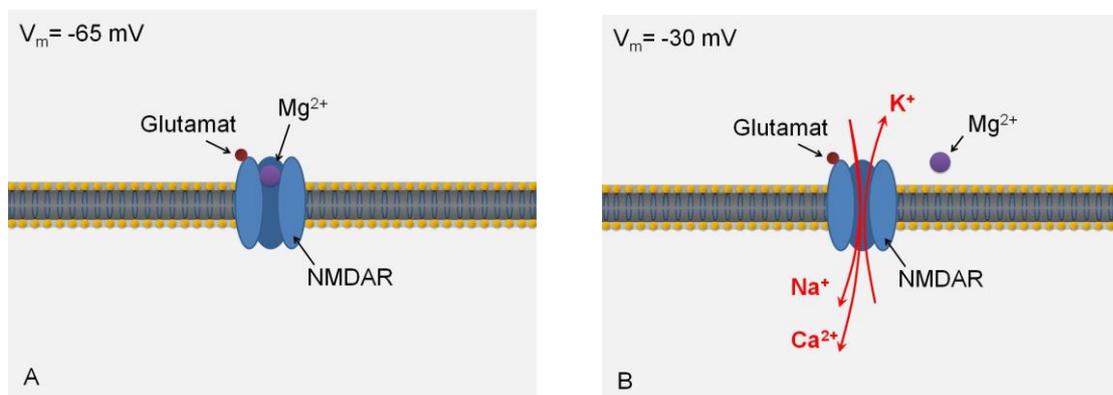
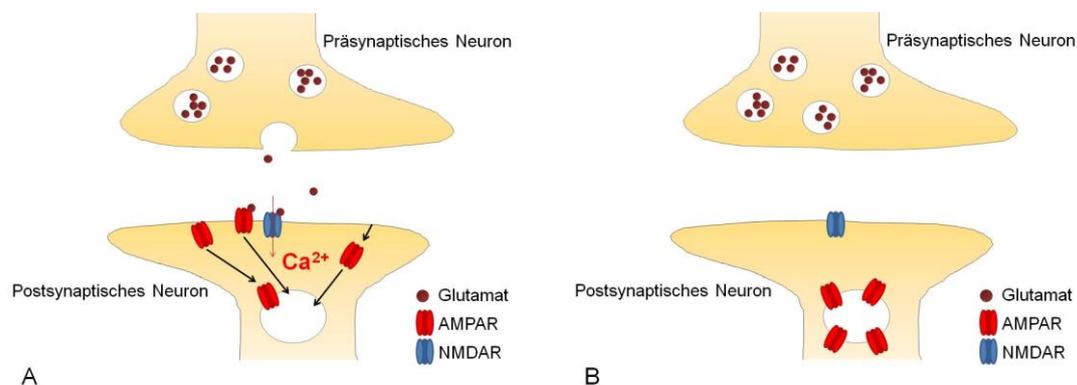


Abbildung 1: **A**, Funktion des NMDAR in Abhängigkeit vom neuronalen Membranpotential (MP). Bei unzureichender Depolarisation des MP wird der NMDAR, auch nach Aktivierung durch Glutamat, durch Magnesiumionen ( $Mg^{2+}$ ) blockiert. **B**, Nach ausreichender Depolarisation lösen sich diese aus dem Ionenkanal und Natrium- ( $Na^+$ ) und Kalziumionen ( $Ca^{2+}$ ) können ein- und Kaliumionen ( $K^+$ ) ausströmen (Nach Bear et al. 2007, Seite 155).

Abhängig von der Aktivität einer Synapse kommt es durch das aktivitätsbestimmte Zusammenspiel aus AMPAR und NDMAR zu mehr oder weniger starken Veränderungen des intrazellulären Kalziumspiegels im postsynaptischen Neuron. Eine hohe synaptische Aktivität geht mit einer stark gesteigerten Konzentration des intrazellulären Kalziums einher, während eine geringe synaptische Aktivität in einer allenfalls marginalen Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels resultiert.

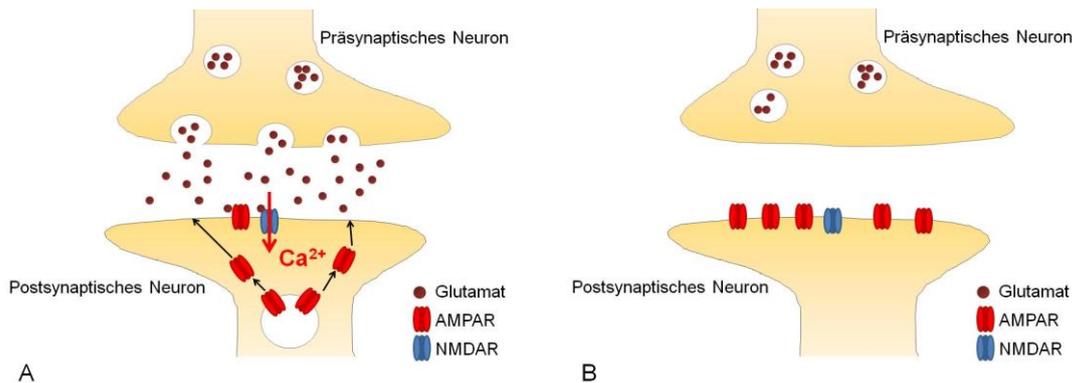
Abhängig von der intrazellulären Kalziumkonzentration wird eine von zwei Signalkaskaden mit gegensätzlichem Ergebnis aktiviert:

- 1.) Niedrige bis moderate Kalziumkonzentrationen führen über eine Aktivierung des Moleküls Proteinphosphatase zu einer Reduktion postsynaptischer exzitatorisch auf die Synapse wirkender AMPA-Rezeptoren und somit zum Entstehen von LTD (Cummings et al. 1996). Die Effizienz der synaptischen Transmission sinkt (siehe Abbildung 2).



*Abbildung 2: **A**, Niedrige Aktivität des präsynaptischen Neurons mit geringer Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt resultiert in einem geringen Einstrom von Kalziumionen in das postsynaptische Neuron. **B**, Dieses führt zu einer Reduktion postsynaptischer AMPARs und darüber zu einer Verringerung der Effizienz der synaptischen Transmission (Eigene Darstellung).*

2.) Hohe Konzentrationen von intrazellulärem Kalzium hingegen aktivieren eine Reihe von Proteinkinasen, die einen vermehrten Einbau von AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran bewirken und somit LTP an der Synapse induzieren (Malenka und Nicoll 1993, Malenka und Bear 2004). Die Effizienz der synaptischen Transmission steigt (siehe Abbildung 3).



*Abbildung 3: A, Hohe Aktivität des präsynaptischen Neurons mit starker Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt resultiert in einem gesteigerten Einstrom von Kalziumionen in das postsynaptische Neuron. B, Dieses führt zu einem zusätzlichen Einbau postsynaptischer AMPARs und darüber zu einer Verbesserung der Effizienz der synaptischen Transmission (Eigene Darstellung).*

Liegt der intrazelluläre Kalziumspiegel oberhalb des für LTD, aber unterhalb des für LTP nötigen Niveaus, bleiben diese aus. Für diesen Bereich wurde von Lissmann der Begriff vom „Niemandland“ der Neuroplastizität geprägt (Lissmann 2001). Konzentrationen des intrazellulären Kalziums, die oberhalb der LTP-Schwelle liegen, können zudem zu einer Öffnung von Kaliumkanälen führen, die einer Etablierung von Neuroplastizität über eine Repolarisierung der neuronalen Membran entgegenwirkt (Misonou et al. 2004).

Zusammenfassend kann man nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse davon ausgehen, dass der intrazelluläre Kalziumspiegel der wichtigste „Schalter“ für das Zustandekommen von Neuroplastizität im Sinne von LTP und LTD an Synapsen des

glutamatergen Systems ist. Reguliert wird der Kalziumspiegel dabei über das Zusammenspiel von AMPAR und NMDAR. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass eine Blockade des NMDAR das Zustandekommen von LTP und LTD verhindert, eine Aktivierung des Rezeptors jedoch LTP und LTD induziert (Dudek und Bear 1992, Mulkey und Malenka 1992, Malenka und Bear 2004). Da der NMDAR hauptsächlich die postsynaptische intrazelluläre Kalziumkonzentration reguliert, wird die Annahme unterstützt, dass Kalzium eine wichtige Rolle bei der Entstehung von LTP und LTD an glutamatergen Synapsen zukommt. Zusätzlich bekräftigt wird diese These dadurch, dass in Hirnschnittexperimenten ein Auswaschen von Kalzium LTP und LTD verhinderte (Cummings et al. 1996, Kamal et al. 1999, Malenka und Bear 2004, Bear et al. 2007). Einschränkend sei hier jedoch darauf hingewiesen, dass es sich bei den beschriebenen Signalkaskaden nur um hypothetische Modelle handelt und der komplette Mechanismus über den Einfluss postsynaptischer Kalziumkonzentrationen auf das Zustandekommen von LTP bzw. LTD noch nicht umfassend erschlossen ist.

## **2.5 Protokolle zur tierexperimentellen Induktion von Neuroplastizität**

### **2.5.1 Repetitive elektrische Stimulation**

Die *repetitive elektrische Stimulation* erreicht ihre Effekte auf Neuroplastizität über die präsynaptische Applikation von Serien hochfrequenter, depolarisierender elektrischer Impulse an den zu stimulierenden Anteilen des ZNS. Erstmals beschrieben wurde diese Methode 1973 von Bliss und Lomo. Ihnen war es gelungen, bei anästhetisierten Kaninchen mittels hochfrequenter (>10 Hz) präsynaptischer elektrischer Stimulation an Neuronen des Tractus perforans, der wichtigsten exzitatorischen Verbindung vom Kortex entohirnalis zum Gyrus dentatus des

Hippocampus, langanhaltende neuronale Aktivitätssteigerungen zu induzieren. Die erzeugten Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit hielten zum Teil über mehrere Stunden nach Ende der Stimulation an. Für die beobachteten Phänomene etablierte sich im Laufe der Zeit die Bezeichnung *Langzeitpotenzierung* (im Englischen: *long-term-potentiation*). Mittlerweile konnte aktivitätsabhängige LTP sowohl in der Mehrzahl der exzitatorischen Verbindungen des Hippocampus als auch im Neokortex nachgewiesen werden (Bliss und Collinridge 1993, Feldman 2009). Im Kontrast dazu führt eine niedrigfrequente Stimulation (<10 Hz) zu gegensätzlichen Effekten auf die Effizienz neuronaler Transmission. Dabei lässt sich eine Reduktion neuronaler Spontanaktivität und Erregbarkeit beobachten, die als *Langzeitdepression* (im Englischen: *long-term-depression*) bezeichnet wird (Mulkey und Malenka 1992, Kirkwood und Bear 1994, Malenka und Bear 2004).

Die zwei meistgenutzten Verfahren zur Induktion von LTP und LTD sind dabei die *tetanische Stimulation* sowie die *Thetaburststimulation* (TBS). Die tetanische Stimulation basiert auf der Applikation einer Serie von 50 bis 100 Stimuli mit einer Frequenz von 100 Hz. Die TBS basiert auf Serien von 3-5 Stimuli mit einer Frequenz von 100 Hz, die in einem kurzen Intervall von <1 Sekunde wiederholt werden. Für die transkranielle Magnetstimulation existiert ein der TBS nachempfundenes Protokoll, das es erlaubt, sowohl LTP- als auch LTD-ähnliche Veränderungen im humanen Kortex zu induzieren, weitere Details finden sich in Kapitel 2.6.2.3.

## **2.5.2 Depolarisationszeitpunktabhängige Plastizität**

Die *depolarisationszeitpunktabhängige Plastizität* (im Englischen: *spike-timing-dependent plasticity*, Kurzform: STDP) ist eine Methode zur Induktion von LTP und LTD, die sich an dem 1949 von Donald Hebb aufgestellten Modell synaptischer

Plastizität orientiert. Nach diesem werden synchron aktive Synapsen gestärkt, während asynchron aktive Synapsen geschwächt werden (*fire together, wire together*). Diesem Prinzip folgend basiert die depolarisationszeitpunktabhängige Plastizität auf der zeitlichen Abfolge prä- und postsynaptischer Stimulation.

Erfolgt an einer exzitatorischen Synapse die Stimulation des präsynaptischen Anteils einige Zehntelmillisekunden bis wenige Millisekunden vor der Stimulation des postsynaptischen Teils, führt dieses zu einer Stärkung der Synapse. Umgekehrt bewirkt eine Umkehr dieser Reihenfolge eine Schwächung der Synapse (Caporale und Dan 2008, Markram et al. 2011). Diese Methode ermöglicht es, bei niedrigen Stimulationsfrequenzen LTP und LTD zu etablieren. Eine den Protokollen zur tierexperimentellen Erzeugung von depolarisationszeitpunktabhängiger Plastizität sehr ähnliche Methode zur Induktion von Neuroplastizität beim Menschen ist die gepaart-assoziierte Stimulation (im Englischen: *paired-associative stimulation*, Kurzform: PAS). Eine genauere Erläuterung der PAS findet sich im Kapitel 2.6.3.

### **2.5.3 Gleichstromstimulation**

Die *Gleichstromstimulation* erreicht ihre Effekte auf Neuroplastizität mittels Applikation eines schwachen Gleichstroms über den zu stimulierenden Anteilen des ZNS. Dieser kann dabei entweder anodal oder kathodal gepolt sein. Erste systematische Versuche zur Wirkung der Applikation eines schwachen elektrischen Feldes auf die kortikale Erregbarkeit begannen Mitte der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts. Dabei zeigten sich je nach Polarität des applizierten elektrischen Feldes zwei gegenläufige Effekte.

Die ersten Studien zu diesem Thema stammen von Bindman und Mitarbeitern (1964) sowie Purpura und McMurtry (1965). Sie untersuchten die Auswirkungen eines

schwachen Gleichstroms auf die neuronale Erregbarkeit sowohl in *In-vivo*- als auch *In-vitro*-Tierexperimenten. Dabei resultierte eine anodale Polarität des Stromflusses in einer Steigerung der neuronalen Feuerungsrate, wohingegen eine kathodale Polung diese verringerte. Appliziert man Gleichstrom allein an inaktiven Neuronen, löst dieser keine Aktionspotentiale aus. Erst an aktiven Neuronen kann die Gleichstromstimulation über eine Modulation des Membranpotentials der Neurone ihren Effekt erzeugen. Hier können, je nach Polarität des Stroms, sofortige Änderungen der neuronalen Feuerraten beobachtet werden. Eine ausreichend lange Stimulationsdauer von mindestens fünf Minuten führt zu einer Konsolidierung dieser Effekte, so dass diese z.T. über mehrere Stunden anhalten können (Creutzfeld et al. 1962, Bindman et al. 1964). Neben der Stimulationszeit haben die Stromstärke, die Elektrodengröße sowie die Richtung des Stromflusses Einfluss auf die Effekte der Gleichstromstimulation. Stromstärke und die Größe der Stimulationselektroden bedingen die Stromdichte, die wiederum die Stärke der Veränderung des Ruhemembranpotentials der stimulierten Neurone bestimmt. Die Möglichkeit einer überschwelligeren Depolarisation mit Auslösung eines Aktionspotentials limitiert die depolarisierende Stimulation, da es in dessen Folge durch die stimulationsbedingte Konstanthaltung der Depolarisation zu einem Depolarisationsblock kommen würde.

Die relative Lage der stimulierten Neurone zur Richtung des Stromflusses ist entscheidend für die Effektivität der Gleichstromstimulation sowie dafür, ob es zu einer Verminderung oder Steigerung kortikaler Erregbarkeit kommt. Stromfluss in Längsrichtung des Neurons bewirkt eine relativ homogene Verschiebung des Ruhemembranpotentials am Ein- und Austrittspunkt des Stromes. Ein Stromfluss quer durch das Neuron bewirkt hingegen sich gegenseitig aufhebende Veränderungen des Ruhemembranpotentials. Zudem ist eine solche Stimulation auf

eine sehr kleine Membranfläche beschränkt (Roth 1994, Faria et al. 2011, Kabakov et al. 2012).

Ergänzend zeigten Islam und Mitarbeiter (1995) im Tierexperiment, dass anodale Gleichstromstimulation zu einem Anstieg intrazellulären Kalziums führt. Die Methode erzeugt also ihre Effekte auf die neuronale Erregbarkeit über Veränderungen des Kalziumspiegels, wie dieses auch für LTP und LTD in Tierexperimenten der Fall ist (Lisman 2001).

## **2.6 Methoden zur Induktion von Neuroplastizität im humanen Kortex**

Eine experimentelle Induktion von LTP und LTD war im *In-vivo*-Humanexperiment lange Zeit nicht realisierbar, da eine einfache Übertragung der tierexperimentell verwendeten Verfahren zur Erzeugung neuroplastischer Veränderungen aufgrund der damit verbundenen hohen Invasivität sowie aus Sicherheitsgründen nicht vertretbar war. Humanexperimentelle *In-vitro*-Studien, für die diese Einschränkungen prinzipiell nicht gelten, existieren kaum. So gelang es z.B. Beck und Mitarbeiteren (2000), *In-vitro* neuroplastische Veränderungen i.S. von LTP im menschlichen Hippocampus zu induzieren. Die Experimente erfolgten an Temporallapenresektaten von 29 Patienten mit Temporallapenepilepsie. Insgesamt gilt jedoch, dass die seltene Verfügbarkeit von menschlichem Hirngewebe, das die nötigen Voraussetzungen für die Verwendung in einem Hirnschnitt-Experiment erfüllt, humanexperimentelle *In-vitro* Studien in größerer Anzahl nahezu unmöglich macht.

Um diesem Problem zu begegnen, wurden über die Jahre eine Reihe nichtinvasiver Verfahren zur Etablierung von Neuroplastizität im *In-vivo* Humanexperiment entwickelt. Diese Verfahren teilen zahlreiche Gemeinsamkeiten mit den tierexperimentell verwandten Protokollen, jedoch gibt es auch eine Reihe wichtiger

Unterschiede. Daher werden die im Humanexperiment induzierten neuroplastischen Veränderungen nicht als LTP und LTD sondern als **LTP-** und **LTD-ähnliche Plastizität** bezeichnet. Die weiteren Details dazu werden nach Vorstellung der einzelnen humanexperimentell verwendeten Stimulationsprotokolle in Kapitel 2.7 genauer besprochen.

### 2.6.1 Übersicht

Eine der ersten Methoden zur noninvasiven Hirnstimulation beim Menschen wurde 1980 von Merton und Morton vorgestellt. Sie konnten zeigen, dass die von ihnen entwickelte *transkranielle elektrische Stimulation* in der Lage war, bei Probanden mittels Applikation eines elektrischen Impulses über dem motorischen Kortex Muskelsummenaktionspotentiale in den korrespondierenden Zielmuskeln hervorzurufen. Jedoch erwies sich das Verfahren aufgrund der zum Durchdringen der Schädelkalotte notwendigen hochintensiven elektrischen Stimulation als äußerst schmerzhaft für die Mehrzahl der teilnehmenden Probanden, sodass die Methode nie zu einer weiten Verbreitung fand.

Mit der Einführung der *transkraniellen Magnetstimulation* (TMS) durch Barker und Mitarbeiter (1985, 1987) stand zudem eine alternative noninvasive Stimulationsmethode zur Verfügung, die eine vergleichbar effektive und schmerzlose Stimulation kortikaler Areale ermöglichte. In den folgenden Jahren nach ihrer Entwicklung fand die TMS zu einer weiten Verbreitung und findet heute Anwendung sowohl in der Forschung als auch im klinischen Bereich.

Aus der TMS abgeleitet wurden zwei Verfahren, die es erlauben, mittels repetitiver TMS (rTMS) bzw. einer Kombination aus TMS und peripherer Nervenstimulation (PAS) neuroplastische Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit zu induzieren. Die

rTMS ähnelt dabei der repetitiven elektrischen Stimulation, die PAS der depolarisationszeitpunktabhängigen Plastizität. Ferner ist eine Induktion von Neuroplastizität auch mittels der transkraniellen Applikation schwachen Gleichstroms über dem Kortex möglich (tDCS). Die einzelnen Verfahren, ihre jeweiligen Eigenschaften, Gemeinsamkeiten und Unterschiede werden im Folgenden näher erläutert.

Im Rahmen unserer Studie wurden PAS und tDCS als Protokolle zur Induktion von Neuroplastizität eingesetzt. Die TMS kam als Teil der PAS sowie als Werkzeug zur Messung der experimentell erzeugten kortikalen Erregbarkeitsveränderungen zur Anwendung. Dieses erfolgt mit einer Kombination aus TMS und Elektromyographie (EMG), weitere Details dazu werden in Kapitel 3.3 besprochen. Vollständigkeitshalber werden im Folgenden neben der TMS an sich auch die aus der TMS hergeleiteten Stimulationsparadigmen kurz erläutert.

### **2.6.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

Die transkranielle Magnetstimulation beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Diese ermöglicht es, noninvasiv mit Hilfe eines entsprechend starken Magnetfeldes in oberflächlichen Schichten des Gehirns ein elektrisches Feld zu induzieren, welches die unter der Magnetspule liegenden Neuronen aktiviert (Barker et al. 1985, 1987). Durch das mittels TMS induzierte elektrische Feld werden dabei sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Elemente der Großhirnrinde aktiviert (Hallett 2007), wobei man annimmt, dass dies hauptsächlich an den Axonen geschieht. Die Anwendung bleibt dabei aufgrund der relativ geringen Wirtiefe der TMS nur auf vergleichsweise oberflächlich gelegene Strukturen des Kortex beschränkt.

Neben ihrer Anwendung in den Neurowissenschaften hat sich die TMS mittlerweile auch als Werkzeug im klinischen neurologisch-psychiatrischen Bereich etabliert. In der Neurologie wird die TMS beispielsweise zur Messung motorisch evozierter Potentiale verwendet. Hierbei handelt es sich um ein diagnostisches Werkzeug, das bei Krankheitsbildern, die mit Störungen der zentralnervösen Leitung einhergehen, wie beispielsweise der multiplen Sklerose, angewandt wird. Ein anderes neurologisches Anwendungsgebiet ist die Prüfung der kortikalen Erregbarkeit mittels TMS. In der Psychiatrie wird die rTMS zur Behandlung von Depressionen eingesetzt (O'Reardon et al. 2007).

### **2.6.3 TMS als Werkzeug zur Etablierung LTP- / LTD-ähnlicher Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit.**

Im Folgenden werden die humanexperimentellen Methoden zur Induktion von Neuroplastizität im Kortex vorgestellt.

#### **2.6.3.1 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS)**

Die *repetitive transkranielle Magnetstimulation* (rTMS) basiert auf einer wiederholten Applikation von TMS Pulsen über dem zu stimulierenden Areal des Kortex. Dabei induzieren Frequenzen um 1Hz LTD-ähnliche Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit (Chen et al. 1997, Ziemann 2004, Ziemann et al. 2008), während Frequenzen im Bereich von 5-20 Hz LTP-ähnliche Veränderungen hervorrufen, die jeweils einige Sekunden bis Minuten nach Ende der Stimulation anhalten (Berardelli et al. 1998, Pascual-Leone et al. 1995). Der genaue Wirkmechanismus der rTMS ist bisher nicht vollständig bekannt, jedoch gibt es Hinweise auf zugrundeliegende neuroplastische Veränderungen im Sinne von LTP und LTD (Ziemann 2004, Ziemann et al. 2008). Aufgrund ihrer potentiell epileptogenen Wirkung ist die

Anwendung der rTMS, besonders der hochfrequenten Protokolle, bzgl. Stimulationsdauer und -intensität stark limitiert (Wassermann 1998).

### **2.6.3.2 Thetaburststimulation (TBS)**

Die TBS ist eine relativ neue Variante der rTMS. Diese adaptiert das häufig tierexperimentell zur Induktion von LTP und LTD eingesetzte Verfahren der Thetaburststimulation für eine Verwendung im Humanexperiment .

Bei der TBS werden Serien hochfrequenter elektrischer Impulse (englisch *Bursts* genannt) eingesetzt. Eine solche Frequenzserie besteht aus 3 Pulsen mit einer Frequenz von 50 Hz, die in einem 200 ms Intervall wiederholt werden (Huang et al. 2005). In Tierexperimenten ist die TBS dabei in der Lage, sowohl Inhibition als auch Fazilitierung zu erzeugen (Hess und Donoghue 1996). Im Humanexperiment erfolgt die Thetaburststimulation mittels eines speziell angepassten rTMS Protokolls mit einer Stimulationsintensität von 80% der aktiven motorischen Schwelle des Probanden.

Dabei existieren zwei Paradigmen zur Plastizitätsinduktion mittels Thetaburststimulation. Die kontinuierliche TBS verringert kortikale Exzitabilität bis zu 90 min nach Stimulation, während die intermittierende TBS eine Fazilitierung kortikaler Exzitabilität bis ca. 30 min nach Stimulation induziert (Huang et al. 2005). Die Effekte der Thetaburststimulation sind NMDAR- und kalziumkanalabhängig und teilen somit wichtige Charakteristika mit tierexperimentell erzeugter Neuroplastizität (Teo et al. 2007).

## **2.6.4 Gepaart assoziative Stimulation – Paired Associative Stimulation (PAS)**

Die *gepaart assoziative Stimulation* (PAS) erzeugt mittels einer Kombination aus TMS und peripherer Nervenstimulation assoziative Neuroplastizität. Das der Methode zugrunde liegende Prinzip besteht in der beinahe simultanen Stimulation eines peripheren Nervs der oberen Extremitäten mittels eines elektrischen Impulses sowie dem mit dem stimulierten Nerv korrespondierenden Areal des motorischen Kortex durch einen TMS-Puls. Der periphere Nervenstimulus setzt sich anterograd über das Spinalmark und den somatosensorischen Kortex fort und erreicht nach ca. 25 ms über somatosensorische Verbindungen den motorischen Kortex. Der Applikationszeitpunkt des TMS-Stimulus stellt den kritischen Faktor für die erzeugte Form von Neuroplastizität dar. Erfolgt die Stimulation des motorischen Kortex 25 ms nach der peripheren Stimulation und somit ungefähr zeitgleich mit der Ankunft des peripheren Stimulus im Motorkortex, wird aufgrund der beinahe synchronen Aktivierung somatosensorischer Verbindungen fazitätierende Neuroplastizität induziert (Stefan et al. 2000). Dabei ist diese Art von Plastizität dem von Hebb (1949) beschriebenen Paradigma für assoziatives Lernen sehr ähnlich. Diese Form der PAS wird als *PAS25* bezeichnet.

Erfolgt die Applikation des TMS-Pulses bereits 10 ms nach der peripheren Stimulation, trifft die über somatosensible Afferenzen fortgeleitete Aktivität auf die refraktäre Synapse. Dieses führt zur Ausbildung inhibitorischer Plastizität (Wolters et al. 2003). Diese Form der PAS wird als *PAS10* bezeichnet.

Dabei ähnelt die PAS insgesamt in ihrer Wirkweise stark dem auf zellulärer Ebene zu beobachtenden Phänomen der STDP (Dan und Poo 2006), die von Letzkus und

Mitarbeitern (2007) als Grundlage einer Anzahl verschiedener Lern- und Gedächtnisprozesse beschrieben wird. Die durch PAS hervorgerufenen Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit halten für ca. 60 min an und sind NMDAR- und kalziumkanalabhängig (Stefan et al. 2002, Wolters et al. 2003) und teilen somit wichtige Gemeinsamkeiten mit tierexperimentell induzierter LTP und LTD an glutamatergen Synapsen.

Zusammengefasst kann die PAS eine eingangsspezifische und zeitpunktabhängige Form von assoziativer Plastizität induzieren und kommt damit den angenommenen grundlegenden Prinzipien von Lernen und Gedächtnisformation (Stefan et al. 2000) von allen humanexperimentell verwendeten Stimulationsverfahren vermutlich am nächsten (Stefan et al. 2000, Ziemann 2004).

### **2.6.5 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Die *transkranielle Gleichstromstimulation* (im Englischen: *transcranial direct current stimulation*, Kurzform: tDCS) basiert auf den Arbeiten von Bindman bzw. Purpura und Mitarbeitern (1964, 1965) zur Gleichstromstimulation. Die tDCS erlaubt es, humanexperimentell mittels Applikation eines schwachen Gleichstroms durch die intakte Kopfhaut hindurch noninvasiv neuroplastische Veränderungen der kortikalen Exzitabilität zu induzieren.

Durch tDCS können langanhaltende Exzitabilitätsveränderungen sowohl im Bereich des primären motorischen Kortex als auch im somatosensorischen sowie visuellen Kortexarealen und weiteren kortikalen Gebieten etabliert werden. Die induzierten Veränderungen sind dabei abhängig von Polarität, Stärke und Applikationsdauer des Gleichstroms (Nitsche und Paulus 2000, 2001, Antal et al. 2004a, Matsunaga et al. 2004). Analog zum Tierexperiment ist die Stimulationsdauer ein wichtiger Faktor mit

großem Einfluss auf Neuroplastizität. Eine nur Sekunden anhaltende Stimulation resultiert allein in unmittelbar während der Stimulation messbaren Verschiebungen der kortikalen Exzitabilität (Nitsche und Paulus 2000). Eine Verlängerung der Stimulationsdauer auf 10 bis 15 min bewirkt eine Verlängerung dieser Effekte auf bis zu über eine Stunde nach Beendigung der Stimulation (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche und Paulus 2001, Nitsche et al 2003a). Die beobachtete Stabilisierung der Erregbarkeitsveränderungen ist dabei NMDAR- und kalziumkanalabhängig und teilt somit wichtige Merkmale mit tierexperimentell erzeugter LTD und LTP an glutamatergen Synapsen (Nitsche et al. 2003a).

Auf funktioneller Ebene führt die Anwendung von tDCS während Lernprozessen zu einer Verbesserung der von Probanden gezeigten Lernleistungen. Diese Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen tDCS-induzierter Neuroplastizität und Lernprozessen hin (Nitsche et al. 2003c, Antal et al. 2004b, Reis et al. 2009, Nitsche et al. 2012). Eine detaillierte Beschreibung der Durchführung der tDCS findet sich in Kapitel 3.4.

## **2.7 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der verschiedenen plastizitätsinduzierenden Stimulationsprotokolle**

Beim Vergleich der in diesem Kapitel beschriebenen tier- und humanexperimentell zum Einsatz kommenden Methoden zur Induktion von Neuroplastizität fallen eine Reihe von Gemeinsamkeiten und Unterschieden zwischen den einzelnen Verfahren auf, die im Folgenden benannt werden sollen.

Hauptunterscheidungsmerkmal ist dabei der Weg, auf dem Neuroplastizität induziert wird. Die repetitiven und die assoziativen Stimulationsverfahren induzieren Neuroplastizität über die Frequenz bzw. über die zeitliche Abfolge der Stimulation. Im

Gegensatz dazu erzielt die Gleichstromstimulation ihre Effekte über eine Modulation der Spontanaktivität neuronaler Netzwerke, bei der sich die Modifikationen des Ruhemembranpotentials unterhalb der Aktionspotentialschwelle bewegen.

Trotz dieses grundsätzlichen Unterschieds sind alle oben beschriebenen Methoden in der Lage, Plastizität an Synapsen des glutamatergen Systems sowohl tier- als auch humanexperimentell zu induzieren.

### **2.7.1 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der verschiedenen plastizitätsinduzierenden Stimulationsprotokolle zwischen Tier- und Humanexperiment**

Eine direkte Übertragung der tierexperimentell verwendeten Methoden in das Humanexperiment ist nicht realisierbar, woraus sich signifikante Unterschiede zwischen Human- und Tierexperiment ergeben.

Anders als im Tierexperiment ist es humanexperimentell nicht möglich, zielgenau afferente neuronale Verbindungen direkt zu stimulieren. Das jeweilige Zielareal wird stattdessen von extern stimuliert, wodurch im Zielareal Neurone in einer Größenordnung von mehreren Hunderttausend beeinflusst werden, unabhängig davon, ob es sich dabei um exzitatorische oder inhibitorische Neurone handelt. Die externe Stimulation resultiert somit in einer deutlich geringeren Zielspezifität und systemischen Auflösung der Stimulation im Humanexperiment. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass die Mehrzahl der tierexperimentellen Studien Neuroplastizität am Modell des Hippocampus bzw. präfrontalen Kortex untersucht, während dies beim Menschen bisher hauptsächlich im Bereich des motorischen Kortex erfolgt. Der motorische Kortex unterscheidet sich allerdings teils deutlich in der jeweiligen neuronalen Architektur sowie der Dichte glutamaterger Synapsen.

Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass eine direkte Übertragung der Ergebnisse zwischen Tier- und Humanexperiment nicht ohne weiteres möglich ist.

Neben den genannten Unterschieden existieren jedoch auch einige wesentliche Gemeinsamkeiten. Die humanexperimentell erzielten neuroplastischen Veränderungen weisen in ihrer Dauer deutliche Parallelen zu denen im Tierexperiment auf; zudem sind sie ebenfalls NMDAR- und kalziumabhängig. Aufgrund der prinzipiellen Ähnlichkeit der Stimulationsprotokolle sowie den Charakteristika der induzierten Effekte kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass es möglich ist, beim Menschen noninvasiv **LTD-** bzw. **LTP-ähnliche** Veränderungen zu induzieren, die den auf zellulärer Ebene studierten Mechanismen von LTD und LTP stark ähneln (Cooke und Bliss 2006, Nitsche et al. 2012).

### **2.7.2 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der verschiedenen plastizitätsinduzierenden Stimulationsprotokolle im Humanexperiment**

Die beschriebenen Unterschiede zwischen den tierexperimentellen Simulationsprotokollen zur Erzeugung von Neuroplastizität gelten auch für das Humanexperiment. Dementsprechend gibt es auch hier Unterscheidungsmerkmale zwischen den beiden in unserer Studie genutzten Stimulationsverfahren.

Die PAS basiert auf dem Prinzip der assoziativen Neuroplastizität und erreicht ihre Stimulationseffekte über eine überschwellige Reizung der Axone sowohl des peripheren Nervs als auch im stimulierten Kortexareal. Die PAS wirkt spezifisch auf sensomotorische Neuronen. Umliegende Neuronen bleiben hingegen unbeeinflusst, da dort zum einen der assoziierte periphere Nervenreiz fehlt, zum anderen die Frequenz der TMS von 0,05 Hz allein keine Neuroplastizität induziert. Die PAS weist also eine vergleichsweise hohe Fokalität auf. Hierunter versteht man die Effektivität,

mit der Neuronen gezielt stimuliert werden. Die durch PAS erzeugte Plastizität wird daher als **fokal** bezeichnet. Im Vergleich zur PAS hat die tDCS eine geringere Fokalität, da hier unspezifisch die Ruhemembranpotentiale sämtlicher sich unterhalb der Stimulationselektrode befindlichen Neurone moduliert werden. Die durch tDCS erzeugte Plastizität wird daher als **nonfokal** bezeichnet.

Eine Zwischenstellung nehmen rTMS und TBS ein. Hier wird zwar ebenfalls eine größere Population von Neuronen stimuliert, diese beschränkt sich jedoch auf den Bereich unterhalb der Magnetspule.

## 2.8 Dopamin

### 2.8.1 Überblick

Dopamin gehört wie Adrenalin und Noradrenalin zur Gruppe der Katecholamine. Erstmals chemisch synthetisiert wurde DA 1910 von George Barger und James Ewens. Der Name Dopamin leitet sich dabei davon ab, dass es sich bei DA um ein Monoamin handelt. Der Präfix „Dopa“ ist ein Akronym, gebildet aus den Anfangsbuchstaben des Synthesevorläufers 3,4-dihydroxyphenylalanin. DA ist sowohl innerhalb als auch außerhalb des zentralen Nervensystems von erheblicher Bedeutung für die Physiologie des Menschen, wobei diese beiden Bereiche dopaminergischer Aktivität durch die Bluthirnschranke voneinander getrennt werden. Die Bedeutung des DA im zentralen Nervensystem wurde erstmals 1959 von Arvid Carlsson beschrieben. Die hohe Relevanz dieser Entdeckung spiegelt sich auch darin wider, dass er im Jahr 2002 gemeinsam mit Paul Greengard für diese Entdeckung den Nobelpreis für Medizin erhielt. Außerhalb des ZNS ist DA beispielsweise Teil der Regulation von renalen, kardiovaskulären, endokrinen und neuroendokrinen Funktionen des Körpers (Eisenhofer et al. 2004).

Welche besondere Rolle DA im zentralen Nervensystem zukommt, zeigt sich in der Vielzahl von Krankheiten, die mit Störungen des dopaminergen Systems assoziiert werden können. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist sicher das prominenteste Beispiel einer solchen Pathologie. Aber auch die eng mit dem IPS verwandte Demenz vom Typ Lewy-Körperchen (DLB) oder psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie gehen mit Störungen des dopaminergen Systems einher (Molloy et al. 2005, Iversen und Iversen 2007). Dabei können alle diese Krankheitsbilder mit teils erheblichen Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten der Betroffenen verbunden sein. Ebenfalls werden neuropsychiatrische Krankheiten wie das Restless-Legs-Syndrom (Trenkwalder und Paulus 2010) oder das Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom mit Störungen des dopaminergen Systems in Verbindung gebracht (Levy 1997, Iversen und Iversen 2007). Auch bei der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen wird DA eine wichtige Rolle zugeschrieben (Baik 2013).

### **2.8.2 Dopamin und Kognition**

Sowohl im Tier- als auch im Humanexperiment kann DA kognitive Funktionen wie Arbeits- und Langzeitgedächtnis positiv beeinflussen. Im Tierexperiment bewirkt beispielsweise eine Unterbrechung der dopaminergen Transmission im dorsolateralen präfrontalen Kortex mittels eines D1-Rezeptorantagonisten eine Beeinträchtigung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses (Sawaguchi und Goldman-Rakic 1991 und 1994). Niedrige oder zu hohe Konzentrationen von DA führen zudem zu einer Verschlechterung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses, während Konzentrationen im optimalen Bereich die Leistung deutlich verbessern (Williams und Goldman-Rakic 1995),

Im Humanexperiment verbessert DA in einer Reihe von Studien verbale und motorische Lernprozesse sowohl bei gesunden Kontrollprobanden als auch bei Patienten mit stattgehabten Apoplex. Im Gegensatz dazu haben Dopaminrezeptorantagonisten einen negativen Einfluss auf kognitive Leistungen (Luciana et al. 1992, Kimberg et al. 1997, Luciana und Collins 1997, Müller et al. 1998, Mehta et al. 1999, 2001, Bartholomeusz et al. 2003, Knecht et al. 2004).

Im vorherigen Kapitel wurde bereits beschrieben, dass neuroplastische Veränderungen wie LTP und LTD als wichtige Grundlage von Kognition angesehen werden. Ausgehend davon kann man annehmen, dass die beobachteten Effekte dopaminergener Aktivität auf Kognition mit hoher Wahrscheinlichkeit auch auf einer Beeinflussung von Neuroplastizität durch DA beruhen.

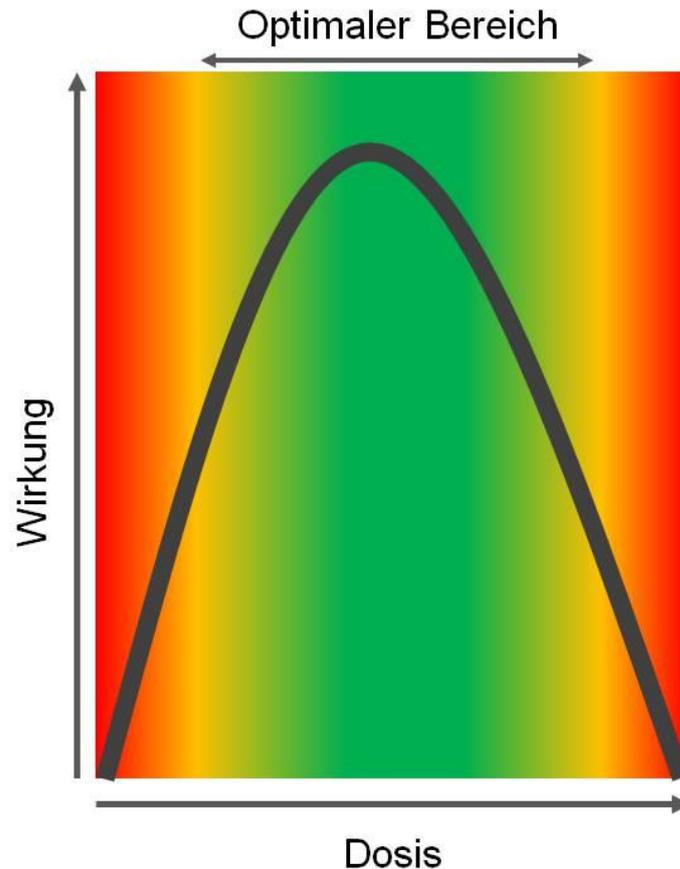
In Übereinstimmung mit dieser These konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass dopaminerge Aktivität tatsächlich die Neuroplastizität i.S. von LTP und LTD signifikant beeinflussen kann (Otani et al. 1998, Bailey et al. 2000). In *In-vivo*-Experimenten mit Ratten fördert dopaminerge Aktivität das Zustandekommen von LTP (Otani et al. 2003). Im Kontrast dazu fasilitiert DA in *In-vitro*-Versuchen mit Hirnschnitten zunächst nur die Ausbildung von LTD. Erst nach einem vorherigem „Aufsättigen“ der Dopaminrezeptoren mit DA vor dem eigentlichen Experiment verstärkt DA auch im *In-vitro*-Experiment die Ausbildung von LTP (Matsuda et al. 2006). Darüber hinaus kann DA LTP und LTD im Tierexperiment verlängern (Otani et al. 1998, Bailey et al. 2000).

### 2.8.3 Einfluss dopaminerger Aktivität auf Neuroplastizität

Zu den am besten untersuchten Hirnregionen hinsichtlich des Effekts von DA auf Neuroplastizität gehören der präfrontale Kortex, das Striatum sowie der Hippocampus. Dabei kann man feststellen, dass je nach aktiviertem Dopaminrezeptor-Subtyp, lokaler Konzentration von DA, dem Tonus dopaminerger Aktivität sowie der untersuchten Hirnregion DA eine Vielzahl nonlinearer, sich zum Teil widersprechende Effekte auslösen kann und so Neuroplastizität positiv, negativ bzw. gar nicht beeinflussen kann (Seamans und Yang 2004).

Diese Heterogenität der Effekte dopaminerger Aktivität erklärt sich dadurch, dass es sich bei DA um einen *Neuromodulator* handelt. Anders als Neurotransmitter im klassischen Sinne, wie z.B. Glutamat, die nach ihrer Freisetzung in den synaptischen Spalt einen weitgehend stereotypen, meist klar abgrenzbaren Effekt hervorrufen, modifiziert ein Neuromodulator zentralnervöse Aktivität so, dass durch andere Transmittersubstanzen induzierte Effekte verstärkt oder aber auch inhibiert werden können (Barchas et al. 1978).

Die Dosiswirkungsbeziehung dopaminerger Aktivität beschreibt in der Mehrzahl der Fälle eine Glockenkurve. Zunächst kommt es durch den Anstieg der dopaminergen Aktivität zu einer Zunahme der zu beobachtenden Effekte. Nach Erreichen des Scheitelpunktes der Kurve nehmen die Effekte mit weiter steigender Dosis wieder ab (siehe Abbildung 4). Die Effekte sind also nonlinear und dosisabhängig (Seamans und Yang 2004).



*Abbildung 4: Die Dosiswirkungsbeziehung dopaminergem Aktivität verhält sich nonlinear. Die Effekte steigen zunächst mit zunehmender dopaminergem Aktivität an, um dann einen optimalen Bereich zu erreichen. Eine weitere Aktivitätssteigerung resultiert in einer Abnahme der Effekte, bis hin zu einem kompletten Wirkverlust. Insgesamt beschreibt die Dosiswirkungsbeziehung dopaminergem Aktivität eine Glockenkurve (Nach Seamans und Yang 2004).*

#### **2.8.4 Dopaminrezeptor-Subtypen**

Neben anderen Einflussfaktoren wie dem lokalen Tonus von DA oder der jeweils untersuchten Hirnregion haben die verschiedenen Dopaminrezeptor-Subtypen einen großen Effekt darauf, wie DA LTD und LTP beeinflusst. Zum heutigen Zeitpunkt sind fünf verschiedene Subtypen des Dopaminrezeptors bekannt, die sich in zwei großen Gruppen zusammenfassen lassen.

Die erste Gruppe der D1-Rezeptor-ähnlichen Rezeptoren umfasst den D1- und den D5-Rezeptor, die zweite Gruppe der D2-Rezeptor-ähnlichen Rezeptoren den D2-, den D3- sowie den D4-Rezeptor (Missale et al. 1998). Bei allen Dopamin-Rezeptoren handelt es sich um G-Protein-gekoppelte 7-transmembran-Rezeptoren. Diese erzielen als metabotrope Rezeptoren ihre Effekte über funktionelle Modifikationen anderer Rezeptor- bzw. Ionenkanalsysteme (Lachowicz und Sibley 1997, Missale et al. 1998) und unterscheiden sich somit grundlegend von den schnellen ionotropen Rezeptoren, wie beispielsweise dem AMPAR oder dem NMDAR. DA wirkt daher an Synapsen des glutamatergen Systems mittelbar über eine komplexe Signalkaskade auf NMDAR und GABAR und kann auf diesen Wege Neuroplastizität signifikant modifizieren. Dabei hat dopaminerge Aktivität allein, abgesehen von einigen abweichenden Beobachtungen im Bereich des Vorderhirns, keine elektrophysiologisch messbaren Effekte (Yang und Seamans 1996).

#### **2.8.4.1 Einfluss des D1-Rezeptors auf Neuroplastizität**

Im Tierexperiment zeigt sich, dass Aktivität am D1-Rezeptor zu einer Verlängerung von sowohl LTP als auch LTD führen kann (Chen et al. 1996, Otmakhova und Lisman 1996, Bach et al. 1999, Bailey et al. 2000, Gurden et al. 2000, Huang et al. 2004). Hauptmechanismus scheint hier eine Steigerung der NMDAR-Aktivität zu sein. Eine übermäßig hohe Aktivität am D1-Rezeptor kann zu einer Inhibition von NMDA-Rezeptoren führen (Castro et al. 1999, Chen und Yang 2002). Die aktivitätssteigernde Wirkung von D1-Rezeptoraktivität auf den NMDAR folgt also auch hier einer Glockenkurve. Am GABA-Rezeptor bewirkt D1-Rezeptoraktivität eine Steigerung der Aktivität des GABAR, wie tierexperimentell an Hirnschnitten des präfrontalen Kortex gezeigt werden konnte (Seamans et al. 2001) (siehe Abbildung 5).

### 2.8.4.2 Einfluss des D2-Rezeptors auf Neuroplastizität

Im Tierexperiment sind sowohl negative als auch positive Effekte von D2-Rezeptoraktivität auf LTP und LTD beschrieben (Frey et al. 1998, Chen et al. 1996, Otani et al. 1998, Gurden et al. 2000, Spencer und Murphy 2000, Manahan-Vaughan und Kulla 2003). Im Gegensatz zum D1- reduziert der D2-Rezeptor die Effizienz von NMDA -als auch GABA-Rezeptoren, bis hin zu einer Inhibition des NMDAR (Castro et al. 1999, Kotecha et al. 2002, Seamans und Yang 2004) (siehe Abbildung 5).

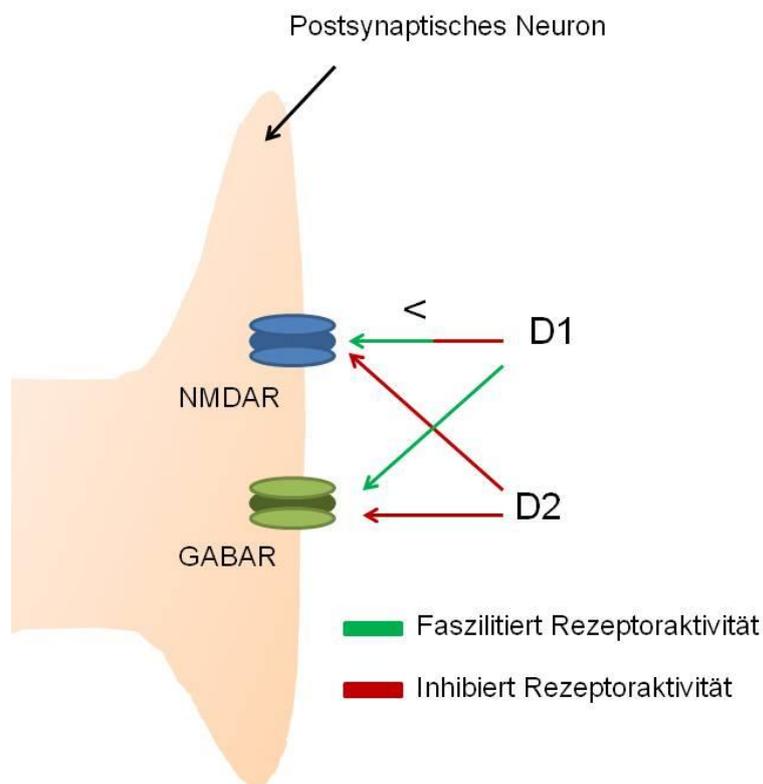


Abbildung 5: Einfluss von D1- und D2 Rezeptoren auf NMDAR (blau) und GABAR (grün). D1-Rezeptoraktivität führt zu einer Aktivitätssteigerung am NMDAR und GABAR. Übermäßige D1-Rezeptoraktivität kann eine Inhibition am NMDAR bewirken. D2-Rezeptoraktivität inhibiert NMDAR- und GABAR-Aktivität (Nach Seamans und Yang 2004).

## **2.8.5 Limitierungen der Übertragbarkeit vom Tier- ins Humanexperiment**

Die tierexperimentell gewonnenen Erkenntnisse bzgl. des Einflusses von DA auf Neuroplastizität sind auch für das Humanexperiment von hoher Relevanz. Eine direkte Übertragung dieser tierexperimentell *In vivo* und *In vitro* gewonnenen Erkenntnisse auf das Humanexperiment ist aufgrund einer Vielzahl unterschiedlicher Einflussfaktoren wie etwa der unterschiedlichen Spontanaktivität dopaminerger Neurone, Konzentrationsunterschieden von DA, der unterschiedlichen Dichte der verschiedenen Rezeptor-Subtypen in unterschiedlichen Hirnregionen oder dem Einfluss anderer Neuromodulatoren nicht im vollem Umfang möglich.

## **2.8.6 Einfluss dopaminerger Aktivität auf Neuroplastizität im Humankortex - Stand der Forschung**

Bezüglich des Einfluss von DA auf Neuroplastizität und hier besonders LTP und LTD beim Menschen existiert nur eine relativ begrenzte Anzahl von Studien, deren wichtigste Ergebnisse im Folgenden zusammengefasst werden.

### **2.8.6.1 Einfluss von Dopamin auf Neuroplastizität im menschlichen motorischen Kortex**

Kuo und Mitarbeiter (2008) befassten sich mit dem Einfluss des Dopaminvorläufers L-Dopa auf fokale mittels PAS sowie nonfokale durch tDCS erzeugte Neuroplastizität am Modell des motorischen Kortex. Anders als DA ist L-Dopa in der Lage, die Bluthirnschranke zu passieren. Im ZNS wird L-Dopa durch Decarboxylierung zu DA umgewandelt. Die Verwendung von L-Dopa erlaubt so eine globale Stimulation von Rezeptoren sowohl der D1- sowie der D2-Rezeptorfamilie. Für die in diesem Experiment gewählte Dosis von 100 mg L-Dopa konnte zuvor experimentell eine

signifikante Verbesserung der Kognition gezeigt werden (Knecht et al. 2004, Flöel et al. 2005).

Im Experiment konnten folgende Effekte nach der Gabe von 100 mg l-Dopa beobachtet werden:

- 1.) Eine Verlängerung der Effekte der PAS25. Unter Verumbedingungen induzierte diese eine Erhöhung der kortikalen Exzitabilität, die bis zum Abend des Experimenttages anhielt, während dieses unter Placebo nur bis ca. 20 min nach Ende der Stimulation der Fall war.
- 2.) Eine Effektumkehr der exzitatorischen anodalen tDCS hin zu einer Inhibition kortikaler Erregbarkeit. Dieser Effekt ließ sich bis zum Abend des Folgetags des Experiments nachweisen.
- 3.) Die inhibierenden Effekte der kathodalen tDCS wurden bis in den Morgen des nächsten Tages hinein konsolidiert.

Ergänzend untersuchten Thirugnanasambandam und Mitarbeiter (2011) die Wirkung von 100 mg l-Dopa auf die PAS10. Darunter konnte keine signifikante Modifikation der Effekte der Stimulation beobachtet werden. Die beschriebene Stabilisierung der Effekte der PAS25 durch 100 mg l-Dopa konnte in dieser Studie bestätigt werden.

Diese Ergebnisse weisen auf eine fokussierende Wirkung dopaminerger Aktivität auf neuroplastische Veränderungen hin. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Annahme, dass auf systemischer Ebene die beobachtete Steigerung der Kognition unter DA durch eine Fokussierung der Verarbeitung von Informationen zustande kommt (Foote und Morrison 1987). Dieses geschieht wahrscheinlich über eine Verbesserung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses (engl.: *signal-to-noise ratio*) durch DA, also über eine Reduktion moderater neuronaler Hintergrundaktivität bei

einer gleichzeitigen Verbesserung aufgabenspezifischer neuronaler Aktivität (Seamans und Yang 2004). Solch ein fokussierender Mechanismus ist besonders bedeutend für die Konsolidierung kognitiver Funktionen mit Bezug zu Lernen und Gedächtnisbildung, die eine Langzeitstabilisierung einer oder einer kleinen Anzahl aufgabenrelevanter kortikaler Repräsentationen sowie eine gleichzeitige Aktivitätsreduktion anderer, nicht nichtaufgabenpezifischer neuronaler Netzwerke benötigen. Eine größere Zahl von Studien hat die besondere Bedeutung einer DA-getriebenen Fokussierung auf Kognition hervorgehoben und sieht diese als maßgeblich für die beobachteten Verbesserungen der Kognition unter L-Dopa an (Kimberg et al. 1997, Müller et al. 1998, Mehta et al. 1999 Bartholomeusz et al. 2004, Knecht et al. 2004, Flöel et al. 2005).

#### **2.8.6.2 Dosisabhängigkeit der Effekte dopaminerger Aktivität**

Komplettierend dazu wurden in zwei weiteren Studien die Effekte einer niedrigen bzw. hohen L-Dopadosis (25 bzw. 200 mg) auf tDCS und PAS untersucht. Dabei zeigte sich, dass die niedrige Dosis von 25 mg L-Dopa das Zustandekommen der Effekte von tDCS und PAS verhinderte, während eine hohe Dosis von 200 mg L-Dopa zu einer Umkehr der Effekte der PAS25 hin zu Inhibition, einer Verlängerung der Effekte der PAS10 sowie zu einem Ausbleiben der Effekte der tDCS führte; für die Dosis von 100 mg L-Dopa konnten beide Studien die jeweiligen Ergebnisse von Kuo und Mitarbeitern (2008) reproduzieren (Monte-Silva et al. 2010, Thirugnanasambandam et al. 2011). Dieses bestätigt die Annahme, dass die Wirkung von DA auf Neuroplastizität auch beim Menschen nonlinear verläuft.

### **2.8.6.3 Einfluss des D2-Rezeptors auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex**

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, zeigt sich unter einer Gabe von 100 mg L-Dopa ein fokussierender Effekt dopaminerger Aktivität auf Neuroplastizität. Dieser resultiert dabei aus einer globalen Aktivierung von D1- und D2-Rezeptoren durch DA. Zum genaueren Verständnis, wie es zu dem fokussierenden Effekt dopaminerger Aktivität auf Neuroplastizität kommt, ist es von Bedeutung, den Anteil der einzelnen Rezeptor-Subtypen daran genauer zu verstehen. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen vier Studien über den Einfluss des D2-Rezeptors auf Neuroplastizität beim Menschen vor. Dabei wurde der Effekt eines D2-Rezeptorblocks mittels Sulpirid, eine selektive Aktivierung des D2-Rezeptors mittels Bromocriptin sowie jeweils eine kombinierte D2/D3- bzw. D1/D2-Rezeptoraktivierung mittels der Dopaminagonisten Ropinirol und Pergolid untersucht.

### **2.8.6.4 Einfluss einer selektiven Blockade des D2-Rezeptors mittels Sulpirid bei gleichzeitiger D1-Rezeptoraktivität auf physiologischem Niveau auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex**

Eine selektive Antagonisierung des D2 Rezeptors mittels 400 mg Sulpirid unterband die Etablierung der Effekte von sowohl anodaler als kathodaler tDCS (Nitsche et al. 2006). Im Unterschied dazu blieb in einer parallel zu unseren Experimenten durchgeführten Studie zum Einfluss des D1-Rezeptors auf exzitatorische Neuroplastizität die durch PAS25 hervorgerufene Steigerung der kortikalen Erregbarkeit davon unbeeinflusst (Nitsche et al. 2009). Komplettierend dazu

untersuchten wir im Rahmen unserer Studie den Effekt einer D2-Rezeptorblockade auf PAS10-induzierte inhibitorische Neuroplastizität.

#### **2.8.6.5 Einfluss einer selektiven Aktivierung des D2-Rezeptors mittels Bromocriptin bei gleichzeitiger D1-Rezeptoraktivität auf physiologischem Niveau auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex**

Fresnoza und Mitarbeiter (2014a) untersuchten den Effekt einer selektiven Aktivierung des D2-Rezeptors mittels niedriger, mittlerer und hoher Dosen (2,5 mg / 10 mg / 20 mg) des Ergotdopaminagonisten Bromocriptin auf fokale und nonfokale Neuroplastizität. Dabei zeigten sich folgende Resultate:

- a.) Ein vollständiges Ausbleiben der Effekte der anodalen tDCS unter allen drei Dosierungen.
- b.) Eine Verlängerung des inhibitorischen Effekts der kathodalen tDCS von 30 auf 60 min unter einer mittleren Bromocriptindosis sowie ein Ausbleiben dieser Form von Neuroplastizität unter den niedrigen bzw. hohen Dosen von Bromocriptin.
- c.) Eine Verlängerung des inhibitorischen Effekts der PAS10 von 60 auf 90 min unter einer mittleren Bromocriptindosis sowie ein Ausbleiben dieser Form von Neuroplastizität unter den niedrigen bzw. hohen Dosen von Bromocriptin.
- d.) Eine tendenzielle Abschwächung des exzitatorischen Effekts der PAS25 gegenüber Placebo unter einer mittleren Bromocriptindosis sowie ein Ausbleiben dieser Form von Neuroplastizität unter den niedrigen bzw. hohen Dosen von Bromocriptin.

Zusammenfassend zeigte sich unter einer selektiven Aktivierung des D2-Rezeptors mittels Bromocriptin für die kathodale tDCS sowie für beiden Varianten der PAS das bereits beschriebene Muster einer nonlinearen dosisabhängigen Wirkungsbeziehung in Form einer Glockenkurve. Das Zustandekommen der exzitatorischen Effekte der anodalen tDCS wurde dagegen unter allen drei Konzentrationen verhindert, was insgesamt auf einen fokussierenden Effekt von D2-Rezeptoraktivität auf Neuroplastizität schließen lässt.

#### **2.8.6.6 Einfluss einer kombinierten D2-rezeptordominanten Aktivierung des D2- und D1-Rezeptors mittels Pergolid auf Neuroplastizität am Modell des human motorischen Kortex**

Eine kombinierte, jedoch D2-rezeptordominante Aktivierung von D1- und D2-Rezeptoren mittels 0,025 mg des Ergotdopaminagonisten Pergolid resultierte in einer Verlängerung der Effekte der inhibitorischen kathodalen tDCS, wohingegen die Effekte anodaler tDCS unverändert blieben (Nitsche et al 2006).

#### **2.8.6.7 Einfluss einer kombinierten D3-dominanten D2/D3 – Rezeptoraktivierung mittels Ropinirol bei gleichzeitiger D1-Rezeptoraktivität auf physiologischem Niveau auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex**

Monte-Silva und Mitarbeiter (2009) untersuchten den Einfluss von niedrigen, mittleren und hohen Dosen (0,0125 mg bzw. 0,025 mg / 0,5 mg / 1,0 mg) des D2/D3-Rezeptoragonisten Ropinirol auf sowohl fokale als auch nonfokale Neuroplastizität. Dabei handelt es sich bei Ropinirol um einen D2-rezeptordominanten D2/D3-Nonergotdopaminagonisten. In der mittleren Dosis verlängerte Ropinirol durch

kathodale tDCS erzeugte nonfokale inhibitorische Plastizität bis zum Abend des Folgetages. Anodale tDCS sowie inhibierende und fazilitierende PAS blieben hingegen unverändert in ihren Effekten. Zudem lag auch für Ropinirol eine nonlineare Dosis-Wirkungsbeziehung vor:

- a.) In der niedrigen Dosis unterband Ropinirol alle Neuroplastizität mit Ausnahme der Effekte der PAS10.
- b.) In der hohen Dosis reduzierte bzw. unterband Ropinirol die fazilitierenden Effekte der anodalen tDCS/PAS10, wohingegen die Effekte der kathodalen tDCS zu Fazilitation umgekehrt wurden. Die Effekte der PAS10 blieben unbeeinflusst.

#### **2.8.6.8 Zusammenfassung**

In Zusammenschau lassen sich aus diesen Experimenten einige interessante Hinweise bzgl. des Einflusses des D2-Rezeptors auf fokale und nonfokale Neuroplastizität ableiten. Dabei ist einschränkend anzumerken, dass in allen hier beschriebenen Experimenten neben der gesteigerten D2-Rezeptoraktivität jeweils weiterhin eine D1-Aktivität auf physiologischem Niveau bestand, da ein D1-Rezeptorantagonist für die Verwendung im Humanexperiment nicht zur Verfügung steht. Im Fall der Experimente mit dem D2-rezeptordominanten Dopaminagonisten Pergolid lag zusätzlich eine niedrige D1-Rezeptorkoaktivierung durch das Medikament vor.

Durch eine pharmakologische Blockade von D2-Rezeptoraktivität kommt es zu einem Ausbleiben der Effekte von anodaler und kathodaler tDCS (Nitsche et al. 2006). Die PAS25 hingegen bleibt davon unbeeinflusst (Nitsche et al. 2009), der

Einfluss eines D2-Rezeptorblocks auf PAS10 war Teil dieser Studie und wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit besprochen.

Für die kathodale tDCS bzw. die PAS10 zeigt sich das Muster einer nonlinearen Dosiswirkungsbeziehung von D2-Rezeptoraktivität. Eine mittelgradige D2-Rezeptoraktivität resultiert in einer leichten Verlängerung der Effekte von kathodaler tDCS und PAS10. Niedrige bzw. hohe D2-Rezeptoraktivität ist mit einem Ausbleiben der Stimulationseffekte verbunden. Für das Zustandekommen der Effekte von kathodaler tDCS bzw. PAS10 könnte also eine optimale D2-Rezeptoraktivität nötig sein. Für nonfokale exzitatorische Neuroplastizität gibt es Hinweise darauf, dass sie neben einer ausreichenden D2- auch auf D1-Aktivität angewiesen zu sein scheint. Dafür spricht, dass auch unter einer selektiven Aktivierung des D2-Rezeptors mit Bromocriptin eine Induktion von Neuroplastizität mittels anodaler tDCS nicht möglich ist (Fresnoza et al. 2014a).

Zusätzlich scheint der D2-Rezeptor eine modulierende Wirkung auf fokale exzitatorische Neuroplastizität zu haben. So lässt sich für die PAS25 beobachten, dass D2-Rezeptoraktivität diese in ihrer Wirkung eher zu dämpfen scheint. Dieses äußert sich darin, dass unter einem D2-Rezeptorblock mit Sulpirid die Effekte der PAS25, im Vergleich zu den Placebomessungen, tendenziell eher gestärkt werden (Nitsche et al. 2009). Eine mittlere Dosis Bromocriptin resultiert zudem in einer Reduktion des Effekts der PAS25 (Fresnoza et al. 2014a).

In den Studien mit einer jeweils kombinierten Rezeptoraktivität zeigt sich hingegen ein teilweise deutlich abweichendes Bild. Für Ropinirol könnte dieses durch die D3-agonistische Komponente der Substanz erklärt werden. D3-Rezeptoren erzielen ihre modulierende Wirkung auf kortikale Exzitabilität hauptsächlich im Zusammenspiel mit

aktivierten D1-Rezeptoren (Avalos-Fuentes et al. 2013). Folglich könnte die durch die pharmakologische Intervention gesteigerte Aktivität des D3-Rezeptors, in Kombination mit der physiologischen Aktivität des D1-Rezeptors, die unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Passend dazu ähneln die Ergebnisse der mittleren Dosis von Ropinirol auf kathodale tDCS dem Effekt einer Gabe von 100 mg l-Dopa.

Ähnlich lassen sich auch die Ergebnisse für Pergolid interpretieren, die durch die Kombination aus physiologischer D1-Aktivität sowie zusätzlicher D1-Rezeptoraktivität durch Pergolid mit beeinflusst sein könnten. Dazu passend zeigt sich in dieser Studie, analog zur Gabe von 100 mg l-Dopa, eine Verlängerung der inhibitorischen Effekte der kathodalen tDCS bis in den Folgetag des Experiments. Die anodale tDCS zeigte sich zudem tendenziell in ihren Effekten leicht reduziert.

## **2.9 Einfluss des D1-Rezeptors auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex**

Ergänzend zu unserer Studie finden sich zwei weitere Arbeiten, die den Einfluss des D1-Rezeptors auf Neuroplastizität im Humanexperiment genauer untersuchen.

### **2.9.1 Einfluss einer niedrigen D1-Rezeptoraktivierung mittels Pergolid bei gleichzeitigem D2-Rezeptorblock mit Sulpirid auf physiologischem Niveau auf Neuroplastizität am Modell des human-motorischen Kortex**

In der bereits erwähnten Studie von Nitsche und Mitarbeitern (2006) resultierte eine selektive Aktivierung des D1-Rezeptors durch eine kombinierte pharmakologische Intervention aus 0,025 mg Pergolid sowie 400 mg Sulpirid darin, dass sich weder

anodale noch kathodale tDCS induzieren ließen. Erst eine Gabe von Pergolid ohne gleichzeitigen D2-Rezeptorblock stellte die Effekte der Stimulation wieder her und verlängerte die Effekte der kathodalen tDCS bis in den nächsten Tag hinein.

## **2.10 Fragestellung**

Die von uns durchgeführte Studie basiert auf einer Reihe vorangegangener Experimente, in denen der Einfluss des dopaminergen Systems als eines der wichtigsten neuromodulatorischen Systeme des ZNS auf neuroplastische Veränderungen untersucht wurde.

In diesem Rahmen wurde der Einfluss globaler dopaminerger Aktivität auf Neuroplastizität untersucht (Kuo et al. 2008) sowie die Beteiligung des D2-Rezeptors an den dort beobachteten Effekten exploriert (Nitsche et al. 2006)

Eine alleinige Aktivierung des D1-Rezeptors durch den gemischten D1/D2-Rezeptoragonisten Pergolid bei gleichzeitigem D2-Rezeptorblock durch 400 mg Sulpirid reicht nicht aus um die Effekte von anodaler und kathodaler tDCS wiederherzustellen (Nitsche et al. 2006). Im Tierexperiment fasilitiert bzw./und konsolidiert D1-Rezeptoraktivität sowohl LTP als auch LTD in einem signifikanten Umfang (Seamans und Yang 2004, Huang et al. 2004).

Wir gingen daher davon aus, dass auch im Humanexperiment eine ausreichend hohe D1-Rezeptoraktivität eine Etablierung von Neuroplastizität ermöglichen sollte. Darüber hinaus vermuteten wir, dass diese, analog zum Tierexperiment, eventuell sogar zu einer Verbesserung und Stabilisierung von LTP und LTD führen könnte.

Zur Überprüfung dieser Hypothese gingen wir im Rahmen dieser Studie in zwei Schritten vor:

- 1.) Im ersten Experiment erfolgte die Untersuchung des Einfluss des D1-Rezeptors auf PAS-induzierte inhibitorische Plastizität bei physiologischer dopaminergem Aktivität. Dieses wurde erreicht, indem das Aktivitätsgleichgewicht, bei dopaminergem Aktivität auf physiologischem Niveau, durch die Gabe von 400 mg des D2-Rezeptoragonisten Sulpirid zugunsten des D1 Rezeptors verschoben wurde. Für die inhibitorische tDCS war dieses bereits in einer vorherigen Studie erfolgt (Nitsche et al. 2006)
- 2.) Im zweiten Experiment erfolgte eine absolute Aktivierung des D1-Rezeptors mittels 100 mg L-Dopa, bei parallelem selektivem D2-Block durch 400 mg Sulpirid. Untersucht wurden dabei eventuelle Veränderungen der durch tDCS und PAS hervorgerufenen neuroplastischen Effekte.

Als Modell diente uns, wie bereits in den vorausgegangenen Studien, die Plastizität des motorischen Kortex, die durch transkranielle Magnetstimulation erfasste Exzitabilitätsveränderungen evaluiert wurde.

### **3. Materialien und Methoden**

---

#### **3.1 Probanden**

An der Studie nahmen, abhängig vom jeweiligen Experiment, 10 bzw. 12 gesunde Probanden teil. Dabei wurde darauf geachtet, dass zum Zeitpunkt der Experimente keiner der Probanden unter einer akut oder langfristig ZNS-wirksamen Medikation stand. Das Probandenkollektiv des ersten Experiments (Sulpirid/Placebo) umfasste 10 Probanden (5 Frauen, 5 Männer, Durchschnittsalter  $27.1 \pm 6.1$  SD), das des zweiten (Sulpirid + l-Dopa/Placebo) 12 Probanden, davon 5 Männer und 7 Frauen in einem Durchschnittsalter  $30,67 \pm 10,53$  SD. Die Teilnehmer der Studie wurden vor Studienbeginn sowohl schriftlich als auch mündlich über alle Aspekte der Studie detailliert aufgeklärt. Das Studienprotokoll entspricht der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universität Göttingen unter der Antragsnummer 15/10/00 geprüft und akzeptiert.

#### **3.2 Pharmakologische Intervention**

In Abhängigkeit von Sitzung und Experiment erhielten die Probanden eine Stunde vor Beginn des Experimentes entweder 400 mg des D2 Rezeptorantagonisten Sulpirid, eine Kombination aus 400 mg Sulpirid und 100 mg der Dopaminvorstufe l-Dopa zusammen mit 25 mg des Decarboxylasehemmers Benserazid oder eine Placebomedikation. Der Einnahmezeitpunkt eine Stunde vor Beginn des Experiments garantierte dabei eine maximale Plasmakonzentration von l-Dopa zum Zeitpunkt der Stimulation (Flöel et al 2005). Zudem zeigte eine alleinigen Gabe von 100 mg l-Dopa in einer Vorläuferstudie signifikante Effekte auf neuroplastische Veränderungen (Kuo et al. 2008) gleiches gilt für die alleinige Gabe von 400 mg Sulpirid (Nitsche et al. 2006). Zur Vermeidung eventueller Nebenwirkungen der

dopaminergen Medikation, wie Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel, erhielten die Probanden 2 Stunden vor dem jeweiligen Experiment 20 Milligramm des peripher wirksamen D2-Rezeptorantagonisten Domperidon. In dieser Dosis bewirkt Domperidon keine Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit (Grundey et al. 2013). Die einzelnen Sitzungen erfolgten in randomisierter Reihenfolge und zur Vermeidung eventueller kumulativer Effekte der Interventionen mindestens im Abstand von einer Woche. Die Probanden waren hinsichtlich der erhaltenen Medikation verblindet.

### **3.3 Bestimmung durch PAS/tDCS induzierter Erregbarkeitsveränderungen des motorischen Kortex**

Die Bestimmung möglicher Erregbarkeitsveränderungen des motorischen Kortex erfolgte durch TMS-induzierte, motorisch evozierte Potentiale (MEP) über dem Repräsentationsareal des rechten Musculus abductor digiti minimi (ADM). Einzelpuls-TMS wurde mit einem Interstimulusintervall von 4 Sekunden mittels eines Magstim- 200-Stimulators (Magstim Company, Whitlank) und einer in Form einer Schmetterlingsspule konfigurierten plastikummantelten Kupferdrahtspule (Einzelspulendurchmesser 7 cm, stärkste Feldstärke 2,2 Tesla) erzeugt. Zur Durchführung der TMS wurde die Magnetspule tangential an den Kopf des Probanden gehalten, der Griff der Spule zeigte dabei im 45° Winkel von der Mittellinie nach lateral und hinten. Diese an der Anatomie des darunter liegenden motorischen Kortex orientierte Positionierung der Spule erlaubt die effektivste Rekrutierung von Neuronen im Stimulationsareal (Brasil-Neto et al. 1992). Die Bestimmung der optimalen Spulenposition erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde mit einer geringen TMS-Intensität die Spulenposition über dem motorischen Kortex gesucht, über der die TMS beständig die MEPs des ADM mit der größten Amplitude auslöste. Daran anschließend wurde die Stimulationsintensität so gewählt, dass die durchschnittliche Gesamtamplitude der induzierten

MEPs 1 mV betrug. Die Ableitung des Oberflächenelektromyogramms für die Bestimmung der MEPs erfolgte über dem rechten ADM mittels zweier Silber-Silberchlorid-Elektroden in Muskelbauch-Sehnenmontage. Die so aufgezeichneten Signale wurden zunächst elektronisch verstärkt, mit einem Tiefpassfilter (2,5 kHz, Zeitkonstante 10 ms) gefiltert, mit einer analog-zu-digital-Rate von 5 kHz digitalisiert und dann zur endgültigen Datenaufzeichnung über eine CED 1401 Datenerfassungsschnittstelle (Cambridge Electric Devices, Cambridge) an einen mit der Software „Signal“ (Cambridge Electric Devices, Cambridge) ausgestatteten Computer weitergeleitet.

### **3.4 Durchführung der tDCS über dem motorischen Kortex**

Die Applikation des transkraniellen Gleichstroms erfolgte über ein Paar in Kochsalzlösung getränkter Schwammelektroden (Oberfläche: 35 cm<sup>2</sup>), die auf der Kopfhaut angebracht wurden. Als Stromquelle diente eine batteriebetriebene Gleichstromquelle (Schneider Elektronik, Gleichen), die einen konstanten Gleichstromfluss bis zu einer maximalen Stromstärke von 2 mA gewährleistet. Die Platzierung der Elektrode über dem linken motorischen Kortex erfolgte im Bereich des Repräsentationsareals des rechten ADM, welches zuvor mittels TMS identifiziert worden war. Die zweite Elektrode wurde oberhalb der rechten Orbita platziert. Die Elektrode über dem motorischen Kortex wurde dabei als Kathode, die sich oberhalb der Orbita befindende als Anode geschaltet. Die Applikation der Gleichstromstimulation erfolgte über neun Minuten mit einer Stromstärke von 1 mA, da in vorangegangenen Experimenten eine Stimulation über diesen Zeitraum zu einer stabilen, etwa 60minütig andauernden Erregbarkeitsminderung des stimulierten kortikalen Areals führte (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche et al. 2003b).

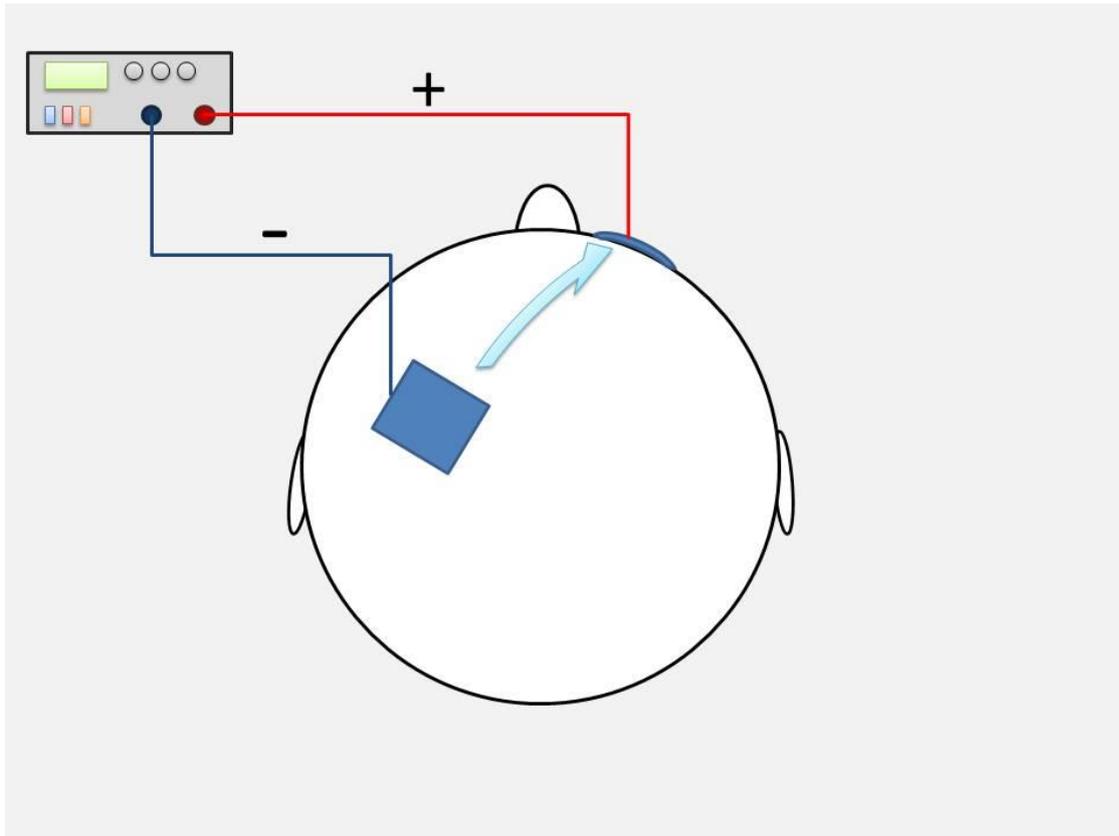


Abbildung 6: Schematische Darstellung der kathodalen tDCS. Gleichstrom mit einer Stärke von 1 mA fließt dabei über zwei auf der Kopfhaut platzierte Elektroden. Die Kathode befindet sich dabei oberhalb des motorischen Kortex, die Anode über der Orbita (Eigene Darstellung).

### 3.5 Durchführung der PAS10 über dem motorischen Kortex

Die periphere Nervenstimulation (Digitimer D185 Stimulator, Digitimer) erfolgte am N. ulnaris auf Höhe des Handgelenkes. Die Intensität des Stimulus wurde dabei als das Dreifache der sensorischen Schwelle festgelegt. Die transkranielle Magnetstimulation erfolgte über dem für den ADM korrespondierenden Areal des motorischen Kortex mit einer Stimulationsintensität, die stabil Muskelsummenaktionspotentialen von 1 mV auslöste. Das Interstimulusintervall betrug 10 ms, es wurden 90 Stimuluspaare mit einer Frequenz von 0,05 Hz über einen Zeitraum von ca. 30 min appliziert. Mit diesem Stimulationsprotokoll ist es möglich, eine stabile Erregbar-

keitsminderung über einen Zeitraum von ca. 60 min zu erzeugen (Stefan et al. 2000, 2002, Wolters et al. 2003).

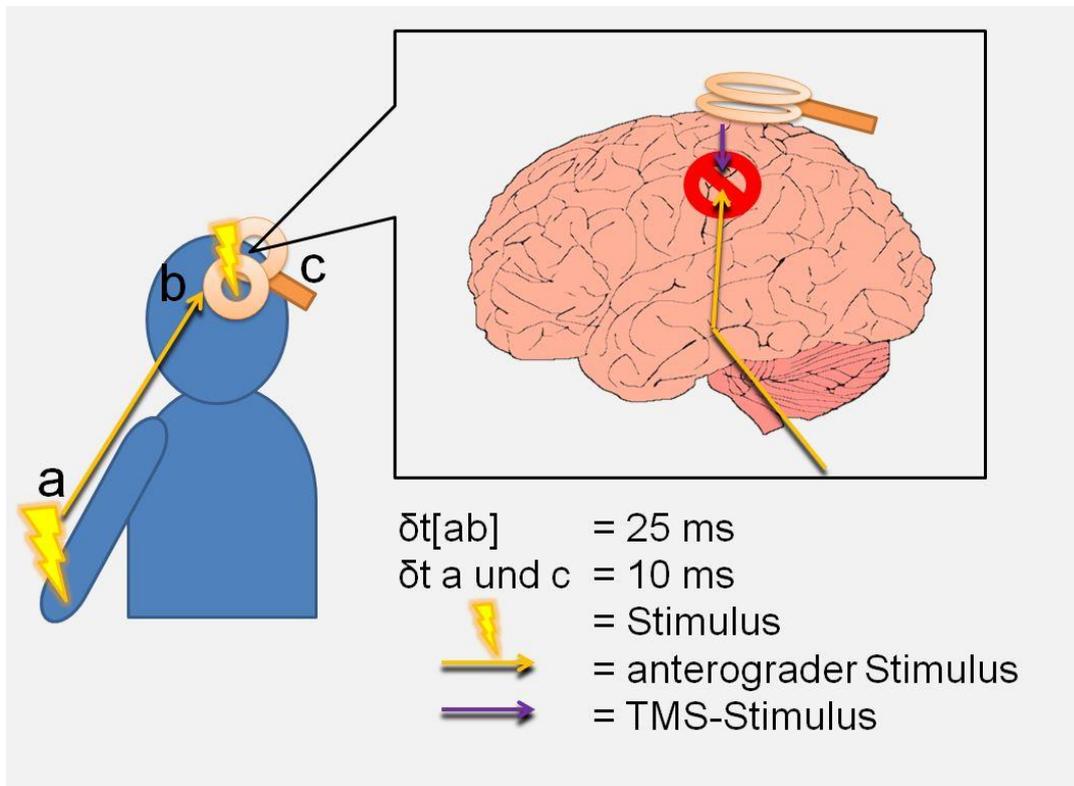


Abbildung 7: Schematische Darstellung der PAS10. Eine Stimulation erfolgt am rechten N. ulnaris sowie über dem linken motorischen Kortex. Zwischen den beiden Stimuli liegt ein Zeitintervall von 10 ms ( $\delta t$  a und c). Der über sensorimotorische Verbindungen zum motorischen Kortex weitergeleitete Impuls erreicht nach ca. 25 ms den motorischen Kortex ( $\delta t[ab]$ ). Inhibitorische Neuroplastizität wird induziert (Eigene Darstellung).

### 3.6 Versuchsablauf

Die Einzelexperimente der Studie wurden im Messwiederholungsdesign durchgeführt. Die Probanden saßen während des Experiments in einem bequemen Lehnstuhl, der eine stabile Lagerung bei gleichzeitig guter Erreichbarkeit des Kopfes gewährleistete. Im ersten Schritt des Experimentes wurde die optimale Position der TMS-Spule zur Auslösung von MEPs des rechten ADMs über dem linken motorischen Kortex bestimmt und daran anschließend die

Stimulationsintensität so gewählt, dass die durchschnittliche Amplitude der evozierten motorischen Potentiale 1 mV betrug. Zur Gewährleistung einer konstanten Positionierung der TMS-Spule erfolgte dann eine genaue Markierung der Spulenposition mit einem wasserfesten Stift. Nach der Bestimmung von optimaler Spulenposition und Stimulationsintensität wurde ein erster Ausgangswert aus 20 MEPs mit einem Interstimulusintervall von 4 s erhoben, danach erhielten die Probanden die jeweilige Verum- bzw. Placebomedikation.

Eine Stunde nach Einnahme der Medikation erfolgte die Stimulation mittels tDCS bzw. PAS. In den Experimenten, die eine Stimulation mittels tDCS beinhalteten, wurde jeweils eine Elektrode über dem kortikalen Repräsentationsareal des rechten ADM sowie über der rechten Orbita platziert und über neun Minuten ein kathodaler Gleichstrom appliziert.

In den Sitzungen, in denen eine Stimulation mittels PAS erfolgte, wurde vor Ablauf der einstündigen Pause zwischen Medikamenteneinnahme und Stimulation die für die periphere Nervenstimulation benötigte Stimulationsintensität ermittelt. Diese wurde dabei als das Dreifache der sensorischen Schwelle festgelegt. Nach Erhebung des zweiten Ausgangswertes erfolgte die PAS; hierbei wurden 90 Stimuluspaare mit einem Interstimulusintervall von 10 ms mit einer Frequenz von 0.05 Hz über einen Zeitraum von 30 min appliziert.

Unmittelbar nach Ende der jeweiligen Stimulation wurden 20 MEPs erhoben, dieser Vorgang wurde alle 5 bis 30 min nach Stimulationsende wiederholt. Weitere Messungen von jeweils 20 MEPs erfolgten danach halbstündlich bis zwei Stunden nach Ende der Stimulation. In den Placebomessungen beendeten wir das Experiment im Anschluss an die Messung zwei Stunden nach Stimulationsende, da

sich in einer Reihe von vorherigen Studien gezeigt hat, dass die Effekte von tDCS und PAS einen Zeitraum von zwei Stunden nicht überschreiten (Nitsche und Paulus 2000, 2001, Nitsche et al. 2003b). Um eventuelle langfristige Effekte der Kombination aus Sulpirid und L-Dopa auf tDCS- bzw. PAS-induzierte Plastizität zu erkennen, führten wir zudem eine Messung am Abend des Experimentes durch. In den Experimenten mit der Kombination Sulpirid / L-Dopa ergänzten wir zudem Messungen am Morgen, Mittag und Abend des Folgetages. Dabei diente die zu Beginn des Experiments gesetzte Markierung auf der Kopfhaut als Orientierungshilfe zum erneuten Aufsuchen des Repräsentationsareals des ADM.

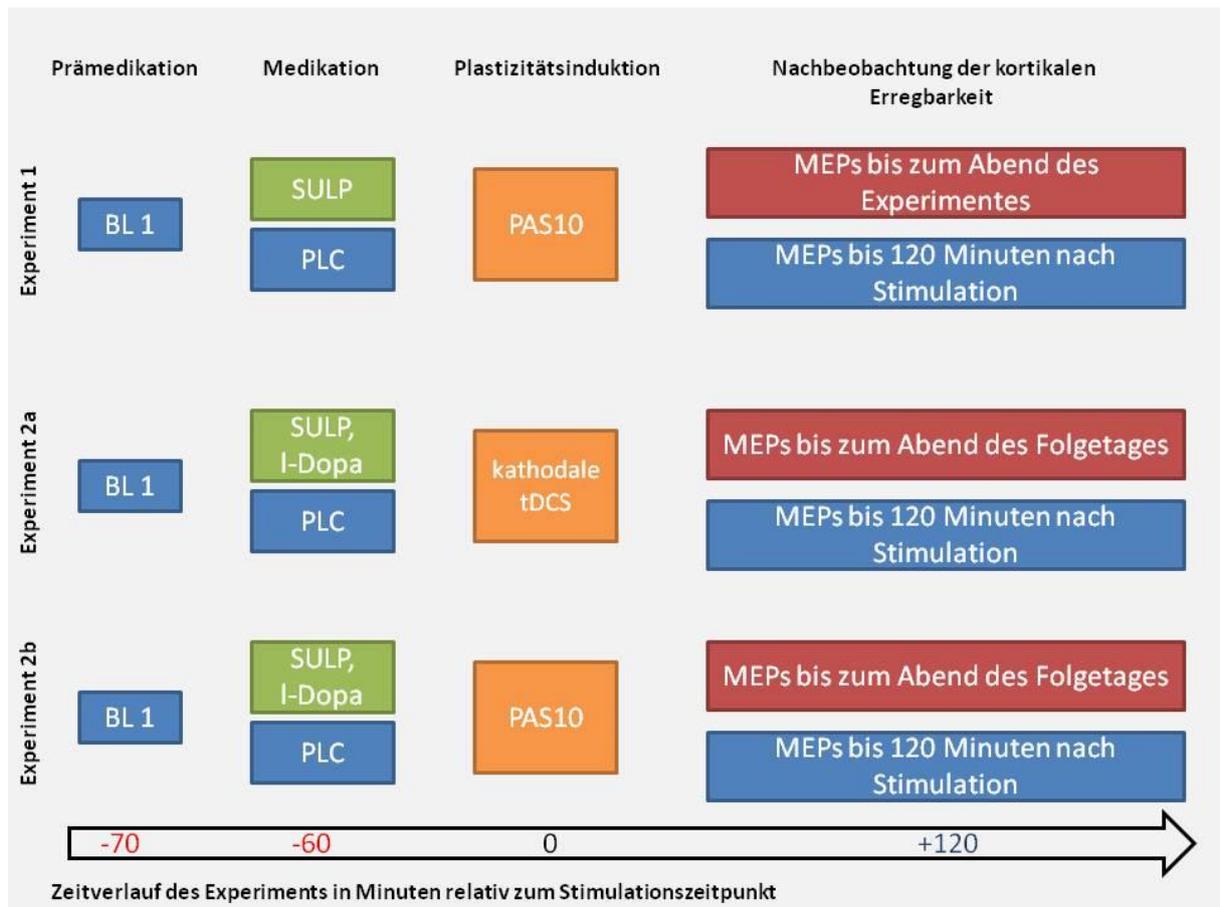


Abbildung 8: Schematische Darstellung des zeitlichen Versuchsablaufs der Experimente. Initial wurde zunächst das Repräsentationsareal des rechten ADM aufgesucht und dort die 1mV-Schwelle bestimmt. Danach erfolgte die Ableitung des Ausgangswerts (BL1). Anschließend erhielten die Probanden die jeweilige Verum-/Placebomedikation. Nach 60 min erfolgte dann die Induktion von Neuroplastizität mittels PAS10 bzw. kathodaler tDCS. Anschließend erfolgte dann zum Nachweis der induzierten Veränderungen der kortikalen Exzitabilität alle 5 Minuten eine Ableitung von 20 MEPs. Zur Identifikation eventueller Langzeiteffekte erfolgten im Falle der Verummedikation weitere Messungen am Abend des Experimentes (PAS10+Sulpirid und PAS10/kathodale tDCS + Sulpirid/l-Dopa) sowie am Morgen, Mittag und Abend des Folgetages (PAS10/kathodale tDCS + Sulpirid/l-Dopa) (Nach Nitsche et al. 2009).

### 3.7 Datenanalyse und Statistik

Das Auslesen der mit der Software „Signal“ aufgezeichneten MEPs erfolgte mit Hilfe des Programms "NuCursor" (Sobell-Lab, London). Zur weiteren Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS (Version 20, IBM) verwendet.

Die Mittelwerte der MEP-Amplituden für jeden Messzeitpunkt wurden zunächst einzeln für jeden Probanden, dann für alle Probanden zu jedem Zeitpunkt bestimmt. Die MEPs nach stattgehabter Intervention (PAS/tDCS) wurden zum finalen Ausgangswert normalisiert. Dazu wurden die absoluten Werte der MEPs jeweils durch den des finalen Ausgangswerts dividiert. Für beide Telexperimente wurden Messwiederholungsvarianzanalysen (im Weiteren als ANOVA, von englisch analysis of variance, bezeichnet) mit der abhängigen Variable MEP-Amplitude und den Messwiederholungsfaktoren Zeitverlauf und Art der Medikation (in Telexperiment 1 Sulpirid vs. Placebo, in Telexperiment 2 Sulpirid/l-Dopa vs. Placebo), für einen Zeitraum von 2 Stunden nach Stimulation berechnet. Anschließend wurden *post hoc* Zweistichproben-t-Tests für abhängige Stichproben (kritischer p-Wert:  $p < 0,05$ ) durchgeführt, um festzustellen, ob sich für beide verwendeten Stimulationsverfahren PAS und tDCS die Amplituden der MEPs vor und nach der jeweiligen Stimulation unterschieden und ob diese Unterschiede sich abhängig von der jeweiligen Medikation zeigten.

## 4. Ergebnisse

---

Einige der Probanden berichteten über ein gelegentlich nach Beginn der Stimulation auftretendes juckendes Gefühl unter den tDCS-Elektroden, welches jedoch im Verlauf der Stimulation verschwand. Einer der Probanden berichtete zudem über ein leichtes Benommenheitsgefühl nach Einnahme der Verummedikation. Abgesehen davon fanden sich jedoch keine Nebeneffekte von sowohl Stimulation als auch pharmakologischer Intervention bei den Probanden.

### 4.1 Effekt von Sulpirid auf PAS10-induzierte fokale inhibitorische Neuroplastizität.

Unter Placebomedikation ließ sich im Anschluss an die PAS10 eine signifikante Verminderung der MEP-Amplituden über einen Zeitraum von 25 min beobachten, unter Verummedikation mit 400 mg Sulpirid blieb diese aus (siehe Abbildung 9). Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen mittels ANOVA zeigten einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Medikation ( $df=1$ ,  $F=6,978$ ,  $p=0,027$ ) sowie für die Interaktionen aus Zeit x Medikation ( $df=10$ ,  $F=2,482$ ,  $p=0,011$ ) (siehe Tabelle 1). Der zusammengefasste Mittelwert der über 60 min nach Stimulation abgeleiteten MEP-Amplituden unterschied sich signifikant zwischen Sulpirid- und Placebomedikation ( $p=0,015$ , *post hoc t-Test für gepaarte Stichproben*,  $p<0,05$ , siehe Abbildung 10).

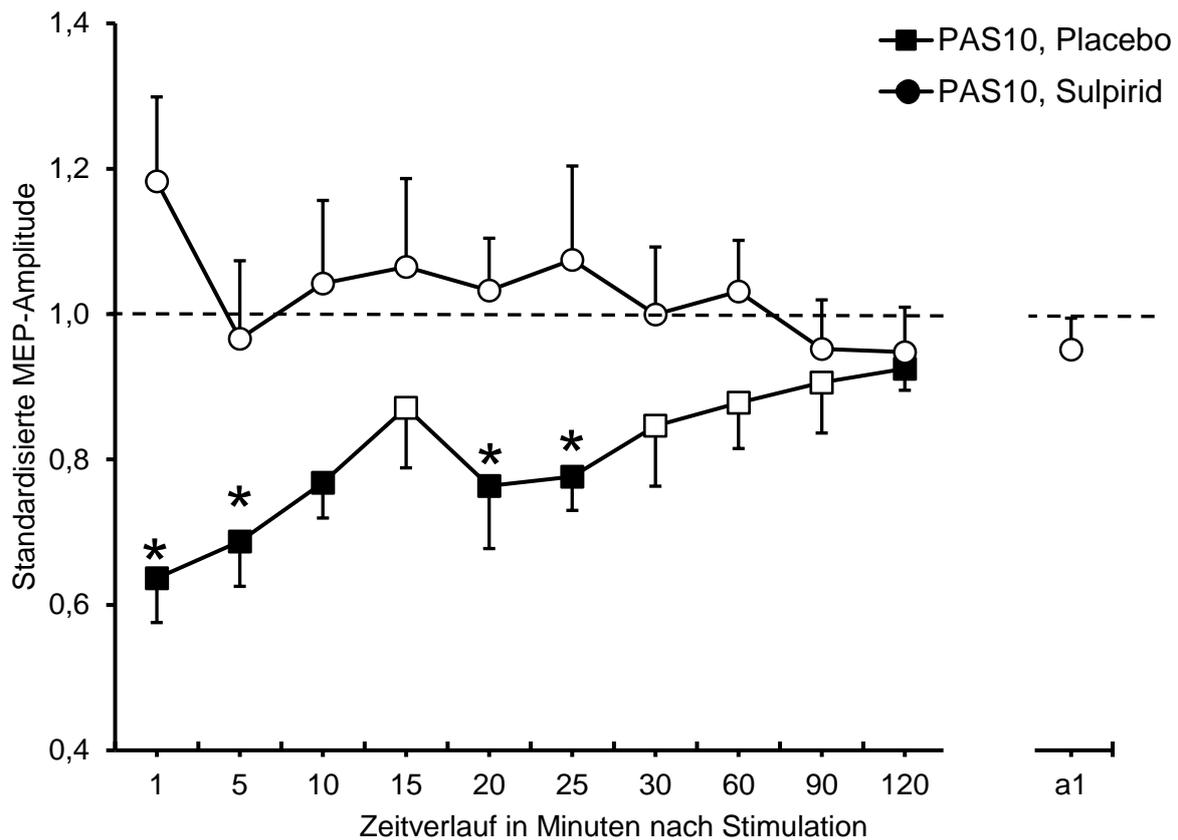


Abbildung 9: Effekt einer D1-Rezeptoraktivität auf physiologischem Niveau, erreicht durch Blockade des D2-Rezeptors mit 400 mg Sulpirid auf fokale, durch PAS10 induzierte, inhibitorische Neuroplastizität (Experiment 1). Aufgetragen auf die x-Achse sind die Zeitpunkte der Verlaufsmessungen nach erfolgter Stimulation in min sowie der Messzeitpunkt am Abend des Experimentes (a1). Aufgetragen auf die y-Achse sind die MEP-Amplituden ( $\pm$  SD) standardisiert zu den dazugehörigen Ausgangswerten. Unter Placebobedingungen ließ sich eine deutliche Reduzierung der MEP-Amplituden bis 25 min nach Ende der Stimulation beobachten. Unter 400 mg Sulpirid war dieser Effekt aufgehoben. Gefüllte Symbole stehen für eine statistisch signifikanten Unterschied des jeweiligen Messwertes zum Vergleichswert. Das \*-Symbol markiert statistisch signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebomedikation (post hoc t-Test für gepaarte Stichproben, kritischer p-Wert:  $p < 0,05$ ).

Tabelle 1. Ergebnisse der ANOVA mit Freiheitsgraden (df), Teststatistik (F) und Signifikanzwert (P).

<b>Experiment</b>	<b>df</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
<b>Sulpirid bzw. Placebomedikation, PAS10</b>			
Medikament	1	6,978	<b>0,027*</b>
Zeit	10	1,036	0,420
Medikament x Zeit	10	2,482	<b>0,011*</b>
<b>Sulpirid/l-Dopa bzw. Placebo, kathodale tDCS</b>			
Medikament	1	0,241	0,633
Zeit	10	6,959	<b>&lt;0,001*</b>
Medikament x Zeit	10	1,573	0,124
<b>Sulpirid/l-Dopa bzw. Placebo, PAS10</b>			
Medikament	1	0,670	0,430
Zeit	10	4,205	<b>&lt;0,001*</b>
Medikament x Zeit	10	0,687	0,735

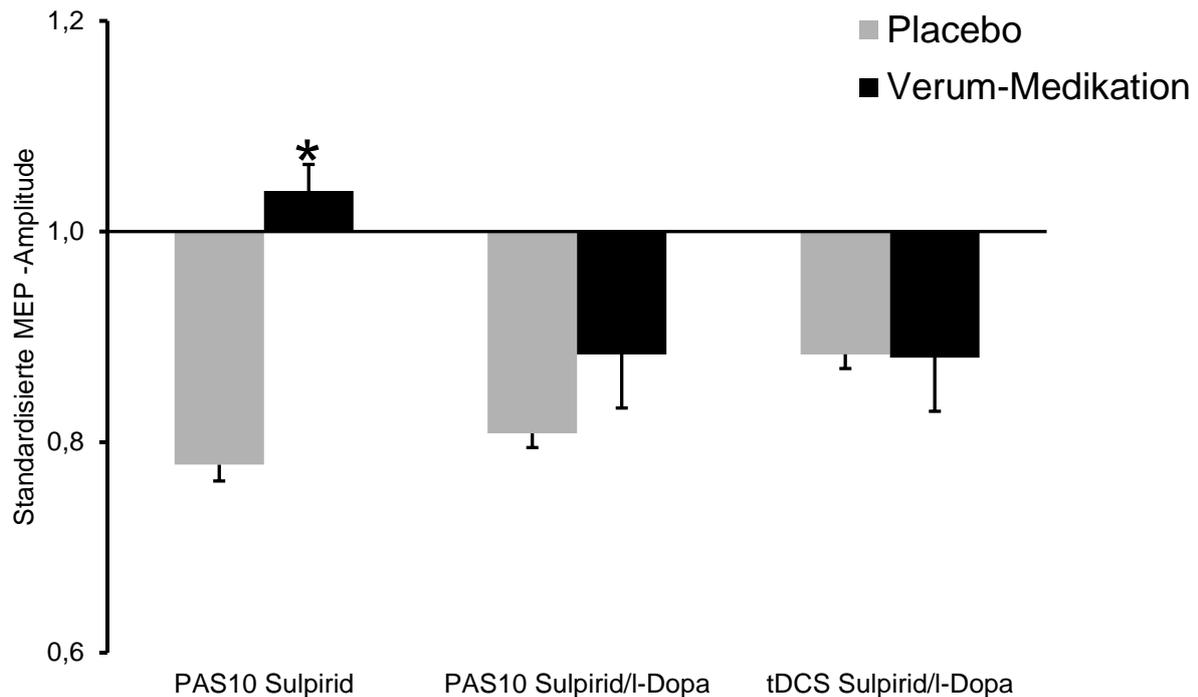


Abbildung 10: Einfluss von D1-Rezeptoraktivität auf fokale und nonfokale, durch PAS10 und kathodale tDCS induzierte inhibitorische Neuroplastizität. Die horizontale Linie beschreibt den Ausgangswert der MEP-Amplituden vor Stimulation von 1 mV. Aufgetragen auf die y-Achse sind die MEP-Amplituden ( $\pm$  SD) standardisiert zu den Ausgangswerten. Unter alleiniger D1-Rezeptoraktivität auf physiologischem Niveau bei gleichzeitiger Antagonisierung des D2-Rezeptors mit Sulpirid war es nicht möglich, fokale inhibitorische Neuroplastizität zu induzieren. Unter einer absoluten Aktivierung des D1-Rezeptors durch 100 mg l-Dopa bei gleichzeitigem D2-Block durch Sulpirid war dieses möglich. Ebenfalls ließ sich nonfokale Plastizität mittels kathodaler tDCS induzieren. In einer Vorgängerstudie war dieses unter 400 mg nicht möglich gewesen (Nitsche et al. 2006). Die einzelnen Säulen repräsentieren den Mittelwert der jeweils über 60 min zusammengefassten, zum Ausgangswert standardisierten MEP-Amplituden. Das \*-Symbol steht für statistisch signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebomedikation (post hoc t-Test für gepaarte Stichproben, kritischer p-Wert:  $p < 0,05$ ).

## **4.2 Effekt von L-Dopa in Kombination mit Sulpirid auf PAS10-induzierte fokale inhibitorische Neuroplastizität.**

Hier ließ sich sowohl unter Placebo- als auch Verummedikation eine signifikante Verminderung der MEP-Amplitude über einen Zeitraum von ca. 25 min nach Stimulation beobachten. Jedoch fällt die Reduktion der MEP-Amplituden unter Verumbedingungen tendenziell etwas schwächer aus (siehe Abbildung 11). Die Ergebnisse der ANOVA zeigen signifikante Haupteffekte für den Faktor Zeit ( $df=10$ ,  $F=4,205$ ,  $p=<0,001$ ) (siehe Tabelle 1). Der zusammengefasste Mittelwert der über 60 min nach Stimulation abgeleiteten MEP-Amplituden zwischen Sulpirid- und Placebomedikation zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,508$  *post hoc t-Test für gepaarte Stichproben*, kritischer  $p$ -Wert:  $p<0,05$ , siehe Abbildung 10).

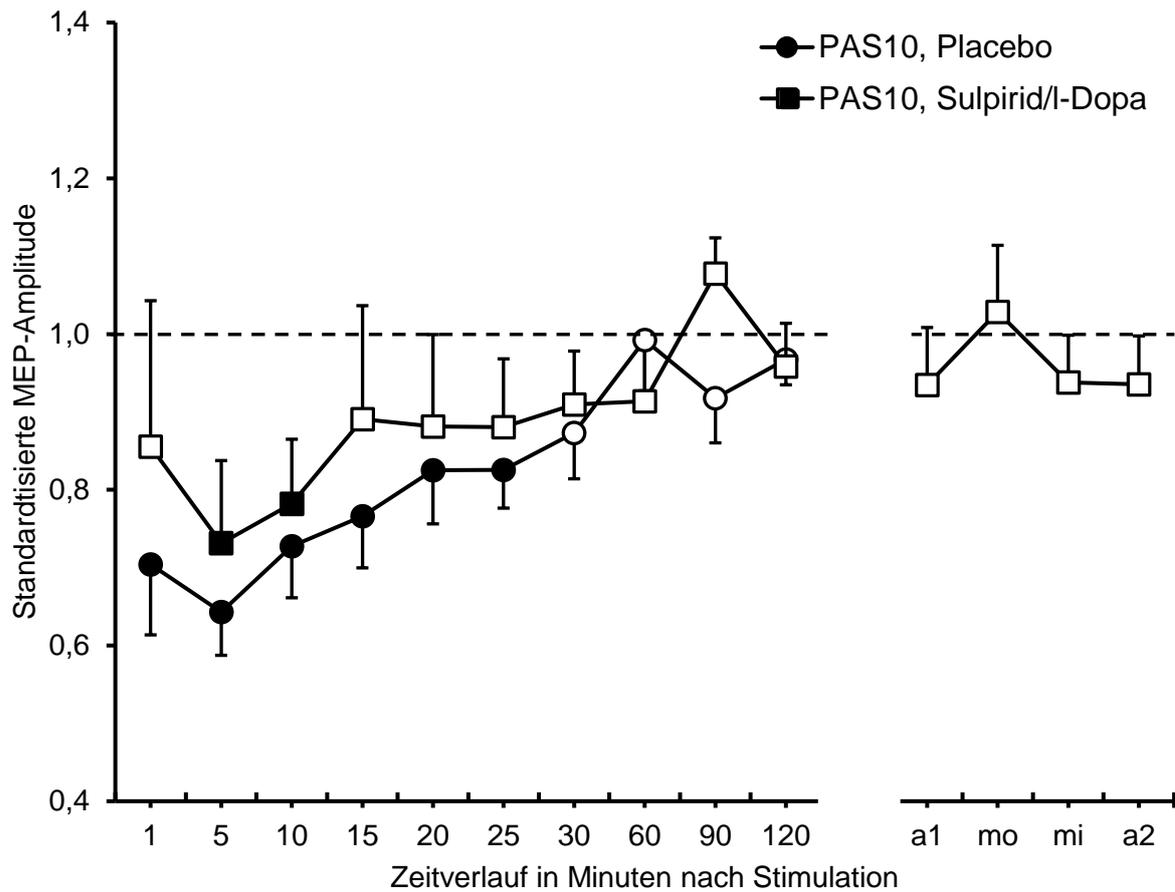


Abbildung 11: Effekt einer absoluten Aktivierung des D1-Rezeptors, erreicht durch 100 mg l-Dopa / 400 mg Sulpirid, auf fokale, durch PAS10 induzierte, inhibitorische Neuroplastizität (Experiment 2a). Aufgetragen auf die x-Achse sind die Zeitpunkte der Verlaufsmessungen nach erfolgter Stimulation in Minuten sowie die Messzeitpunkte am Abend des Experimentes (a1) und am Morgen (mo), Mittag (mi) und Abend (a2) des Folgetages. Aufgetragen auf die y-Achse sind die MEP-Amplituden ( $\pm$  SD) standardisiert zu den dazugehörigen Ausgangswerten. Unter Placebobedingungen ließ sich eine deutliche Reduzierung der MEP-Amplituden bis 25 min nach Ende der Stimulation beobachten. Unter der Verummedikation ließ sich ebenfalls eine Reduktion der MEP-Amplituden beobachten, auch wenn diese schwächer ausfiel. Gefüllte Symbole stehen für einen statistisch signifikanten Unterschied des jeweiligen Messwertes zum Ausgangswert. Das \*-Symbol markiert statistisch signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebomedikation post hoc t-Test für gepaarte Stichproben, kritischer p-Wert:  $p < 0,05$ ).

### **4.3 Effekt von L-Dopa in Kombination mit Sulpirid auf tDCS-induzierte nonfokale inhibitorische Neuroplastizität.**

Unter Placebomedikation ließ sich hier eine signifikante Verminderung der MEP-Amplitude über einen Zeitraum von 90 Minuten nach kathodaler tDCS beobachten, unter Verummedikation mit 100 mg L-Dopa und 400 mg Sulpirid hielt diese hingegen nur über einen Zeitraum von 30 Minuten an (siehe Abbildung 12). Die Ergebnisse der ANOVA zeigten signifikante Haupteffekte für den Faktor Zeit ( $df=10$ ,  $F=6,959$ ,  $p<0,001$ ) (siehe Tabelle 1). Der zusammengefasste Mittelwert der über 60 min nach Stimulation abgeleiteten MEP-Amplituden zwischen Sulpirid- und Placebomedikation zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,508$  *post hoc t-Test für gepaarte Stichproben*, *post hoc t-Test für gepaarte Stichproben*, kritischer  $p$ -Wert:  $p<0,05$ ), siehe Abbildung 10).

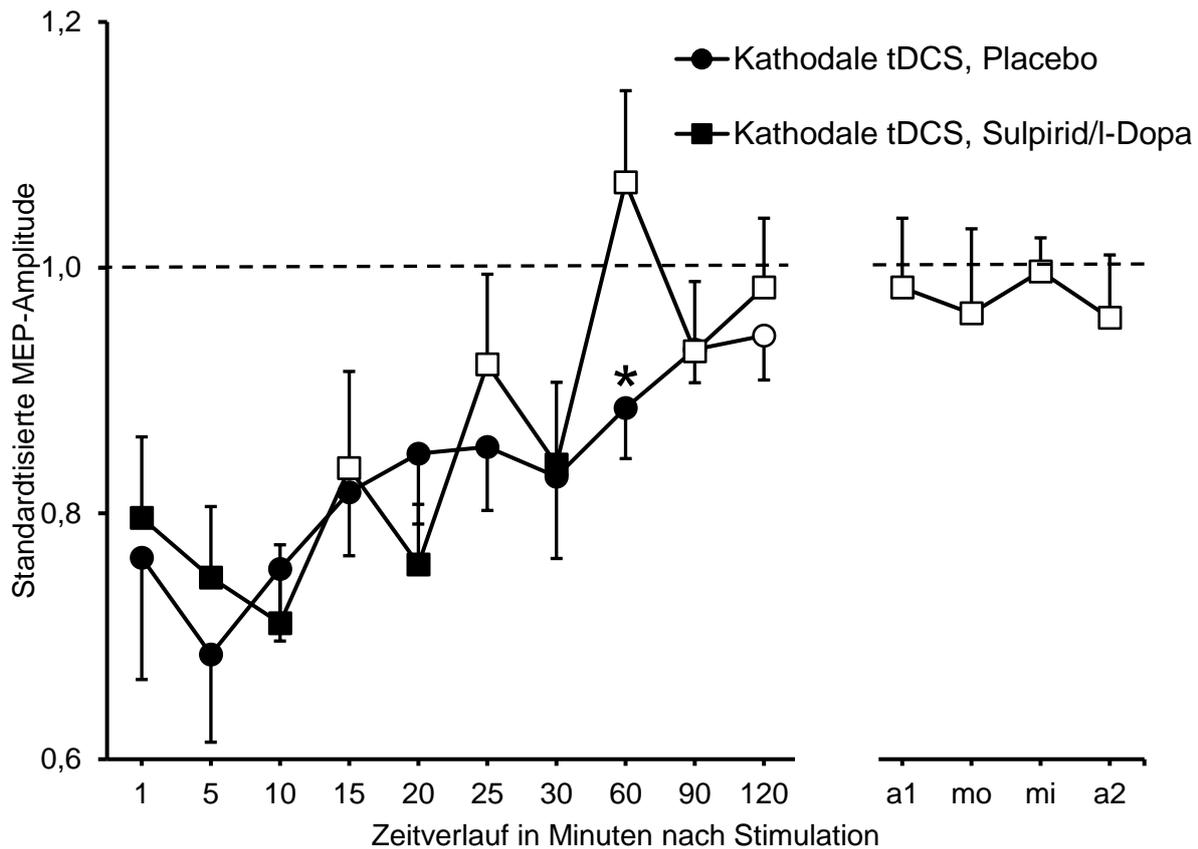


Abbildung 12. Effekt einer absoluten Aktivierung des D1-Rezeptors durch 100 mg l-Dopa/400mg Sulpirid auf nonfokale, durch kathodale tDCS induzierte, inhibitorische Neuroplastizität (Experiment 2b). Aufgetragen auf die x-Achse sind die Zeitpunkte der Verlaufsmessungen nach erfolgter Stimulation in Minuten sowie die Messzeitpunkte am Abend des Experimentes (a1) und am Morgen (mo), Mittag (mi) und Abend (a2) des Folgetages. Aufgetragen auf die y-Achse sind die MEP-Amplituden ( $\pm$  SD) standardisiert zu den dazugehörigen Ausgangswerten. Sowohl unter Placebo- als auch Verumbedingungen ließ sich eine deutliche Reduzierung der MEP-Amplituden beobachten. Dabei hielten unter Placebomedikation die Effekte bis ca. 90 min, unter Verumbedingungen nur für ca. 30 min nach Ende der Stimulation an. Gefüllte Symbole stehen für einen statistisch signifikanten Unterschied des jeweiligen Messwertes zum Ausgangswert. Das \*-Symbol markiert statistisch signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebomedikation (post hoc t-Test für gepaarte Stichproben, kritischer p-Wert:  $p < 0,05$ ).

## 5. Diskussion

---

In unserer Studie untersuchten wir den Einfluss des D1-Rezeptors auf fokale und nonfokale inhibitorische Neuroplastizität am Modell des motorischen Kortex des Menschen. Dabei umfasste die Studie zwei Teilexperimente, wobei das zweite Teilexperiment aus zwei Unterexperimenten bestand. Das erste Teilexperiment untersuchte den Einfluss einer relativ zu D2 gesteigerten D1-Rezeptoraktivität auf fokale inhibitorische PAS10-erzeugte Neuroplastizität. Das zweite Teilexperiment untersuchte den Effekt einer absoluten Aktivierung des D1-Rezeptors auf a) durch PAS10 und b) durch kathodale tDCS erzeugte fokale bzw. nonfokale inhibitorische Neuroplastizität. Die relative Steigerung der D1-Rezeptoraktivität wurde über eine Blockade des D2-Rezeptors mittels 400 mg Sulpirid erreicht. Die absolute D1-Rezeptoraktivierung erfolgte mittels 100 mg L-Dopa, bei gleichzeitigem D2-Rezeptorblock mittels 400 mg Sulpirid.

Die Ergebnisse aller Teilexperimente weisen auf einen nonlinearen dosisabhängigen Effekt von D1-Rezeptoraktivität auf durch PAS10 bzw. kathodale tDCS induzierte fokale und nonfokale inhibitorische LTD-ähnliche Plastizität hin. Zudem liefert die Studie indirekt Hinweise auf die Bedeutung einer balancierten Aktivität beider Dopaminrezeptor-Subtypen für das Zustandekommen des beobachteten fokussierenden Effektes dopaminerger Aktivität auf Neuroplastizität (Kuo et al. 2008, Monte-Silva et al. 2010, Thirugnanasambandam et al. 2011).

## **5.1 Einfluss relativ erhöhter D1-Rezeptoraktivität auf inhibitorische Neuroplastizität**

Im ersten Teilexperiment beobachteten wir unter einer relativ gesteigerten Aktivität des D1-Rezeptors, erreicht durch eine Inhibition des D2-Rezeptors mittels 400 mg Sulpirid, dass der Effekt der PAS10 ausblieb. Eine Induktion fokaler inhibitorischer Neuroplastizität war nicht möglich. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit tierexperimentellen Studien, in denen es in *in vitro* Experimenten an Rattenhirnen ebenfalls nicht möglich war, LTD unter physiologischer D1- bei gleichzeitig fehlender D2- Rezeptoraktivität zu induzieren (Otani et al. 1998, Spencer und Murphy 2000). Passend dazu beschreiben Nitsche und Mitarbeiter (2006) einen ähnlichen Effekt einer relativen D1 Aktivitätserhöhung durch Sulpirid für die inhibitorische kathodale tDCS, deren Effekte ebenfalls durch Sulpirid in einer identischen Dosierung von 400 mg verhindert worden waren.

### **5.1.1 Mögliche Mechanismen**

Die naheliegendste Erklärung des von uns beobachteten Einflusses von Sulpirid auf die PAS10 könnte ein Wegfall der D2-Rezeptor vermittelten Hemmung GABAerger Aktivität sein (siehe Kapitel 2.8.5.2 sowie Seamans und Yang 2004).

Unter Placebobedingungen, d.h. bei balancierter dopaminerger Aktivität auf physiologischem Niveau, könnte die Kombination aus D1-rezeptorvermittelter Steigerung von NMDAR- sowie die D2-vermittelte Hemmung GABAerger Aktivität die Induktion von fokaler inhibitorischer Neuroplastizität durch PAS10 begünstigen. Diese Hemmung GABAerger Aktivität durch D2-Rezeptoraktivität würde eine Depolarisation der postsynaptischen Membran befördern, was zu einem leichteren Herauslösen der Magnesiumionen aus dem Ionenkanal des NMDAR führen würde.

Über die parallele, D1-rezeptorgestützte Steigerung der Aktivität des NMDAR würde dieser Effekt zusätzlich facilitiert. Der so zustande kommende Einstrom von Kalziumionen durch den NMDAR könnte dann die Signalkaskade zur Etablierung von LTD auslösen.

Unter Verumbedingungen könnte der Wegfall der D2-Aktivität durch die Gabe von Sulpirid zu einer Zunahme GABA-vermittelter Hyperpolarisation der neuronalen Membran führen. Die alleinige physiologische D1-Aktivität würde dann nicht mehr ausreichen, eine intrazelluläre Kalziumkonzentration zu gewährleisten, die PAS10-vermittelte inhibitorische Neuroplastizität etablieren kann, da bedingt durch die Hyperpolarisation der Membran die Mehrzahl der NMDA-Rezeptoren durch die Magnesiumionen verschlossen bleiben würde. Hinzu kommen könnte zudem der Effekt, dass D1-Rezeptoraktivität eine Steigerung GABAerger Aktivität induzieren kann (Seamans et al. 2001), was dazu führen könnte, dass die Hyperpolarisation der Membran noch zusätzlich verstärkt würde.

### **5.1.2 Zusammenfassung der Ergebnisse des ersten Teilexperiments**

Betrachtet man die Ergebnisse des ersten Teils des Experimentes, zeigt sich, dass bei bestehendem D2-Rezeptorblock eine alleinige Aktivität des D1-Rezeptors auf physiologischem Aktivitätsniveau nicht ausreicht, um stabile fokal-inhibitorische Neuroplastizität mittels PAS10 zu induzieren. Gleiches gilt auch für nonfokale inhibitorische und exzitatorische tDCS-vermittelte Neuroplastizität (Nitsche et al. 2006). Unter den Bedingungen dopaminergischer Aktivität auf physiologischem Niveau scheint also eine balancierte Aktivität von sowohl D1- als auch D2-Rezeptoren Voraussetzung zur Erzeugung der o.g. Formen von Neuroplastizität zu sein. Eine Ausnahme stellt hier die mittels PAS25 erzeugte fokale exzitatorische

Neuroplastizität dar, die sich auch unter diesen Bedingungen induzieren ließ (Nitsche et al. 2009).

## **5.2 Einfluss erhöhter D1-Rezeptoraktivität durch 100 mg l-Dopa bei paralleler selektiver D2-Rezeptorblockade mittels Sulpirid auf mit PAS10 und kathodaler tDCS erzeugte Neuroplastizität**

Im zweiten Teilexperiment der Studie erfolgte statt einer lediglich relativen eine absolute Aktivierung des D1-Rezeptors durch die Gabe von 100 mg l-Dopa, bei gleichzeitiger D2-Antagonisierung durch 400mg Sulpirid. Die inhibitorischen Effekte von PAS10 und kathodaler tDCS wurden dadurch für beide Stimulationsverfahren reetabliert. Dabei zeigte sich jedoch tendenziell eine weniger starke Ausprägung der Stimulationseffekte als unter Placebo. So war die Verringerung der kortikalen Exzitabilität durch die PAS10 weniger stark ausgeprägt, während die Effekte der kathodalen tDCS nur für 30 statt 90 min anhielten.

Im Vergleich dazu bewirkte im Tierexperiment Aktivität des D1-Rezeptors, über eine Steigerung der NMDA-Rezeptoraktivität (Seamans und Yang 2004), eine Verlängerung von sowohl LTP als auch LTD (Chen et al. 1996, Otmakhova und Lisman 1996, Bach et al. 1999, Bailey et al. 2000, Gurden et al. 2000, Huang et al. 2004). Die Ergebnisse unserer Studie stimmen damit nur partiell überein, da es durch eine absolute D1-Rezeptoraktivierung zwar zu einer Wiederherstellung der Stimulationseffekte kam, die im Tierexperiment beobachtete Effektstabilisierung jedoch ausblieb.

### 5.2.1 Möglicher Mechanismus

Die von uns beobachtete Wiederherstellung der Effekte von kathodaler tDCS und PAS10 durch eine absolute Aktivierung des D1-Rezeptors könnte sich durch eine dadurch vermittelten Steigerung der Aktivität von NMDA-Rezeptoren erklären lassen. Auch hier würde zwar durch den Wegfall der D2-vermittelten Hemmung GABAerger Aktivität sowie der prinzipiell aktivitätssteigernden Wirkung von D1-Rezeptoraktivität auf GABAR eine Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran erreicht werden. Gleichzeitig könnte jedoch eine D1-rezeptorvermittelte Aktivitätssteigerung des NMDAR dazu führen, dass die aktiven Rezeptoren stärker zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran beitragen, was wiederum eine weitere Rekrutierung von NMDA-Rezeptoren bewirken und somit letztendlich zu einem vermehrten Einstrom von Kalziumionen in das postsynaptische Neuron führen könnte. Dieser Ioneneinstrom würde schließlich ausreichen, die zur Etablierung von LTD-ähnlicher Plastizität notwendigen intrazellulären Signalkaskaden in Gang zu setzen.

Fresnoza und Mitarbeiter (2014b) wiederholten die von uns durchgeführten Experimente und führten Untersuchungen bzgl. Der Auswirkungen der D1-Rezeptoraktivität auf exzitatorische Neuroplastizität durch. Ergänzend untersuchten sie zudem den Einfluss einer starken bzw. schwachen Aktivierung des D1-Rezeptors auf Neuroplastizität. Analog zu unserer Studie erfolgte die D1-Rezeptoraktivierung mittels einer Kombination aus l-Dopa und 400 mg Sulpirid. Um eine Vergleichbarkeit zu den vorangegangenen Experimenten unserer Arbeitsgruppe zu gewährleisten, kamen Dosen von 25, 100 und 200 mg l-Dopa zum Einsatz

Dabei blieb die von uns beobachtete Wiederherstellung der Effekte der PAS10 bzw. kathodalen tDCS unter einer mittleren Dosis von 100 mg l-Dopa aus. Stattdessen

zeigte sich für die PAS10 eine leichte aber signifikante Umkehr des Stimulationseffekts hin zu einer Fazilitierung, ein Effekt der sich auch für die niedrigen und hohen Dosen von L-Dopa zeigte. Ebenso wurde unter keiner der drei Stufen von D1-Rezeptoraktivität nonfokale inhibitorische Neuroplastizität mittels kathodaler tDCS induziert. Während es unter niedriger bzw. hoher Aktivität zu einer Umkehr der Stimulationseffekte in Richtung Fazilitierung kam, blieb die mittelgradige D1-Rezeptoraktivität ohne Effekt.

Im Gegensatz dazu konnten die Ergebnisse der Parallelstudie bzgl. PAS25 und anodaler tDCS, die eine Wiederherstellung der Stimulationseffekte unter 100 mg L-Dopa zeigten, bestätigt werden. Jedoch zeigte sich diese im Vergleich zu den Placebomessungen leicht reduziert. Unter einer niedrigen bzw. hohen D1-Rezeptoraktivität konnte bei keinem der beiden Protokolle Neuroplastizität beobachtet werden.

Die deutlich abweichenden Ergebnisse von Fresnoza und Mitarbeitern könnten aus den jeweils unterschiedlichen Probandenkollektiv der beiden Studien resultieren. Als mögliche Ursachen wären hier beispielsweise das Vorliegen genetischer Polymorphismen oder Unterschiede im interindividuellen Grundtonus dopaminerger Aktivität zwischen den einzelnen Probanden in Erwägung zu ziehen, da sich beide auf die Effekte der Stimulationsparadigmen auswirken können (Cools und D'Esposito 2011). Ebenfalls in Betracht zu ziehende Faktoren mit Einfluss auf die dopaminerge Aktivität der einzelnen Probanden stellen eine interindividuell unterschiedliche interstitielle Resorption von L-Dopa und als weiterer wichtiger Faktor das Alter der Probanden dar, da sich bei älteren Probanden ein insgesamt niedrigerer Grundtonus dopaminerger Aktivität nachweisen lässt (Flöel et al. 2008). Das Durchschnittsalter lag in diesem Teil unserer Studie bei  $30,67 \pm 10,53$  Jahren, bei Fresnoza und

Mitarbeitern im Bereich zwischen  $27,58 \pm 4,01$  bzw.  $26,91 \pm 4,23$  Jahren. Somit lagen sowohl das Durchschnittsalter, als auch die die Varianz des Alters in unserer Studie höher als bei Fresnoza und Mitarbeitern.

Im Vergleich zu unserem Probandenkollektiv könnte eine Erhöhung der dopaminergen Aktivität, bei einer Gruppe mit insgesamt höherer dopaminerger Grundaktivität zu einer entsprechend gesteigerten Nettoaktivität am D1-Rezeptor führen. Für eine Dosis von 100 mg l-Dopa + Sulpirid würde dieses bedeuten, dass es bedingt durch den höheren dopaminergen Grundtonus und die somit in der Summe stärker ausgeprägte Aktivität am D1-Rezeptor zu einer vermehrten Aktivitätserhöhung des NMDAR käme. Der daraus resultierende gesteigerte Einstrom von Kalziumionen in das postsynaptische Neuron könnte dann dort zu Kaliumkonzentrationen führen, die oberhalb der Schwelle zur Induktion LTD-ähnlicher, aber unterhalb der Schwelle für LTP-ähnliche Neuroplastizität lägen, sich also in dem von Lisman beschriebenen „Niemandland“ befänden (Lisman 2001). Es kann vermutet werden, dass die in der Studie von Fresnoza und Mitarbeitern (2014b) angedeutete Umkehr der PAS10 hin zu einer Fazilitation Ausdruck dieses Effekts sein könnte.

### **5.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse des zweiten Teilexperiments**

Im zweiten Teilexperiment konnte gezeigt werden, dass eine absolute Aktivierung des D1-Rezeptors mittels der Gabe von 100 mg l-Dopa bei gleichzeitigem D2-Rezeptorblock durch Sulpirid in der Lage ist, die Effekte von inhibitorischer tDCS und PAS, wenn auch tendenziell etwas abgeschwächt, wiederherzustellen. Eine ausreichend starke D1-Aktivierung scheint also Voraussetzung zu sein, um

inhibitorische Neuroplastizität mittels PAS10 bzw. kathodaler tDCS zu induzieren, ohne dass eine D2-Koaktivität vorliegt. Dieses lässt sich auch für den Einfluss von D1-Rezeptoraktivität auf nonfokale, durch anodale tDCS induzierte, fazilitierende Neuroplastizität beobachten. Das Fehlen der D2-Koaktivität könnte die insgesamt etwas schwächere Ausprägung der Effekte erklären.

### **5.3 Generelle Anmerkungen zur Studie**

In Zusammenschau mit weiteren Experimenten unserer Arbeitsgruppe liefert unsere Studie Hinweise darauf, in welcher Art und Weise D1-Rezeptoraktivität neuroplastische Veränderungen beim Menschen beeinflussen könnte. Die Ergebnisse zeigen dabei, dass es unter einer ausreichenden Aktivität des D1-Rezeptors möglich ist, sowohl fokale als auch nonfokale inhibitorische Neuroplastizität zu induzieren. Gleiches fand sich bzgl. exzitatorischer Neuroplastizität in der Parallelstudie (Nitsche et al. 2009) sowie bei Fresnoza und Mitarbeitern (2014b). Für letztere wurden bereits altersbedingte Unterschiede des dopaminergen Grundtonus sowie eines verschieden gut ausgeprägten Ansprechens der Probanden auf die Stimulationsprotokolle als mögliche Ursachen für abweichende Ergebnisse bzgl. inhibitorischer Plastizität diskutiert. Diese Abweichung weist wiederum auf interindividuelle Schwankungen des Bereichs optimaler dopaminerger Aktivität hin, wobei hier noch einmal darauf hingewiesen sei, dass neben dopaminerger Aktivität eine Vielzahl weiterer Aspekte auf das Zustandekommen von Neuroplastizität Einfluss haben (Malenka und Bear 2004). Eine länger anhaltende Stabilisierung der neuroplastischen Veränderungen ließ sich unter einer alleinigen D1-Rezeptoraktivität nicht beobachten.

Unsere Ergebnisse weichen damit vom Tierexperiment ab. Dort führt D1-Rezeptoraktivität zu einer Verlängerung von LTP und LTD (Chen et al. 1996, Otmakhova und Lisman 1996, Bach et al. 1999, Bailey et al. 2000, Gurden et al. 2000, Huang et al. 2004). Diese Unterschiede zwischen tier- und humanexperimentellen Daten lassen sich durch die nicht immer vollständig gegebene Übertragbarkeit vom Tier- ins Humanexperiment erklären und resultieren u.a. aus der teils deutlich variablen DA-Grundaktivität, Unterschieden in der Konzentration von DA sowie in der Verteilung und Dichte der verschiedenen Rezeptor-Subtypen und dem Einfluss anderer Neuromodulatoren. Generell besteht jedoch Übereinstimmung, dass bei ausreichender D1-Rezeptoraktivität die Etablierung von LTP und LTD möglich ist (Seamans und Yang 2004).

Eine selektive D2-Rezeptoraktivität kann einen fokussierenden Effekt auf Neuroplastizität induzieren. Dieser Effekt hielt jedoch nicht länger als 90 Minuten an (Fresnoza et al 2014a). Für das Zustandekommen eines lang anhaltenden fokussierenden Effektes dopaminerger Aktivität auf Neuroplastizität (Kuo et al. 2007, Monte-Silva et al 2009) scheint eine ausgeglichene Aktivierung von sowohl D1- als auch D2-Rezeptoren nötig zu sein. In weiteren Studien, die jeweils eine bestimmte Population von Dopaminrezeptor-Subtypen zum Ziel hatten, ließ sich keiner der beiden o.g. fokussierenden Effekte reproduzieren (Nitsche et al. 2006, Monte-Silva et al. 2009, Monte-Silva et al. 2010, Nitsche et al. 2009, Fresnoza et al. 2014b). Ferner scheint ein Korridor optimaler dopaminerger Aktivität zu existieren, was sich in der beobachteten nonlinearen dosisabhängigen Wirkung dopaminerger Aktivität zeigt (Nitsche et al. 2006, 2009, Monte-Silva et al. 2009, 2010, Thirugnanasambandam et al. 2010).

Darüber hinaus liefern die Ergebnisse unserer Studie Hinweise auf die Bedeutung des D1-Rezeptores für kognitive Prozesse, wie Lernen oder Gedächtnisbildung, die dieser am ehesten über seine Rolle bei der Entstehung neuroplastischer Veränderungen erreicht. Dazu passend zeigten Seamans und Mitarbeiter in Experimenten mit Ratten, dass eine Aktivierung des D1-Rezeptors zu einer Verbesserung des Langzeitgedächtnisses führt (1998). Ähnliche Ergebnisse finden sich zudem bzgl. einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses durch D1-Rezeptoraktivität (Williams und Castner 2006). Zwei humanexperimentelle Studien liefern indirekte Hinweise auf die Bedeutung von D1-Rezeptoraktivität für kognitive Vorgänge. Die Gabe eines kombinierten D1/D2-Rezeptoragonisten bei parallelen D2-Block verbesserte die Ergebnisse in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, während die Gabe eines selektiven D2-Rezeptoragonisten zu keinerlei Verbesserungen führte (Müller et al. 1998, Mehta et al. 2004). Eine Blockade des D1-Rezeptors mittels des D1/D2-Rezeptorantagonisten Haloperidol resultierte in einer deutlichen Verschlechterung der Ergebnisse einer Aufgabe zum prozeduralen Lernen, während diese durch die Einnahme von Sulpirid nicht beeinflusst wurde (Mehta et al. 2005, Paquet et al. 2004).

Dabei kann die Möglichkeit einer aufgabenspezifischen Bedeutung der beiden Dopaminrezeptor-Subtypen diskutiert werden. D1-Rezeptoraktivität scheint eine hohe Relevanz für solche Aufgaben zu haben, die ein gleichbleibendes Reaktionsmuster und dementsprechend eher eine fokale Neuroplastizität benötigen. Im Gegensatz dazu scheint der D2-Rezeptor für solche Aufgaben wichtig zu sein, die eine hohe Flexibilität voraussetzen und in denen „starre“ Netzwerke neuronaler Aktivität eher kontraproduktiv wären (Seamans und Yang 2004). Dieses könnte sich darin widerspiegeln, dass der D1-Rezeptor eher für die Regulierung fokaler, der D2-

Rezeptor hingegen für die Regulierung nonfokaler Neuroplastizität relevant zu sein scheint. Unter optimalen Bedingungen dopaminerger Aktivität sollte diese „Aufgabenteilung“ in einer flexiblen aufgabenspezifischen neuronalen Verarbeitung von Informationen resultieren.

#### **5.4 Neuropsychiatrische Bedeutung**

Die unterschiedliche Bedeutung von D1- und D2-Rezeptoren für LTP und LTD sowie die Informationsverarbeitung neuronaler Netzwerke auf systemischer Ebene sind auch für das bessere Verständnis von neuropsychiatrischen Erkrankungen von Interesse, die mit Störungen des dopaminergen Systems einhergehen. So wird vermutet, dass bei schizophrenen Patienten Symptome wie Konzentrationsschwäche sowie tangentialen und eindringenden Gedanken durch eine Überaktivität des D2-Rezeptors ausgelöst werden und daher mit einer pathologisch erhöhten Flexibilität bei der Verarbeitung von Informationen einhergehen (Seamans und Yang 2004). Dieses spiegelt sich in der Tatsache wider, dass Dopaminrezeptorantagonisten und dabei besonders D2-Rezeptorantagonisten eine wichtige Bedeutung in der Behandlung der Schizophrenie haben. Veränderungen und Verschlechterungen der Kognition, wie eine dementielle Entwicklung oder eine Halluzinose, finden sich auch bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom bzw. Lewy-Körperchen-Demenz. Diese treten entweder mit fortschreitendem Krankheitsverlauf (IPS) oder bereits relativ früh nach Krankheitsbeginn (DLB) auf, wobei Halluzinationen hier auch durch die zur Behandlung eingesetzte dopaminerge Medikation, insbesondere mit Dopaminagonisten, induziert werden können. Ein besseres Verständnis des Einflusses von DA auf Kognition könnte somit insgesamt zur Entwicklung besserer Strategien und Möglichkeiten zur Behandlung dieser Krankheitsbilder beitragen.

## 5.5 Limitierungen der Studie

Eine Reihe unterschiedlicher Faktoren kann als für unsere Studie limitierend ausgemacht werden.

Da die Effekte dopaminergener Aktivität durch eine Vielzahl verschiedenster Faktoren beeinflusst werden (Seamans und Yang 2004) sind die hier diskutierten Wirkmechanismen von D1-Rezeptoraktivität auf Neuroplastizität stets unter dem Vorbehalt ihres modellhaften und hypothetischen Charakters zu sehen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage handelt es sich jedoch um die aus unserer Sicht wahrscheinlichsten Mechanismen. Eine weitere Limitierung unserer Studie resultiert aus der nicht vollständigen Übertragbarkeit tierexperimentell erhobener Ergebnisse in das Humanexperiment. Grund hierfür sind unter anderem Unterschiede in sowohl der dopaminergen als auch neuronalen Spontanaktivität, der tonisch basalen Konzentration von DA sowie eine Verwendung unterschiedlicher Stimulationsmethoden und -orte. Dieses führt dazu, dass wir im Zusammenhang mit den humanexperimentell verwendeten Stimulationsverfahren von *LTP*- und *LTD*-ähnlichen Veränderungen sprechen (Kapitel 2.7.1). Dennoch gehen wir aufgrund der Wirkmodelle der einzelnen Stimulationsverfahren sowie den Charakteristika der durch sie hervorgerufenen Stimulationseffekte davon aus, dass diese in der Lage sind, neuroplastische Veränderungen im ZNS zu erzeugen.

Ein weiterer Faktor, der in Betracht gezogen werden sollte, ist das Alter der Probanden. Die hier gewonnenen Daten beziehen sich mit Ausnahme von zwei der Probanden auf ein junges Probandenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von etwa 30 Jahren. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei älteren Patienten deutliche Unterschiede hinsichtlich des dopaminergen Grundtonuses existieren (Flöel et al.

2008). Daher kann letztendlich nicht klar gesagt werden, ob die hier beobachteten Effekte so auch für ältere Patienten gelten. Ebenfalls nicht untersucht wurden weitere Faktoren, die zu interindividuell unterschiedlichen Ergebnissen beitragen haben könnten wie z.B. genetische Polymorphismen oder Störungen der Resorption von l-Dopa.

## **6. Zusammenfassung und Ausblick**

---

Unsere Studie zeigt die Bedeutung des D1-Rezeptors für das Zustandekommen neuroplastischer Veränderungen. Dabei konnte belegt werden, dass es unter einer allein relativ zu D2 gesteigerten D1-Rezeptoraktivität nicht möglich ist, mittels PAS fokale inhibitorische Neuroplastizität zu etablieren. Erst unter einer absoluten D1-Rezeptoraktivierung mittels 100 mg l-Dopa war es wieder möglich, inhibitorische Neuroplastizität zu induzieren. Der von uns vermutete Effekt einer Fazilitierung bzw. Konsolidierung der neuroplastischen Veränderungen blieb jedoch aus. Somit streicht diese Studie indirekt die Bedeutung einer gleichzeitigen ausbalancierten Aktivität von sowohl D1- als auch D2-Rezeptoren für das Zustandekommen eines lang anhaltenden fokussierenden Effekts dopaminergener Aktivität (Kuo et al. 2008) heraus, der als Grundlage der Steigerung der Kognition unter DA durch eine fokussierte Verarbeitung von Informationen auf systemischer Ebene vermutet wird (Foote und Morrison 1987).

In Hinblick auf die von uns aufgestellte Hypothese konnten wir die erste Annahme, dass es unter einer ausreichenden dopaminergen Aktivität am D1-Rezeptor möglich ist, LTP-ähnliche Veränderungen mittels kathodaler tDCS und PAS10 zu erzeugen, bestätigen. Der zweite Teil der Hypothese, dass eine ausreichende dopaminerge

Aktivität am D1-Rezeptor auch zu einer Verstärkung und ggf. Verlängerung der LTD-ähnlichen Effekte von kathodaler tDCS und PAS10 führen könnte, bestätigte sich nicht.

Zur weiteren Klärung der Bedeutung des D1-Rezeptors auf Neuroplastizität wären eine Reihe weiterer Studien sinnvoll. Zur Prüfung der hier aufgestellten These, dass NMDAR-vermittelte Veränderungen der intrazellulären postsynaptischen Kalziumkonzentration letztendlich zu den im Rahmen dieser Studie beobachteten Effekten beitragen, könnte eine Wiederholung dieser Studie, ergänzt jedoch um einen zentral wirksamen Kalziumantagonisten, erfolgen.

Zudem wäre eine Nachfolgestudie sinnvoll, die den Einfluss von D1-Rezeptoraktivität auf Kognition genauer untersucht. Dabei wäre es interessant, die Dosiswirkungsbeziehungen zwischen unterschiedlich hohen Dosierungen von D1-Aktivität und Kognition genauer zu untersuchen.

Aufgrund der sich aufdrängenden Frage nach dem Einfluss des Alters der Probanden auf Neuroplastizität wäre es zudem von Interesse, die grundlegenden Experimente bzgl. der Etablierung neuroplastischer Verfahren mit Probandengruppen unterschiedlichen Alters zu wiederholen, da sich daraus wertvolle Rückschlüsse über Neuroplastizität im Alter und somit auch damit einhergehenden Veränderungen der Kognition ziehen lassen würden. Eine Frage, die auch in Hinblick auf den demografischen Wandel von großem Interesse ist.

## 7. Literaturverzeichnis

---

Abraham WC, Bear MF (1996): Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 19, 126-130

Abraham WC, Williams JM (2003): Properties and mechanisms of LTP maintenance. *Neuroscientist* 9, 463-474

Alvarez-Salvado E, Pallarés V, Moreno A, Canals S (2013): Functional MRI of long-term potentiation: imaging network plasticity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369, 20130152.

Antal A, Nitsche M, Kincses T, Kruse W, Hoffmann K, Paulus W (2004a): Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci* 19, 2888–2892

Antal A, Varga E, Kincses T, Nitsche M, Paulus W (2004b): Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *Neuroreport* 15, 1307–1310

Avalos-Fuentes A, Loya-López S, Flores-Pérez A, Recillas-Morales S, Cortés H, Paz-Bermúdez F, Aceves J, Erlij D, Florán B (2013): Presynaptic CaMKII modulates dopamine D3 receptor activation in striatonigral terminals of the rat brain in a Ca<sup>2+</sup> dependent manner. *Neuropharmacology* 71, 273–281

Aydin K, Ucar A, Oguz KK, Okur OO, Agayev A, Unal Z, Yilmaz S, Ozturk C (2007): Increased gray matter density in the parietal cortex of mathematicians: a voxel-based morphometry study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 28, 1859-1864

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 U S A* 96, 5280–5285

Baik JH (2013): Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits* 11, 152

Bailey CH, Giustetto M, Huang YY, Hawkins RD, Kandel ER (2000): Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing Hebbian plasticity and memory? *Nat Rev Neurosci* 1, 11–20

Barchas JD, Akil H, Elliott GR, Holman RB, Watson SJ (1978): Behavioral neurochemistry: neuroregulators and behavioral states. *Science* 200, 964-973

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation motor cortex. *Lancet* 1, 1106-1107

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL, Jarratt JA (1987): Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20, 100-109

Bartholomeusz CF, Box G, Van Rooy C, Nathan PJ (2003): The modulatory effects of dopamine D1 and D2 receptor function on object working memory in humans. *J Psychopharmacol* 17, 9-15

Bashir ZI, Jane DE, Sunter DC, Watkins JC, Collingridge GL (1993): Metabotropic glutamate receptors contribute to the induction of long-term depression in the CA1 region of the hippocampus. *Eur J Pharmacol* 239, 265-266.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2007): *Neuroscience – Exploring the Brain*. 3. Auflage; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007

Beck H, Goussakov IV, Lie A, Helmstaedter C, Elger CE (2000): Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J Neurosci* 2000 20, 7080-7086

Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Currà A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M (1998): Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998 122, 79-84

Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW (1964): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172, 369-382

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, 331-356

Bliss TV, Collingridge GL (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31-39

Bortolotto ZA, Clarke VR, Delany CM, Parry MC, Smolders I, Vignes M, Ho KH, Miu P, Brinton BT, Fanteske R et al. (1999): Kainate receptors are involved in synaptic plasticity. *Nature* 18, 297-301.

Bosch M, Hayashi Y (2011): Structural plasticity of dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol* 22, 383-388

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M (1992): Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor Cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 9, 132–136

Caporale N, Dan Y (2008): Spiketiming-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu Rev Neurosci* 31, 25–46

Carlsson A (1959): The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 11, 490-493.

Castro NG, de Mello MC, de Mello FG, Aracava Y (1999): Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by dopamine and (+)-SKF38393. *Br J Pharmacol* 126, 1847-1855

Chen L, Yang CR (2002): Interaction of dopamine D1 and NMDA receptors mediates acute clozapine potentiation of glutamate EPSPs in rat prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 87, 2324-2336

Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997): Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105, 415-421

Chen Z, Ito K, Fujii S, Miura M, Furuse H, Sasaki H, Kaneko K, Kato H, Miyakawa H (1996): Roles of dopamine receptors in long-term depression: enhancement via D1 receptors and inhibition via D2 receptors. *Receptors Channels* 4, 1–8

Cohen JD, Servan-Schreiber D (1993): A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 19, 85–104

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

Cools R, D'Esposito M (2011): Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* 69, 113–125

Creutzfeld OD, Fromm GH, Kapp H (1962): Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 5, 436-52

Cummings JA, Mulkey RM, Nicoll RA, Malenka RC (1996): Ca<sup>2+</sup> signaling requirements for long-term depression in the hippocampus. *Neuron* 16, 825-833

Dan Y, Poo MM (2004): Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron* 44, 23-30

Dancause N, Nudo RJ (2011): Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Prog Brain Res* 192, 273-295

Dudek SM, Bear MF (1992): Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 4363-4367

Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS (2004): Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 56, 331-349

Faria P, Hallett M, Miranda PC (2011): A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS. *J Neural Eng* 8, 066017

Feldman DE (2009): Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu Rev Neurosci* 32, 33-55

Flöel A, Hummel F, Breitenstein C, Knecht S, Cohen LG (2005): Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke. *Neurology* 65, 472-474

Floel A, Vomhof P, Lorenzen A, Roesser N, Breitenstein C, Knecht S (2008): Levodopa improves skilled hand functions in the elderly. *Eur J Neurosci* 27, 1301–1307

Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T (2006): Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 7, 873-881.

Foote SL, Morrison JH (1987): Extrathalamic modulation of cortical function. *Annu Rev Neurosci* 10, 67–95

Fresnoza S, Stiksrud E, Klinker F, Liebetanz D, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA (2014a): Dosage-dependent effect of dopamine D2 receptor activation on motor cortex plasticity in humans. *J Neurosci* 34, 10701-10709

Fresnoza S, Paulus W, Nitsche MA, Kuo MF (2014b): Nonlinear dose-dependent impact of D1 receptor activation on motor cortex plasticity in humans. *J Neurosci* 34, 2744-2753

Frey U, Hartmann S, Matthies H (1998): 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, 473–476

Grace AA, Gerfen CR, Aston-Jones G (1998): Catecholamines in the central nervous system. Overview. *Adv Pharmacol* 42, 655-670

Grundey J, Fresnoza S, Klinker F, Lang N, Paulus W, Nitsche MA (2013): Cortical excitability in smoking and not smoking individuals with and without nicotine. *Psychopharmacology* 229, 653–664

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, RC106

Hallett M (2007): Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 55, 187–199

Hänggi J, Koeneke S, Bezzola L, Jäncke L. (2010): Structural neuroplasticity in the sensorimotor network of professional female ballet dancers. *Humm Brain Mapp* 31, 1196-1206

Hebb DO (1949): The Organisation of Behavior. Wiley, New York 1949

Hess G, Donoghue JP (1996): Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 56, 397-405

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, 3236–32341

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201-206

Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y (1995): Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 3, 206-8

Iversen SD, Iversen LL (2007): Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci* 30, 188-193

Jay TM (2003): Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol* 69, 375-390

Kabakov AY, Muller PA, Pascual-Leone A, Jensen FE, Rotenberg A (2012): Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus. *J Neurophysiol.* 2012 107, 1881-1889

Kamal A, Ramakers GM, Urban IJ, De Graan PN, Gispen WH (1999): Chemical LTD in the CA1 field of the hippocampus from young and mature rats. *Eur J Neurosci* 1999 11, 3512-3516

Kimberg DY, D'Esposito M, Farah MJ (1997): Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport* 8, 3581-5385

Kirkwood A, Bear MF (1994): Homosynaptic long-term depression in the visual cortex. *J Neurosci* 14, 3404-3412

Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S, Wailke S, Kamping S, Floel A, Zwitserlood P, Ringelstein EB (2004): Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Ann Neurol* 56, 20-26

Kotecha SA, Oak JN, Jackson MF, Perez Y, Orser BA, Van Tol HH, MacDonald JF (2002): A D2 class dopamine receptor transactivates a receptor tyrosine kinase to inhibit NMDA receptor transmission. *Neuron* 35, 1111-1122.

Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA (2008): Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex* 18, 648-51

Lachowicz JE, Sibley DR (1997): Molecular characteristics of mammalian dopamine receptors. *Pharmacol Toxicol* 81, 105-113

Letzkus JJ, Kampa BM, Stuart GJ (2007): Does spike timing-dependent synaptic plasticity underlie memory formation? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34, 1070-1076

Levy F (1991): The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Aust N Z J Psychiatry* 25, 277-283

Lisman JE (2001): Three Ca<sup>2+</sup> levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land. *J Physiol* 532, 285

Luciana M, Collins PF (1997): Dopaminergic modulation of working memory for spatial but not object cues in normal humans. *J Cogn Neurosci* 9, 330-347

Luciana M, Depue RA, Arbisi P, Leon A (1992): Facilitation of working memory in humans by a d2 dopamine receptor agonist. *J Cogn Neurosci* 4, 58-68

Malenka RC, Nicoll RA (1993): NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci* 16, 521-527

Malenka RC, Nicoll RA (1999): Long-term potentiation - a decade of progress? *Science* 285, 1870-1874

Malenka RC, Bear MF (2004): LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44, 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, 123-135

Markram H, Gerstner W, Sjöström PJ (2011): A history of spike-timing-dependent plasticity. *Front Synaptic Neurosci* 29, 4

Matsuda Y, Marzo A, Otani S (2006): The presence of background dopamine converts long-term synaptic depression to potentiation in rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 26, 4803-4810

Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H (2004): Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429, 761-766

Mehta MA, Sahakian BJ, McKenna PJ, Robbins TW (1999): Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Psychopharmacology* 146, 162-174

Mehta MA, Hinton EC, Montgomery AJ, Bantick RA, Grasby PM (2005): Sulpiride and mnemonic function: effects of a dopamine D2 receptor antagonist on working memory, emotional memory and long-term memory in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 19, 29–38

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

Misonou H, Mohapatra DP, Park EW, Leung V, Zhen D, Misonou K, Anderson AE, Trimmer JS (2004): Regulation of ion channel localization and phosphorylation by neuronal activity. *Nat Neurosci* 7, 711-718

Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998): Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78, 189-225

Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ (2005): The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 1200-1203

Monte-Silva K, Kuo M-F, Thirugnanasambandam N, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2009): Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci* 29, 6124–6131

Monte-Silva K, Liebetanz D, Grundey J, Paulus W, Nitsche MA (2010): Dose-dependent non-linear effect of l-dopa on human motor cortex plasticity. *J Physiol* 588, 3415–3424

Mulkey RM, Malenka RC (1992): Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 9, 967-975

Müller U, von Cramon DY, Pollmann S (1998): D1- versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *J Neurosci* 18, 2720-2728

Mueller U, von Cramon DY, Pollmann S (1998): D1- versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *J Neurosci* 18(7), 2720-2728

Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 527, 633–639

Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899–1901

Nitsche MA, Nitsche M, Klein C, Tergau F, Rothwell J, Paulus W (2003a): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114, 600–604

Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003b): Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553, 293–301

Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F (2003c): Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 15, 619–626

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, 1651–1657

Nitsche MA, Kuo M-F, Grosch J, Bergner C, Monte-Silva K, Paulus W (2009) D<sub>1</sub>-receptor impact on neuroplasticity in humans. *J Neurosci* 29, 2648–2653

Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U (2012): The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol* 590, 4641-4662

Nudo RJ (2013): Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Front Hum Neurosci* 7, 887

O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, et al. (2007): Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007 62, 1208-1216

Otani S, Blond O, Desce JM, Crepel F (1998): Dopamine facilitates long-term depression of glutamatergic transmission in rat prefrontal Cortex. *Neuroscience* 85, 669-676

Otani S, Daniel H, Roisin MP, Crepel F (2003): Dopaminergic modulation of long-term synaptic plasticity in rat prefrontal Cortex. *Cereb Cortex* 13, 1251-1256

Otmakhova NA, Lisman JE (1996): D1/D5 dopamine receptor activation increases the magnitude of early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *J Neurosci.* 16, 7478-7486

Paquet F, Soucy JP, Stip E, Lévesque M, Elie A, Bédard MA (2004): Comparison between olanzapine and haloperidol on procedural learning and the relationship with striatal D2 receptor occupancy in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16, 47-56

Pascual-Leone A, Hamilton R (2001): The metamodal organization of the brain. *Prog Brain Res* 134, 427-445

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, 1037-1045

Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB (2005): The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 28, 377-401

Pittenger C (2013): Disorders of memory and plasticity in psychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci* 15, 455-463

Purpura DP, McMurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166-185

Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW (2009): Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 106, 1590–1595

Rioult-Pedotti MS, Friedmann D, Donoghue JP (2000): Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 290, 533-536

Roth BJ (1994): Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng* 22, 253-305

Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1991): D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 251, 947–950

Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1994): The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 71, 515–528

Seamans JK, Yang CR (2004): The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 74, 1-58

Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG (1998): D1 receptor modulation of hippocampal–prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *J Neurosci* 18, 1613–1621

Seamans JK, Gorelova N, Durstewitz D, Yang CR (2001): Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 21, 3628-3638

Spencer JP, Murphy KP (2000): Bi-directional changes in synaptic plasticity induced at corticostriatal synapses in vitro. *Exp Brain Res* 135, 497–503

Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. (2000): Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123, 572–584

Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen L, Classen J (2002): Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 543, 699–708

Teo JT, Swayne OB, Rothwell JC (2007): Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation. *Clin Neurophysiol* 118, 1649-1651

Thirugnanasambandam N, Grundey J, Paulus W, Nitsche MA (2011): Dose-dependent nonlinear effect of L-DOPA on paired associative stimulation-induced neuroplasticity in humans. *J Neurosci* 31, 5294-5299

Trenkwalder C, Paulus W (2010): Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010 6, 337-346

Turrigano GG, Nelson SB (2004): Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 5, 97-107

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, 1-16

Williams GV, Goldman-Rakic PS (1995): Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376, 572-575

Williams GV, Castner SA (2006): Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience* 139, 263–276

Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, Egan MF, Jones DW, Sanchez CE, Weinberger DR (2004): Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161, 490 –500

Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen L, Benecke R, Classen J (2003): A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89, 2339–2345

Woolf CJ, Salter MW (2000): Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288, 1765-1769

Yang CR, Seamans JK (1996): Dopamine D1 receptor actions in layers V-VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal integration. *J Neurosci* 16, 1922-1935

Yang CR, Chen L (2005): Targeting prefrontal cortical dopamine D1 and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in schizophrenia treatment. *Neuroscientist* 11, 452-470

Zhang W, Linden DJ (2003): The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. *Nat Rev Neurosci* 4, 885-900

Ziemann U (2004): TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci* 15, 253-266

Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG (2001): Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 124, 1171-1181

Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, Siebner HR, Classen J, Cohen LG, Rothwell JC (2008): Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul* 1, 164–182

## 8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1 (Seite 12): *Funktion des NMDAR in Abhängigkeit vom neuronalen Membranpotential*

Abbildung 2 –(Seite 13): *Niedrige Aktivität des präsynaptischen Neurons resultiert in einer Verringerung der Effizienz der synaptischen Transmission.*

Abbildung 3 (Seite 14): *Hohe Aktivität des präsynaptischen Neurons resultiert in einer Verbesserung der Effizienz der synaptischen Transmission.*

Abbildung 4 (Seite 33): *Nonlineare Dosiswirkungsbeziehung dopaminerger Aktivität*

Abbildung 5 (Seite 35): *Einfluss von D1- und D2 Rezeptoren auf NMDAR und GBAR.*

Abbildung 6 (Seite 50): *Schematische Darstellung der kathodalen tDCS.*

Abbildung 7 (Seite 51): *Schematische Darstellung der PAS10.*

Abbildung 8 (Seite 54): *Schematische Darstellung des zeitlichen Versuchsablaufs der Experimente.*

Abbildung 9 (Seite 57): *Effekt einer D1-Rezeptoraktivität auf physiologischem Niveau auf fokale inhibitorische Neuroplastizität.*

Abbildung 10 (Seite 59): *Einfluss von D1-Rezeptoraktivität auf fokale und nonfokale, inhibitorische Neuroplastizität.*

Abbildung 11 (Seite 61): *Effekt einer absoluten Aktivierung des D1-Rezeptors, auf fokale inhibitorische Neuroplastizität.*

Abbildung 12 (Seite 63): *Effekt einer absoluten Aktivierung des D1-Rezeptors auf nonfokale inhibitorische Neuroplastizität.*

Tabelle 1 (Seite 58): *Ergebnisse der ANOVA mit Freiheitsgraden), Teststatistik und Signifikanzwert.*

## 9. Anhang

---

### 9.1 Patienteninformation

#### **Information für Teilnehmer über die Untersuchung: Pharmakologische Beeinflußbarkeit der langanhaltenden Nacheffekte schwacher transkranieller Gleichstromstimulation auf die kortikale Exzitabilität (tDCS)**

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir bedanken uns für Ihr Interesse an der o.g. Studie und möchten Ihnen den Ablauf der Studie anhand dieses Informationsbogens erläutern.

Diese Studie umfaßt 8 Sitzungen, in denen mittels durch die Kopfhaut und den Schädel (transkraniell) gegebener Magnetimpulse Erregungs- und Hemmungsvorgänge im Bereich Ihrer motorischen Hirnrinde gemessen werden sollen.

Die 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.

In allen Sitzungen ist darüber hinaus die Anwendung von Medikamenten, um deren Einfluss auf die gemessenen Parameter zu bestimmen. Angewendet wird L-Dopa bzw. eine Placebo-Medikation. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen der Medikation wird des Weiteren Domperidon am Untersuchungstag selbst eingenommen. Alle Medikamente sind in ihren Wirkungen und Nebenwirkungen gut bekannt. An Nebenwirkungen können auftreten:

L-Dopa: allergische Reaktionen, Trugwahrnehmungen, Änderungen des Geschmacksempfindens, Desorientiertheit, unwillkürliche Bewegungen, verstärkte Müdigkeit, Schlafstörungen, innere Unruhe, Angst, Wahnideen, depressive Verstimmtheit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blutbildveränderungen, Unregelmäßigkeit des Herzschlags, Blutdruckabfall.

Domperidon: Bewegungsstörungen, Darmkrämpfe, allergische Reaktionen.

Die Studie umfaßt voraussichtlich 4 Termine von je ca 3,5 Stunden Dauer. Zwischen den einzelnen Sitzungen muß jeweils mindestens eine Woche pausiert werden. Wir streben an, daß jeder Proband/jede Probandin alle Untersuchungen unter einer medikamentösen und Stimulations-Kondition durchläuft. Selbstverständlich ist es Ihnen allerdings jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und ohne daß Ihnen hieraus Nachteile entstehen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten.

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

1. Herzschrittmacher
2. 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
3. Alter < 18 oder > 75 Jahre.
4. Hinweise auf eine chronische oder Residuen (Reste) einer neurologischen Erkrankung (Erkrankung des Nervensystems) in der Vorgeschichte.
5. Intrazerebrale Ischämien (Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall/Blutungen) in der Vorgeschichte.
6. Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.
7. Vorliegen einer gravierenden internistischen (Erkrankung der inneren Organe) oder psychiatrischen (seelische Erkrankung) Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie (psychische Erkrankung mit Denkstörungen, Wahn, Trugwahrnehmungen) oder Manie (Erkrankung des Gemütes mit gehobener Stimmung).
8. Schwangerschaft oder Stillperiode

9. Medikamenten-, Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit
10. Rezeptive oder globale Aphasie (Störung des Sprachverständnisses bzw. zusätzlich des Sprechens)
11. Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 8 Wochen

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet.

Prof. Dr. med. W. Paulus

Leiter der Abteilung

Klinische Neurophysiologie

Dr. med. Michael Nitsche

Oberarzt der Abteilung

Klinische Neurophysiologie

## 9.2 Einverständniserklärung

### **Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung: Pharmakologische Beeinflußbarkeit der langanhaltenden Nacheffekte schwacher transkranieller Gleichstromstimulation auf die kortikale Exzitabilitä**

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.

***Die aus der Studie gewonnenen Daten werden pseudonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Ein Rückgriff auf personenbezogene Daten bei Widerruf der Studienteilnahme ist möglich.*** Alle Befunde sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt. ***Wir weisen darauf hin, dass pseudonymisierte Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach § 12 und § 13 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) weitergeleitet werden können; betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, können nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden. Sie haben jederzeit die Möglichkeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für weitere Behandlungen die Teilnahme zu widerrufen.***

Göttingen, den \_\_\_\_\_

---

Name des aufklärenden Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

---

Name des Patienten (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

## 9.3 Ergebnisse der statistischen Auswertungen

### 9.3.1 Ergebnisse der ANOVAs

#### PAS10 - Sulpirid

Ergebnisse der ANOVA des ersten Telexperiments (PAS10+Sulpirid) mit Freiheitsgraden (df), Teststatistik (F) und Signifikanzwert (Sig).

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Drug	Sphärizität angenommen	2,269	1	2,269	6,978	,027
	Greenhouse-Geisser	2,269	1,000	2,269	6,978	,027
	Huynh-Feldt	2,269	1,000	2,269	6,978	,027
	Untergrenze	2,269	1,000	2,269	6,978	,027
Fehler(Drug)	Sphärizität angenommen	2,927	9	,325		
	Greenhouse-Geisser	2,927	9,000	,325		
	Huynh-Feldt	2,927	9,000	,325		
	Untergrenze	2,927	9,000	,325		
Time	Sphärizität angenommen	,390	10	,039	1,036	,420
	Greenhouse-Geisser	,390	4,158	,094	1,036	,403
	Huynh-Feldt	,390	8,173	,048	1,036	,418
	Untergrenze	,390	1,000	,390	1,036	,335
Fehler(Time)	Sphärizität angenommen	3,387	90	,038		
	Greenhouse-Geisser	3,387	37,419	,091		
	Huynh-Feldt	3,387	73,558	,046		
	Untergrenze	3,387	9,000	,376		
Drug * Time	Sphärizität angenommen	1,226	10	,123	2,482	,011
	Greenhouse-Geisser	1,226	3,840	,319	2,482	,064
	Huynh-Feldt	1,226	7,055	,174	2,482	,025
	Untergrenze	1,226	1,000	1,226	2,482	,150
Fehler(Drug*Time)	Sphärizität angenommen	4,447	90	,049		
	Greenhouse-Geisser	4,447	34,563	,129		
	Huynh-Feldt	4,447	63,497	,070		
	Untergrenze	4,447	9,000	,494		

## PAS10 – Sulpirid/l-dopa

Ergebnisse der ANOVA des ersten Teils des zweiten Experiments (PAS10+Sulpirid/l-Dopa) mit Freiheitsgraden (df), Teststatistik (F) und Signifikanzwert (Sig).

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Drug	Sphärizität angenommen	0,222	1	0,222	0,670	,430
	Greenhouse-Geisser	0,222	1,000	0,222	0,670	,430
	Huynh-Feldt	0,222	1,000	0,222	0,670	,430
	Untergrenze	0,222	1,000	0,222	0,670	,430
Fehler(Drug)	Sphärizität angenommen	3,650	11	,332		
	Greenhouse-Geisser	3,650	11,000	,332		
	Huynh-Feldt	3,650	11,000	,332		
	Untergrenze	3,650	11,000	,332		
Time	Sphärizität angenommen	2,552	10	,255	4,205	,001
	Greenhouse-Geisser	2,552	2,005	1,273	4,205	,028
	Huynh-Feldt	2,552	2,453	1,041	4,205	,020
	Untergrenze	2,552	1,000	2,552	4,205	,065
Fehler(Time)	Sphärizität angenommen	6,677	110	,061		
	Greenhouse-Geisser	6,677	22,058	,303		
	Huynh-Feldt	6,677	26,982	,247		
	Untergrenze	6,677	11,000	,607		
Drug * Time	Sphärizität angenommen	0,308	10	,031	0,687	,735
	Greenhouse-Geisser	0,308	3,852	,080	0,687	,600
	Huynh-Feldt	0,308	6,188	,050	0,687	,665
	Untergrenze	0,308	1,000	0,308	0,687	,425
Fehler(Drug*Time)	Sphärizität angenommen	4,935	110	,045		
	Greenhouse-Geisser	4,935	42,375	,116		
	Huynh-Feldt	4,935	68,064	,073		
	Untergrenze	4,935	11,000	,449		

## Kathodale tDCS - Sulpirid/I- Dopa

Ergebnisse der ANOVA des zweiten Teils des zweiten Experiments (kathodale tDCS+Sulpirid/I-Dopa) mit Freiheitsgraden (df), Teststatistik (F) und Signifikanzwert (Sig).

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Drug	Sphärizität angenommen	,042	1	,042	,241	,633
	Greenhouse-Geisser	,042	1,000	,042	,241	,633
	Huynh-Feldt	,042	1,000	,042	,241	,633
	Untergrenze	,042	1,000	,042	,241	,633
Fehler(Drug)	Sphärizität angenommen	1,926	11	,175		
	Greenhouse-Geisser	1,926	11,000	,175		
	Huynh-Feldt	1,926	11,000	,175		
	Untergrenze	1,926	11,000	,175		
Time	Sphärizität angenommen	2,361	10	,236	6,959	,001
	Greenhouse-Geisser	2,361	4,561	,518	6,959	,001
	Huynh-Feldt	2,361	8,189	,288	6,959	,001
	Untergrenze	2,361	1,000	2,361	6,959	,023
Fehler(Time)	Sphärizität angenommen	3,732	110	,034		
	Greenhouse-Geisser	3,732	50,168	,074		
	Huynh-Feldt	3,732	90,074	,041		
	Untergrenze	3,732	11,000	,339		
Drug * Time	Sphärizität angenommen	,289	10	,029	1,573	,124
	Greenhouse-Geisser	,289	4,031	,072	1,573	,198
	Huynh-Feldt	,289	6,655	,043	1,573	,160
	Untergrenze	,289	1,000	,289	1,573	,236
Fehler(Drug*Time)	Sphärizität angenommen	2,023	110	,018		
	Greenhouse-Geisser	2,023	44,346	,046		
	Huynh-Feldt	2,023	73,207	,028		
	Untergrenze	2,023	11,000	,184		

## 9.3.2 Ergebnisse der t-Tests

### PAS 10 - Sulpirid

#### Ergebnisse der t-Tests im Vergleich zum Ausgangswert

Ergebnisse der t-Tests des ersten Teilerperiments (PAS10+Sulpirid) mit t-Verteilung (t), Freiheitsgraden (df) und Signifikanzwert (Sig). Verglichen werden die jeweiligen MEP-Amplituden unter Placebo (plc)- bzw. Verumkondition (med) mit dem Ausgangswert. Die Zahlenwerte von 0-120 geben den jeweiligen Messzeit- relativ zum Stimulationszeitpunkt an.

	Gepaarte Differenzen					t	df	Sig. (2- seitig)		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz						
				Untere	Obere					
Paaren 1	blaplc	-	,363300	,192861	,060988	,225336	,501264	5,957	9	,001
Paaren 2	blaplc	-	,312700	,195066	,061685	,173158	,452242	5,069	9	,001
Paaren 3	blaplc	-	,231700	,154560	,048876	,121134	,342266	4,741	9	,001
Paaren 4	blaplc	-	,128800	,261407	,082664	-,058199	,315799	1,558	9	,154
Paaren 5	blaplc	-	,236000	,273289	,086421	,040501	,431499	2,731	9	,023
Paaren 6	blaplc	-	,223400	,146840	,046435	,118357	,328443	4,811	9	,001
Paaren 7	blaplc	-	,153700	,262590	,083038	-,034146	,341546	1,851	9	,097
Paaren 8	blaplc	-	,122000	,198699	,062834	-,020141	,264141	1,942	9	,084
Paaren 9	blaplc	-	,094000	,219742	,069489	-,063194	,251194	1,353	9	,209
Paaren 10	blaplc	-	,075000	,093993	,029723	,007762	,142238	2,523	9	,033
Paaren 11	blcmed	-	-,182700	,367223	,116126	-,445395	,079995	-1,573	9	,150
Paaren 12	blcmed	-	,033700	,338537	,107055	-,208475	,275875	,315	9	,760
Paaren 13	blcmed	-	-,042200	,361165	,114210	-,300562	,216162	-,369	9	,720
Paaren 14	blcmed	-	-,065000	,384480	,121583	-,340040	,210040	-,535	9	,606
Paaren 15	blcmed	-	-,032500	,227156	,071833	-,194998	,129998	-,452	9	,662
Paaren 16	blcmed	-	-,074700	,407753	,128943	-,366389	,216989	-,579	9	,577
Paaren 17	blcmed	-	,000500	,293883	,092934	-,209731	,210731	,005	9	,996
Paaren 18	blcmed	-	-,031200	,221789	,070136	-,189858	,127458	-,445	9	,667
Paaren 19	blcmed	-	,048100	,214158	,067723	-,105099	,201299	,710	9	,496
Paaren 20	blcmed	-	,052300	,195046	,061679	-,087227	,191827	,848	9	,418

## Ergebnisse der t-Tests im Vergleich zwischen Placebo- und Verumkondition

Ergebnisse der t-Tests des ersten Teilerperiments (PAS10+Sulpirid) mit t-Verteilung (t), Freiheitsgraden (df) und Signifikanzwert (Sig). Verglichen werden die jeweiligen MEP-Amplituden von Placebo (plc)- bzw. Verumkondition (med) untereinander. Die Zahlenwerte von 0-120 geben den jeweiligen Messzeit- relativ zum Stimulationszeitpunkt an.

	Gepaarte Differenzen						t	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz					
				Untere	Obere				
Paaren 1	cplc0 - cmed0	-,546000	,436830	,138138	-,858489	-,233511	-3,953	9	,003
Paaren 2	cplc5 - cmed5	-,279000	,417666	,132078	-,577780	,019780	-2,112	9	,064
Paaren 3	cplc10 - cmed10	-,273900	,380948	,120466	-,546414	-,001386	-2,274	9	,049
Paaren 4	cplc15 - cmed15	-,193800	,506655	,160218	-,556239	,168639	-1,210	9	,257
Paaren 5	cplc20 - cmed20	-,268500	,342520	,108314	-,513524	-,023476	-2,479	9	,035
Paaren 6	cplc25 - cmed25	-,298100	,397883	,125822	-,582728	-,013472	-2,369	9	,042
Paaren 7	cplc30 - cmed30	-,153200	,506378	,160131	-,515441	,209041	-,957	9	,364
Paaren 8	cplc60 - cmed60	-,153200	,372985	,117948	-,420017	,113617	-1,299	9	,226
Paaren 9	cplc90 - cmed90	-,045900	,377038	,119230	-,315617	,223817	-,385	9	,709
Paaren 10	cplc120 - cmed120	-,022700	,240948	,076194	-,195064	,149664	-,298	9	,773

## PAS 10 Supirid I-Dopa

### Ergebnisse der t-Tests im Vergleich zum Ausgangswert

Ergebnisse der t-Tests des ersten Teils des zweiten Teilexperiments (PAS10+Sulpirid/I-Dopa) mit t-Verteilung (t), Freiheitsgraden (df) und Signifikanzwert (Sig). Verglichen werden die jeweiligen MEP-Amplituden unter Placebo (plc)- bzw. Verumkondition (med) mit dem Ausgangswert. Die Zahlenwerte von 0-120 geben den jeweiligen Messzeit- relativ zum Stimulationszeitpunkt an.

		Gepaarte Differenzen					t	df	Sig. (2- seitig)
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren	iPASplcbl 1	-,295879	,313434	,090481	,096733	,495026	3,270	11	,007
Paaren	iPASplcbl 2	-,357040	,192407	,055543	,234790	,479290	6,428	11	,001
Paaren	iPASplcbl 3	-,272661	,228721	,066026	,127339	,417984	4,130	11	,002
Paaren	iPASplcbl 4	-,233807	,230238	,066464	,087520	,380093	3,518	11	,005
Paaren	iPASplcbl 5	-,174687	,239412	,069112	,022572	,326802	2,528	11	,028
Paaren	iPASplcbl 6	-,174298	,170676	,049270	,065856	,282741	3,538	11	,005
Paaren	iPASplcbl 7	-,126913	,204418	,059010	-,002968	,256794	2,151	11	,055
Paaren	iPASplcbl 8	-,007622	,226303	,065328	-,136164	,151408	,117	11	,909
Paaren	iPASplcbl 9	-,082308	,198807	,057391	-,044008	,208625	1,434	11	,179
Paaren	iPASplcbl 10	-,032679	,112618	,032510	-,038874	,104233	1,005	11	,336
Paaren	iPASmedbl 11	-,144711	,649817	,187586	-,268163	,557586	,771	11	,457
Paaren	iPASmedbl 12	-,268688	,367951	,106218	,034903	,502473	2,530	11	,028
Paaren	iPASmedbl 13	-,217973	,287070	,082870	,035577	,400368	2,630	11	,023
Paaren	iPASmedbl 14	-,109430	,505443	,145909	-,211713	,430573	,750	11	,469
Paaren	iPASmedbl 15	-,118656	,408920	,118045	-,141159	,378471	1,005	11	,336
Paaren	iPASmedbl 16	-,119331	,303122	,087504	-,073264	,311925	1,364	11	,200
Paaren	iPASmedbl 17	-,090382	,237419	,068537	-,060467	,241230	1,319	11	,214
Paaren	iPASmedbl 18	-,086117	,230539	,066551	-,060361	,232594	1,294	11	,222
Paaren	iPASmedbl 19	-,077601	,159296	,045985	-,178812	,023611	-1,688	11	,120
Paaren	iPASmedbl 20	-,041733	,192520	,055576	-,080588	,164054	,751	11	,468

## Ergebnisse der t-Tests im Vergleich zwischen Placebo- und Verumkondition

Ergebnisse der t-Tests des ersten Teils des zweiten Telexperiments (PAS10+Sulpirid/l-Dopa) mit t-Verteilung (t), Freiheitsgraden (df) und Signifikanzwert (Sig). Verglichen werden die jeweiligen MEP-Amplituden von Placebo (plc)- bzw. Verumkondition (med) untereinander. Die Zahlenwerte von 0-120 geben den jeweiligen Messzeit- relativ zum Stimulationszeitpunkt an.

	Gepaarte Differenzen					t	df	Sig. (2- seitig)	
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz					
				Untere	Obere				
Paaren 1	iPASplc0 iPASmed0	- ,151168	,596916	,172315	-,530430	,228094	-,877	11	,399
Paaren 2	iPASplc5 iPASmed5	- ,088352	,346903	,100142	-,308764	,132060	-,882	11	,397
Paaren 3	iPASplc10 iPASmed10	- ,054689	,348468	,100594	-,276095	,166717	-,544	11	,598
Paaren 4	iPASplc15 iPASmed15	- ,124377	,557053	,160807	-,478311	,229558	-,773	11	,456
Paaren 5	iPASplc20 iPASmed20	- ,056031	,424930	,122667	-,326019	,213956	-,457	11	,657
Paaren 6	iPASplc25 iPASmed25	- ,054967	,341154	,098483	-,271726	,161791	-,558	11	,588
Paaren 7	iPASplc30 iPASmed30	- ,036531	,361564	,104375	-,266258	,193195	-,350	11	,733
Paaren 8	iPASplc60 iPASmed60	- ,078495	,333864	,096378	-,133632	,290622	,814	11	,433
Paaren 9	iPASplc90 iPASmed90	- ,159909	,266116	,076821	-,328991	,009173	-2,082	11	,062
Paaren 10	iPASplc120 iPASmed120	- ,009054	,206398	,059582	-,122085	,140193	,152	11	,882

## Kathodale tDCS

### Ergebnisse der t-Tests im Vergleich zum Ausgangswert

Ergebnisse der t-Tests des zweiten Teils des zweiten Teilexperiments (kathodale tDCS+Sulpirid/-Dopa) mit t-Verteilung (t), Freiheitsgraden (df) und Signifikanzwert (Sig). Verglichen werden die jeweiligen MEP-Amplituden unter Placebo (plc)- bzw. Verumkondition (med) mit dem Ausgangswert. Die Zahlenwerte von 0-120 geben den jeweiligen Messzeit relativ zum Stimulationszeitpunkt an.

	Gepaarte Differenzen					t	df	Sig. (2-seitig)	
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz					
				Untere	Obere				
Paaren 1	blcplc cplc0	-,235833	,343621	,099195	,017507	,454160	2,377	11	,037
Paaren 2	blcplc cplc5	-,314667	,247429	,071427	,157458	,471876	4,405	11	,001
Paaren 3	blcplc cplc10	-,245250	,203082	,058625	,116218	,374282	4,183	11	,002
Paaren 4	blcplc cplc15	-,182667	,179234	,051740	,068787	,296546	3,530	11	,005
Paaren 5	blcplc cplc20	-,151333	,198576	,057324	,025164	,277502	2,640	11	,023
Paaren 6	blcplc cplc25	-,145750	,179414	,051792	,031756	,259744	2,814	11	,017
Paaren 7	blcplc cplc30	-,170000	,231234	,066752	,023081	,316919	2,547	11	,027
Paaren 8	blcplc cplc60	-,114083	,143199	,041338	,023099	,205068	2,760	11	,019
Paaren 9	blcplc cplc90	-,066500	,093427	,026970	,007139	,125861	2,466	11	,031
Paaren 10	blcplc cplc120	-,055250	,125292	,036169	-,024357	,134857	1,528	11	,155
Paaren 11	blcmed cmed0	-,203500	,228622	,065997	,058241	,348759	3,083	11	,010
Paaren 12	blcmed cmed5	-,251917	,199761	,057666	,124994	,378839	4,369	11	,001
Paaren 13	blcmed cmed10	-,289250	,220619	,063687	,149075	,429425	4,542	11	,001
Paaren 14	blcmed cmed15	-,163250	,273039	,078819	-,010230	,336730	2,071	11	,063
Paaren 15	blcmed cmed20	-,241667	,169562	,048948	,133932	,349401	4,937	11	,001
Paaren 16	blcmed cmed25	-,078833	,254437	,073450	-,082828	,240495	1,073	11	,306
Paaren 17	blcmed cmed30	-,160167	,231448	,066813	,013111	,307222	2,397	11	,035
Paaren 18	blcmed cmed60	-,069417	,258779	,074703	-,233837	,095004	-,929	11	,373
Paaren 19	blcmed cmed90	-,068000	,196559	,056742	-,056887	,192887	1,198	11	,256
Paaren 20	blcmed cmed120	-,016083	,195580	,056459	-,108182	,140349	,285	11	,781

## Ergebnisse der t-Tests im Vergleich zwischen Placebo- und Verumkondition

Ergebnisse der t-Tests des zweiten Teils des zweiten Telexperiments (kathodale tDCS+Sulpirid/l- Dopa) mit t-Verteilung (t), Freiheitsgraden (df) und Signifikanzwert (Sig). Verglichen werden die jeweiligen MEP-Amplituden von Placebo (plc)- bzw. Verumkondition (med) untereinander. Die Zahlenwerte von 0-120 geben den jeweiligen Messzeit- relativ zum Stimulationszeitpunkt an.

	Gepaarte Differenzen						t	df	Sig. (2- seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz					
				Untere	Obere				
Paaren 1	cplc0 cmed0	- ,032333	,453569	,130934	-,320517	,255850	-,247	11	,809
Paaren 2	cplc5 cmed5	-,062750	,192300	,055512	-,184932	,059432	- 1,130	11	,282
Paaren 3	cplc10 cmed10	-,044000	,282057	,081423	-,135211	,223211	,540	11	,600
Paaren 4	cplc15 cmed15	-,019417	,326817	,094344	-,227066	,188233	-,206	11	,841
Paaren 5	cplc20 cmed20	-,090333	,193118	,055748	-,032368	,213034	1,620	11	,133
Paaren 6	cplc25 cmed25	-,066917	,242230	,069926	-,220822	,086989	-,957	11	,359
Paaren 7	cplc30 cmed30	-,009833	,156578	,045200	-,109318	,089651	-,218	11	,832
Paaren 8	cplc60 cmed60	-,183500	,259377	,074876	-,348300	-,018700	- 2,451	11	,032
Paaren 9	cplc90 cmed90	-,001500	,185526	,053557	-,116378	,119378	,028	11	,978
Paaren 10	cplc120 cmed120	-,039167	,258252	,074551	-,203252	,124919	-,525	11	,610

## **Danksagung**

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Nitsche, Frau Christin Bergner, Frau Dr. Min-Fang Kuo, Herrn Dr. Holger Rothkegel und Herrn Prof. Dr. Walter Paulus.