

Aus der Klinik für Neurologie – Campus Charité Mitte
Medizinische Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Einflüsse eines GABA_A-Agonisten und eines
GABA_B-Agonisten
auf die interhemisphärische Inhibition beim Menschen.
Eine pharmakologische TMS-Studie“

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von
Johanna von Mechow
aus: Gießen

Datum der Promotion: 09.09.2016

Für meinen Vater *18.01.1939 † 04.03.2006

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	1-2
2.	Abstract.....	3
3.	Einleitung.....	4- 23
3.1.	Die Interhemisphärische Inhibition.....	4
3.2.	Interhemisphärische Inhibition und Willkürmotorik.....	11
3.3.	Interhemisphärische Inhibition unter pathophysiologischen Bedingungen.....	14
3.4.	Herleitung der Fragestellung.....	20
4.	Anatomische und physiologische Grundlagen.....	23- 36
4.1.	Der motorische Kortex.....	23
4.2.	Direkte kortikospinale Efferenzen.....	26
4.3.	Interhemisphärische Verbindungen.....	29
4.4.	Physiologische Grundlagen der TMS.....	32
4.4.1.	Induktive Nervenstimulation und neuronale Erregungsfortleitung. Die Entstehung des Aktionspotentials.....	32
4.4.2.	Kortikale deszendierende Wellen und ihr Ursprung.....	34
5.	Methoden.....	37- 61
5.1.	Entwicklung und Bedeutung der transkraniellen Magnetstimulation.....	37
5.2.	Der Wirkmechanismus der transkraniellen Magnetstimulation.....	38
5.3.	Verwendete Geräte.....	41
5.3.1.	Magnetstimulator Magstim 200.....	41
5.3.2.	Fokale „achtförmige“ Spule des Magstim 200.....	42
5.3.3.	Runde Spule des Magstim 200.....	43
5.4.	EMG-Aufzeichnungen.....	43
5.5.	Probanden.....	44
5.6.	Sicherheitsaspekte und Ausschlußkriterien.....	44
5.7.	Verwendete Medikamente.....	45

5.7.1.	Medikament Experiment 1: Baclofen.....	45
5.7.2.	Medikament Experiment 2: Midazolam.....	47
5.8.	Der experimentelle Aufbau.....	49
5.8.1.	Das Doppelreizparadigma nach Ferbert (IHI).....	49
5.8.2.	Die Doppelreiztechnik nach Kujirai (s-ICI).....	51
5.8.3.	Die Doppelreiztechnik zur Messung der l-ICI.....	52
5.8.4.	Ablauf Experiment 1.....	53
	5.8.4.1. Bestimmung des optimalen Reizortes und der motorischen Reizschwelle.....	53
	5.8.4.2. Durchführung der Messung.....	55
5.8.5.	Ablauf Experiment 2.....	57
5.9.	Datenauswertung.....	58
5.10.	Statistik.....	61
6.	Ergebnisse.....	62- 81
6.1.	Ergebnisse Experiment 1	62
6.1.1.	Die motorische Reizschwelle in Ruhe.....	62
6.1.2.	Einfluss von Baclofen auf die IHI.....	62
6.1.3.	Korrelationen zwischen Baclofenspiegel und IHI.....	65
6.1.4.	Vergleich der KS-Amplitude und TS-Amplitude vor und nach Medikation.....	67
6.1.5.	Vergleich der zentralen motorischen Latenz vor und nach Medikation.....	69
6.1.6.	Einfluss von Baclofen auf die s-ICI.....	71
6.1.7.	Einfluss von Baclofen auf die l-ICI.....	72
6.2.	Ergebnisse Experiment 2.....	73
6.2.1.	Die motorische Reizschwelle in Ruhe.....	73
6.2.2.	Einfluss von Midazolam auf die IHI.....	74
6.2.3.	Vergleich der zentralen motorischen Latenz und KS-Amplitude und TS-Amplitude vor und nach Medikation.....	76
6.2.4.	Einfluss von Midazolam auf die s-ICI.....	77
6.2.5.	Einfluss von Midazolam auf die l-ICI.....	78
6.3.	Reproduzierbarkeit der IHI.....	80
6.4.	Einfluss verschiedener Zwischensubjektfaktoren auf die IHI.....	81

7.	Diskussion.....	82- 118
7.1.	Experiment 1: Baclofen.....	82
7.1.1.	Der GABA _B - Rezeptor und Baclofen.....	83
7.1.2.	Die Wirkung von Baclofen auf die Reizschwelle (RMT).....	85
7.1.3	Die Wirkung von Baclofen auf TS und KS- Amplitude	86
7.1.4	Die Wirkung von Baclofen auf die zentrale motorischer Latenz (ZML).....	86
7.1.5.	Die Wirkung von Baclofen auf die l-IHI.....	87
7.1.6.	Die Wirkung von Baclofen auf die s-IHI.....	91
7.1.7.	S-IHI und l-IHI: zwei inhibitorische Phänomene mit unterschiedlichen Eigenschaften.....	94
7.1.8.	Die Wirkung von Baclofen auf die s-ICI.....	100
7.1.9.	Die Wirkung von Baclofen auf die l-ICI.....	101
7.2.	Experiment 2: Midazolam	103
7.2.1	GABA _A -Rezeptor und Midazolam	104
7.2.2.	Die Wirkung von Midazolam auf die Reizschwelle (RMT).....	105
7.2.3	Die Wirkung von Midazolam auf die TS und KS-Amplitude.....	105
7.2.4.	Die Wirkung von Midazolam auf zentrale motorische Latenz (ZML).....	106
7.2.5.	Die Wirkung von Midazolam auf die l-IHI.....	107
7.2.6.	Die Wirkung von Midazolam auf die s-IHI.....	109
7.2.7.	Die Wirkung von Midazolam auf die s-ICI.....	110
7.2.8.	Die Wirkung von Midazolam auf die l-ICI.....	111
7.3.	Einflüsse der Innersubjektfaktoren auf die IHI.....	112
7.4.	Relevanz der Ergebnisse und Anwendung für Forschung und Klinik.....	112
8.	Ausblick.....	119
9.	Literaturverzeichnis.....	120
10.	Abkürzungen.....	137
11.	Danksagung.....	139
12.	Lebenslauf.....	140
13.	Erklärung an Eides statt.....	I
14.	Publikation.....	II

1. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die motorischen Handrepräsentationsgebiete sind durch kallosale Fasern verbunden. Mit TMS können Zellen des motorischen Handareals stimuliert werden, die homotop einen hemmenden Einfluss auf den kontralateralen, motorischen Kortex ausüben. Vermutlich wirken exzitatorische kallosale Fasern auf hemmende GABAerge Interneurone.

Inzwischen ist die interhemisphärische Inhibition mittels Doppelreizparadigma ein gut untersuchtes elektrophysiologisches Phänomen, das unter pathophysiologischen Bedingungen verändert sein kann. Bewegungsassoziierte Modulation im ipsilateralen Motorcortex weisen auf eine funktionelle Bedeutung bei uni- und bimanueller Bewegungen und deren Koordination hin.

Interaktion mit anderen kortikalen Hemmphanomenen liefern indirekt Rückschlüsse auf die Eigenschaften der zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke und lassen eine GABA_Berge Neurotransmission vermuten. Durch welche Transmitter die IHI beim Menschen vermittelt wird, wurde bislang jedoch nicht untersucht.

Folgende Hypothesen wurden aus pharmakologischen Tierexperimenten abgeleitet:

1. Unter Baclofen tritt eine Verstärkung der I-IHI über Erregung des postsynaptischen GABA_B-Rezeptors auf.
2. Unter Midazolam wird eine Steigerung der s-IHI über eine Interaktion mit dem GABA_A-Rezeptor beobachtet.
3. Möglicherweise besteht ein regulativer Einfluß über präsynaptische GABA_B-Rezeptoren.

Diese Arbeit untersucht erstmals in einer pharmakologischen Studie die IHI vermittelnden Neurotransmittersysteme am Menschen.

Methodik: Die mittels Doppelreizparadigma durchgeführten Experimente bestanden jeweils aus sechs Messungen, drei vor und drei unter Medikamentwirkung (s-ICI, I-ICI, IHI) (Experiment 1 Baclofen n= 17 Probanden; Experiment 2 Midazolam n= 10 Probanden), um eine mögliche Veränderung unter medikamentöser Beeinflussung beobachten zu können. Die IHI wurde in den ISI 10ms, 20ms, 30ms, 40ms, 50ms, 100ms, 150ms und 200ms untersucht. Die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale erfolgte vom entspannten FDI (M. interosseus dorsalis I) der dominanten Hand. Die Inhibition wurde in % der konditionierten Testreizantwort angegeben und pre/post Medikation verglichen.

Ergebnisse: Baclofen verstärkte die l-IHI zwischen ISI 20-50 ms und 100-200ms signifikant. Dies spricht beim Menschen für eine postsynaptische GABA_B-Rezeptor vermittelte Transmission der l-IHI.

Es fand sich keine signifikante Veränderung der s-IHI unter Baclofen oder Midazolam. Jedoch war unter Baclofen ein nicht signifikanter Trend zu verstärkter Inhibition zu beobachten. Eine Vermittlung dieses Effekts könnte entweder über präsynaptische GABA_B-Rezeptoren an exzitatorischen Synapsen transkallosaler Fasern oder über eine präsynaptische Hemmung lokaler GABA_Aerger Interneurone erfolgen.

Die l-IHI war nach Midazolam abgeschwächt, möglicherweise über eine verstärkte GABA_Aerge Inhibition, die durch Interaktion an GABA-Interneuronen zur Abschwächung der GABA_B-ergen, transkallosalen Inhibition führt.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie untersuchte erstmals die Veränderung der IHI unter Baclofen und Midazolam am Menschen. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die l-IHI über die Erregung des postsynaptischen GABA_B-Rezeptors übertragen wird. Unsere Ergebnisse liefern einen Beitrag zum Verständnis der interhemisphärischen Inhibition auf Transmitterebene und verbessern damit das Verständnis transkallosaler Konnektivität. Die s-IHI sollte in zukünftigen Studien genauer untersucht werden.

2. Abstract:

Objective: The primary motor cortices (M1) are connected through transcallosal fibres, which induce inhibitory input in homologous areas of the contralateral M1. This is thought to be mediated via excitatory transcallosal neuronal pathways acting on inhibitory interneurons. IHI is a neurophysiological principle, which is relevant concerning uni- and bilateral coordination and execution of movements. Meanwhile there is plenty of evidence for altered IHI under pathological conditions, e.g. Morbus Parkinson or Multiple Sclerosis (MS). There exist many studies concerning interaction with intracortical inhibition which suggest a postsynaptic GABA_B mechanism. However the neurotransmitter system controlling IHI was not tested directly in humans so far.

These hypotheses were derived from animal studies on neurotransmitter systems:

1. Baclofen leads to enhancement of l-IHI via postsynaptic GABA_B receptors.
2. Midazolam increases s-IHI by stimulating the GABA_A-receptors.
3. Transcallosal inhibition is regulated by presynaptic GABA_B-receptors.

We tested these hypotheses in healthy humans.

Methods: The experiments using paired-puls paradigms consisted of six measurements, three with and three without medication (s-ICI, l-ICI, IHI) (experiment 1: Baclofen, n= 17, experiment 2: n= 10). IHI was tested with conditioning stimulus 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 ms before the teststimulus. EMG was recorded from the relaxed first dorsal interosseus muscle of the dominant hand. The peak to peak amplitudes of conditioned muscle response were averaged and normalised as percentage of the unconditioned teststimulus response.

Results: Baclofen strengthened l-IHI between 20-50ms significantly. This result was also observed at ISI 100-200 ms. S-IHI was not significantly enhanced by Baclofen, but showed a non significant trend towards more inhibition. This might be the result of presynaptic activation of GABA_B receptors on excitatory synapses, or through inhibition via presynaptic neurotransmission on GABA_A-ergic interneurons.

Conclusion: This is the first human study evaluating the effect of Baclofen and Midazolam on IHI. Our results support the hypothesis that l-IHI in humans is mediated by postsynaptic GABA_B receptors. Regarding s-IHI our results are inconclusive and require further investigation in the future. Our results contribute to a better understanding of neurotransmission in IHI and of transcallosal connectivity .

3. Einleitung

3.1. Die Interhemisphärische Inhibition:

In dieser Arbeit wurde die interhemisphärische Inhibition (IHI) als elektrophysiologisch messbare Interaktion der beiden primären motorischen Kortices mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) beim gesunden Erwachsenen untersucht. Die zugrundeliegenden neurophysiologischen Vorgänge sollten mittels eines reliablen Messverfahrens (TMS im Doppelreizparadigma) und nach einer selektiven, medikamentösen Beeinflussung untersucht werden, um dadurch Rückschlüsse auf die Neurotransmission und die beteiligten neuronalen Netzwerke zu ziehen.

Der motorische Kortex ist ein beliebtes Zielareal neurophysiologischer Forschung, da man die Aktivierung dieser Hirnregion einfach und verlässlich in Form eines motorisch evozierten Potentials (MEP) messen kann. „TMS- Erregbarkeitskennwerte“ (Ziemann 2007) wie die motorische Reizschwelle in Ruhe (RMT), die MEP-Amplitude und durch Doppelreiztechniken induzierte Phänomene, z.B. die IHI, können so Einblicke in das Aktivitätsniveau des motorischen Kortex liefern und den motorischen Output beim Gesunden, sowie in die Pathophysiologie bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen messen.

Einzelne bereits charakterisierte Kennwerte der Kortixerregbarkeit können als verlässliche Messwerte zur näheren Charakterisierung ZNS-wirksamer Medikamente genutzt werden (Reis et al. 2002, Ziemann 2004, Solinas et al. 2008). Umgekehrt kann bei bekanntem Wirkmechanismus des applizierten Pharmakons eine nähere Charakterisierung von TMS-Erregbarkeitskennwerten erfolgen (u.a. Ziemann et al. 1996a, Schwenkreis et al. 2000, DiLazzaro et al. 2006, Ziemann 2007, Ziemann et al. 2015). Im Falle der hier vorliegenden Arbeit soll durch selektive Beeinflussung eines Transmittersystem, γ -Aminobuttersäure (GABA) bei bekanntem Wirkmechanismus (Agonismus an $GABA_A$ und $GABA_B$ -Rezeptoren), durch die Messung von TMS-Parametern (MEP, RMT, Latenzen, intra- und interkortikale Hemmphanomene) Erkenntnisse über Eigenschaften der zugrundeliegenden Neuronensysteme, und über die funktionelle Konnektivität an gesunden Probanden gewonnen werden. Hierzu wurden in zwei Experimenten Baclofen (β -p-chlorophenyl-GABA) und Midazolam (8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine) verabreicht.

Das Hauptinteresse galt hierbei der IHI: Offenbar kommt der IHI eine funktionelle Bedeutung bei uni- und bimanueller Bewegungen und deren Koordination zu (Kap.3.2.). Darüber hinaus ist die IHI unter diversen pathophysiologischen Bedingungen verändert (Kap.3.3).

Interaktion mit anderen intrakortikalen Hemmphanomenen liefern indirekt Rückschlüsse auf die Eigenschaften der zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke. Durch welche Transmitter die IHI beim Menschen vermittelt wird, ist bislang jedoch unklar.

Die In-Vivo Untersuchung mittels TMS im Doppelreizparadigma nach Ferbert (Kap.3.8.1) bietet die reizvolle Möglichkeit interhemisphärische Effekte auf einen festgelegten Anteil des motorischen Systems (primärer motorischer Kortex, M1) mittels definierter Reize (TS und KS) auszuüben, und diese in Form eines gut messbaren Output (MEP, z.B. im Musculus interosseus dorsalis I, FDI) messen zu können. Dies findet über eine überschaubare Anzahl von Synapsen statt, so dass bestenfalls ein einfaches Modell für die zugrundeliegende physiologische Interaktionen der beiden primären, motorischen Großhirnrinden abgeleitet werden kann.

Die an der Vermittlung der interhemisphärische Inhibition beteiligten Transmittersysteme sollten beim Menschen näher beleuchtet werden, um darüber das Verständnis für die IHI als eine Variante kortikokortikaler, interhemisphärischer Konnektivität zu verbessern.

Zeitlich korrelierte Aktivität von spezifischen, neuronalen Erregungsmuster in verschiedenen Kortexregionen ermöglichen u.a. Wahrnehmung, Bewegung und kognitive Prozesse. Der Begriff *Konnektivität* meint hierbei den funktionellen und strukturellen Aufbau des zugrundeliegenden Netzwerks. Man unterscheidet anatomische Konnektivität (Assoziations- und Kommissurenfasern), funktionelle Konnektivität (Aktivität in verschiedenen kortikalen Arealen- neurophysiologische Funktion) und effektive Konnektivität (Untersuchung des kausalen Einflusses den ein neuronales Netzwerk auf ein anderes ausübt z.B. via repetitive TMS oder durch den Einfluß von willkürmotorischer Aktivierung) (Wahl et al. 2007).

Als ein bekanntes Beispiel für die Modulation der IHI können *Spiegelbewegungen* (i.e. unwillkürliche Mitbewegungen der Gegenseite bei einseitigen Willkürbewegungen) gelten. Während Spiegelbewegungen bei Kindern etwa bis zum Alter von fünf bis zehn Jahren als physiologisch betrachtet werden (Mayston et al. 1999, Takeuchi et al. 2012), sind diese bei feinmotorischen Tätigkeiten gesunder Erwachsener nicht vorhanden. Als Ursache wird eine transkallosal vermittelte Inhibition homotoper Hirnareale angenommen.

Die anatomische Struktur, welche die Fasern beider Hemisphären verbindet ist das Corpus callosum. Es verbindet über Kommissurenfasern die beiden Großhirnhemisphären miteinander und spielt damit eine zentrale Rolle im Austausch von sensorischen, kognitiven und motorischen Informationen (Bloom und Hynd 2005).

Es handelt sich bei der TMS um eine elektrophysiologisches In-Vivo-Verfahren zur Untersuchung der kortikalen Erregbarkeit, der Integrität der absteigenden motorischen Bahnen und transkallosal vermittelter Konnektivität. Mit Hilfe der TMS können Zellen des Handareals erregt werden, die homotop einen hemmenden Einfluss auf den motorischen Kortex der anderen Hirnhälfte ausüben (Unterbrechung tonischer Willkürinnervation, bzw. Hemmung der via Doppelreizparadigma erzeugten Kortexerregung).

Die technischen und physiologischen Grundlagen der TMS werden in Kapitel 4 und 5 näher beleuchtet.

Erstmals gelang Ferbert et al. (1992) der Nachweis der interhemisphärischen Interaktionen zwischen den beiden primären motorischen Großhirnarealen beim Menschen. Ein erster, überschwelliger, magnetischer, konditionierender Stimulus (KS) über dem primären motorischen Kortex (M1) hemmt im Elektromyogramm (EMG) sichtbar das motorisch evozierte Potential (MEP) des zweiten, überschwelliger, magnetischen Teststimulus (TS), der über dem homologen Areal der kontralateralen Hemisphäre appliziert wird.

Es bestehen mittlerweile fundierte Kenntnisse über die interhemisphärische Inhibition als elektrophysiologisches Phänomen, die sowohl aus tierexperimentellen Daten (u.a. Asanuma und Okuda 1962, Edgley et al. 1990), als auch durch Versuche am Menschen gewonnen wurden (Ferbart et al. 1992, Meyer et al. 1995, Liepert et al. 1996, Meyer et al. 1998, Di Lazzaro et al. 1999).

Zur Untersuchung der interhemisphärischen Hemmphenomene stehen zwei Verfahren zur Verfügung: Neben der oben erwähnten Methode der Inhibition eines kontralateral applizierten Testreizes im Rahmen eines Doppelreizparadigmas mit Interstimulusintervallen (ISI) zwischen 6-50 ms besteht auch die Möglichkeit, einen Einzelreiz über dem Kortex ipsilateral zu einem willkürlich innervierten Handmuskel zu applizieren (Ferbart et al. 1992, Meyer et al. 1995, Meyer et al. 1998, Di Lazzaro et al. 1999, Hanajima et al. 2001, Chen et al. 2003.). Hierdurch wird eine Unterbrechung der tonischen Muskelaktivität ausgelöst, die durch eine transkallosale Aktivierung hemmender Interneurone in der kontralateralen, aktiven Hemisphäre zustande kommt.

Für das im Doppelreizparadigma untersuchte Phänomen wird der bereits erwähnte Begriff *interhemisphärische Inhibition (IHI)* benutzt, während die Unterbrechung tonischer Muskelanspannung als *ipsilaterale Silent Period (iSP)* oder *Transkallosale Inhibition (TCI)* bezeichnet wird. Deutliche Hinweise für den kortikalen Ursprung der TCI stammen aus Studien mit Patienten mit Agenesie oder Läsionen des Corpus callosum (Rothwell et al. 1991, Meyer et al. 1995, Meyer et al. 1998). Die Patienten wiesen je nach Ort der Läsion eine veränderte oder aufgehobene TCI auf. Die TCI wird durch Fasern im dorsalen Anteil des Corpus callosum übertragen (Meyer et al. 1995, Meyer et al. 1998) und scheint durch ähnliche Neuronenpopulationen wie die IHI bei langen ISI (bei 40 ms, long-interval IHI, l-IHI) vermittelt zu werden (Chen et al. 2003). Die IHI mit kurzen ISI zwischen 6-12 ms (short interval IHI, s-IHI) wird vermutlich durch andere kallosale Fasern vermittelt oder wirkt auf andere Zielneurone im kontralateralen Kortex (Chen et al. 2003).

Gerloff et al. (1998) stellten die Hypothese auf, dass die Hemmung des im EMG sichtbaren MEP nicht ausschließlich durch einen transkallosalen kortikokortikalen Mechanismus zustande kommt, sondern zusätzlich auf einem ipsilateralen direkten Hemmeffekt auf subkortikalem Niveau beruht. Dafür applizierten sie einen elektrischen, subkortikalen TS auf Höhe der Decussatio pyramidum. Tatsächlich konnten sie eine Hemmung des transmastoidalen, elektrischen TS durch einen vorangegangenen magnetischen KS nachweisen. Inwieweit dies einen ipsilateralen subkortikalen zusätzlichen Hemmmechanismus darstellt, ist bislang nicht geklärt. Es gibt jedoch ausreichend Evidenz für die transkallosal vermittelte Inhibition, u.a. durch Di Lazzaro et al. (1999). Ihnen gelang erstmals der direkte Nachweis eines kortikalen vermittelten Hemmeffekts. Mittels Ferbert-Paradigma (Kap.5.8.1) untersuchten sie drei Patienten mit implantierten Rückenmarkselektroden zur Schmerzlinderung. Sie konnten anhand von epiduralen, zervikalen Rückenmarksableitungen eine Unterdrückung von kortikal generierten I-Wellen (i.e. indirekt, transsynaptisch erzeugte Erregungssalve, Kap.4.4) durch einen kortikalen, kontralateralen, magnetischen Stimulus am wachen Patienten nachweisen (Di Lazzaro et al. 1999). In der vorliegenden Arbeit beziehen sich experimenteller Aufbau, Ergebnisse und Interpretation ausschließlich auf die kortikale interhemisphärische Inhibition.

Mehrere Studien beschäftigen sich mit weiteren Fragen zu den elektrophysiologischen und neuronalen Grundlagen der IHI (u.a. Daskalakis et al. 2002a, Chen et al. 2003, Kukawadia et

al. 2005, Lee et al. 2007, Müller- Dahlhaus et al. 2008, Udupa et al. 2010) und untersuchen hierfür die *Interaktionen mit anderen kortikalen Hemmphänomenen*.

Eine Vielzahl dieser Studien bezieht sich auf Interaktionen der intrakortikalen Inhibition mit kurzen und langen Interstimulusintervallen (engl. s-ICI und engl. l-ICI) in der TS-Hemisphäre (primärer motorischer Kortex) und der IHI durch einen kontralateral applizierten Stimulus (Daskalakis et al 2002a, Chen et al. 2003, Kukaswadia et al. 2005, Udupa et al. 2010). Intrakortikale Interaktionen in der „Ursprungshemisphäre“ des transkallosal vermittelten konditionierenden Stimulus wurden ebenfalls untersucht (Lee et al. 2007). Ziel dieser Studien war es, die an den verschiedenen inhibitorischen Phänomenen beteiligten neuronalen Strukturen genauer zu charakterisieren.

Die s-ICI wird ebenfalls mittels eines Doppelreizparadigmas untersucht, wobei hier jedoch im Unterschied zur interhemisphärischen Inhibition konditionierender Reiz und Testreiz über dem gleichen Kortexareal appliziert werden. Es wird somit die Erregbarkeit der Interneurone *einer* Hemisphäre untersucht. Ein unterschwelliger KS wirkt hierbei auf einen überschwelligen TS, der 1-5 ms nach dem KS appliziert wird (Kujirai et al. 1993).

Es wird angenommen, dass durch hemmende GABAerge Interneurone (i.e. als Transmittersubstanz Gamma-Aminobuttersäure verwendende Neurone) ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) an kortikospinalen Neuronen erzeugt wird (unterschwelliger, erster Reiz), welches die Bildung eines Aktionspotentials (AP) durch ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) (überschwelliger, zweiter Reiz) moduliert (Kap.4 und 5).

Auch bei der Untersuchung der l-ICI werden KS und TS über dem gleichen Kortexareal appliziert, hier jedoch sind beide Reize überschwellig (Valls-Solé et al. 1992, Wassermann et al. 1996). Die typischen ISI liegen zwischen 50 und 200 ms. Es gibt fundierte Kenntnisse darüber, dass s-ICI und l-ICI durch verschiedene Neuronenpopulationen und Rezeptorsubtypen erzeugt werden (u.a. Werhahn et al. 1999, Sanger et al., 2001, McDonnell et al. 2006, Müller-Dahlhaus et al. 2008).

Frühere Studien erbrachten deutliche Hinweise, dass die s-ICI durch Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren erzeugt wird (u.a. Ziemann et al. 1996, Ilic et al. 2002, Di Lazzaro et al. 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b, Di Lazzaro et al. 2006) während die l-ICI durch GABA_B-Aktivierung entsteht (McDonnell et al. 2006, Ziemann et al. 2015).

Daskalakis et al. (2002a) untersuchten die Interaktion der IHI mit der s-ICI (Kujirai et al. 1993) und der l-ICI (Valls-Solé et al. 1992, Wassermann et al. 1996).

Sie stellten fest, dass IHI und s-ICI entgegengesetzt auf erhöhte TS-Intensitäten reagieren, während IHI und l-ICI beide gleichgerichtet moduliert wurden: Mit steigender TS-Intensität nahmen l-ICI und IHI ab, während die s-ICI gemäß den Ergebnissen einer vorangegangenen Studie zunahm (Sanger et al. 2001). Vermutlich wirken l-ICI und IHI in der TS-Hemisphäre auf Neurone mit einer niedrigeren Reizschwelle. Außerdem werden beide durch einen überschwelligem KS ausgelöst, wohingegen die s-ICI durch einen unterschwelligen KS erzeugt wird. Außerdem ist die IHI in der Lage, die s-ICI zu vermindern (Daskalakis et al. 2002a, Perez und Cohen 2008, Müller- Dahlhaus 2008).

Die Ergebnisse führten zu der Hypothese, dass die IHI bei einem ISI von 10 ms und die l-ICI durch ähnliche, inhibitorische Neuronenpopulationen vermittelt werden. Im Lichte früherer pharmakologischer Studien (Werhahn et al. 1999) und der Beobachtung, dass die l-ICI die s-ICI hemmt (Sanger et al. 2001, McDonnell et al. 2006, Chu et al. 2008), wurde eine Hemmung der GABA_A vermittelten s-ICI (Ziemann et al. 1996a,b) über präsynaptische GABA_B-Rezeptoren angenommen.

Eine 2008 durchgeführte Studie (Müller-Dahlhaus et al. 2008) untersuchte die Interaktionen von s-IHI, s-ICI und l-ICI unter Baclofen und Diazepam. Die Ergebnisse legen ebenfalls nahe, dass die s-ICI über den GABA_A-Rezeptor vermittelt ist, während die l-ICI über Wirkung am GABA_B-Rezeptorkomplex entsteht. Bezüglich der Interaktionen fanden die Forscher folgende Interaktionen heraus: die s-IHI scheint die s-ICI zu hemmen, wohingegen die l-ICI sowohl s-ICI als auch s-IHI zu inhibieren vermag, vermutlich über präsynaptische GABA_B vermittelte Autoinhibition (Müller-Dahlhaus et al. 2008).

Ergebnisse aus Tierversuchen zeigten, dass die Stimulation des Motorkortex eine Punkt-zu-Punkt-Erregung im kontralateralen Motorkortex erzeugt, welche von einem Bereich umgeben ist, der durch hemmende Interneurone den Output der Pyramidenzellen moduliert (Asanuma und Okuda 1962, Carr und Sessack 1998). Man nimmt an, dass auch beim Menschen in erster Linie exzitatorische, glutamaterge kallosale Fasern auf hemmende GABAerge Interneurone wirken (Ferber et al. 1993, Meyer et al. 1995, Chen 2004).

Mittels der Kombination aus transkranieller elektrischer Stimulation (TES) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte gezeigt werden, dass bereits ein einzelner überschwelliger Reiz transkallosal ein positives BOLD-Signal (von engl. „blood oxygen level

dependent““) im ipsilateralen und kontralateralen M1, bilateral im prämotorischen Kortex, im supplementär motorischen und im primären somatosensorischen Kortex auslöst (Brocke et al. 2008). Das BOLD-Signal bezeichnet die Abhängigkeit des MRT-Bildes vom Oxygenierungsgrad in den roten Blutkörperchen und kann zur Aktivitätsmessung mittels fMRT eingesetzt werden.

Durch Einsatz der Doppelreiztechnik (IHI) konnte ein reduziertes BOLD-Signal in der Testreizhemisphäre gefunden werden. Brocke et al. schlussfolgerten, dass inhibitorische Prozesse mit einer Abschwächung des BOLD-Signals assoziiert sind. Vermutlich spiegelt das BOLD-Signal die Hirnraktivität in Form postsynaptischer Prozesse, so dass der TS auf eine durch den KS bereits inhibierte Pyramidenzelle trifft, was eine reduzierte postsynaptische Aktivität bewirkt (Brocke et al. 2008).

Die Interhemisphärische Konnektivität unterliegt komplexen Abläufen:

Gemäß den physiologischen Erfordernissen (Kap.3.2), bzw. im Forschungszusammenhang je nach experimentellem Aufbau, überwiegt transkallosal entweder Inhibition oder Fazilitierung. Erklärt werden diese Mischeffekte durch eine homotope kontralaterale Erregung (Punkt-zu-Punkt-Fazilitierung), die von einem inhibitorischen Areal umgeben ist (Umfeldhemmung). Je nach KS-Intensität, ISI und Stromrichtung im Gewebe überwiegt entweder die Fazilitierung oder die Inhibition (Bäumer und Münchau 2007).

Interhemisphärische Fazilitierung konnten beim Menschen mit ISI zwischen 4-5 ms nachgewiesen werden (Hanajima et al. 2001, Bäumer et al. 2006). Die interhemisphärische Fazilitierung läßt sich durch Verwendung eines niedrigeren KS (5-10% der Aktiven motorischen Reizschwelle- AMT) nachweisen und zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der induzierten Stromrichtung im Gewebe. Geringe Änderungen der Stimulusparameter können die transkallosale Fazilitierung bereits abschwächen oder aufheben (Bäumer und Münchau 2007), während es sich bei der IHI um eine robustes und gut reproduzierbares Phänomen handelt.

3.2. Interhemisphärische Inhibition und Willkürmotorik:

Bereits Ferbert et al. (1992) stellten fest, dass die IHI durch willkürmotorische Bewegungen moduliert wird: willkürliche tonische Kontraktion des FDI bei entspanntem Muskel der Gegenseite führten zu einer Zunahme der IHI zur linken, in Ruhe befindlichen Seite. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die IHI möglicherweise die in Ruhe befindliche Seite inhibiert, und somit an der Generierung einseitiger Bewegungen beteiligt ist.

Bewegungsassoziierte Veränderungen im ipsilateralen Motorkortex weisen zusätzlich auf eine mögliche physiologische Rolle der IHI bei bimanueller Koordination hin (Liepert et al. 2001, Sohn et al. 2003, Duque et al. 2004, Stinear et al. 2004). Die Hypothese, dass der IHI eine Aufgabe bei der Koordination uni- und bimanueller Bewegungen zukommt, wird durch eine Vielzahl von Studien nahe gelegt, die sich mit interhemisphärisch vermittelten Hemmeffekten im Zusammenhang mit Willkürbewegungen bei gesunden Probanden beschäftigen (Tamazzi und Zanette 1998, Liepert et al. 2001, Arányi et al. 2002, Sohn et al. 2003, Duque et al. 2004, Gorsler et al. 2004, Stinear et al. 2004, Duque et al. 2007, Giovanelli et al. 2009, Nelson et al. 2009). Die meisten Autoren erklären ihre Befunde durch transkallosale Verbindungen, die je nach Kinematik der Bewegung (Duque et al. 2004), nach Kraftstärke (Liepert et al. 2001) und je nachdem, ob beide oder nur eine Hand bewegt wird (Duque et al. 2004) unterschiedlich moduliert werden.

Es gibt Hinweise, dass bei unimanuellen phasischen Bewegungen mit niedriger Kraftstärke das MEP in der kontralateralen Hand verringert ist, wohingegen eine Zunahme des MEP bei tonischer Kontraktion mit höherer Kraftintensität beobachtet wird (Liepert et al. 2001). Die Befunde dieser Studie werden von den Autoren dahingehend interpretiert, dass bei großen Kraftintensitäten eine bimanuelle Aktivierung auftritt, die mit den häufig beidhändig ausgeübten Tätigkeiten in funktionellem Zusammenhang steht: Beim Tragen von Lasten werden häufig beide Arme benutzt, um eine synchrone Bewegung auszuführen. Dies würde den Sinn einer solchen Mitaktivierung des ipsilateralen Kortex bei höheren Kraftstärken, die als ein disinhibierter, transkallosaler Effekt zum kontralateralen, nicht-aktiven M1 interpretiert wird, erklären. Die inhibitorischen Effekte wurden ebenfalls auf einen transkallosalen Mechanismus zurückgeführt. Funktionell entspräche diesem Ergebnis, dass eine Ko-Aktivierung beim Ausführen feiner motorischer Aufgaben hinderlich ist, was ein höheres Maß an Inhibition erforderlich macht. Bei unimanuellen Bewegungen können jedoch

unter pathologischen Bedingungen solche Mitbewegungen im Sinne von Spiegelbewegungen auftreten.

Perez und Cohen (2008) fanden einen kraftabhängigen Einfluss auf IHI, s-ICI und deren Interaktion im ipsilateralen, rechten Kortex, während einer rechtseitigen, parametrischen Handgelenksflexion bei 10, 30 und 70 % maximaler Kraft. Mit zunehmender Kraft reduzierten sich die genannten Hemmphänomene, ohne das Auftreten von Spiegelaktivität im EMG.

Vercauteren et al. (2009) fanden hingegen bei einer geringen tonischen Kraft von 5 % der maximalen Kraft eine Zunahme der IHI von der aktiven zur nicht-aktiven Seite.

Eine weitere Studie fand eine bidirektional reduzierte IHI bei unimanueller tonischer Kontraktion des FDI und interpretierte dies als eine Vorbereitung der anderen Hand auf eine Anforderungsänderung der motorischen Aufgabe mit einem ausreichenden Maß an Hemmung, um das Auftreten von Spiegelbewegungen zu unterdrücken (Nelson et al. 2009).

Bei Erwachsenen wurden Spiegelbewegungen gefunden, die mit einer Abnormalität des Corpus callosum und fehlender TCI einhergehen (Rothwell et al. 1991). Bei Kindern hingegen sind Spiegelbewegungen als physiologisch zu betrachten und werden mit der initial fehlenden Myelinisierung des Corpus callosum erklärt, die sich im Lauf der Entwicklung des zentralen Nervensystems meist in den ersten fünf bis zehn Jahren verliert (Mayston et al. 1999, Takeuchi et al. 2012).

Parallel dazu kann beobachtet werden, dass die im höheren Lebensalter auftretenden Defizite in der manuellen motorischen Kontrolle und das Wiederauftreten von Spiegelbewegungen u.a. mit der Atrophie des Corpus callosum assoziiert sind (Fling et al. 2011, Beaulé et al. 2012).

Kallosale Fasern sind offenbar wie eingangs erwähnt an der Unterdrückung von Spiegelbewegungen und in der uni- und bimanuellen Koordination beteiligt. Allerdings können auch bei gesunden Erwachsenen in geringem Umfang elektromyographische Spiegelaktivitäten nachgewiesen werden.

Beispielsweise treten unter ermüdender, einseitiger Kontraktion Spiegelbewegungen auf, die vermutlich durch eine Reduktion der TCI zum kontralateralen Motorkortex entstehen (Arányi et al. 2002). Umgekehrt tritt eine verstärkte TCI bei willkürlich ausgeführten oder sogar nur vorgestellten Bewegungen vom aktiven zum inaktiven Motorkortex auf (Giovanelli et al. 2009).

Spiegelbewegungen korrelieren negativ mit dem Ausmaß der IHI im Doppelreizparadigma (Hübers et al. 2008). Die Modulation durch niederfrequente, repetitive TMS (rTMS) hatte ebenfalls gegenläufige Auswirkungen: eine verstärkte IHI war mit reduziertem Auftreten von Spiegelbewegungen verbunden, so dass vermutlich ein kausaler Zusammenhang besteht (Hübers et al. 2008). Es handelt sich um einen weiteren Hinweis, dass die IHI ein Ausdruck von *effektiver* Konnektivität ist und ihr eine funktionelle Bedeutung bei unimanueller motorischer Kontrolle zukommt. Dieser Einfluß konnte nicht nur für ausgeführte, sondern auch für nur gedachte Bewegungen nachgewiesen werden, so dass die interhemisphärische Inhibition möglicherweise in neuronalen Netzwerken Bewegungen „simuliert“, ohne dass diese zwangsläufig ausgeführt werden (Gueugneau et al. 2013).

Auch in der Phase der Bewegungsvorbereitung scheint eine Modulation der IHI vorzuliegen. Dies wurde u.a. von Duque et al. (2004) untersucht. Sie beobachteten mittels eines Reaktionszeitparadigmas das Ausmaß der IHI zur aktiven, kontralateralen Hemisphäre und zum inaktiven, ipsilateralen primären motorischen Kortex während der Bewegungsvorbereitungsphase einer einfachen Handbewegung. Die IHI zum aktiven Kortex (i.e. kontralateral zu einer geplanten Bewegung) war unmittelbar nach dem Startsignal ausgeprägt, reduzierte sich aber unmittelbar vor Bewegungsbeginn deutlich, während die IHI ipsilateral konstant blieb. Dies ermöglicht vermutlich bei gesunden Erwachsenen unilaterale Bewegungen ohne Spiegelbewegungen (Duque et al. 2004, Beaulé et al. 2012).

Weiterhin scheint die IHI sich bewegungsabhängig zwischen dominanter und nicht-dominanter Hemisphäre zu unterscheiden (Duque et al. 2007): Während bei Bewegungen der dominanten Hand die IHI direkt vor Bewegungsbeginn zum aktiven M1 disinhibiert ist, bleibt bei Bewegung der nicht-dominanten Hand die IHI bidirektional gleichstark. Die Disinhibition des aktiven, dominanten M1 erleichtert bei Persistenz der IHI zur nicht-aktiven Gegenseite vermutlich unimanuelle, akkurate Bewegungen, wie sie von der dominanten Hand ausgeführt werden und unterdrückt Spiegelbewegungen. Eine andere Studie fand hingegen keine Seitendifferenz gemessen *während* einer tonischen Bewegung, so dass sich der seitendifferente Effekt wohlmöglich lediglich in der Phase der Bewegungsvorbereitung zeigt (Nelson et al. 2009).

Unterschiede in der funktionellen und effektiven Konnektivität der beiden Kortices hängen also ab von der Art der Bewegung und den situativen Erfordernissen: Tonische vs. phasische (Liepert et al. 2001), unimanuelle vs. bimanuelle (u.a. Duque et al 2004, Stinear et al. 2004) einfache vs. komplexe Bewegungen (Tinazzi und Zanette 1998), und niedrige vs. hohe

Kraftintensität. Zudem verändern sich die transkallosalen Effekte durch Training und motorisches Lernen (Tinazzi und Zanette 1998, Gorsler et al. 2004).

Die IHI spielt offenbar eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle und Modulation von Willkürbewegungen, insbesondere in der Koordination uni- und bimanueller Aufgaben.

Zukünftige Studien auch mittels bildgebender Verfahren können das Wissen über effektive Konnektivität auch zwischen weiterer motorischer Areale (hierzu gehören neben dem primären motorischen Arealen auch der prämotorische Kortex, der supplementärmotorische Kortex und subkortikale Areale wie die Basalganglien) und deren Aktivitätsmodulation weiter vertiefen.

3.3. Interhemispärische Inhibition unter pathophysiologischen Bedingungen:

Der IHI kommt eine Bedeutung in der Bewegungsvorbereitung und in der Modulation und Ausführung von Bewegungen zu. Diese Erkenntnisse stammen u.a. auch aus vergleichenden Untersuchungen an gesunden und Schlaganfallpatienten: Murase et al. (2004) untersuchten die interhemisphärische effektive Konnektivität zwischen M1 beider Hemisphären bei Gesunden und Patienten nach ischämischen Hirninfarkt. Die interhemisphärische Hemmung wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während einer visuellen Reaktionszeitaufgabe gemessen. Bei den Patienten schlug die IHI nicht wie bei gesunden Probanden in eine interhemisphärische Bahnung um. Die fehlende Abnahme der IHI vom nichtaktiven, gesunden Motorkortex zur aktiven, geschädigten Hemisphäre scheint das Ausmaß des motorischen Defizits mitzubestimmen (Murase et al. 2004). Eine verstärkte IHI in der Phase der Bewegungsvorbereitung scheint bei Bewegungen der paretischen Hand vorzuliegen, während nicht-paretische Handbewegungen sich nicht wesentlich von der IHI bei gesunden Probanden unterschieden (Duque et al. 2005). Die verstärkte IHI korrelierte mit dem Ausmaß der motorischen Dysfunktion (Murase et al. 2004, Duque et al. 2005).

Die reduzierten s-ICI (also der vermehrten Erregung) in der gesunden Hemisphäre (Shimizu et al. 2002) könnte mit der reduzierten IHI von der geschädigten zur gesunden Seite in funktionellem Zusammenhang stehen (Disinhibition). Umgekehrt bedeutet dies möglicherweise, dass auch eine reduzierte s-ICI (in der Gesunden Hemisphäre) zu einer gesteigerten IHI von der gesunden zur Läsionsseite führt, wie sie für die obengenannten pathologischen Bedingungen bei Schlaganfallpatienten beschrieben wurde.

Eine Stimulation über der Läsionsseite (KS) führt zu einer verminderten IHI kontralateral (Boroojerdi et al. 1996), was das Auftreten von pathologischen Mitbewegungen der gesunden Seite begünstigen könnte. In den vergangenen Jahren (seit Erhebung unserer Daten) sind interessante Evidenzen zur Modulation bei Schlaganfallpatienten hinzugekommen:

Eine Studie (Volz et al. 2014) an 12 Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium mit milden bis moderaten Handmotorikeinschränkungen fand jüngst mittels fMRT, TMS und DCM (engl. Dynamic causal modelling, eine Methode mathematisch effektive Konnektivität aus fMRT Daten zu modellieren) Belege für die Disinhibitionstheorie. Diese besagt, dass eine reduzierte interhemispherische Inhibition von der geschädigten zur kontraläsionalen Seite besteht (Boroojerdi et al. 1996, Shimizu et al. 2002, Volz et al. 2014).

Jüngst konnte durch eine retrospektive Datenanalyse (Stinear et al. 2015) von Schlaganfallpatienten (n=46) in den ersten sechs Monaten nach dem Ischämieereignis gezeigt werden, dass auf der Seite der Läsion die Kortexerregbarkeit initial reduziert war, und dass sich dies im Laufe der Rehabilitation wieder verbesserte. Die IHI erwies sich in dieser Studie als stabil und symmetrisch. Es konnte keine reduzierte IHI von der kontralateralen zur Läsionsseite gezeigt werden (Stinear et al. 2015). Die Autoren leiten daraus ab, dass neuromodulative, fazilitierende Interventionen (mittels hochfrequente rTMS) auf der Seite der Läsion im Rahmen der Rehabilitation hilfreich sein könnten und nicht inhibitorische rTMS.

Die erstgenannte Hypothese (u.a. Ergebnisse von Murase et al. 2004, Duque et al. 2005) besagt, dass eine vermehrte Kortexerregbarkeit auf der gesunden Seite mit einer vermehrten IHI von der gesunden zur Läsionsseite einhergeht. Dies könne als Störfaktor während der Rehabilitation wirken. Die zweite Hypothese argumentiert andersherum und vermutet, dass eine verminderte Kortexerregbarkeit auf der Läsionsseite mit einer reduzierten IHI von der geschädigten zur gesunden Seite einhergeht. In der gesunden Hemisphäre könne sich dies als günstig für die kortikale Reorganisation durch neuronaler Plastizität erweisen (Boroojerdi et al. 1996, Shimizu et al. 2002, Volz 2014). Diese kontroversen Ergebnisse sind möglicherweise dadurch begründet, dass sich die IHI je nach Stadium der Rehabilitationsphase (subakut vs. chronisch), Läsionslokalisation und Bewegungsanfordernis unterschiedlich darstellt. Daher sind größere, longitudinale Studien mittels bildgebender Verfahren und elektrophysiologischer Messung nötig um diese Ergebnisse genauer zu untersuchen.

Die Ergebnisse haben therapeutische Implikationen: Es gibt mehrere Studien, die einen therapeutischen Effekt in der Modulation der IHI bei Schlaganfallpatienten mittels rTMS

berichten (u.a. Mansur et al. 2005, Pal et al. 2005). Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die Bewegungen der betroffenen Hand durch niederfrequente rTMS (i.e. niederfrequente <1 Hz) über der ipsilateralen, nichtgeschädigten Hemisphäre durch Reduzierung der verstärkten IHI zur ischämischen, geschädigten Seite besserten. Inhibierende rTMS kann demnach eingesetzt werden, um die disinhibierte nichtgeschädigte Hemisphäre zu hemmen und damit die gesteigerte interhemisphärische Inhibition zu reduzieren (Mansur et al. 2005). Es könnte sich also in der Zukunft als Neurorehabilitationsmaßnahme bei Schlaganfallpatienten etablieren (Hummel und Cohen 2006).

Die r-TMS hat sich tatsächlich in den letzten zehn Jahren erheblich weiterentwickelt und ihr therapeutischer Einsatz bei diversen Krankheitsbildern wurde systematisch in placebo-kontrollierten Studien untersucht (an ca. 3000 Patienten mit Depressionen und an >700 Patienten mit neuropathischem Schmerz) (Lefaucheur et al. 2014): Jüngst ist eine evidenzbasierte Leitlinie für den therapeutischen Einsatz der rTMS erschienen (Lefaucheur et al. 2014). Es bestehen mittlerweile Level A und B Evidenzen für den effektiven therapeutischen Einsatz der hochfrequenten rTMS bei Depression und Schmerz. Für motorischen Schlaganfällen bestehen Level B Empfehlungen für die Effektivität von inhibitorischer rTMS (<1 Hz) kontraläsional und Level C Empfehlungen für hochfrequente rTMS (>1 Hz, meist 3-20 Hz) ipsiläsional (Lefaucheur et al. 2014). Level A bedeutet hier „definitiv effektiv“ (2 Klasse I Studien oder 1 Klasse I Studie + \geq 2 Klasse II Studien), Level B „wahrscheinlich effektiv“ (2 Klasse II Studien oder 1 Klasse II Studie + \geq 2 Klasse III Studien) und Level C „möglicherweise effektiv“ (1 Klasse II Studien oder 2 Klasse III Studien).

Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit und der IHI findet man auch bei zahlreichen anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen: Patienten mit kallosalen Läsionen im Rahmen einer Multiplen Sklerose (MS) weisen eine verminderte TCI auf (Boroogjerdi et al. 1998, Schmierer et al. 2000, Manson et.al 2006, Lenzi et al. 2007, Wahl et al 2011). Des Weiteren findet sich eine verminderte transkallosale Inhibition beim Morbus Parkinson (Li et al. 2007, Spagnolo et al. 2013, Zittel et. al 2015). Bei fokaler Handdystonie liegt ebenfalls eine reduzierte IHI vor (Beck et al. 2009, Nelson et al. 2010, Sattler et al. 2014).

Eine veränderte TCI resp. IHI findet sich auch bei psychiatrischen Erkrankungen u.a. bei Schizophrenie (Boroogjerdi et al. 1999, Höppner et al. 2001, Daskalakis et al. 20002b, Bajbouj et al. 2004, Bajbouj 2007).

Eine fMRT- Studie verglich jüngst die Aktivität im ipsilateralen M1 während unilateralen Handbewegungen bei Gesunden und Patienten mit Agenesie des Corpus callosum. Mittels

BOLD und DTI (Diffusion Tensor Imaging) konnte nachgewiesen werden, dass bei Gesunden der ipsilaterale M1 über transkallosale Fasern inhibiert wird. Diese interhemisphärische Inhibition ließ sich bei den akallosalen Patienten nicht nachweisen (Genç et al. 2015).

Es ist bekannt, dass die *Multiple Sklerose* häufig das paraventriculäre Marklager und den Balken betrifft (Horowitz et al. 1989, Gean-Morton et al. 1991). Schmierer et al. fanden eine reduzierte TCI bei 80% der 50 untersuchten Patienten mit einer MS im frühen Krankheitsstadium (Schmierer et al. 2000).

In mehreren funktionellen Magnetresonanztomographie-Studien wurde gezeigt, dass bei MS-Patienten das Corpus callosum gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe signifikant verschmälert war (Manson et al. 2006, Lenzi et al. 2007, Manson et al. 2008). Die Patienten wiesen eine verringerte Deaktivierung im ipsilateralen Kortex beim Ausführen einer einfachen Handbewegung auf. Die Autoren interpretierten dies als einen Hinweis auf eine gestörte IHI bei Patienten mit MS (Manson et al. 2006). Lenzi et al. (2007) fanden deutliche Hinweise via TMS und DTI, dass bei den untersuchten Patienten eine Schädigung des Corpus callosum vorlag. Funktionell entsprachen die anatomischen Veränderungen einer verkürzten TCI-Dauer (vermutlich durch reduzierte Anzahl der Axone) und einer verlängerten Latenz, die mit der krankheitsbedingten Demyelinisierung einhergeht.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei MS-Patienten diese Befunde durch einen Verlust der transkallosalen Konnektivität und einer reduzierten GABAergen Neurotransmission entsteht (Manson et al. 2008). Durch Leitungsdispersion kann zudem die Dauer verkürzt werden.

Die IHI ist bei der frühen remittierenden MS gegenüber gesunden Probanden reduziert. Dies korrelierte mit mikrostrukturellen Veränderungen (fraktionale Anisotropie). Makroskopische Veränderungen im konventionellen MRT und klinische motorische Veränderungen traten hingegen bei diesen Patienten noch nicht zu Tage, sodass es sich um einen frühen Marker handelt (Wahl et al. 2011).

Auch beim *Morbus Parkinson* erweist sich die Untersuchung kortikaler Hemmphanomene als interessanter Forschungsgegenstand:

Li et al. (2007) fanden eine reduzierte s-ICI und IHI bei Patienten mit Morbus Parkinson assoziierten Spiegelbewegungen und schlußfolgerten einen funktionellen Zusammenhang (Li et al. 2007). Dies konnte vor allem für frühe Krankheitsstadien durch eine weitere Studie gezeigt werden: die iSP-Dauer war reduziert und korrelierte negativ mit dem Auftreten von Spiegelbewegungen (Spagnolo et al. 2013).

Zittel et al. (2015) untersuchten die IHI bei De-Novo Parkinson-Patienten und fanden eine verminderte IHI nach erstmaliger L-Dopa Gabe. Interhemisphärische Interaktionen zwischen dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMC) und M1 waren nicht verändert. Patienten unter permanenter L-DOPA Medikation zeigten hingegen inhibitorische Konnektivität zwischen PMC-M1. Dem PMC kommt eine Rolle bei der Bewegungsvorbereitung und Ausführung zu, welche beim Morbus Parkinson gestört ist.

Eine longitudinale Studie an 16 Parkinson-Patienten, unmediziert (Baseline), nach 6 Monaten und nach 12 Monaten, konnte eine Normalisierung der initial verkürzten cSP (GABA_B vermittelt) in Korrelation mit Progression der motorischen Symptome zeigen. Die Autoren deuten dies als sensitiven elektrophysiologischen Marker für die Progression der Erkrankung (Kojovic et al. 2015).

Eine Studie untersuchte Patienten mit *fokaler Handdystonie* (Beck et al. 2009) und den Einfluß der IHI auf die Spiegel-Dystonie, i.e. dystonische Mitbewegungen der homologen Muskeln der betroffenen Seite bei motorischer Tätigkeit (z.B. Schreiben) der nichtbetroffenen Seite. Einige Patienten mit der Erkrankung weisen Spiegeldystonie auf, andere nicht. Während eine reduzierte IHI bei fokaler Handdystonie *ohne* Spiegel-Dystonie nicht auftrat, wiesen die Patienten *mit* Spiegel-Dystonie eine verringerte IHI auf. Obwohl die reduzierte IHI nicht die gesamte Pathophysiologie erklären kann, scheint sie doch zum Auftreten von Spiegeldystonie beizutragen.

Sattler et al. (2014) konnten die Befunde belegen und fanden eine Korrelation zwischen der Abnahme der IHI und der Krankheitsdauer und Schwere der Erkrankung (Sattler et al. 2014). Beim sogenannten Schreibkrampf, der häufigsten Form fokaler Handdystonie, fanden Nelson et al. (2010) eine reduzierte IHI zur betroffenen Seite und schlußfolgerten, dass eine gestörte IHI zum Schreibkrampf beiträgt (Nelson et al. 2010).

Bei *Schizophrenie*-Patienten konnte eine veränderte TCI nachgewiesen werden, die Ergebnisse der durchgeführten Studien waren jedoch uneinheitlich: eine verlängerte TCI konnte in einigen Studien nachgewiesen werden (Borojerdi et al. 1999, Höppner et al. 2001, Bajbouj et al. 2004). Andere Studien fanden hingegen eine verminderte interhemisphärische Inhibition (Daskalakis et al. 2002b, Fitzgerald et al. 2002, Hoy et al. 2008). Dies stützt die Hypothese, dass bei Patienten mit Schizophrenie eine Dysbalance der interhemisphärischen Konnektivität zwischen den motorischen Kortices besteht.

Ebenfalls konnten makroskopische strukturelle Veränderungen im Bereich des Corpus callosum gefunden werden (Höppner et al. 2001), die sich im Falle eines chronischen Krankheitsverlaufs sogar auszuweiten scheinen (Mitelman et al. 2009).

3.4. Herleitung der Fragestellung:

Wie das bisher Beschriebene zeigt, gibt es eine Vielzahl von Studien, die sich mit Funktion, Ausmaß und Modulation der IHI bei gesunden Probanden und unter pathophysiologischen Bedingungen beschäftigen. Die zugrunde liegenden Neurotransmittersysteme wurden bislang beim Menschen nicht direkt untersucht.

Es können durch Doppelreizparadigmen sowohl kortikokortikale Phänomene, als auch kortikale interhemisphärische Erregbarkeitsänderungen gemessen werden.

	IHI	s-ICI	l-ICI
KS	Überschwellig	Unterschwellig	Überschwellig
TS	Überschwellig	Überschwellig	Überschwellig
ISI	8-50 ms	1-6 ms	50-200 ms
Reizort	KS: ipsilateral TS: kontralateral	KS: kontralateral TS: kontralateral	KS: kontralateral TS: kontralateral
Angenommener Transmitter (Studien)	GABA _B ?	GABA _A Ziemann et al. 1996b; Ingihilleri et al. 1996; Di Lazzaro et al. 2000; Sanger et al. 2001; Daskalakis et al. 2002a Chen 2003 Kukaswadia et al. 2005	GABA _B Werhahn et al. 1999 (cSP), Siebner et al. 1998 (cSP), McDonnell et al. 2006
Literatur-Paradigmen (Auswahl)	Ferbert et al. 1992 Hanajima et al. 2001 Chen 2003	Kujirai et al. 1993, Nakamura et al. 1997, Di Lazzaro et al. 1998.	Valls-Solé et al. 1992, Wassermann et al. 1996, Nakamura et al. 1997.

Tab.3.1 Übersicht über verschiedene in Doppelreizparadigmen untersuchte inhibitorische Phänomene und ihre vermuteten Transmittersubstanzen zum Zeitpunkt unserer Studienplanung, Durchführung und Auswertung (rot markiert, Hauptexperiment dieser Untersuchung, rosa markiert Nebenbefunde).

Das Hauptinteresse dieser Arbeit besteht in der näheren Betrachtung der interhemisphärischen Inhibition unter dem Einfluss GABAerger Medikamente.

Mittels TMS können diverse Hemmungs- und Erregungsphänomene auf kortikaler Ebene erzeugt und untersucht werden. Abhängig von den Stimulusparametern (Stimulusintensität, Spulenposition, Reizort etc.) werden präferentiell erregende oder hemmende Neuronenpopulationen getestet (Rothwell 1997, Hallett 2000, Chen 2000).

S-ICI und I-ICI sind bereits pharmakologisch untersucht worden (Tab. 3.1.). Frühere Studien erbrachten deutliche Hinweise, dass die s-ICI durch Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren erzeugt wird (u.a. Ziemann et al. 1996b, Ilic et al. 2002, Di Lazzaro et al. 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b, Di Lazzaro et al. 2006) und die I-ICI durch GABA_B-Aktivierung entsteht (McDonnell et al. 2006).

Da wie bereits beschrieben einiges dafür spricht, dass die I-ICI und die IHI durch ähnliche Neuronenpopulationen vermittelt werden (Daskalakis et al. 2002a, Kukaswadi et al. 2005) und für die I-ICI eine GABA_B Aktivierung angenommen wird (McDonnell et al. 2006), könnte dies für die IHI ebenfalls zutreffen (Chen 2004).

Über die Pharmakologie der IHI ist wenig bekannt. Ziemann et al. (1996b) untersuchten bislang direkt den Effekt eines GABA_A-Agonisten (Lorazepam 2,5 mg oral) auf die TCI bei gesunden Probanden. Es konnte ein Trend zu einer geringeren Hemmung beobachtet werden, der allerdings nicht signifikant war.

Daskalakis et al. (2003) untersuchten den Effekt von Antipsychotika (Haloperidol und Olanzapin) bei gesunden Probanden u.a. auf die s-ICI und TCI. Es konnte kein Effekt auf die TCI nachgewiesen werden (Daskalakis et al. 2003). Fitzgerald et al. (2002) hingegen konnten eine verminderte TCI bei Schizophreniepatienten unter Olanzapin und Risperidon im Gegensatz zu gesunden Probanden nachweisen. Außerdem hatten die Patienten, die Olanzapin erhielten, eine ausgeprägtere TCI als jene, die Risperidon erhielten. Schwierig ist die Interpretation allerdings, da kein Vergleich vor vs. nach Medikamentgabe untersucht wurde. Eine Differenzierung zwischen Effekten der Medikamente und der krankheitsbedingten Veränderung ist so kaum möglich (Fitzgerald et al. 2002). Außerdem interagieren die beiden verabreichten „atypischen“ Neuroleptika in unterschiedlichem Ausmaß mit diversen Subtypen von dopaminergen, serotonergen, histaminergen, α -adrenergen Rezeptoren und mit muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren (Hippius und Müller 2014).

Ergebnisse aus Tierexperimenten (Kawaguchi et al. 1992 in vitro am Rattenmodell, Chowdhury et al. 1996a in vivo Untersuchungen an der Katze) geben Hinweise auf die Modulation der interhemisphärischen Interaktionen unter GABA-Antagonisten. Durch Stimulation des Corpus callosum wurde ein exzitatorischer Effekt in Pyramidenzellen festgestellt, der von einem frühen inhibitorischen Potential (Latenz 30 ms) gefolgt wurde. Dieses inhibitorische Potential konnte durch Verabreichung eines GABA_A-Antagonisten abgeschwächt werden. Darauf folgte ein spätes inhibitorisches Potential (Latenz 185 ms), das durch den GABA_B-Antagonisten Phaclofen gehemmt wurde (Kawaguchi et al. 1992). Bezogen auf den Menschen könnte dies bedeuten, dass Anteile der IHI ebenfalls GABA_A-erg vermittelt sind.

GABA_A- und GABA_B-Antagonisten erhöhten die Spikeaktivität nach einem einfachen transkallosalen Stimulus (Chowdhury et al. 1996a) in einer In-Vivo-Studie an anästhesierten Katzen, deren Spikeaktivität im Motorkortex intraoperativ transkallosal mittels Nadelelektroden stimuliert und abgeleitet wurde.

Eine Studie mit Doppelreizen derselben Arbeitsgruppe zeigte, dass die transkallosalen Effekte über den GABA_B-Rezeptor moduliert werden: Baclofen (Agonist) erhöhte die Inhibition, während CGP 35348 (Antagonist) zu einer Abnahme führte (Chowdhury et al. 1996b).

Weitere Untersuchungen (Chowdhury und Matsunami 2002) sollten die Rolle von beiden GABA-Rezeptoren in Doppelreizuntersuchungen näher beleuchten. Sie zeigten, dass sowohl GABA_A- als auch GABA_B-Antagonisten im Doppelreizparadigma zu erhöhten Entladungen führten, jedoch die Inhibition durch den zweiten Reiz stärker durch GABA_B-Rezeptorantagonisten (CGP 35348 und Phaclofen) abgeschwächt wurde. Die Autoren leiteten aus ihren Ergebnissen eine Modulation der transkallosalen Effekte über GABA_A als auch GABA_B-Rezeptoren ab. Vermutet wird, dass darüberhinaus präsynaptische GABA_B-Rezeptoren eine modulative Funktion zukommt.

In der Tat wurde der GABA_B-Rezeptor zum ersten Mal am präsynaptischen Terminal nachgewiesen, wo er als Autorezeptor über Reduzierung des Ca²⁺-Einstrom die Transmitterausschüttung beeinflusst (Bowery et al. 2002, Bowery und Smart 2006).

Obwohl die interhemisphärische Interaktion bei der Katze bei einem ISI von 200 ms untersucht und nachgewiesen wurde (Chowdhury et al. 1996a, Chowdhury und Matsunami

2002), und sie sich nach bisherigen Erkenntnissen beim Menschen in Dauer und Beginn (6-50 ms) unterscheidet, könnte beim Menschen eine ähnliche Transmittermodulation vorliegen.

Um die Rolle des GABA-Rezeptors in der Vermittlung der IHI beim Menschen näher zu beleuchten, wurde in der vorliegenden Studie der Effekt des GABA_B-Agonisten Baclofen und in einem zweiten Experiment des GABA_A-Agonisten Midazolam untersucht.

Folgende vornehmlich aus Tierexperimenten abgeleiteten Hypothesen sollten am Menschen erstmals untersucht und überprüft werden:

1. Unter Baclofen tritt eine Verstärkung der IHI über Erregung des GABA_B-Rezeptors vor allem in den langen Intervallen auf (vgl. Tierexperimente von Chowdhury et al. 1996a, 1996b, Chowdhury und Matsunami 2002).
2. Unter Midazolam wird eine Steigerung der s-IHI über eine Interaktion mit dem GABA_A-Rezeptor zu beobachten sein (vgl. Tierexperimenten von Kawaguchi et al. 1992).

Einen Nebenbefund stellte die Untersuchung der s-ICI und der l-ICI dar. Da die beteiligten Transmitter auf Grundlage früherer Untersuchungen weitestgehend bekannt sind, werden diese kortikokortikalen Hemmmechanismen zur Kontrolle des zu erwartenden Effekts untersucht.

Im Einzelnen wurden hierbei folgende Hypothesen geprüft:

1. Die s-ICI ist über GABA_A-Rezeptoren vermittelt und wird daher durch die Gabe eines GABA_A- Agonisten (Midazolam) verstärkt (u.a. Ziemann et al. 1996b, Ilic et al. 2002, Di Lazzaro et al. 2005a, b, Di Lazzaro et al. 2006)
2. Die l-ICI wird über GABA_B-Rezeptoren getriggert und ist in der Folge unter dem Einfluss eines GABA_B-Agonisten (Baclofen) ausgeprägter (McDonnell et al. 2006).

4. Anatomische und physiologische Grundlagen

4.1. Der motorische Kortex

Die Kenntnis der anatomischen Strukturen, die mittels TMS gereizt werden, ist wichtig, da jede Änderung der Reizstärke oder der Spulenposition die Richtung des Stroms verändert, und damit unterschiedliche neuronale Strukturen erregt werden. Es ist daher zunächst notwendig einen groben Überblick über die Kortexstratigraphie und den Faserverlauf der motorischen Kortexes zu geben.

Die Hirnoberfläche wird von der Hirnrinde (Cortex cerebri) überzogen, die aus der grauen Substanz (Substantia grisea) besteht. Die Farbe erklärt sich aus ihrem Reichtum an Ganglienzellen. Die weiße Substanz (Substantia alba) hingegen bezeichnet die aus Nervenfaserbündel bestehenden Anteile des Gehirns. Durch den hohen Anteil an myelinisierten Nervenfasern erscheinen diese Areale makroskopisch weiß.

Zytoarchitektonisch ist für die Großhirnrinde (Neokortex) der von Brodmann beschriebene sechsschichtige Aufbau charakteristisch (Brodmann 1909, Vogt und Vogt 1919).

Der Neokortex nimmt fast die gesamte Hirnrindenoberfläche ein und umfasst alle motorischen, sensorischen und assoziativen Hirnrindenareale des Menschen (Steinmetz 1992). Der Neokortex besteht senkrecht zur Oberfläche von außen nach innen aus den in Abb. 4.1. dargestellten Schichten (Duus 2001).

Ohne auf die komplexen Verschaltungsmuster näher einzugehen, sei erwähnt, dass der motorische Kortex eine agranuläre Struktur besitzt, die sich durch besonders viele Pyramidenzellen in Schicht V und durch eine an Granulazellen arme Schicht IV auszeichnet. Der sensorische Kortex weist gemäß seiner Funktion den umgekehrten Aufbau auf. Diesem morphologischen Unterschied entspricht funktionell, dass die Pyramidenzellen efferente motorische Effekte vermitteln, während die Zellen der Schicht IV des sensorischen Kortex vor allem thalamokortikale afferente Informationen verarbeiten (Creutzfeld 1983).

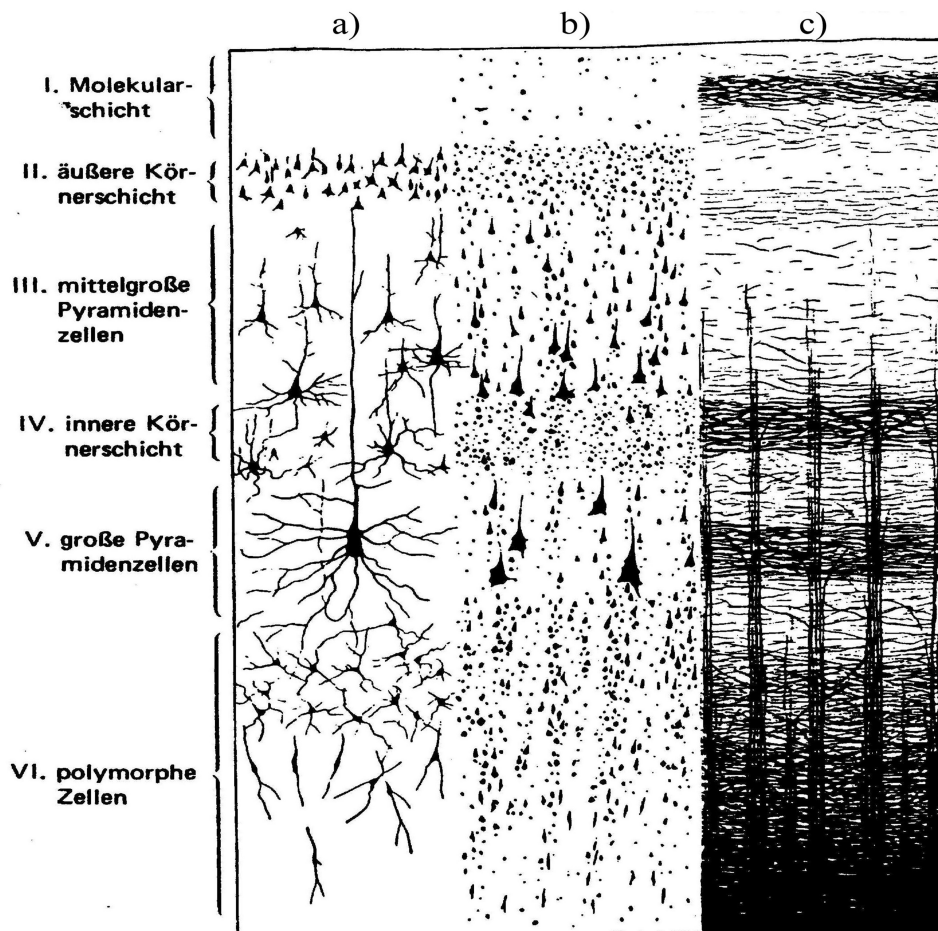


Abb. 4.1. Feinbau der Hirnrinde. Schema nach Brodmann a) Chromsilber-Imprägnation b) Zellenfärbung c) Markscheidenfärbung (Duus 2001).

Wie aus obiger Abbildung hervorgeht, liegen die Pyramidenzellen vertikal zur Hirnrinde. Daraus ergibt sich durch den gewundenen Verlauf der Sulci eine unterschiedliche Ausrichtung zur Schädeloberfläche: intrasulkale Pyramidenzellen sind eher horizontal ausgerichtet, während extrasulkale eher eine vertikale Lage bezogen auf die Schädelkalotte aufweisen. Diese anatomische Gegebenheit ist für die Wirkung der bei der TMS induzierten Ströme von Bedeutung. Vereinfachend wird angenommen, dass die TMS ein horizontales Feld erzeugt, welches gleichsinnig ausgerichtete neuronale Strukturen zu erregen vermag.

Die Annahme, dass via TMS ein homogenes elektrisches Feld im Gehirn induziert wird (Kap.4.4), gilt nicht uneingeschränkt, da die Leitfähigkeit der Gewebe im menschlichen Schädel unterschiedlich ist. Beispielsweise weist der Liquor cerebrospinalis die höchste Leitfähigkeit auf. An der Grenzschicht zwischen Pia mater und Liquor, also am Übergang zwischen zwei Gewebearten mit verschiedenen Leitfähigkeiten, könnte das induzierte elektrische Feld ebenfalls eine Richtungsänderung erfahren. Daher ist unklar, ob das elektrische Feld tatsächlich parallel zur Kalotte und zur Spulenebene verläuft (Abb. 5.1) oder

ob es dem Windungsverlauf folgt. Sicher ist jedoch, dass die TMS mit den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Stimulationsparametern vornehmlich indirekte, transsynaptische Erregungswellen erzeugt, vermutlich über die Erregung von horizontal zum induzierten Strom verlaufender kortikaler Interneuronen (Weyh und Siebner 2007, Siebner und Ziemann 2007).

Der Sulcus centralis trennt Frontal- und Parietallappen. Funktionell verläuft hier die Grenze zwischen dem primären motorische Kortex (M1) (Gyrus präcentralis) und dem somatosensiblen Gyrus postcentralis. M1 entspricht der Area 4 nach Brodmann (Abb. 4.2) und erstreckt sich vor dem Sulcus centralis, dessen vordere Wandung er einnimmt, über die obere Mantelkante bis auf die mediale Seite der Hemisphären (Duus 2001). Die Anordnung der einzelnen Repräsentationsgebiet ist somatotop gegliedert. Die Pyramidenzellen der distalen Extremitätenmuskeln befinden sich in der Vorderwand des Sulcus centralis und werden vornehmlich transsynaptisch, bei höheren Reizstärken auch direkt erregt.

In Schicht V befinden sich die so genannten Betz'schen Riesenzellen, von denen schnelleitende, myelinisierte Pyramidenbahnfasern ihren Ausgang nehmen (Creutzfeld 1983). Sie zeichnen sich durch ausgeprägte Kollateralenbildung und ein komplexes synaptisches Netzwerk aus. Nach dorsal reicht der primäre motorische Kortex bis in Bodennähe des Sulcus centralis, während er nach anterior fließend in die Area 6 übergeht (Steinmetz 1992) (Abb. 4.2). Von M1 aus werden alle Willkürbewegungen in Gang gesetzt.

Weitere motorische Areale sind der prämotorische Kortex, Area 6 α , 6 β (Einteilung nach Vogt und Vogt 1919) und der supplementärmotorische Kortex, welcher eine Rolle beim Erlernen von motorischen Fertigkeiten und in der Vorbereitung von komplexen Bewegungsabfolgen zu spielen scheint (Cui und Deecke 1999, Halsband und Lang 2006).

Dort ist ebenfalls eine Somatotopie zu erkennen, wenn gleich die Reizstärken zur Erzeugung einer Muskelantwort höher sind als die in Area 4 (Creutzfeldt 1983, Steinmetz 1992, Duus 2001).

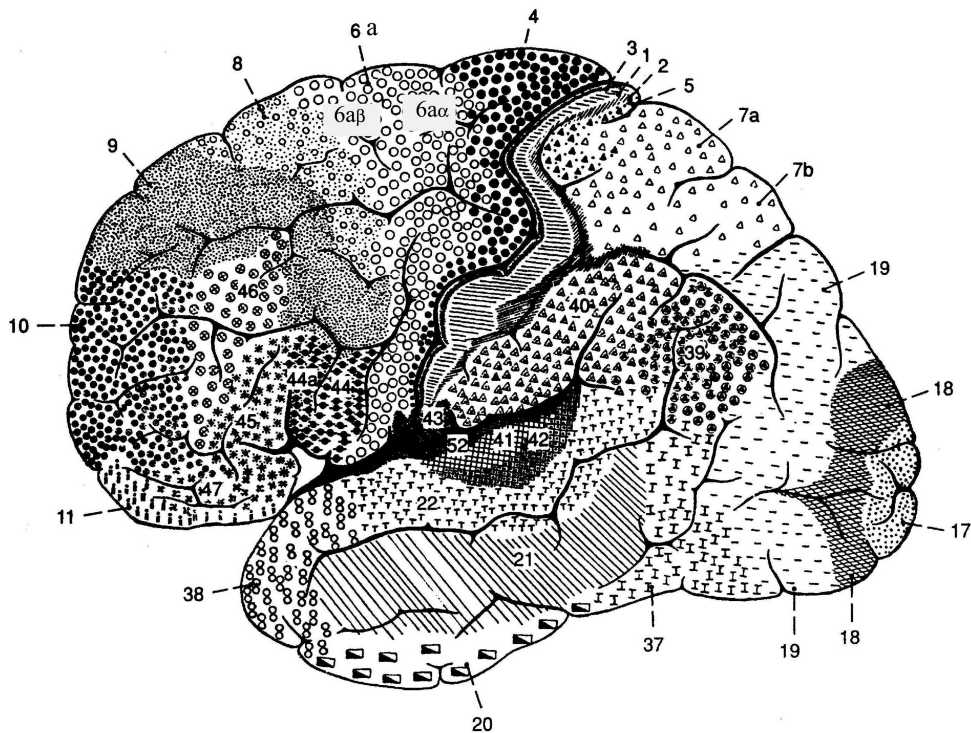


Abb. 4.2. Zytoarchitektonische Rindenzonen nach Brodmann Areae: 4- primärer motorischer Kortex (M1); 6a- prämotorischer Kortex (PMC), 6b- prämotorischer Kortex, medialer Anteil- supplementärmotorischer Kortex (SMC), (modifiziert nach Putz und Pabst, 2000).

4.2. Direkte kortikospinale Efferenz

Etwa 60 % der 1 Million Kortexfasern, die ins Rückenmark ziehen, haben ihren Ursprung in Area 4 (M1) im Bereich des Gyrus präcentralis (Brodmann 1905). Die übrigen Fasern entstammen überwiegend der Area 6 nach Brodmann, insbesondere dem supplementärmotorischen Kortex.

Nur 3- 4% der Fasern werden von den Axonen der rund 30.000 Betz'schen Riesenzellen gebildet (Creutzfeld 1983). Diese myelinisierten Fasern mit einem Durchmesser von 11-12 μm leiten mit einer Geschwindigkeit von 50-75 m/s (Boyd et al. 1986, Steinmetz 1992).

Die restlichen Axone der Pyramidenbahn, des Tractus corticospinalis, entspringen von den kleinen Pyramidenzellen der Schicht V der motorischen Kortex und der Areae 1, 2, 3, 5. Diese Axone haben einen Faserdurchmesser von nur etwa 4 μm und erreichen Leitungsgeschwindigkeiten von ca. 8-12 m/s (Meyer 1996).

Die Pyramidenbahn läuft durch den posterioren Teil der Capsula interna über die Pedunculi cerebri und durch den Pons zur Medulla oblongata (Abb. 4.3.). In der Decussatio pyramidum

kreuzen 70-90 % der Fasern auf die kontralaterale Seite. Sie verlaufen dann im Tractus corticospinalis lateralis zu den Motoneuronen der distalen Extremitäten und weiter zu den motorischen Endplatten der Muskelfasern.

Die übrigen 10% der Pyramidenbahn verlaufen ungekreuzt im Vorderstrang als Tractus corticospinalis anterior auf der ipsilateralen Seite abwärts, um erst auf Segmenthöhe durch die Commissura alba anterior zur Gegenseite zu kreuzen (Duus 2001). Diese Fasern versorgen vor allem die axiale Körpermuskulatur.

Ein wichtiges Prinzip der Verschaltung zwischen den Pyramidenzellen des Kortex und den spinalen Motoneuronen ist, dass jedes Motoneuron konvergente Eingänge von mehreren Pyramidenzellen erhält, aber umgekehrt jedes Axon des Tractus pyramidalis auf mehrere Motoneurone divergiert.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass indirekten kortikospinalen Verbindungen existieren, die zu Zentren im Hirnstamm und ins Cerebellum ziehen. Unter dem Begriff „extrapyramidales System“ werden vereinfacht alle Fasern zusammengefasst, die nicht durch die Pyramiden verlaufen und das Rückenmark erst nach Umschaltung in subkortikalen Zentren erreichen. Dieses indirekte kortikospinale System stellt das Grundsystem der Stütz- und Haltemotorik und der Lokomotion dar und regelt die bilaterale Abstimmung von proximalen Bewegungssynergien (Duus 2001).

Diese Fasern werden mit der TMS nicht erregt, da sie zu tief im Schädelinneren liegen. Dies lässt sich anhand der Latenzzeiten belegen, die bei einem solchen polysynaptischen Weg deutlich länger ausfallen würden.

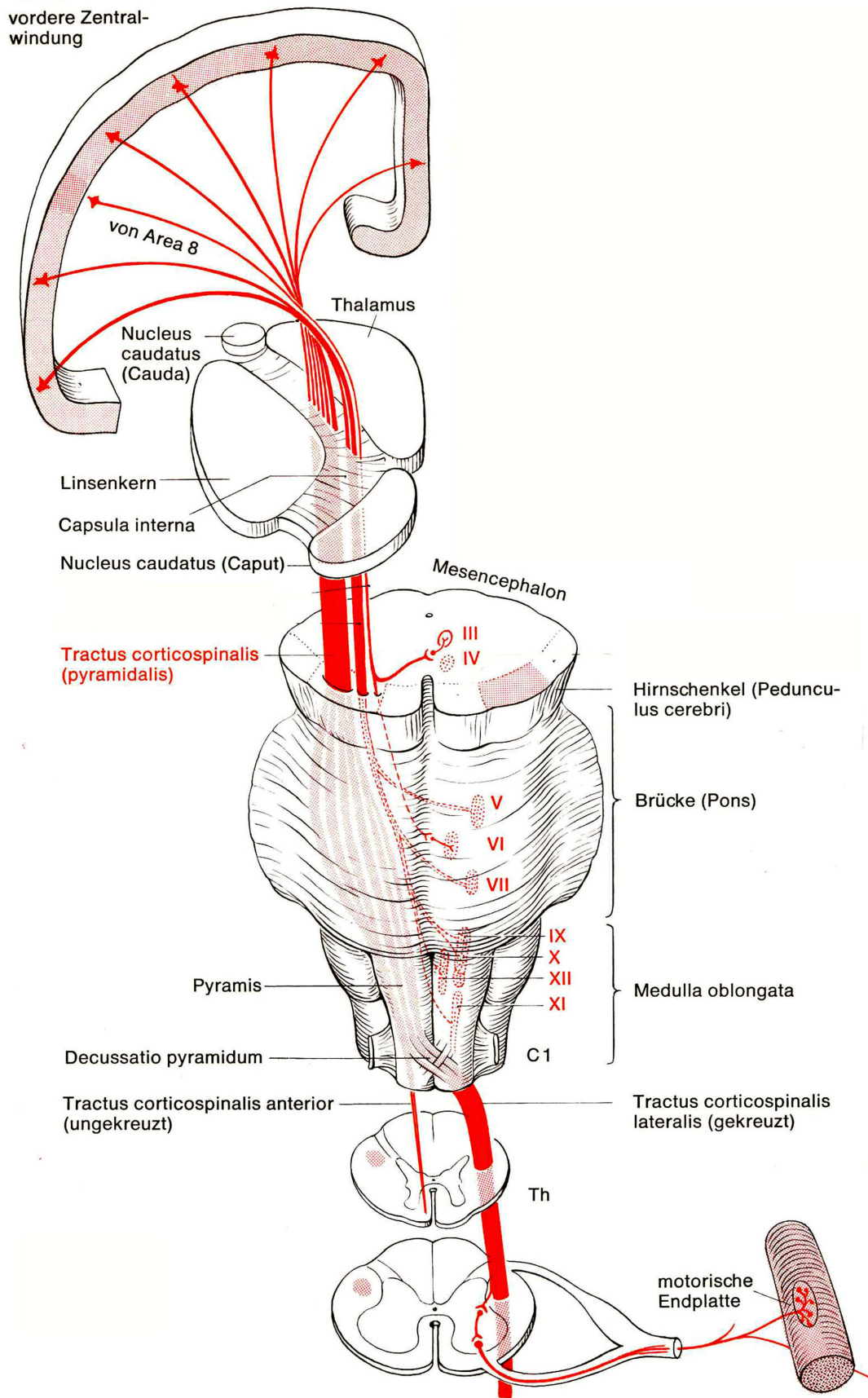


Abb. 2.3. Verlauf der Pyramidenbahn (modifiziert nach Duus 2001).

4.3. Interhemisphärische Verbindungen

Die für die Untersuchung der IHI wesentlichen Fasern sind die rund 200–800 Millionen kallosalen Fasern (Bloom und Hynd 2005), die als Radiatio corporis callosi, als Balkenstrahlung, die beiden Großhirnhemisphären miteinander verbinden. Das Corpus callosum stellt die größte Kommissur des Neokortex dar und enthält sowohl Fasern, die gleiche Hirnrindenareale beider Hemisphären verbinden (homotope Fasern), als auch Neurone, die den Informationsaustausch funktionell verschiedener Areale ermöglichen (heterotope Fasern). Der Großteil der Fasern stellt allerdings homotope Fasern dar (Kahle 2002), die auf der Grundlage von tierexperimentellen Daten vor allem in Schicht III, teilweise in den Schichten II, IV, V, VI ihren Ausgang nehmen (Jones et al. 1979, Killackey et al. 1983, Karayannis et al. 2007).

Die interhemisphärischen Interaktionen werden vermutlich durch Axone einer separaten Neuronenpopulation und nicht durch Pyramidenzellkollateralen vermittelt (Lee et al. 2007).

Die für die interhemisphärische Inhibition berechenbaren Latenzzeiten betragen zwischen 10-15 ms (Ferbert et al. 1992, Meyer et al. 1995) und entsprechen etwa einer Leitungsgeschwindigkeiten von 10 m/s . Berechnen lässt sich dies wie folgt (Meyer 1996): man bestimmt den Beginn der Hemmung tonischer Willküraktivität in ipsilateralen Extremitätenmuskeln und subtrahiert davon die Leitungszeit der kontralateralen exzitatorischen Muskelantwort. Darin enthaltenene synaptische Übertragungszeiten müssen bei der Berechnung inhibitorische Latenzzeiten von den exzitatorischer Phänomene abgezogen werden. Nimmt man nun eine transkallosale Latenzzeit von 15 ms an, gehen in die Berechnung noch die synaptische Transmission von der kallosalen Faser auf die Präsynapse der Pyramidenzelle (1 ms) (Day et al. 1987, 1989a) ein und unter Annahme der Übertragung auf ein zwischengeschaltetes Interneuron im kontralateralen Kortex weitere 2 ms. Zieht man diese ab, ergibt sich eine Latenz von 12 ms. Bei einer Entfernung von 12 cm (Ammassian und Cracco 1987) entspricht dies einer Leitungsgeschwindigkeit von 10 m/s.

$$\text{Geschwindigkeit} = \text{Weg/Zeit} \quad v = \frac{s}{t} = \frac{0,12 \text{ m}}{0,012 \text{ s}} = 10 \frac{\text{m}}{\text{s}}$$

Eine andere Studie fand kürzere Latenzzeiten zwischen 8.8- 12.2 ms (Cracco et al. 1989).

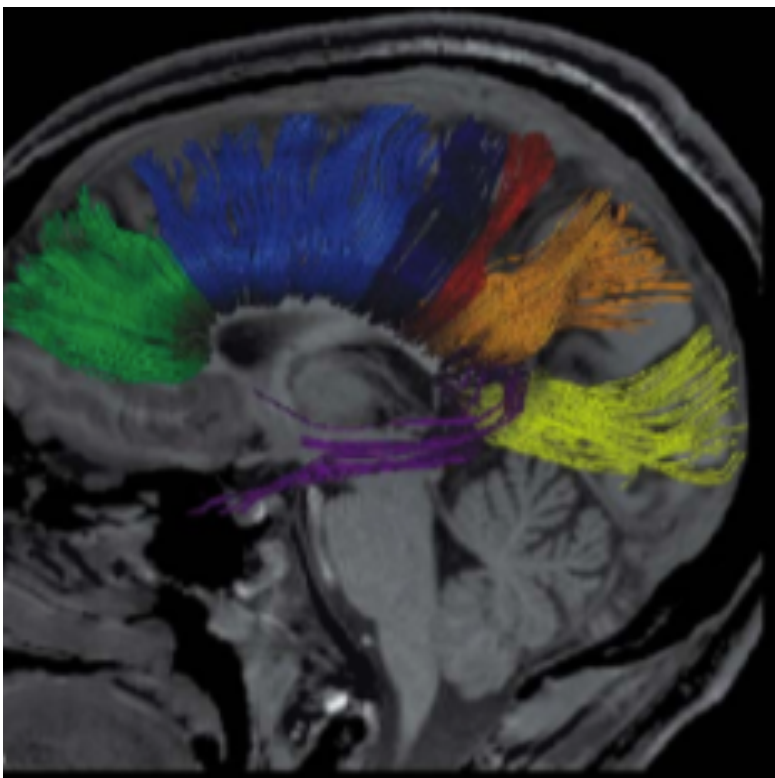
Das Corpus callosum übt sowohl hemmenden als auch erregenden Einfluss auf die kontralaterale Hemisphäre aus (Bloom und Hynd 2005, Takeuchi et al. 2012). Welcher Einfluss überwiegt hängt von den jeweiligen Anforderungen und im Falle der TMS von den

gewählten Stimulusparametern und ISI ab (Hanajima et al. 2001). Der Grossteil der kallosalen Fasern verwendet Glutamat als exzitatorischen Transmitter und erzeugt kontralateral EPSP (Conti und Manzoni 1994).

Es wird angenommen, dass beim Menschen inhibitorische interhemisphärische Effekte indirekt über exzitatorische glutamaterge kallosale Fasern generiert werden, die auf hemmende GABAerge Interneurone im homologen Areal der kontralateralen Hemisphäre wirken (Ferber et al. 1992, Meyer et. al 1995, Chen 2004).

In-Vivo-Untersuchung an Katze und Ratte konnten nachweisen, dass jedoch ein kleiner Anteil von transkallosalen Fasern existiert, der direkte inhibitorische Effekte über GABAerge Fasern vermittelt (Fabri und Manzoni 2004).

Karayannis et al. (2007) fanden im Rattenmodell heraus, dass kallosale Fasern sowohl auf Pyramidenzellen als auch auf GABAerge Interneurone in Schicht IV wirken (Karayannis et al. 2007).



*Abb. 4.1. Faserverlauf des CC
mittels Diffusion Tensor Imaging*
grün präfrontaler Kortex
Hellblau supplementärmotorischer Kortex
Blau primärer motorischer Kortex
Rot primärer sensorischer Kortex
Orange Parietallappen
Gelb Okzipitallappen
Lila Temporallappen
(Hofer und Frahm et al. 2006)

Wie anatomische Studien am Rhesusaffen zeigten, kreuzen die Fasern des primären motorischen Kortex im anterioren Teil des Truncus corporis callosi zur anderen Seite (Pandya und Seltzer 1986).

Untersuchungsergebnisse an Patienten mit partiellen Kallosotomien legen nahe, dass die IHI vermittelnden Fasern beim Menschen anders als beim Rhesusaffen, im hinteren Anteil des dritten, möglicherweise im vorderen Anteil des vierten Balkenfünftels (entsprechend dem Witelson-Schema) verlaufen (Meyer et al. 1998), Area III in Abb. 4.5.

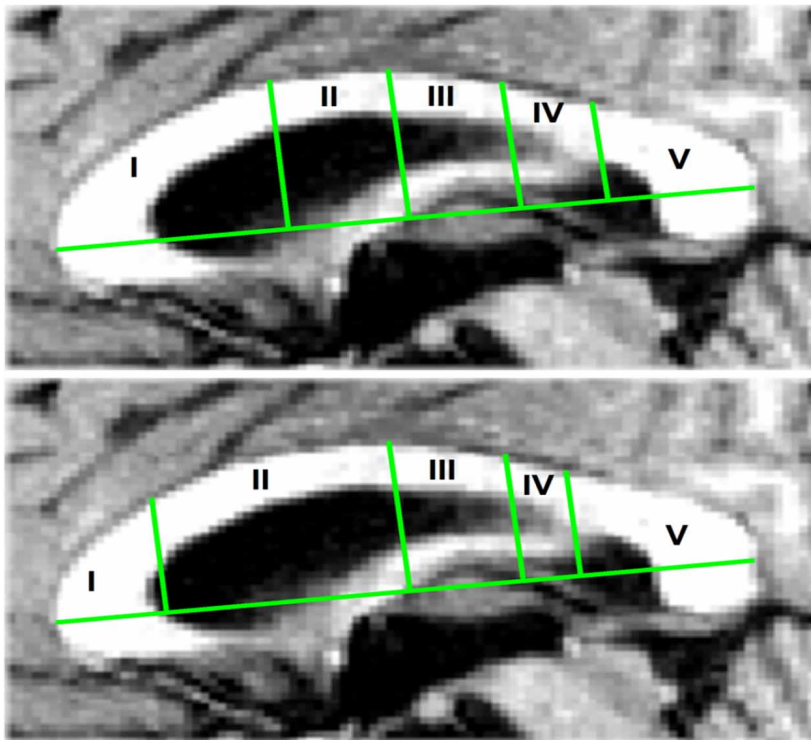


Abb 4.5

Oben: Witelson-
schema (1989) zur
Einteilung des CC

Unten: Schema nach
Hofer und Frahm
mittels DTI (Hofer
und Frahm 2006)

(Diesch et al. 2002)

Neuere Studien mittels bildgebender Verfahren (fMRT und DTI) belegen ebenfalls, dass kallosale motorische Fasern durch eine umschriebene Region im posterioren Teil des Truncus corporis callosi (Area III) verlaufen (Hofer und Frahm 2006, Zarei et al. 2006, Wahl et al. 2007). Desweiteren konnten Wahl et al. erstmals zeigen, dass die Fasern einer somatotopen Gliederung unterliegen, und dass die mikrostrukturellen Faktoren wie die Axondichte im Corpus callosum positiv mit elektrophysiologischen Messparametern in Form der IHI korrelieren (Wahl et al. 2007). Verglichen wurden die IHI und die Fraktionale Anisotropie, die ein Maß für die Richtungsabhängigkeit der Wasserdiffusion im DTI darstellt. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die Mikrostruktur (Axone, Faserdichte und Myelinisierungsgrad) erlaubt (Wahl et al. 2007). Es scheint demnach also eine direkte Verbindung zwischen Mikrostruktur und funktioneller Konnektivität zu bestehen.

4.4. Physiologische Grundlagen der TMS

Bei der TMS wird über ein initial magnetisches Feld im Hirngewebe ein elektrisches Feld erzeugt, das in der Lage ist, Nervenzellen zu stimulieren. Auf die genauen Mechanismen wird im Kapitel 5.2. näher eingegangen.

4.4.1. Induktive Nervenstimulation und neuronale Erregungsfortleitung:

Die Entstehung des Aktionspotentials

Bei der TMS-Stimulation des primären motorischen Kortex entsteht eine Veränderung des Ladungsgleichgewichts an der Nervenzellmembran und damit ein Nervenimpuls. Im Ruhezustand liegt das Membranpotential im negativen Bereich bei -90 bis -70 mV. Das elektrische Feld verursacht nun die Öffnung spannungsabhängiger Ionenkanäle. Sind ausreichend viele Ionenkanäle geöffnet, wird durch eine Ladungsverschiebung ein Aktionspotential (AP) ausgelöst (Na⁺-Einstrom, Depolarisation; anschließender K⁺-Ausstrom, Repolarisation).

Ist der depolarisierende Reiz überschwellig, wird für die Dauer von ca. 1-2 ms ein AP generiert. Danach ist das Neuron für kurze Zeit nicht erregbar (absolute Refraktärzeit durch inaktiven Natriumkanal für ca. 1 ms). Erreicht ein verlustfrei weitergeleitetes AP eine Synapse, wird ein Neurotransmitter ausgeschüttet. Dieser Effekt summiert sich: Je mehr AP die Synapse erreichen, desto mehr Transmittersubstanz wird freigesetzt. Am nachgeschalteten Neuron wird an der postsynaptischen Membran je nach Synapse durch Rezeptoraktivierung ein exzitatorisches (EPSP) oder inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) generiert. Ein einzelnes EPSP reicht nicht aus um ein AP im nachgeschalteten Neuron zu erzeugen. Tatsächlich muss eine räumliche und zeitliche Summation erfolgen. EPSP und IPSP können über mehrere Synapsen gleichzeitig am postsynaptischen Neuron gebildet werden. Auch hier gilt, dass die Summe der gleichzeitig generierten Potentiale entscheidend für die Art der neuronalen Erregungsfortleitung ist (Siebner und Ziemann 2007).

Ist eine Vielzahl von Neuronen depolarisiert, lässt sich dies in einer makroskopisch sichtbaren Antwort in Form eines MEP im EMG-Ableitung messen (Lemon 2002).

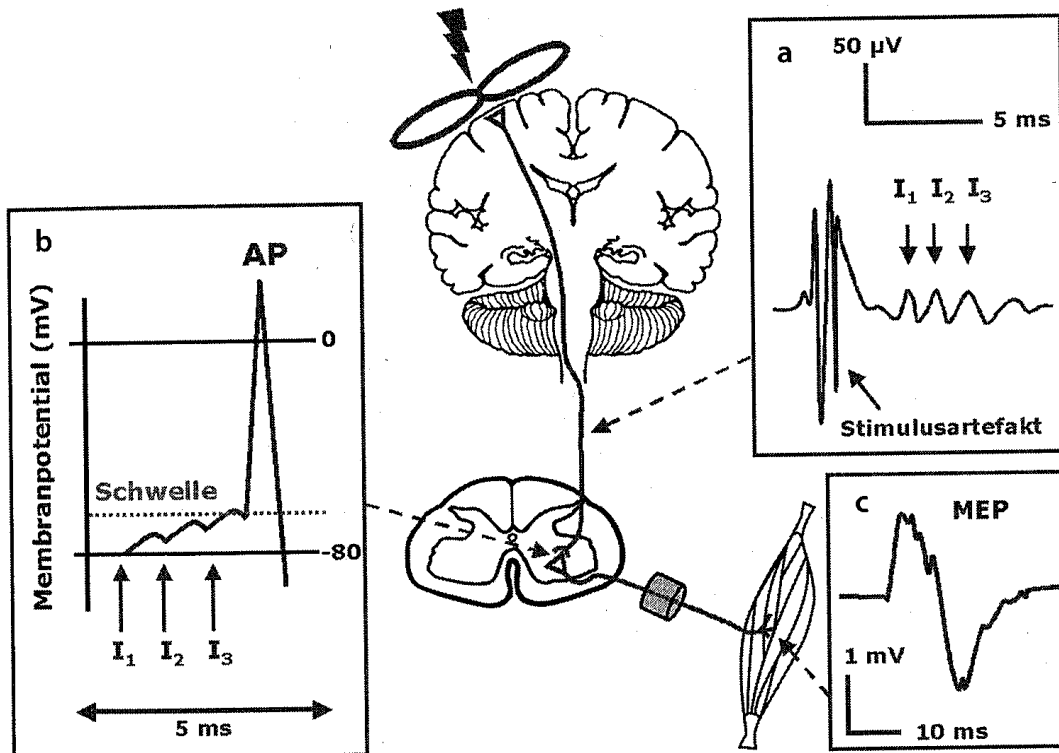


Abb. 4.6 a-c. Erregung der schnell leitenden, kortikomuskulären Bahnen mit der TMS. a) Multiple descendierende Erregungswellen (I_1 - I_3) im Tractus corticospinalis durch transkraniellen, überschwelligem Einzelreiz. b) Auslösung eines AP in der spinalen motorischen Vorderhornzelle: Descendierende Wellen lösen transsynaptisch EPSP aus, welche sich aufsummieren und bei Überschreiten der Reizschwelle ein AP erzeugen. Dies wird entlang des peripheren motorischen Axons zum Muskel weitergeleitet. c) über dem Muskel kann mit Elektroden das MEP abgeleitet werden. Alle transkraniell ausgelösten Potentiale einzelner motorischer Einheiten tragen dazu bei (Siebner und Ziemann 2007).

Die Beurteilung eines MEP ist die häufigste Anwendung der TMS (Rossini 1994).

Das MEP ist die elektromyographische Summenantwort eines peripheren Muskels auf die transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Kortex. Hierbei haben das kortikale, spinale und neuromuskuläre Erregbarkeitsniveau einen Einfluss auf die Form und Amplitude des mittels Oberflächenelektroden abgeleiteten MEP.

4.4.2. Kortikale deszendierende Wellen und ihr Ursprung

Bereits in den 50er Jahren konnte mittels anodisch-elektrischer Kortexreizung an Primaten nachgewiesen werden, dass ein elektrischer Reiz nahe der Reizschwelle eine initiale, *direkte Erregungswelle* (D-Welle) auslöst (Patton und Amassian 1954, Kernell und Wu 1967).

Bei höheren Intensitäten wurden weitere absteigende Erregungswellen beobachtet. Die sogenannte I-Wellen treten mit einer Latenz von 1-2 ms nach der D-Welle auf. Es wird daher angenommen, dass diese durch synchrone, transsynaptische, *indirekte Erregung* der schnelleitenden Pyramidenbahnzellen zustande kommen. Die Tatsache, dass nach Entfernung der Hirnrinde und in tiefer Anästhesie die D-Wellen erhalten blieben, die I-Wellen hingegen verschwanden, führte zu der Annahme, dass repetitive Entladung von Interneuronen durch EPSP auf Kortexebene zu den I-Wellen führten (Patton und Amassian 1954).

Die kürzere Latenz, die sich bei der elektrischen Stimulation im Gegensatz zur TMS feststellen lässt, erlaubt Rückschlüsse auf die gereizten Strukturen: die Axone werden in diesem Fall vor allem unterhalb des Axonhügels oder an einem der ersten Schnürringe, also direkt gereizt (Hess und Lundin 1988, Day et al. 1989). Erhöht man bei TES die Reizintensität, verkürzt sich die Latenz weiter, was dadurch erklärt werden kann, dass zunehmend auch tieferliegende Anteile des Tractus corticospinalis erregt werden. Angenommen wird ein Reizort auf Höhe der Pedunculi cerebri oder der Decussatio pyramidum (Burke et al. 1993). Die Tatsache, dass bei der TES, die vornehmlich D-Wellen erzeugt, keine Veränderung durch einen konditionierenden magnetischen Reiz erzeugt werden konnte (siehe u.a. Ferbert et al. 1992, Kujirai et al. 1993), bestätigt weiterhin die Hypothese, dass bei der elektrischen Stimulation die Axone direkt in der weißen Substanz und nicht kortikal erregt werden.

Day et al. (1987, 1989) fanden durch Untersuchungen einzelner motorischer Einheiten Ergebnisse, die für die so genannte *D/I-Wellen-Hypothese* sprechen. Sie stellten fest, dass TMS im Gegensatz zu TES über dem Handrepräsentationsgebiet eher I-Wellen erzeugt, also durch transsynaptische Erregung zu einer Aktivierung der Pyramidenzellen führt. Erst bei sehr hohen Reizintensitäten (um 200% der aktiven motorischen Reizschwelle, Definition siehe Kapitel 5) tritt auch bei TMS eine zusätzliche frühe Welle auf, die der D-Welle zu entsprechen scheint (Di Lazzaro 1998a). Durch die erhöhte Reizstärke werden dann tiefer liegende Strukturen erregt. Die Entladung erfolgt nun auf der Höhe des Axonhügels oder des ersten Internodiums. Ebendiese durch TMS ausgelösten absteigenden Erregungssalven

konnten auch am Menschen durch epidurale Elektrodenableitungen während Rückenmarksoperationen und bei Patienten mit implantierten Elektroden zur Schmerzlinderung beobachtet werden (Boyd et al. 1986, Berardelli et al. 1990, Burke et al. 1993, Kaneko et al. 1996, Nakamura et al. 1996).

Brocke et al. (2005) fanden außerdem heraus, dass nicht nur die Reizstärke und die Art der Stimulation (TES vs. TMS), sondern auch die Richtung des Stroms einen entscheidenden Faktor bezüglich der zu erregenden Strukturen darstellen. Sie konnten nachweisen, dass TMS und TES mit einem in posterior-anteriorer (p-a) Richtung fließenden Strom Muskelantworten mit der gleichen Latenz erzeugen, während TES mit latero-medialer Stromrichtung (l-m) Antworten mit einer 1.4-1.9 ms kürzeren Latenz aufwies. TES (p-a) und TMS scheinen die kortikospinalen Fasern vor allem indirekt zu erregen (I-Wellen), während TES (l-m) die kortikospinalen Fasern direkt depolarisiert (D-Wellen) (Brocke et al. 2005).

Mittels TES (p-a) kann daher in vergleichbarerweise die IHI gemessen werden (Brocke et al. 2007). Dies bietet trotz nozizeptiver Empfindungen experimentell mitunter Vorteile in der gleichzeitigen Anwendung von fMRT, da weniger Artefakte entstehen und die Elektrodenposition exakt kontrolliert werden kann.

Man vermutet, dass die unterschiedlichen I-Wellen, die mit einer Latenz von 1-2 ms aufeinander folgen, durch eine polysynaptische Verschaltung entstehen (Ziemann 2004). Eine These zur Genese der I-Wellen lautet, dass die I₁-Welle direkt auf die kortikospinale Zelle übertragen wird, während die I₂- und I₃-Wellen durch eine, bzw. zwei weitere Synapsen entstehen. Amassian et al. (1987) unterscheiden ein superfizielles und tiefliegendes System von horizontalen Axonbündeln im primären motorischen Kortex. Das oberflächliche neuronale System liegt in Lamina I (Abb. 2.1.), während sich die tiefen horizontalen Neuronenverbände in Lamina IV befinden und eine monosynaptisch generierte I-Welle an Pyramidenzellen in Schicht V auslösen. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die I₃-Wellen stärker von einer veränderten Kortexerregbarkeit modifiziert werden. Diese Befunde sind wohl dadurch zu erklären, dass es sich dabei um einen polysynaptischen Weg handelt (Terao 2002). Tatsächlich ist auch das Ausmaß der intrakortikalen Inhibition bei I₁-Wellen am wenigsten und bei I₃-Wellen am stärksten ausgeprägt (Nakaruma et al. 1997, Di Lazzaro et al. 1998b, Hanajima et al. 1998).

Die in dieser Arbeit verwendete Methode der Kortextstimulation via TMS erzeugt also vor allem I-Wellen, die durch transsynaptische intrakortikale Erregung der Pyramidenzelle entstehen und als MEP in Form einer EMG-Antwort abgeleitet werden können.

Die Spule wird hier 45° nach außen orientiert senkrecht auf den Verlauf des Sulcus centralis orientiert, d.h der Strom fließt von lateral-posterior nach medial-anterior, was bezüglich des Handareals eine gut reproduzierbare, transsynaptische Erregung auslöst (Brasil-Neto et al. 1992b, Laasko et al. 2014).

Obwohl die neuronalen Grundlagen der I-Wellen bislang nicht aufgeklärt sind, konnte jüngst ein Computermodell (NEURON Simulation environment) zur Genese der I-Wellen entwickelt werden (Rusu et al. 2014, Triesch et al. 2015), was ein weiteres Erklärungsmodell liefert. Hierbei wird angenommen dass IPSP und EPSP an Interneuronen aus Schicht II und III an unterschiedlichen Stellen des differenzierten Dendritenbaums der Pyramidenzelle in Schicht V wirken. Durch computer-simulierte Entfernung von weiter distal gelegenen Abschnitten verschwanden die späten I-Wellen. Ergebnisse aus pharmakologischen Studien und aus Doppelpulsprotokollen konnten hier ebenfalls reproduziert werden (Rusu et al. 2014).

5. Material und Methoden:

5.1. Entwicklung und Bedeutung der transkraniellen Magnetstimulation

Die transkranielle, durch die intakte Schädelkalotte induzierte, elektrische Kortextstimulation (TES) wurde 1980 von Merton und Morton eingeführt (Merton und Morton 1980). Diese Methode etablierte sich nicht in der klinischen Routinediagnostik, wegen der Verwendung starker elektrischer Impulse und der damit verbundenen Erregung von Schmerzrezeptoren.

Seit der Einführung der TMS (Barker 1985) besteht die Möglichkeit, das Gehirn nicht-invasiv und schmerzfrei zu stimulieren und den Effekt in Form von MEP im EMG zu quantifizieren. Da sich diese Methode zudem als risikoarm erwies, fand sie schnell Verbreitung in der klinischen Routineanwendung (Hess et al. 1987, Hess und Lundin 1988). Mittlerweile hat dieses Verfahren einen festen Platz in der elektrophysiologischen Diagnostik und ermöglicht mit geringem Zeitaufwand die Untersuchung der absteigenden motorischen Bahnen.

Die TMS findet daher in der klinischen Praxis vielfach Anwendung in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von zentralen und peripheren Nervenläsionen, bei demyelinisierenden Läsionen der Pyramidenbahn, bei Myelopathien, bei Multipler Sklerose (Schmierer et al. 2002) und Amyotropher Lateralsklerose. Die zentrale Leitungszeit (ZML), errechnet aus der Differenz zwischen kortikomuskulärer Leitungszeit (KML) und peripherer Leitungszeit (PML) ist bei einer Vielzahl von Krankheiten verlängert (Hallett 2000).

Im Hinblick auf einen möglichen therapeutischen Einsatz u.a. bei Depressionen, Schlaganfällen und neuropathischen Schmerzen gewann in den letzten Jahren die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) an Bedeutung (George et al. 1996, Mansur et al. 2005, Pal et al. 2005, Hummel und Cohen 2006, Lefaucheur et al. 2014).

Hierbei spielt die Fähigkeit des menschlichen Gehirns sich durch plastische Veränderung an neue Umgebungsbedingungen anzupassen eine wichtige Rolle (*neuronale Plastizität*). Mittels rTMS besteht die Möglichkeit faszitierenden oder hemmenden Einfluß auf Reorganisationsvorgänge zu nehmen.

In der Forschung wird die TMS als neurophysiologisches Instrument verwendet, um die Funktion und Konnektivität von definierten Hirnarealen zu untersuchen (Murray 1992). Neben der Untersuchung der Erregbarkeit kortikospinaler Bahnen durch TMS konnte auf der

Grundlage der Arbeit von Ferbert et al. auch das kallosale motorische System der neurophysiologischen Untersuchung zugänglich gemacht werden (Ferber et al. 1992, Meyer et al. 1995, Röricht et al. 1997, Meyer et al. 1998).

5.2. Der Wirkungsmechanismus der transkraniellen Magnetstimulation

Bei der Magnetstimulation wird in einer runden oder achtförmigen Spule für wenige Millisekunden durch den Stimulator ein sehr starker Strom (Primärstrom) erzeugt. Der Strom gelangt in die Stimulatorschleife, die aus ca. 20 Windungen eines großkalibrigen Kupferbandes besteht und induziert dort und in seiner Umgebung ein Magnetfeld (Meyer 1992, George et al. 1996, Barker 2002, Jalinous 2002, Rouhonen und Ilmoniemi 2002).

Zur Beschreibung des Magnetfeldes werden die beiden physikalischen Größen Flussdichte B und Feldstärke H in Ampere pro Meter (A/m) verwendet. In nichtmagnetischen Medien, wie den Körpergeweben gilt dabei der Zusammenhang

$$B = \mu_0 \times H$$

Flussdichte B in Tesla

Feldstärke H in A/m

$\mu_0 = 1,257 \times 10^{-6} \text{ Vs/Am}$ = die magnetische Feldkonstante.

Die physikalische Einheit für die Flussdichte ist das Tesla: $1\text{T} = 1 \text{ Vs/m}^2$ (Weyh und Siebner 2007).

Bei der Magnetstimulation mit dem Magstim 200 wird ein Magnetfeld mit einer maximalen Flussdichte von 2 Tesla induziert (Meyer 1992, George et al. 1996, Barker 2002, Jalinous 2002, Rouhonen und Ilmoniemi 2002). Für das magnetische Feld H gilt das so genannte lineare Superpositionsprinzip, welches besagt, dass bei sich überlappenden Feldern die Vektorkomponenten der Feldstärke einfach addiert werden können. Daher summieren sich die durch die einzelnen Windungen entstehenden Feldanteile, so dass die Stärke des Magnetfeldes nicht nur durch die Stromstärke sondern auch durch die Anzahl der Windungen gesteigert wird (Weyh und Siebner 2007).

Bei der TMS wird eine Energie von $53 \mu\text{J/s}$ im Gewebe wirksam (10^{-5} fach kleiner als der Grundmetabolismus), eine Stromdichte von 5mA/cm^2 (für die 8-förmige Spule). Das ganze geschieht mit einer räumliche Auflösung von ca. $0,5 \text{ cm}^2$.

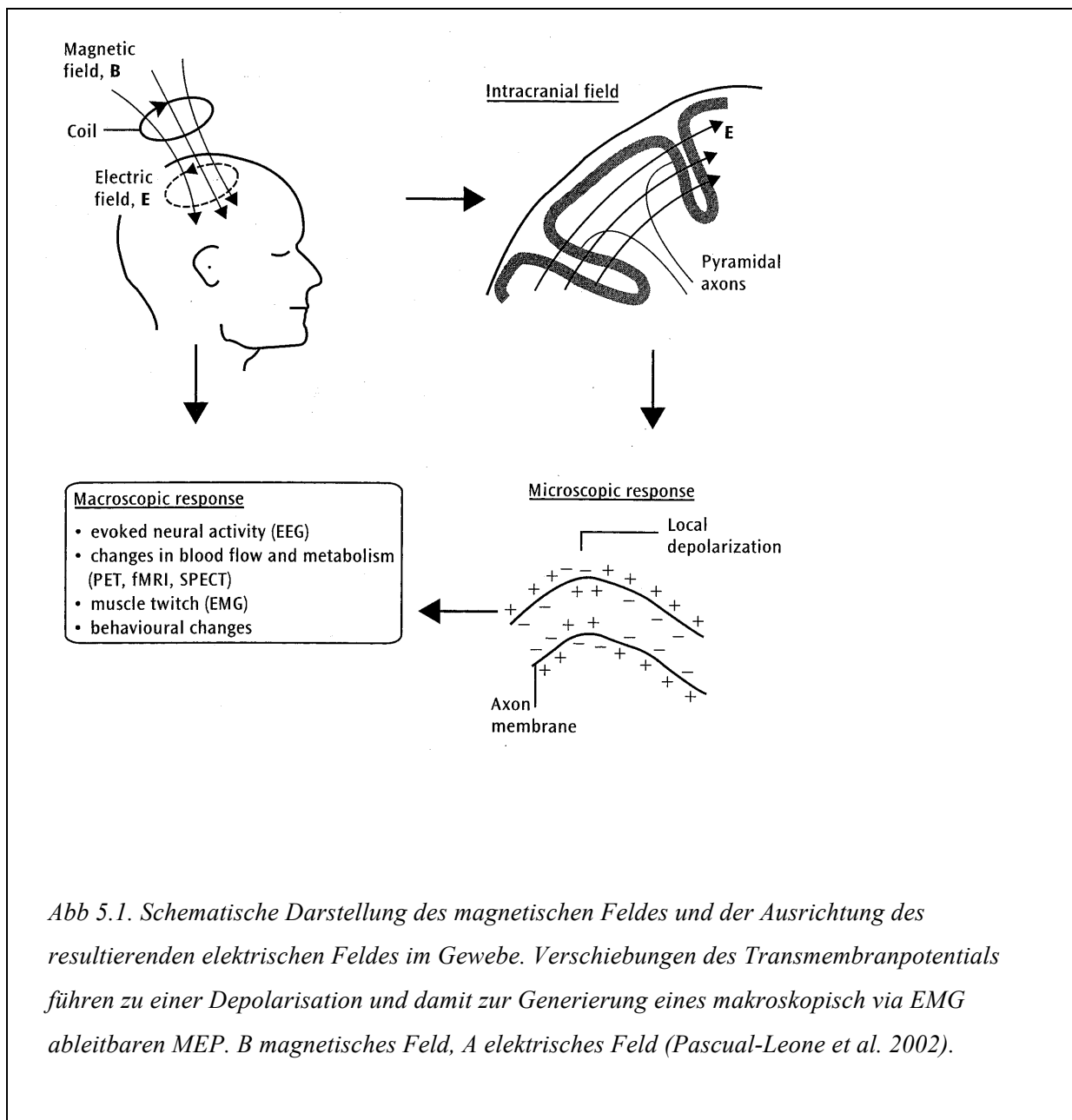


Abb 5.1. Schematische Darstellung des magnetischen Feldes und der Ausrichtung des resultierenden elektrischen Feldes im Gewebe. Verschiebungen des Transmembranpotentials führen zu einer Depolarisation und damit zur Generierung eines makroskopisch via EMG ableitbaren MEP. B magnetisches Feld, A elektrisches Feld (Pascual-Leone et al. 2002).

Nach dem Gesetz der elektromagnetischen Induktion erzeugt das Magnetfeld in leitfähigen Geweben, wie z.B. dem motorischen Kortex wiederum elektrisches Feld (Sekundärstrom). Der im Gewebe erzeugte Strom ist der Richtung des Spulenstroms entgegengesetzt (Chiappa et al. 1991) (Abb. 5.1.).

Die Feldstärke des induzierten Stromes ist proportional der Änderungsgeschwindigkeit des Spulenstroms (des Magnetfeldes) und zum Radius der Leiterschleife. Mit der Entfernung des magnetischen Feldes von der Spule reduziert sich das elektrische Feld. Daher ist die Reichweite im Gewebe begrenzt.

Je kürzer die Anstiegszeit, desto geringer sind die zum Auslösen eines Nervenimpulses benötigten Magnetfeldintensitäten und Energien. Der Stimulator Magstim 200 erzeugt ein Magnetfeld, das bereits nach 100 μs sein Maximum erreicht mit einer Gesamtpulsdauer von 800 μs (Abb.3.2). Da es sich beim menschlichen Schädel um ein Gewebe niedriger Impedanz handelt, gelangt dieses schnellwechselnde Magnetfeld fast ohne Abschwächung in den Kortex (Rothwell 1997).

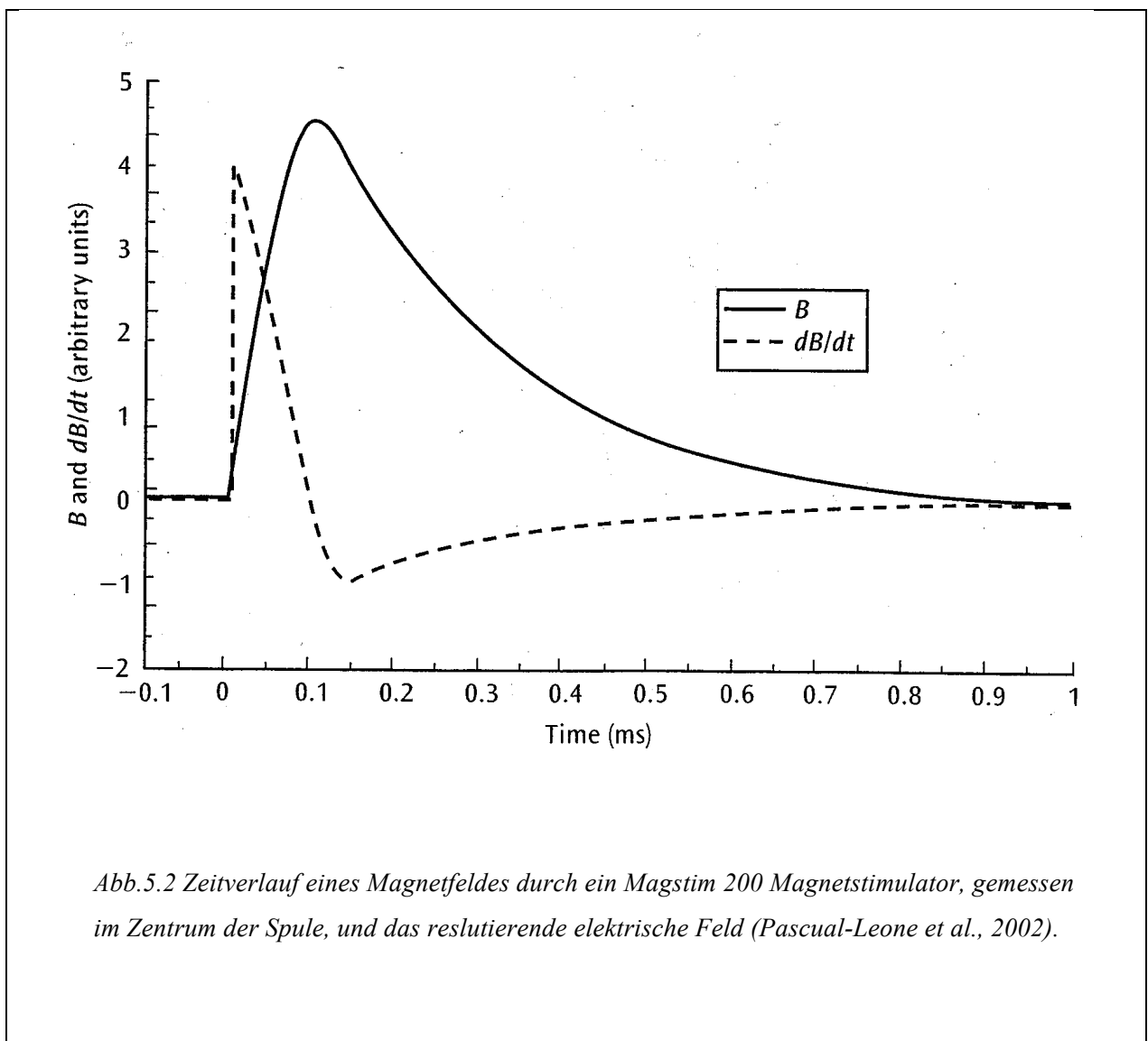


Abb.5.2 Zeitverlauf eines Magnetfeldes durch ein Magstim 200 Magnetstimulator, gemessen im Zentrum der Spule, und das resultierende elektrische Feld (Pascual-Leone et al., 2002).

Für die Depolarisation der Nervenzellen ist weniger die Stärke des elektrischen Feldes, als der räumliche Gradient (Änderungsrate der Feldstärke entlang einer bestimmten Raumrichtung)

entscheidend. Ein Ionenstrom durch die Membran entsteht entweder, wenn das Feld wie auch der Gradient in Richtung des zu depolarisierenden Axons verlaufen, wenn ein gleichförmiges Feld einen gekrümmten Verlauf nimmt oder das Axon selbst gebogen ist.

Das heißt für die TMS der Hirnrinde, dass präferenziell kortikale Neurone erregt werden, die parallel zum induzierten horizontalen, elektrischen Feld ausgerichtet sind. Innerhalb des homogenen elektrischen Feldes werden allerdings nur diejenigen Axone erregt, die einen gebogenen Verlauf haben (Siebner und Ziemann 2007).

Weiterhin hängt der Ort der Erregungsentstehung am Neuron von den Eigenschaften des Neurons ab: am Dendritenbaum herrschen höhere Widerstände, weshalb der induzierte Gewebestrom leichter im Bereich des proximalen Axons oder des Somas zu einem nach außen gerichteten Gewebestrom und damit zur Entstehung eines AP führt. Die Ausrichtung der Neurone und der Zelltyp haben einen weiteren Einfluss auf die Ansprechbarkeit auf TMS.

Das magnetische Feld fällt mit Abstand von der Spule rasch ab. Da man aber mit einer achtförmigen Spule in der Lage ist das Beinareal zu stimulieren, kann man davon ausgehen, dass eine Tiefe bis 3-4 cm erreicht werden kann (Terao 2002). Darüber hinaus ist der Widerstand der weißen Substanz größer als jener der grauen Substanz (Barker et al. 1985, Rothwell 1997). Beide Faktoren (geringe Reichweite und höherer Widerstand) können herangezogen werden, um die bereits dargelegte vornehmlich indirekte Erregung der TMS auf kortikalem Niveau zu erklären. Die in dieser Arbeit verwendete Methode der Kortexstimulation via TMS erzeugt vor allem I-Wellen, die durch transsynaptische, intrakortikale Erregung der Pyramidenzelle entstehen und als MEP in Form einer EMG-Antwort abgeleitet werden können.

5.3. Verwendete Geräte

5.3.1. Magnetstimulator Magstim 200

Bei den Untersuchungen wurden zwei Magnetstimulatoren MAGSTIM 200 (Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) benutzt. Die Geräte erzeugen je nach angeschlossener Spule ein stark gepulstes monophasisches Magnetfeld mit Flussdichten zwischen 1,5 und 2 Tesla.

Die verwendete Reizstärke wird digital in Prozent der maximalen Geräteleistung angegeben.

5.3.2. Fokale „achtförmige“ Spule des Magstim 200

Eine achtförmige (ICI) bzw. zwei achtförmige Spulen (IHI) kamen beim Experiment zum Einsatz, um die MEPs in Form eines Muskelsummenaktionspotentials im Oberflächen-EMG vom FDI abzuleiten.

Die achtförmige Spule besteht aus zwei Rundspulen, weshalb sie auch als achtförmig bezeichnet wird. Die Bezeichnung „fokal“ rührt daher, dass eine umschriebene Stimulation von Kortexarealen einer Hemisphäre möglich ist. Sie kommt eher im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen zum Einsatz als in der klinischen Routinediagnostik.

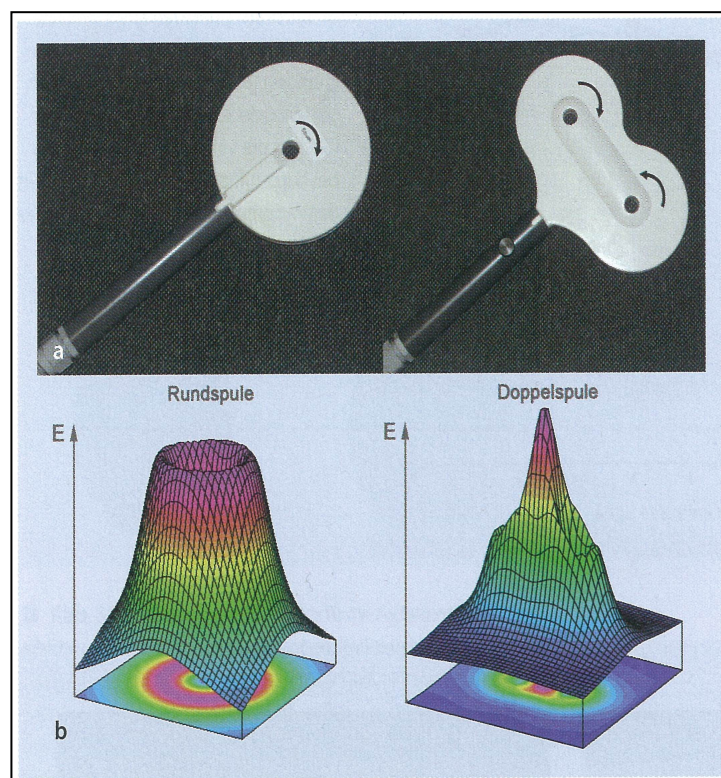
Jede Rundspule besitzt im Inneren 9 Spulenwindungen, einen Außendurchmesser von 7 cm und einen Innendurchmesser von 5,5 cm. In der linken Teilspule fließt der Strom im Uhrzeigersinn, im rechten Teil entgegen dem Uhrzeigersinn, so dass die beiden Ströme in der Mitte zusammenfließen, von anterior nach posterior, Richtung Spulengriff.

Der im Gewebe induzierte Strom fließt in entgegengesetzter, also in postero-anteriorer Richtung.

Abb. 3.4 a,b.

a) zeigt eine Rundspule und eine achtförmige Doppelspule

b) unter den Spulen ist die jeweilige Verteilung des induzierten elektrischen Feldes dargestellt; das Feld (E) wurde für beide Spulen in einer Ebene unter der Spule berechnet; die Höhe der 3-D-Kurven entspricht dem Betrag des Feldes.



5.3.3. Runde Spule der Magstim 200

Die Rundspule wurde bei dieser Studie verwendet, um die Nervenwurzelreizung durchzuführen, die zur Bestimmung der peripheren Leitungszeit und damit zur Berechnung der zentralen motorischen Latenz nötig ist. Hierbei wird der proximale Spinalnerv in der Nähe des Foramen intervertebrale (Höhe C7, Vertebra prominens) stimuliert.

Dieser Spulentyp besteht aus 19 Spulenwindungen, hat einen Außendurchmesser von rund 9 cm und einen Innendurchmesser von 5,5 cm. Diese Spule kann als die Standardspule für die klinische Untersuchung gelten.

Eine selektive Erregung einer Hemisphäre oder bestimmter Areale innerhalb einer Hemisphäre ist nicht möglich, da diese Spule wenig fokal ist. Sie kann über mehrere Zentimeter verschoben werden, ohne dass sie die Amplitude oder die Latenzzeit ändert (Hess et al. 1987). Daher wird sie standardmäßig in der klinischen Diagnostik verwendet.

Die Richtung des induzierten Stroms hängt von der aufliegenden Seite der Spule ab: liegt die mit A gekennzeichnete Seite auf, so fließt der Strom in der Spule entgegen dem Uhrzeiger Sinn; liegt B auf ist es umgekehrt. Auch hier gilt, dass der im Gewebe induzierte Strom genau entgegengesetzt fließt (vgl. Abb. 3.1).

5.4. EMG-Aufzeichnungen

Um die motorisch evozierten Potentiale elektromyographisch abzuleiten, wurden Oberflächenelektroden auf den Muskelbauch der Mm. interossei dorsales I (FDI) aufgeklebt (Dantec Elektronik, Dantec 9013L0202, Elektrodenoberfläche 7x4 mm). Die Ableitung erfolgte bipolar mit einer indifferenten Elektrode auf dem Knochen der Grundphalanx des Zeigefingers und einer differentiellen über dem Muskelbauch des FDI. Um die Reizartefakte möglichst gering zu halten wurde eine angefeuchtete, bandförmige Erdungselektrode (Dantec 13 S 93, 13 S 94) am Unterarm befestigt.

Die Aufnahme Frequenz betrug 5000/s pro Kanal. Die EMG-Signale wurden mit einem Vorverstärker (4 Kanal Tönnies Myograph II) mit einer Bandpass-Filterung von 10-3000 Hz verstärkt. Die Signale wurden anschließend durch einen Analog-digital-Wandler (CED 1401 Interface, Cambridge Electronic Design) digitalisiert und mit einem Computerprogramm (Signal 2.05, CED) aufgezeichnet.

5.5. Probanden

Zwei verschiedene Experimente wurden durchgeführt. Im ersten Versuch wurden 17 gesunde Probanden (vier Frauen; $M \pm SD$ 24,8 Jahre \pm 2,83) im Alter zwischen 20 und 31 Jahren untersucht. Im zweiten Experiment stellten sich zehn der Probanden (zwei Frauen; $M \pm SD$ 25,2 Jahre \pm 3,22) erneut zur Verfügung. Die Probanden haben sich nach einer eingehenden Aufklärung über den Versuchsablauf und potentielle Nebenwirkungen für das Experiment freiwillig zur Verfügung gestellt und ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Für die Teilnahme an den Versuchen erhielten alle Probanden eine Aufwandsentschädigung.

Die Händigkeit wurde durch das Screening nach Oldfield bestimmt (Oldfield 1971). Es wurden sowohl Rechts- als auch Linkshänder (2 Probanden) untersucht, da die Händigkeit keinen Einfluss auf die IHI zu haben scheint (De Gennaro et al. 2004a).

5.6. Sicherheitsaspekte und Ausschlusskriterien

Nach dem heutigen Stand der Forschung ist bei Berücksichtigung der Kontraindikationen die transkranielle Magnetstimulation ein nebenwirkungsfreies und sicheres Verfahren (Meyer 1992, Wassermann 1998). Eine Wirkung der TMS auf Gedächtnisleistungen konnte nicht nachgewiesen werden (Ferber et al. 1991).

Es lag für die Untersuchungen ein positives Votum der Ethikkommission der Charité Berlin vor, und sie wurden unter Berücksichtigung der Erklärung von Helsinki (aktuelle Fassung, Weltärztebund 2013) durchgeführt.

Von den Experimenten ausgeschlossen waren Probanden mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen jeglicher Art, da 1) bei Epileptikern und bei Patienten mit Läsionen des Hirngewebes ein erhöhtes Risiko besteht durch TMS einen Anfall zu provozieren (Hufnagel et al. 1990, Fauth et al. 1992) und 2) eine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit angenommen werden muss, was die Ergebnisse verzerrt hätte.

Das Risiko einen Krampfanfall auszulösen ist vor allem bei der repetitiven TMS (rTMS) gegeben. Man unterscheidet hochfrequente rTMS (> 5 Hz), welche die Erregbarkeit des Kortex steigert und niedrigfrequente rTMS (<1 Hz), die zu einer Abnahme der Kortixerregbarkeit führt (Chen 2000). In Abhängigkeit von der Frequenz und der Stimulusintensität können sich die exzitatorischen Effekte summieren und so einen Anfall auslösen. Dies gilt allerdings nur in sehr geringem Maß für die in dieser Studie angewandte TMS mit Einzelreizen (Wassermann 1998).

Es wurde berücksichtigt, dass die Einnahme bestimmter Medikamente, z.B. Neuroleptika, die Anfallsneigung erhöht (Brandt 1997). Die Einnahme von Medikamenten wurde daher anamnestisch ausgeschlossen.

Im Folgenden sind sämtliche Ausschlusskriterien zusammengefasst:

1. Neurologische und psychiatrische Erkrankung zum Zeitpunkt der Messung oder in der Krankengeschichte
2. Vorliegen einer Schwangerschaft (ggf. Bereitstellung eines Tests)
3. Herzrhythmusstörungen oder Myokardinfarkt in der Anamnese
4. Ferromagnetische Metallimplantate
5. Leber- und Nierenerkrankungen
6. Drogen und Alkoholabusus
7. Einnahme von Medikamenten
8. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Baclofen oder Midazolam
9. Unzureichende oder schwankende s-ICI/l-ICI bzw. IHI zu Beginn der Messung
10. Fehlende Fähigkeit zur kompletten Muskelentspannung

5.7. Verwendete Medikamente

5.7.1. Medikament in Experiment 1: Baclofen

Im Rahmen der Studie wurde Baclofen in einem ersten Experiment als einmalige orale Gabe in einer Dosis von 50 mg verabreicht. Bei Baclofen, β -(p-Chlorphenyl)- γ -Aminobuttersäure, handelt es sich um einen spezifischen GABA_B-Agonisten. Das Medikament wirkt über Interaktion mit dem GABA_B-Rezeptor hemmend auf die Erregungsübertragung in Kortex und im Rückenmark (Hill und Bowery 1981; Bowery et al. 1993). Durch die Aktivierung eines G-Proteines (vgl. Abb 5.1.), welches einen K⁺-Kanal öffnet (Bowery et al. 1993), entsteht ein spätes IPSP an der postsynaptischen Membran. Als Folge strömt K⁺ aus der Zelle aus, dies führt zur Hyperpolarisation. Des Weiteren ist in Bezug auf den präsynaptischen GABA_B-Rezeptor eine Koppelung mit Ca²⁺-Kanälen bekannt (Nicolli 2004). Die Öffnungswahrscheinlichkeit der Ca²⁺-Kanäle wird herunterreguliert, was ebenfalls dazu führt, dass die Zelle hyperpolarisiert.

Als Myotonolytikum findet Baclofen Einsatz in der Behandlung von spastischen Lähmungen wie sie u.a. nach Hirnläsionen oder bei Multipler Sklerose auftreten (Katzung 1998, Forth 2004, Bowery und Smart 2006, Nicoll 2012).

Die bekannten Nebenwirkungen sind: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen für den Zeitpunkt der Einnahme, depressive Verstimmungen (selten), Halluzinationen, Krampfanfälle, Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, kurzfristiger Anstieg der Leberwerte, Blutdruckabfall (selten) oder Überempfindlichkeitsreaktionen (Bowery 2006).

Nach peroraler Gabe erfolgt die Resorption rasch und nahezu vollständig. Die Bioverfügbarkeit wird mit mehr als 85-90% angegeben. Nach oraler Einnahme von 50 mg Baclofen stellt sich die maximale Plasmakonzentration (t_{max}) nach $2,1 \pm 0,7$ h und mit einem Spitzenspiegel (c_{max}) von 270 ± 62 ng/ml (17 Probanden) ein (Fachinformation Lioresal®).

Der therapeutische Bereich in der Behandlung von spastischen Lähmungen beträgt 80-400 ng/ml (Wiersma et al. 2003).

Die Konzentration im Liquor ist bis 8,4 fach niedriger als im Plasma (Faigle et al. 1972), weshalb in unserem Experiment deutlich höhere Plasmaspiegel angestrebt wurden und hierzu eine Dosis von 50 mg verabreicht wurde. Die Dosis von 50 mg wurde auch von Ziemann et al. verwendet und zeigte eine veränderte Kortexerregbarkeit nach 2 und 5 h (Ziemann et al. 1996a). In neueren Medikamentstudien zeigte diese Dosis ebenfalls einen ausreichenden Medikamenteffekt (McDonnell et al. 2006, Müller-Dahlhaus et al. 2008).

Die Tageshöchstdosis beträgt 75 mg; nur in seltenen Fällen – in der Regel unter stationären Bedingungen sind Tagesdosen von 90–120 mg gerechtfertigt, weshalb die in dieser Studie verabreichte Dosis als unbedenklich einzustufen ist.

Die Toxizität von Baclofen ist gering und die therapeutische Breite hoch. Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen, Ratten (90 Tage, 12 Monate; bis zu 500 mg Baclofen/kg und Tag per os) und Hunden (13 und 52 Wochen; bis zu 12mg Baclofen/kg und Tag per os) zeigten keine substanzbedingten makroskopischen, mikroskopischen oder biochemischen und toxischen Effekte (Fachinformation Lioresal®).

Bei Patienten mit intakter Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit 2,5-6 Stunden. Die Elimination des Baclofens erfolgt über den Urin hauptsächlich durch glomeruläre Filtration, mehr als 85% werden unverändert ausgeschieden. Etwa 15% einer applizierten Baclofendosis wird in der Leber v.a. durch Deaminierung metabolisiert (Wuis et al. 1989, Wiersma et al. 2003).

Bei allen untersuchten Probanden bestand nach Medikamentgabe ein deutlicher klinischer Effekt in Form von Mattigkeit. In einigen Fällen konnte eine leichte Gangunsicherheit beobachtet werden. In einem Fall führte die Medikamenteinnahme vorübergehend zu Übelkeit und Erbrechen. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Vitalparameter (Blutdruck und Herzfrequenz) wurden alle 30 Min kontrolliert. Die medizinische Betreuung und die Überwachung der Vitalparameter erfolgten nach den Experimenten für weitere 4 Stunden.

5.7.2. Medikament in Experiment 2: Midazolam

In einem zweiten Experiment erfolgte an 10 Probanden eine intravenöse Gabe von Midazolam. Auf Grund seines schnellen Wirkungseintritts, der Möglichkeit der intravenösen Applikation ohne anschließende lange Eliminationshalbwertszeit, fehlender Akkumulation und der guten Verträglichkeit wurde es in der Untersuchung verwendet. In den meisten vorangegangenen Medikamentstudien, welche die Veränderung kortikaler Inhibitionsphänomene untersuchten, wurden Diazepam oder Lorazepam oral eingesetzt (u.a. Ingihilleri et al. 1996, Ziemann et al. 1996b, Di Lazzaro et al. 2000, Ilic et al. 2002).

Es handelt sich bei Midazolam um ein kurzwirksames Benzodiazepin, das zur Sedierung u.a. in der Anästhesie und Notfallmedizin eingesetzt wird. Es wirkt GABA_A-spezifisch und hat anxiolytische, muskelrelaxierende, antikonvulsive, sedative, hypnotische und amnestische Eigenschaften (Trevor und Way 2012).

Der GABA_A-Rezeptor (Abb. 5.4) ist ein ionotroper Rezeptor, der für den frühen Anteil eines IPSP verantwortlich ist (Bowery und Smart 2006). Eine Erregung des Rezeptors bewirkt eine Erhöhung der Cl⁻-Leitfähigkeit, die ihrerseits zur Hyperpolarisation der Membran führt (Bowery und Smart 2006). Das Cl⁻-Kanalprotein wird durch allosterischen Agonismus der Benzodiazepine für die Wirkung von GABA sensibilisiert (Trevor und Way 2012). Neben diesen Effekten besitzen Benzodiazepine vermutlich Wirkung auf den Adenosinrezeptor (Narimatsu et al. 1999).

Um einen möglichst konstanten Medikamenteffekt zu untersuchen, wurde Midazolam intravenös über eine Pumpe verabreicht. Der individuell angepasste Zielspiegel wurde durch regelmäßige Blutentnahmen kontrolliert. Da Midazolam über eine ausgeprägte sedierende Wirkkomponente verfügt, so dass bei höheren Dosen eine starke Vigilanzminderung zu

erwarten war, musste die Wachheit der Probanden regelmäßig anhand eines Scores kontrolliert werden.

Es sollte sichergestellt werden, dass die Probanden einen deutlichen Medikamenteneffekt aufwiesen. Gleichzeitig sollte vermieden werden, dass die Probanden einschlafen, da sich die Erregbarkeit des Kortex und auch die TCI in den verschiedenen Schlafstadien verändert (Bertini et al. 2004, Salih et al. 2005).

Aus Untersuchungen an Intensivpatienten ist bekannt, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Midazolam durch diverse Faktoren beeinflusst werden und die Plasmaspiegelbestimmung zur Dosisfindung nur einen untergeordneten Wert hat. Die benötigten Spiegel schwanken interindividuell stark, so dass eine benötigte Dosis eher anhand des klinischen Effekts ermittelt werden muss (Christ 2000).

Der Medikamenteneffekt wurde in unserem Experiment mittels des OAAS (Observers Assessment of Alertness/Sedation-Score) ermittelt. Dieser Score wurde für Midazolam evaluiert und ist in der klinischen Praxis ein gängiger Test für die Wirksamkeit von Sedativa (Chernik et al. 1990, Glass et al. 1997). Folgende Kriterien sind definiert:

- 5: Proband reagiert sofort auf seinen Namen, wenn er in normaler Lautstärke angesprochen wird
- 4: Proband reagiert lethargisch auf seinen Namen, wenn er in normaler Lautstärke angesprochen wird
- 3: Proband reagiert nur auf seinen Namen, wenn er laut oder wiederholt angesprochen wird
- 2: Proband reagiert nur auf leichtes Anstoßen oder Schütteln
- 1: Proband reagiert nicht auf einen Schmerzreiz.

Alle Probanden wurden so eingestellt, dass sie einen OAAS von 4 aufwiesen (verzögerte Reaktion auf Ansprache).

Die individuellen Plasmaspiegel zum Erreichen eines OAAS von 4, schwankten zwischen 17-45 ng/ml. Dieses qualitative Kriterium wurde deshalb gewählt, weil eine veränderte β -Aktivität im EEG als quantitativer Nachweis nicht beobachtet werden konnte.

Die Probanden wurden 24 Stunden vor dem Experiment von einem Anästhesisten über potentielle Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärt.

Insgesamt sind die Nebenwirkungen schwach ausgeprägt, wenn Midazolam, wie im vorliegenden experimentellen Aufbau, als einziges Medikament verabreicht wird (Nordt und

Clark 1997) und wenn keine Intoxikation auftritt. Es kann jedoch auch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie und Koma kommen.

Die Untersuchung wurde gemeinsam mit einer Arbeitsgruppe (Neuromonitoring) der Klinik für Anästhesiologie unter intensivmedizinischer Überwachung durchgeführt. Die Vitalparameter wurden während des gesamten Experiments und weitere vier Stunden kontrolliert.

Folgende Kontraindikationen galten für die Verabreichung von Midazolam:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff
- Abhängigkeitserkrankungen
- Medikamenteinnahme, insbesondere Hypnotika, Sedativa und Psychopharmaka
- Einnahme von CYP3A-Inhibitoren
- Myastenia gravis
- Schlafapnoe-Syndrom
- Schwere Leber und Niereninsuffizienz (Fachinformation Dormicum®)

5.8. Der experimentelle Aufbau

Hauptinteresse dieser Studie war, die Beteiligung des $GABA_A$ - und $GABA_B$ -Rezeptors an der interhemisphärischen Inhibition motorischer Hirnrindenareale des Menschen zu untersuchen. Hierzu wurden die EMG-Antworten von 17 Probanden mit dem Doppelreizparadigma (Ferber et al. 1992) mit den ISI 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 ms in Muskelruhe vor und nach Gabe von Baclofen ($GABA_B$ -Agonist) gemessen. In einem zweiten Experiment wurde an 10 Probanden die Wirkung von Midazolam ($GABA_A$ -Agonist) auf die IHI untersucht.

Da es zwei weitere pharmakologisch bereits gut untersuchte inhibitorische Prozesse gibt, die mittels etablierter Doppelpulsprotokollen gemessen werden können (s-ICI 2, 5, 10 ms und l-ICI 100, 150, 200 ms), wurden diese ebenfalls untersucht, um nachzuweisen, dass die jeweiligen Medikamenteneffekte tatsächlich nachweisbar waren.

5.8.1. Das Doppelreizparadigma nach Ferbert:

Ein durch TMS applizierter konditionierender Stimulus (KS) (110% der RMT) über der einen Hemisphäre erzeugt eine Inhibition des Teststimulus (TS) im kontralateralen Motorkortex, wenn zwischen diesen ein ISI von mindestens 6-30 ms liegt.

Die Autoren vermuteten ein kortikales Hemmphänomen, das über einen transkallosalen Weg vermittelt wird, da:

1. der H-Reflex nach einem ipsilateralen KS unverändert blieb und eine direkte Aktivierung ipsilateraler hemmender Bahnen, welche die Erregung des TS auf der Höhe des spinalen Motoneurons modifizieren, nicht nachgewiesen wurde,
2. ein magnetischer KS kaum Effekt auf einen elektrischen TS hatte,
3. eine interhemisphärische Übertragungszeit von 13 ms beobachtet wurde, und diese für eine relativ direkte kortikale Verbindung der beiden Kortices spricht.

Wir verwendeten eine Intensität des konditionierenden Stimulus von 120% der RMT, da so zwischen 6-50 ms die IHI gut nachweisbar ist (Chen et al. 2003). Die längeren Intervalle (bis 200 ms) untersuchten wir in Anlehnung an tierexperimentelle Daten (Kawaguchi 1992, Chowdry und Matsunami 2002), um eine mögliche Verlängerung der IHI unter GABAerger Medikation aufdecken zu können.

Die Auslösung der transkallosale Fazilitierung, wie sie auch aus Tierexperimenten bekannt ist (Asanuma und Okuda 1962) und auch am Menschen nachweisbar ist (Ferbart et al. 1992, Hanajima et al. 2001, Bäumer et al. 2006), war nicht Ziel dieser Experimente und sollte mit den verwendeten Stimulusparametern auch nicht nachweisbar sein. Die Fazilitierung tritt bei niedrigeren Reizintensitäten (80% RMT), frühen ISI (4-5 ms) und einem anterior-posterior ausgerichteten KS auf (Hanajima et al. 2001, Bäumer et al. 2006, Bäumer und Münchau 2007).

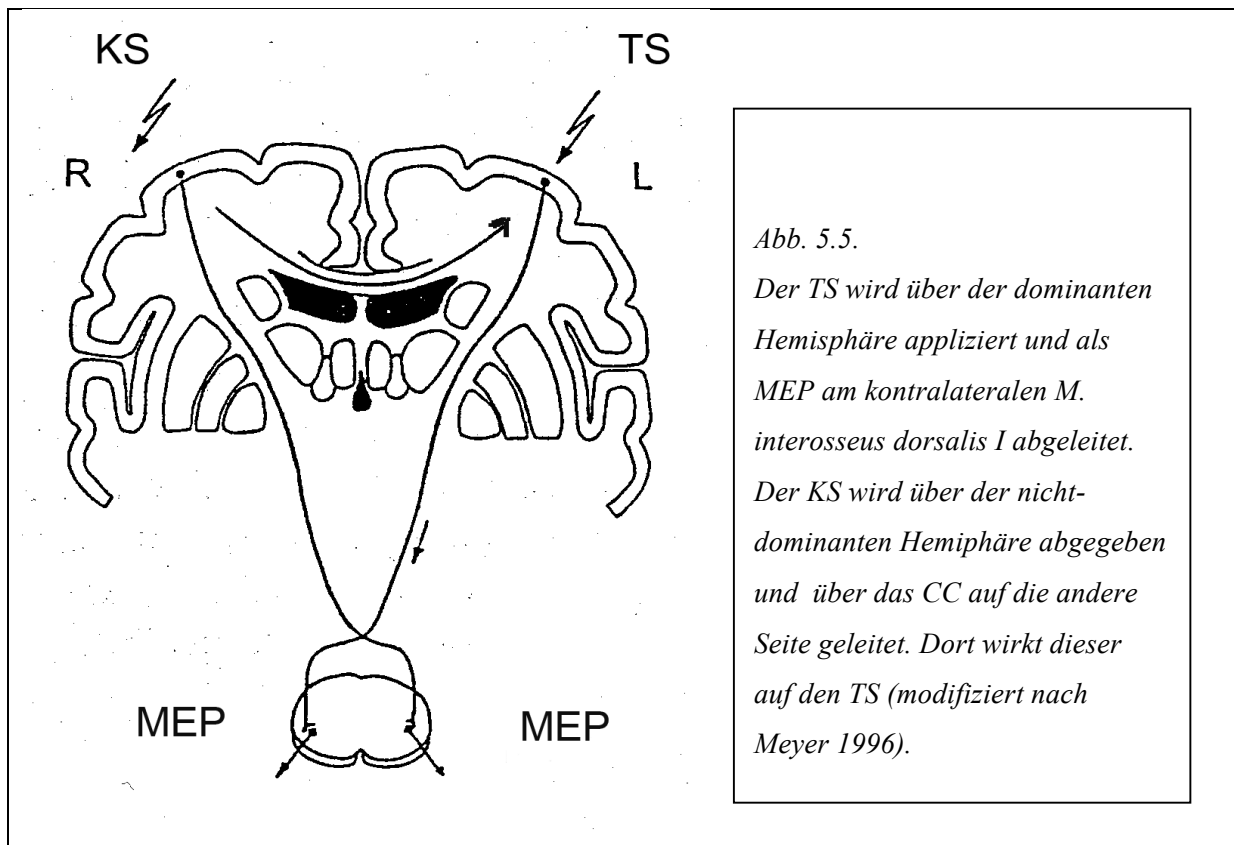


Abb. 5.5.
 Der TS wird über der dominanten Hemisphäre appliziert und als MEP am kontralateralen M. interosseus dorsalis I abgeleitet. Der KS wird über der nicht-dominanten Hemisphäre abgegeben und über das CC auf die andere Seite geleitet. Dort wirkt dieser auf den TS (modifiziert nach Meyer 1996).

5.8.2. Die Doppelreiztechnik nach Kujirai zur Untersuchung der intrahemisphärischen intrakortikalen Inhibition:

Die von Kujirai et al. verwendete Doppelreiztechnik ermöglicht die Untersuchung inhibitorischer und exzitatorischer Verbindungen des primären motorischen Kortex einer Hemisphäre (Kujirai et al. 1993). Dabei werden zwei aufeinander folgende Stimuli durch eine Spule appliziert, um die intrakortikale Exzitabilität des primären motorischen Kortex zu überprüfen. Ein erster, unterschwelliger, konditionierender Stimulus (70% der RMT) supprimiert bzw. fasilitiert die Antwort auf einen zweiten, überschwelligen Teststimulus, je nachdem, welches ISI gewählt wird. Kurze ISI (1-4 ms) führen zu einer Inhibition (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996c), lange (6-25 ms) ISI zu einer Fazilitierung des Teststimulus. Bei intermediären ISI von 5-7 ms ist die interindividuelle Variabilität sehr hoch. Mal führt der konditionierende Stimulus zu einer Inhibition, mal zu einer Fazilitierung.

Vermutlich können die s-ICI und die intrakortikale Fazilitierung (ICF) auf verschiedene Mechanismen zurückgeführt werden.

Dass die die beschriebenen Mechanismen auf kortikalem Niveau angesiedelt sind, legen folgende Befunde nahe:

Erstens war der H-Reflex, als ein monosynaptischer Eigenreflex unverändert. Somit wurde die Exzitabilität der spinalen Motoneurone durch den unterschwelligen KS nicht beeinflusst (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996c).

Zweitens waren die Erregungssalven kortikospinaler Neurone durch epidurale Rückenmarkselektroden messbar (Di Lazzaro et al. 1998b). Ein schwacher KS erzeugte keine absteigenden Erregungssalven im Gegensatz zu einem überschwelligen Teststimulus. Daher scheint die Erregung nicht auf spinalem Niveau angesiedelt.

Drittens zeigte die Interaktion von TMS und TES, dass ein magnetischer KS nicht in der Lage war, eine mit TES erzeugte Testantwort zu inhibieren (Kujirai et al. 1993). Da die TES eine Erregung vorzugsweise direkt in der weißen Substanz auf subkortikalem Niveau erzeugt (Day et al. 1989, Rothwell et al. 1989), spricht die fehlende Wirkung des magnetischen KS für einen kortikalen Mechanismus.

Es erfolgte in den von uns durchgeführten Experimenten in verschiedener zeitlicher Abfolge die Applikation von zwei Reize über *einer* Hemisphäre. Auch hier wurde in einer Kondition der TS allein appliziert um die s-ICI als prozentuale Abweichung von der TS-Antwort ausdrücken zu können. Zwei Simulatoren waren hierfür über ein y-förmiges Kabel mit einer Spule verbunden. Die Reizstärke für den TS wurde so gewählt, dass diese eine Amplitude von 1-2 mV zu erzeugen vermochte. Als konditionierender Reiz wurde mit 70 % der motorischen Reizschwelle ein unterschwelliger Reiz verwendet (Kujirai et al. 1993).

5.8.3. Die Doppelreiztechnik zur Messung der l-ICI:

Für die Testung der intrahemisphärischen intrakortikalen Inhibition, die mit längeren ISI zwischen 50-200 ms erfaßt wird, werden zwei überschwellige Reizen verwendet (120-150% der RMT) (Valls-Solé et al. 1992, Wassermann et al. 1996, Chen 2003). Weitere Studien konnten die intrakortikale Hemmung bei langen ISI (l-ICI) unter Verwendung desselben Paradigmas reproduzieren (Nakamura et al. 1997, Chen et al. 1999, Daskalakis et al. 2002a, Wahl und Ziemann 2007).

Zu Beginn unserer Studie wurde als Abwandlung des Paradigmas in der Annahme, dass möglicherweise auch für die Aulösung der l-ICI ein unterschwelliger KS ausreichen könnte,

durchgängig ein unterschwelliger KS (70% der RMT) verwendet. Im späteren Verlauf wurde dann an der Hälfte der Probanden die I-ICI mit einem überschwelligem Reiz gemessen, um diese These überprüfen zu können.

Die Hemmung war mit einem überschwelligen KS von 120% der RMT bereits in der Messung vor Medikamentgabe im Sinne eines Sättigungseffektes so stark, dass bei ISI von 100, 150 und 200 ms die Amplitude so klein war, dass die Erfassung einer medikamentös bedingten Veränderung nicht mehr möglich gewesen wäre. Da dies aber eine notwendige Voraussetzung zum Vergleich der Ergebnisse mit dem Zustand nach Medikamentgabe war, wurde das I-ICI-Paradigma in folgender Weise abgewandelt: es wurde ein leicht überschwelliger konditionierende Stimulus mit einer Intensität von 110 % der RMT verwendet.

5.8.4 Ablauf Experiment 1:

Die Probanden mussten nüchtern bleiben, um die Resorption von Baclofen aus dem Magendarmtrakt möglichst konstant zu halten. Des Weiteren wurde darum gebeten, das Rauchen und Kaffeetrinken für den Tag der Messung zu unterlassen und auch am Vortag keinen Alkohol zu konsumieren, da eine Interaktion von Ethanol mit dem GABA-Rezeptor angenommen werden muss (Ziemann et al. 1995, Roberto et al. 2002). Bereits geringe Mengen Alkohol führen zu einer Veränderung der Erregbarkeit im frontalen Kortex (Ziemann et al. 1995, Kähkönen et al. 2001, Kähkönen et al. 2003). Die Probanden wurden angewiesen, auf eine ausreichende Schlafdauer zu achten (mindestens sieben Stunden in der Nacht vor der Messung), da eine veränderte Erregbarkeit des Gehirns im Sinne einer Dysbalance zwischen erregenden und hemmenden Einflüssen ausgeschlossen werden sollte (Civardi et al. 2001).

5.8.4.1. Bestimmung des optimalen Reizortes und der motorischen Reizschwelle

Es erfolgte zunächst eine orientierende Spulenpositionierung: Hierzu wurde bei jedem Probanden der Vertex als Kreuzungspunkt zwischen Nasion und Inion und der Interaurallinie ausgemessen. Die optimale Reizposition ist zwar individuell durch die Kortexstruktur des Gyrus präcentralis vorgegeben, lässt sich aber durch Ergebnisse vorangegangener Studien für kontralaterale Antworten im FDI als besonders reizeffektiv bezeichnen, wenn die Spule 4-6

cm seitlich und 0-2 cm vor dem Vertex aufliegt (Brasil- Neto et al. 1992b, Mills 1992.) Die achtförmige Spule wurde wie beschrieben über dem jeweiligen Handareal platziert.

Die Spule zeigte nach hinten außen etwa in einem Winkel von 45° zur mittleren Sagittallinie (Mills et al. 1992), so dass der Strom von hinten nach vorne nahezu senkrecht zum Sulcus centralis induziert wurde (Brasil- Neto et al. 1992b, Laasko et al. 2014).

In dieser Position werden die Pyramidenzellen durch eine posterolateral- anteromedial gerichteten Strom am effektivsten transsynaptisch erregt, was für TMS typische, ausgeprägte I-Wellen zur Folge hat (Nakamura et al. 1996, Di Lazzaro et al. 2004, Laasko et al. 2014).

Bei suboptimaler Positionierung ist die motorische Reizschwelle höher, das MEP kleiner und variiert bei wiederholter Reizung stärker (Kaelin-Lang 2007).

Als *optimaler Reizort* galt jene Position, in welcher ein gerade überschwelliger Reiz (zwischen 50-70% Stimulatoroutput) in der Lage war, konstant ein MEP zu erzeugen. Der optimale Reizort entspricht dem Ort mit der größten Dichte an kortikospinalen Verbindungen zum zu untersuchenden Zielmuskel. Dieser optimale Stimulationsort wurde auf einer Stoffkappe markiert und während der gesamten Messung beibehalten.

Der optimale Reizort wurde am sitzenden Probanden ermittelt, wohingegen der Rest der Messung, um bei der Dauer des Experiments Bahnungseffekte durch Muskelaktivität zu minimieren, in einer entspannten Position im Liegen erfolgte. Der optimale Reizort wurde mit auf einer fest sitzenden Stoffkappe markiert, um ihn sicher reproduzieren zu können.

Die *motorische Reizschwelle* ist die minimale Reizstärke, die reproduzierbar in 50% der applizierten Stimuli ein motorisch evoziertes Potential definierter Größe hervorruft. Sie kann als Ruheschwelle (RMT- resting motor threshold) oder als aktive Schwelle bei tonischer Vorinnervation bestimmt werden (AMT- aktive motor threshold). In dieser Arbeit wurde die motorische Reizschwelle definiert als kleinste Intensität, die Amplituden von 50 µV in mindestens 5 von 10 Reizen erzeugt (Rossini et al. 1999). Zur Bestimmung beginnt man mit leicht überschwelligen Reizen und minimiert dann schrittweise bis zum Erreichen der Schwelle (Rossini et al. 1999).

Die Reizschwelle reflektiert die Erregbarkeit des motorischen Kortex. Vor allem bei niedrigen Stimulusintensitäten zeigt sich eine Variabilität hinsichtlich der Amplitude, die auf ein physiologischerweise fluktuierendes Erregbarkeitsniveau zurückzuführen ist. Die Reizschwelle wird durch die anatomische Struktur der stimulierten Region und die Erregbarkeit neuronaler Membranen beeinflusst. Daher ist die interindividuelle Variabilität

der Reizschwelle relativ hoch (Mills und Nithi 1997). Intraindividuell ist die Reproduzierbarkeit hingegen sehr gut (Ziemann und Hallett 2000).

Eine medikamentöse Blockade spannungsabhängiger Na⁺- und Ca⁺-Kanäle führt zur Abnahme der Membranerregbarkeit und einer Zunahme der Reizschwelle (Ziemann et al. 1996a, Chen et al. 1997).

Da die Stimulusintensitäten in verschiedenen Probanden unterschiedliche Amplituden bewirken und die Interhemisphärische Inhibition positiv mit der Intensität des konditionierenden Stimulus (Asanuma und Okuda 1962, Chen et al. 2003, Chen et al. 2004, De Gennaro et al. 2004) und negativ mit der des Testreizes (Daskalakis 2002a, Chen 2004, Kukawadi et al. 2005) korreliert, ist eine genaue Bestimmung der individuellen Reizschwelle erforderlich um eine Vergleichbarkeit der Daten zu erreichen. Es wurde mit 120% der RMT stimuliert.

Bei einigen Probanden lag der optimale Reizort aufgrund der topographisch-anatomischen Anordnung des Handrepräsentationsgebiets der beiden Hemisphären derart, dass durch die räumliche Nähe der beiden Spulen eine leichte Abweichung vom optimalen Reizort in Kauf genommen werden musste. In diesen Fällen wurde die Reizintensität so gewählt, dass konstant 1-2 mV Antworten erzeugt werden konnten. Im Zweifelsfall wurde eine Abweichung der KS-Spule nach lateral in Kauf genommen (Strom im Gewebe nach medial gerichtet), weil der KS bei höheren Reizstärken unempfindlicher gegenüber einer geringen Abweichung vom optimalen Reizort ist (Bäumer und Münchau 2007).

5.8.4.2. Durchführung der Messungen

Die Messung erfolgte in randomisierter Weise. Entweder wurde das IHI oder ICI Paradigma zuerst gemessen, um zu vermeiden, dass durch mögliche Ermüdungseffekte am Ende des Experiments die Werte eines Paradigmas verstärkt gehemmt erscheinen würden.

Nachdem die Baselinemessung erfolgt war, erhielten die Probanden in „Experiment 1“ 50 mg Baclofen (Fachinformation Lioresal®) oral. Für die Probanden war nicht ersichtlich, ob es sich um ein Placebo oder Baclofen handelte (einfach verblindet). Tatsächlich erhielten aufgrund der relativ geringen Fallzahlen alle Probanden Baclofen als Verum.

Nach 90-120 Min zeigten alle Teilnehmer einen klinischen Effekt wie Mattigkeit, dennoch wurde eine Pause von 120 Min eingehalten um sicherzustellen, dass die Plasmakonzentration des Medikaments im Wirkungsbereich liegt.

Der Peak der Plasmakonzentration wird nach $2,1 \pm 0,7$ Stunden erreicht (Fachinformation Lioresal®), aber es ist nicht bekannt, wann die höchste Konzentration im zentralen Nervensystem erreicht ist. Ziemann et al. fanden nach zwei Stunden und fünf Stunden deutliche Medikamenteneffekte in Bezug auf die Erregbarkeit des Motorkortex (Ziemann et al. 1996a). Alle Probanden hatten nach 120 Minuten ausreichend hohe Serumspiegel zwischen 471,6- 856,8 ng/ml ($M \pm SD$ 650 ng/ml \pm 150,3). Nach 120 min erfolgte die Messung erneut unter Baclofen. Weitere Blutentnahmen erfolgten 60, 90, 120, 150 Minuten nach Medikamenteinnahme. Alle 30 Minuten wurde der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen.

Die Auswahl der einzelnen ISI erfolgte randomisiert und computergetriggert. Der jeweilige konditionierende Reiz ging dem Teststimulus je nach Paradigma also zwischen 200 und 2 ms (ICI) voran. Der Abstand zwischen den applizierten Doppelpulsen betrug 10 Sekunden, um überdauernde Summationseffekte zu vermeiden.

Die Probanden lagen mit offenen Augen in einer möglichst entspannten Position und durften für die Dauer des Experiments nicht sprechen. Da aus zahlreichen Studien bekannt ist, dass Muskelaktivität die Erregbarkeit des Kortex verändert und zu einer Fazilitierung der Muskelantworten führt, wurden die Probanden angehalten während des gesamten Experiments ruhig und entspannt zu liegen (Hess et al. 1986, Thompson et al. 1991, Ridding et al. 1995, Di Lazzaro et al. 1998c, Hortobágyi et al. 2003).

Während der Messung wurde den Probanden standardisiert eine sachlich dargebotene, historische Dokumentation über Kopfhörer dargeboten. Neben den konstanten Stimulationsbedingungen (Spulenposition), liegt die Hauptursache für die Variabilität der MEP in der Schwankung der kortikalen und spinalen Erregbarkeit. Veränderung der Aufmerksamkeit und Wachheit tragen zur intraindividuellen Variabilität bei und sollten durch den experimentellen Aufbau minimiert werden.

Ziel war es, einen gleichbleibenden Wachheitsgrad und eine möglichst entspannte Grundstimmung bei den Probanden zu erzeugen, und diese für die Dauer des Experiments aufrechtzuerhalten.

5.8.5. Ablauf Experiment 2

Die Bestimmung des optimalen Reizortes und der RMT erfolgte analog in oben beschriebener Weise (Kapitel 5.8.4.2). Das Vorgehen und die gemessenen Parameter waren ebenfalls identisch bezüglich der s-ICI und IHI. Bei der l-ICI wurde auf Grund der geringeren Probandenanzahl keine Unterscheidung in unter- und überschwelliges Paradigma durchgeführt.

Die Messung erfolgte in Kooperation mit der AG Neuromonitoring der Klinik für Anästhesiologie. Die Messung erfolgte nach dem oben bereits beschriebenen Ablauf. Die Probanden wurden zusätzlich 24 h vor dem Experiment durch den zuständigen Anästhesisten aufgeklärt.

Aus technischen Gründen erfolgte die Messung halbliegend in zurückgelehnter, entspannter Position.

Mithilfe eines Infusionssystems zur kontinuierlichen Infusion (sogenannte „Target-Controlled-Infusion“) wurde während der gesamten Messung ein individuell angepasster Plasmaspiegel konstant gehalten. Technisch handelt es sich um eine zielgerichtete Infusion von Medikamenten unter Verwendung mikrochipgesteuerter Spritzenpumpen. Die Berechnung erfolgt mittels komplizierte Rechenmodelle und spezieller Software, welche die Pharmakokinetik des jeweiligen Präparats berücksichtigen. Über einen Monitor können Eingaben zum Patienten (Alter, Gewicht, Geschlecht) und Wahl des Anästhetikums sowie das gewünschte pharmakokinetische Modell gewählt werden. Der Mikroprozessor kalkuliert nach diesen Angaben die Infusionsraten und kontrolliert die Spritzenpumpe und den Monitor.

Das Programm zur Steuerung stammte aus der Klinik für Anästhesiologie Universitätsklinikum Bonn. Eine Infusionspumpe „Perfusor fm“ der Firma Braun (Melsungen) wurde verwendet. Die Dosiskalkulation erfolgte durch die Kollegen der Anästhesie gemäß pharmakokinetischem Parametersatz nach Zomorodi et al. 1998.

Zusätzlich wurde vor, zwischen und nach den verschiedenen Messungen Blut entnommen, um die korrekte Funktion der Pumpe überprüfen zu können.

Die Vergleichbarkeit der Dosierung wurde mit Hilfe des OAAS, wie bereits in Kapitel 5.7.2 dargestellt, anhand des klinischen Effekts ermittelt.

5.9. Auswertung und Datenanalyse

Zur Auswertung der inhibitorischen Phänomene wurden Reizschwelle, Latenz und Amplitude der MEP gemessen. Berechnet wurden die im Doppelreizparadigma untersuchte IHI und die ICI.

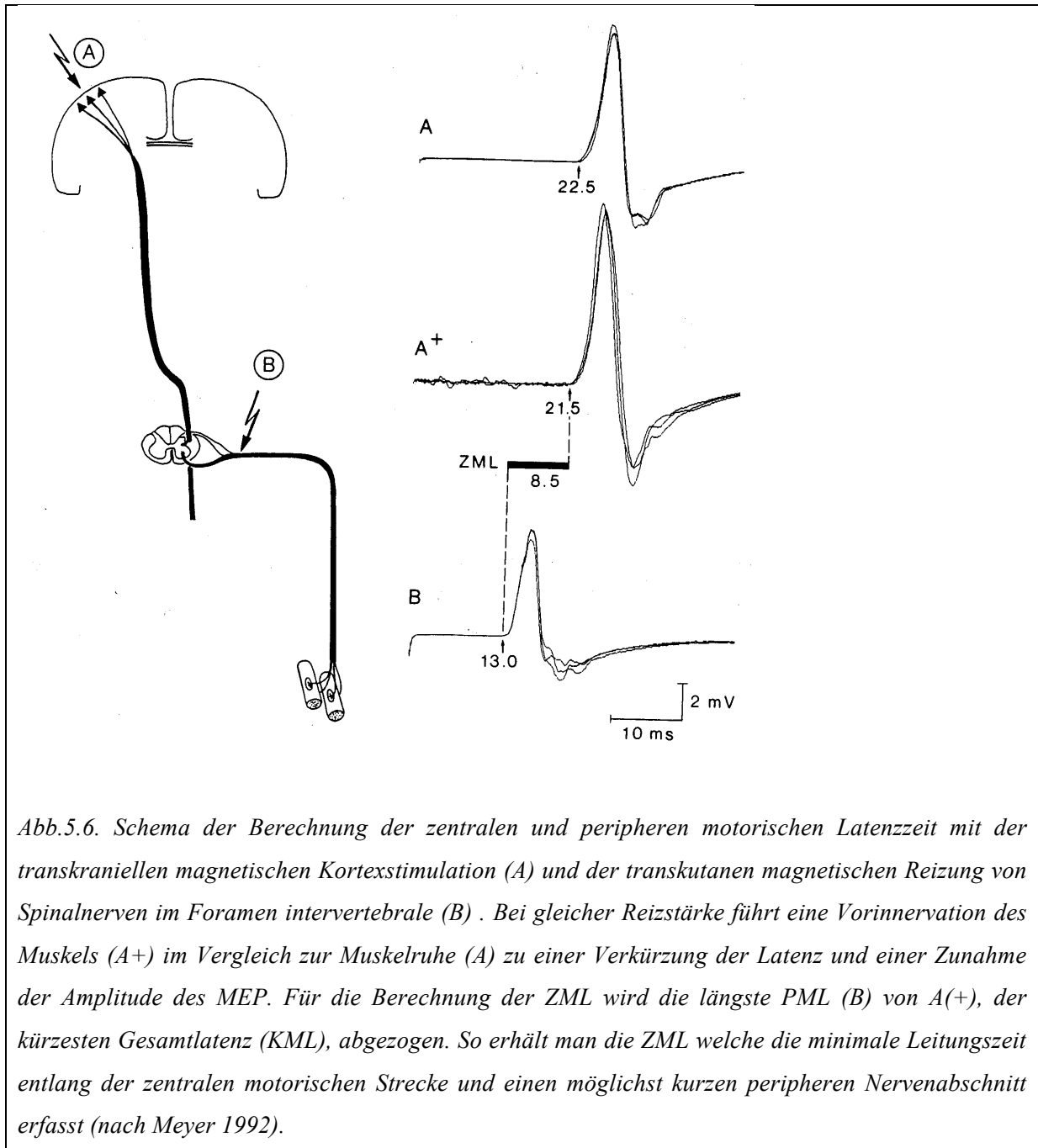


Abb.5.6. Schema der Berechnung der zentralen und peripheren motorischen Latenzzeit mit der transkraniellen magnetischen Kortexstimulation (A) und der transkutanen magnetischen Reizung von Spinalnerven im Foramen intervertebrale (B). Bei gleicher Reizstärke führt eine Vorinnervation des Muskels (A+) im Vergleich zur Muskelruhe (A) zu einer Verkürzung der Latenz und einer Zunahme der Amplitude des MEP. Für die Berechnung der ZML wird die längste PML (B) von A(+), der kürzesten Gesamtlatenz (KML), abgezogen. So erhält man die ZML welche die minimale Leitungszeit entlang der zentralen motorischen Strecke und einen möglichst kurzen peripheren Nervenabschnitt erfasst (nach Meyer 1992).

Reizschwelle in %: Die Reizschwelle wurde als die minimale Reizstärke definiert mit der in 50% der Fälle (10 Reize nacheinander) noch eine Muskelantwort von 50 μ V auslösbar war. Die Reizschwelle wurde in % der maximalen Stimulatorleistung angegeben und lag zwischen 30- 50 %.

Amplitude in mV: Die Amplitude wurde als maximale negativ-positiv Auslenkung („peak-to-peak“) von mindestens 10 gemittelten Muskelantworten je Bedingung bestimmt.

Kortikomuskuläre Latenz (KML) in ms: Die kortikomuskuläre Latenz oder Gesamtlatenz wurde als das Zeitintervall zwischen Stimulus und der ersten Potentialauslenkung von der Grundlinie (MEP) gemessen. Die Berechnung erfolgte aus den gemittelten Werten für die jeweiligen Konditionen

Periphere motorische Latenz (PML) in ms: Als PML wurde die längste Zeit zwischen zervikaler Wurzelreizung und Beginn des MEP, also die Auslenkung von der Grundlinie gewertet (Kap. 5.5.3)

Zentrale motorische Latenz (ZML) in ms: Die zentrale motorische Latenz ergibt sich rechnerisch, wenn die längste PML von der kürzesten Gesamtlatenz subtrahiert wird (Abb. 5.6).

Interhemisphärische Inhibition (IHI) in %: Die Inhibition wird in % der konditionierten Teststimulusantwort von der unkonditionierten Teststimulusantwort angegeben.

Berechnungsbeispiel:

Konditionierter Teststimulus mit einer Amplitude von 1,05 mV,
unkonditionierter Teststimulus mit einer Amplitude von 1,35 mV.

$$1,05 \text{ mV} * 100 / 1,35 \text{ mV} = 77,78 \%$$

Werte kleiner 100% spiegeln demnach eine Inhibition, wohingegen Werte größer 100% eine Fazilitierung der Reizantwort repräsentieren.

Intrakortikale Inhibition: Die intrakortikale Inhibition wurde ebenfalls als prozentuale Abweichung von der unkonditionierten Testreizantwort errechnet.

Im Aufzeichnungsprogramm Signal 2.05 wurden die Daten visuell beurteilt und auf Artefakte überprüft. Einige Probanden waren nicht in der Lage, sich für die gesamte Dauer der Experimente zu entspannen. Als Ausschlusskriterium für einzelne Messwerte galt jedoch Vorinnervation, da diese zu einer Fazilitzierung der Muskelantworten führen kann (Hess et al. 1986, Thompson et al. 1991, Ridding et al. 1995, Di Lazzaro et al. 1998c, Hortobágyi et al. 2003). Dieser faziliertende Effekt ist bei den kleinen Handmuskeln am ausgeprägtesten, indem dort schon eine geringe Vorinnervation genügt, um die Reizantworten immens zu vergrößern (Hess und Lundin 1988). Solche Messwerte wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen um eine Verfälschung der Daten zu verhindern. Alle Daten auf die dieses Ausschlusskriterium nicht zutraf gingen in die Berechnung der Mittelwerte für die einzelnen ISI ein. Es wurden mindestens 10 Werte für jeden einzelnen ISI ausgewertet.

Zwei Personen wurden aufgrund der Unfähigkeit zur Muskelentspannung von der weiteren Analyse ausgeschlossen (nach Ausschluß Experiment 1: n= 15; Experiment 2: n=9).

Die Daten wurden offline anschließend mit dem Programm NUCRSOR (J. Rothwell, London) ausgewertet und als Zahlenwerte in EXCEL-Tabellen weiterverarbeitet.

Die IHI wurde, wie oben beschrieben, als prozentuale Abweichung von der unkonditionierten TS-Antwort berechnet.

Da die IHI positiv mit der Intensität des KS (Asanuma and Okuda 1962, Hanajima et al. 2001, Chen et al. 2003, De Gennaro et al. 2004b) und negativ mit der Intensität des TS (Ferber et al. 1992, Daskalakis et al. 2002, Kukaswadia et al. 2005) korreliert, wurde die Stimulusintensität so gewählt, dass eine Vergleichbarkeit der KS und TS Amplitude vor und nach Medikamentgabe gewährleistet war, d.h die Reizschwelle und die KS und TS-Intensität wurde vor jeder Messung (Baseline vs. Medikation) erneut bestimmt.

5.10. Statistik

Für die Ergebnisse der Experimente wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der IHI, s-ICI, l-ICI berechnet. Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft und anschließend mittels einer zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) untersucht. Um signifikante Effekte vor und nach Medikamentgabe feststellen zu können, wurden zwei separate Analysen mit den Faktoren Zeit (vor Medikamentgabe und unter Medikamentwirkung) X ISI (10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200ms) durchgeführt.

Bei signifikanten Effekten oder deren Interaktionen wurden post-hoc gepaarte t-Tests durchgeführt. Für die s-IHI wurde 10 ms, für die l-IHI (20-50ms) zusammengefasst betrachtet, um multiples Testen zu vermeiden. Außerdem wurden die späten Intervalle (100-200ms) ebenfalls zusammengefasst verglichen. Anschließend erfolgt die Bonferroni-Holm Korrektur, um eine Kumulation des α -Fehlers zu vermeiden. Für die s-ICI und l-ICI wurde in analoger Weise verfahren.

Um die praktische Relevanz der Ergebnisse bezüglich unserer Hauptuntersuchung (IHI) zu prüfen, wurde die Effektstärke (cohens d) für die einzelnen Intervalle berechnet.

Bei der Baclofenmessung wurde eine Pearson-Korrelation gerechnet um zu sehen, ob der Plasmaspiegel mit der Höhe der IHI korrelierten.

6. Ergebnisse

6.1. Ergebnisse Experiment 1

6.1.1. Die motorische Reizschwelle in Ruhe

Vor Durchführung des Versuchsprotokolls wurde die individuelle Reizschwelle der Probanden ermittelt. Sie betrug für die Probanden aus Experiment 1: $38.4 \% \pm 3.0$ ($M \pm SD$). Vor der zweiten Messung wurde diese erneut bestimmt, um mögliche Veränderungen festzustellen. Die Reizschwelle war mit $39.7 \% \pm 2.4$; $M \pm SD$ nicht signifikant verändert. Die niedrigste Reizschwelle lag bei 32 %, die höchste bei 45 %. Dies ist als eine mäßig ausgeprägte interindividuelle Variabilität zu werten.

6.1.2 Einfluss von Baclofen auf die IHI

Im Vergleich mit der IHI vor Medikamentgabe war die IHI unter Baclofeneinfluss sowohl in den ISI 20-50 ms, als auch in den längeren Intervallen (100-200 ms) verstärkt (Abb. 6.1.). Die Zwei-Faktorenanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) zeigte einen signifikanten Effekt:

1. des Zeitpunkts der Messung (vor vs. unter Medikament) $F(1,14) = 16.31$, $p < 0.001$,
- und 2. des ISI $F(3.94,55.17) = 14,12$, $p < 0.001$.

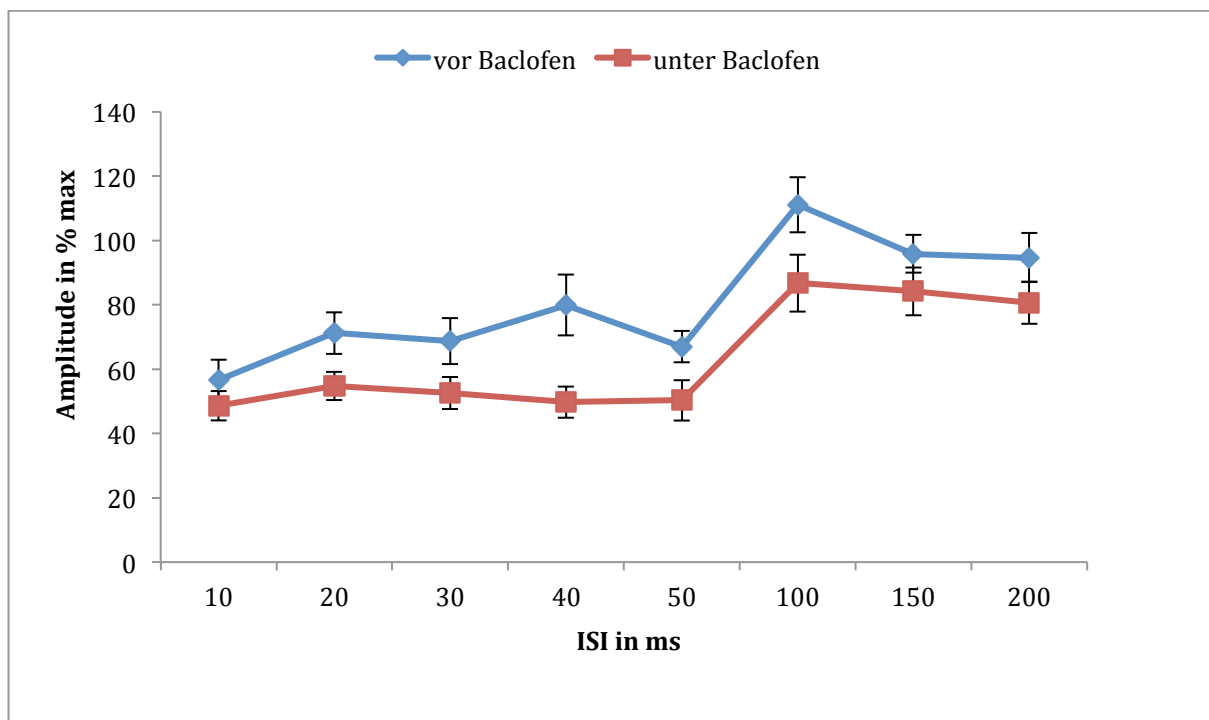


Abb. 6.1. Mittelwerte der Amplituden und Standardfehler des konditionierten Teststimulus (IHI in%). Dargestellt sind die verschiedenen ISI vor und unter Baclofengabe.

Die Interaktion der beiden Faktoren war nicht signifikant $F(3.94,55.17)= 1.16, p = 0.34$. Dies bedeutet, dass die Veränderung vor gegenüber nach Medikamentgabe in den einzelnen ISI in ähnlicher Weise moduliert wurde. Tatsächlich konnte in unterschiedlicher Ausprägung die Verstärkung der Inhibition in allen Intervallen beobachtet werden (Tab. 6.1), dieser Effekt war jedoch bei 10 ms (s-IHI) nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch ein nicht signifikanter Trend zu einer verstärkten Hemmung $t(14)= 1.92, p = 0.08$.

Für die Intervalle 20-50 ms und die Intervalle 100- 200 ms konnte dieser Zusammenhang als signifikant nachgewiesen werden:

20-50 ms: $t(14)= 1.92, p < 0.001$

100- 200 ms: $t(14)= 4.45, p < 0.02$.

In Abb. 6.2. sind die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten t-Tests dargestellt. Ersichtlich sind die Amplituden vor und unter Baclofen mit Angabe des Standardfehlers und die ermittelten p-Werte.

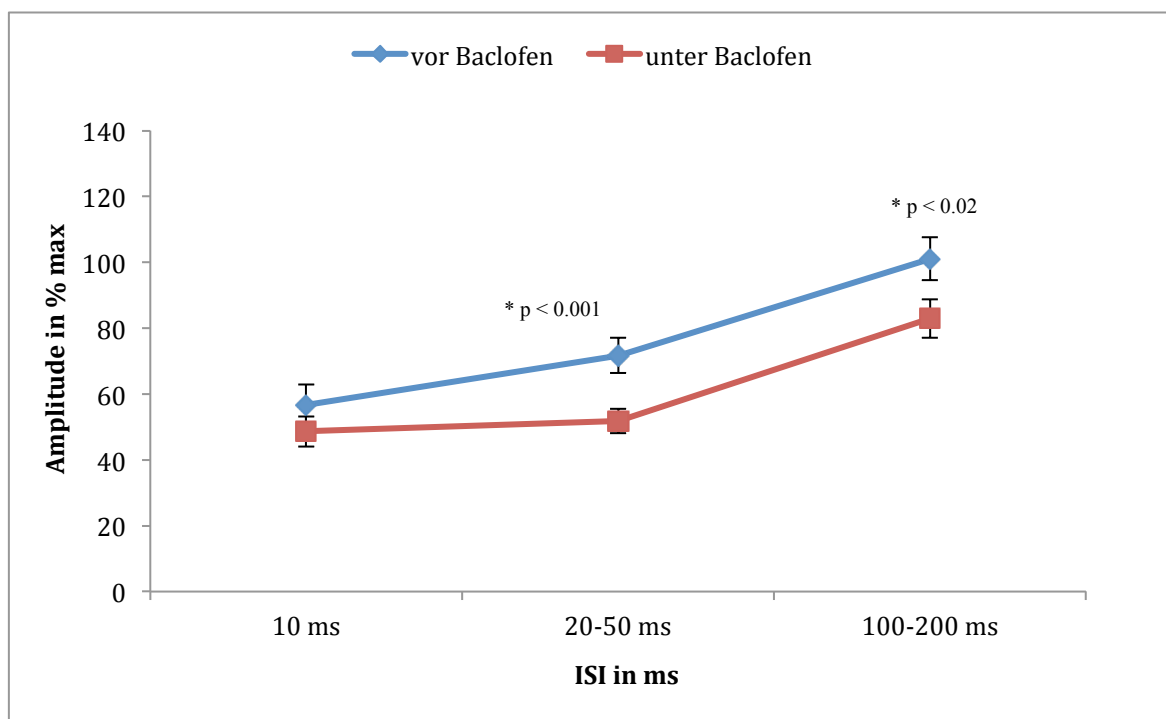


Abb. 6.2. Einfluss von Baclofen auf die ISI 10 ms (s-IHI), 20-50 ms (l-IHI) und 100-200 ms. Dargestellt sind die mittlere Amplitude und der Standardfehler der konditionierten Teststimulusantwort (IHI in%) vor und unter Baclofen.

Jede Alternativhypothese lässt sich als statistisch signifikant absichern, wenn man nur genügend große Stichproben untersucht. Die Statistische Signifikanz ist für sich genommen ohne praktische Bedeutung. Auf der anderen Seite sind Ergebnisse, deren praktische Bedeutsamkeit offenkundig ist, weil z. B. eine beachtliche Mittelwertdifferenz gefunden wurde, wertlos, solange man nicht sichergestellt hat, dass dieses Ergebnis nicht zufällig zustande kam. Diese Schlussfolgerungen legen es nahe, dass statistischen Signifikanz mit Kriterien der praktischen Bedeutsamkeit zu verbinden ist. Die Effektgröße δ kann als ein solches Maß angewendet werden und kann im Anschluss an eine Untersuchung aufgrund der erhobenen Daten berechnet werden (Bortz und Schuster, 2010). Die Effektstärke *cohen's d* normiert die Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen auf die Streuung der Testwerte und lautet im einfachsten Fall für unabhängige Stichproben:

$$d = \frac{M1-M2}{s_{pooled}} = \frac{M1-M2}{\sqrt{\{(S1^2+S2^2)\}/2}}$$

Cohen's *d* als Maß für die Effektstärke errechnet sich dabei aus den Mittelwerten die vor- vs. nach Medikation-Messdaten und der gepoolten Standardabweichung (Tab. 6.1). Liegen Mittelwerte und Standardabweichung für Vor- und Nachtest (bzw. für die Bedingungen A und B in einem Wiederholungsexperiment) vor, so kann die Effektstärke auch für abhängige Stichproben nach der klassischen Methode und Formel berechnet werden, wenn man Bedingung A als Vortest und Bedingung B als Nachtest betrachtet (UCCS, University of Colorado Colorado springs, <http://www.uccs.edu/~lbecker/>).

Allgemein werden Effektstärken > 0.50 als gross interpretiert. Effektstärken von $0.50-0.30$ als moderat und Effektstärken von $0.30-0.10$ als klein bewertet (Bortz und Döring 2006). Negative Werte deuten an in welche Richtung der Effekt moduliert ist.

Die Effektstärke war bei 10 ms mit 0.38 relativ gering, verglichen mit den andern Intervallen und Effektstärken (siehe Tab. 6.1). Alle anderen ISI wiesen ein moderate bis hohe Effektstärke auf. Besonders das 40ms und das 100ms Intervall zeigten einen hohen *d* - Koeffizienten und damit eine hohe Effektstärke.

ISI	10 ms	20 ms	30 ms	40 ms	50 ms	100 ms	150 ms	200 ms
M pre	56.60	71.17	68.74	79.86	66.90	111.01	95.76	94.63
M post	48.63	54.68	52.53	49.76	50.30	86.73	84.11	80.65
SD pre	24.10	25.01	27.84	36.71	18.83	32.96	22.68	29.37
SD post	17.75	17.01	19.17	18.91	24.41	34.35	28.63	25.48
p-Wert	0.08	0.004	0.01	0.004	0.009	0.06	0.09	0.03
Effektstärke	0.38	0.77	0.68	1.03	0.76	0.72	0.45	0.51

Tab.6.1. Einzelne Interstimulusintervalle mit Mittelwerten (M), Standardabweichung (SD), p-Werten und Effektstärken vor und unter Baclofen.

6.1.3 Korrelationen zwischen Baclofenspiegel und IHI:

Alle Probanden wiesen zum Messzeitpunkt (nach 120 Minuten) suffiziente Baclofenspiegel zwischen 471,6- 856,8 ng/ml auf (Mittelwert \pm Standardabweichung 650 ng/ml \pm 150,3). Abb.6.3 und 6.4 zeigen die IHI in Abhängigkeit zu den entsprechenden Baclofenspiegel der einzelnen Probanden. Es konnte keine Korrelation zwischen dem Serumspiegel und dem Ausmaß der verstärkten s-IHI unter Medikation gefunden werden ($r(11) = 0.24$; $p = 0.423$).

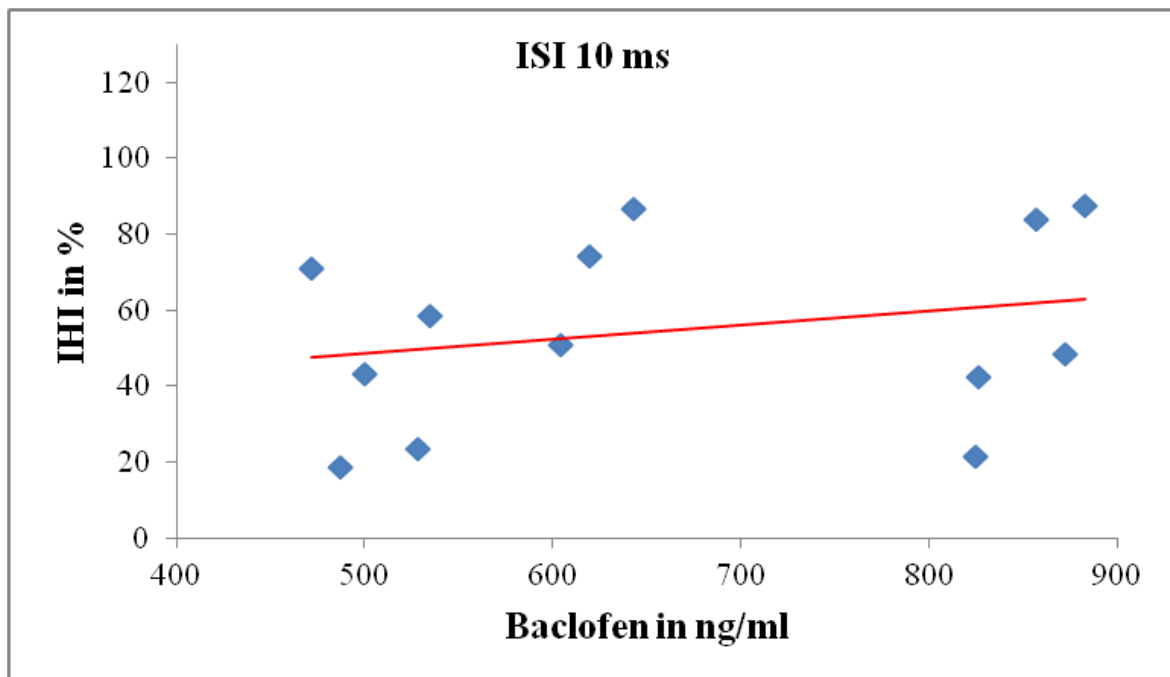


Abb. 6.3 Korrelation Baclofenspiegel und s-IHI, X-Achse Baclofenspiegel, Y-Achse IHI in %.

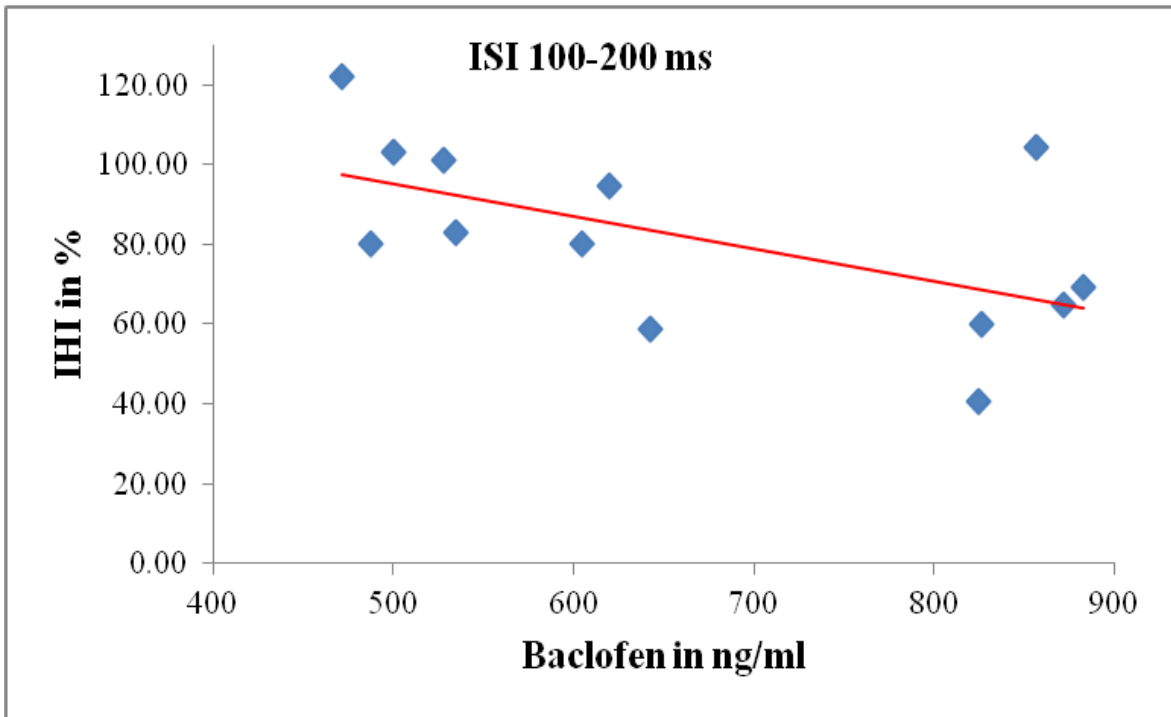
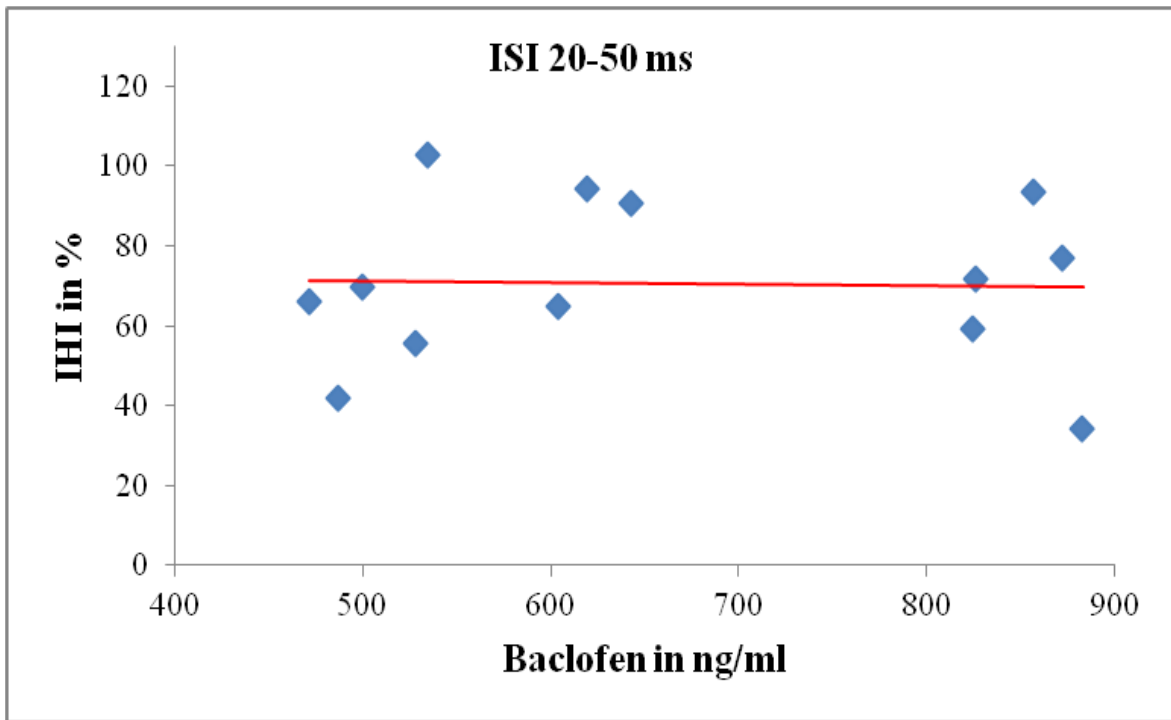


Abb. 6.4. Korrelationen zwischen Baclofenspiegel und l-IHI (20-50ms) und IHI bei 100-200 ms.

Die l-IHI (20-50ms) zeigte ebenfalls keine Korrelation $r(11) = -0.029$, $p = 0.9$. Die IHI in den Intervallen 100-200ms zeigte eine negative dosisabhängige Korrelation $r(11) = -0.57$; $p = 0.03$. Ein hoher Spiegel scheint möglicherweise mit einer verstärkten Inhibition in den langen Intervallen zusammenzuhängen, während die Höhe des Spiegels keine Einfluß auf die s-IHI und die l-IHI (20-50ms) zeigt (Abb. 6.3. und 6.4).

6.1.4. Vergleich der KS-Amplitude und der TS-Amplitude vor und nach Medikation:

Da die IHI positiv mit der Intensität des KS (Asanuma and Okuda 1962, Chen et al. 2003, De Gennaro et al. 2004b) und negativ mit der Intensität des TS (Daskalakis et al. 2002, Kukawadia et al. 2005) korreliert, wurde die Stimulusintensität so gewählt, dass eine Vergleichbarkeit der KS und TS Amplitude vor und nach Medikamentgabe gewährleistet war.

Die Amplituden des konditionierendem Stimulus ($M \pm SD$ vor Baclofen: $2.1 \text{ mV} \pm 0.5$; $M \pm SD$ unter Baclofen: $2.0 \text{ mV} \pm 0.5$) und des Teststimulus ($M \pm SD$ vor Baclofen: $1.96 \text{ mV} \pm 0.6$; $M \pm SD$ unter Baclofen: $2.0 \text{ mV} \pm 0.8$) zeigten in den durchgeführten t-Tests keinen signifikanten Unterschied vor und unter Medikamentgabe, so dass die gemessenen Effekte vermutlich nicht durch eine Veränderung dieser Reizparameter verursacht worden sind (Abb. 6.5. und Abb. 6.6.).

Die jeweilige Reizschwelle wurde vor jeder Messung verwendet und der KS und der TS entsprechend der Beschreibung im Methodenteil errechnet (120% der RMT).

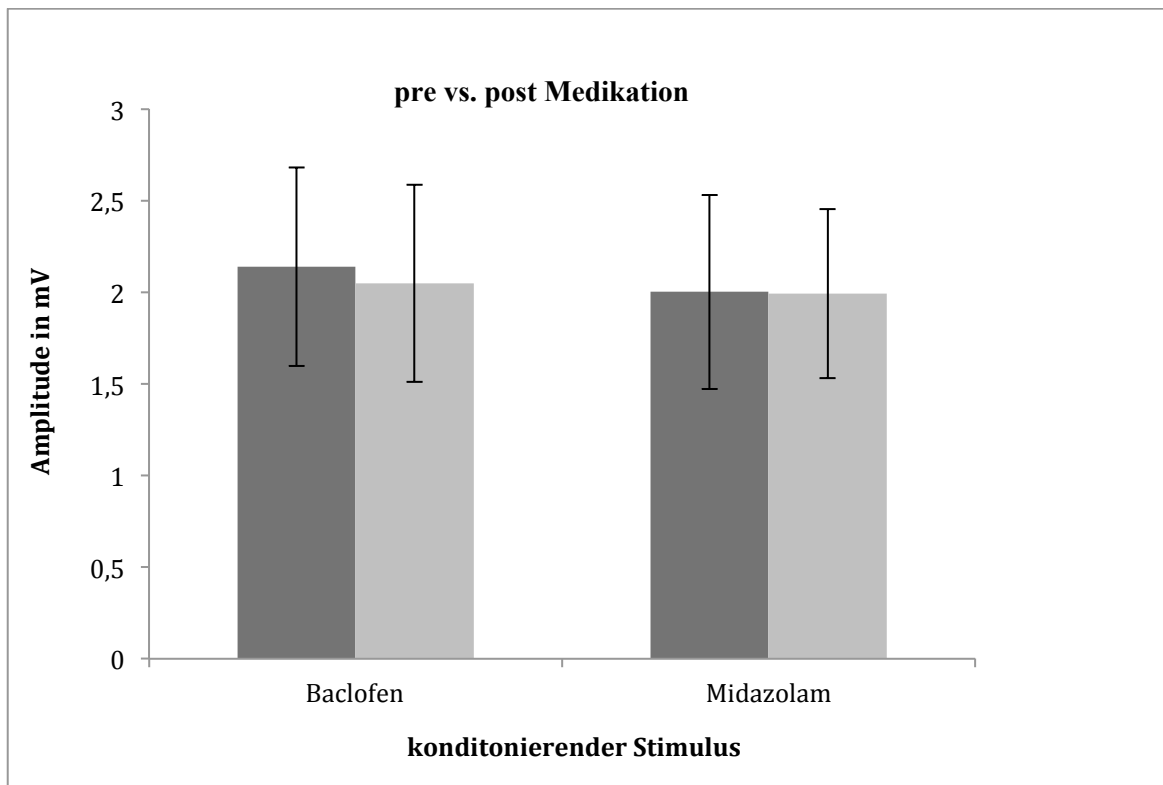


Abb. 6.5. Amplitude des konditionierenden Stimulus vor (dunkel grau) und nach Medikamentgabe (hellgrau) mit Angabe von M und SD .

In Abb. 6.5 sind jeweils die Amplituden des KS in Experiment 1 und 2 als Mittelwert über alle Probanden und der Standardfehler vor und unter Medikamentwirkung dargestellt (Baclofen $n=15$, Midazolam $n=9$). Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe des KS in der ersten Messung und der zweiten Messung unter Einfluss von Baclofen oder Midazolam. Da die IHI positiv von der Höhe des konditionierenden Stimulus abhängt (Asanuma and Okuda 1962, Chen et al. 2003, De Gennaro et al. 2004b), hätte eine Veränderung der Reizamplitude die experimentell zu ermittelnde Veränderung unter dem jeweiligen Medikament verfälschen können.

Abb. 6.6. zeigt die Amplituden des Testreizes in Experiment 1 und 2 als Mittelwert über alle Probanden und den Standardfehler vor und unter Medikamentwirkung (Baclofen $n=15$, Midazolam $n=9$). Auch hier ist es dringend erforderlich, die Höhe des Teststimulus unter beiden Versuchsbedingungen konstant zu halten, da die IHI negativ mit der Höhe des Teststimulus korreliert (Daskalakis et al. 2002, Kukaswadia et al. 2005). Vor und nach Medikamentgabe unterschieden sich die Amplituden jedoch nicht signifikant.

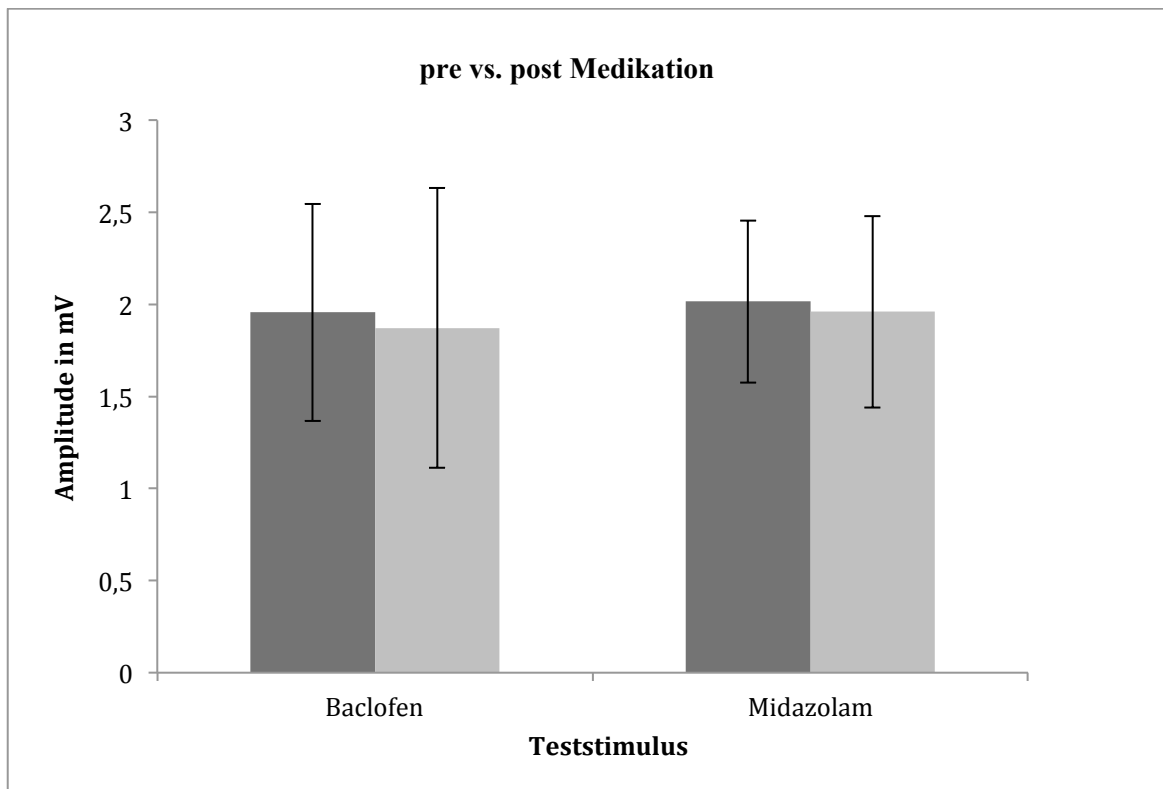


Abb. 6.6. Amplitude des Teststimulus vor (dunkel grau) und nach Medikamentengabe (hellgrau) mit Angabe von M und SD .

6.1.5. Vergleich der zentralen motorischen Latenzen vor und nach Medikation:

Die gemessenen Latenzen (siehe Tab. 6.2. und Abb. 6.7) vor und unter Baclofeneinnahme unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Es handelt sich bei der ZML um einen wichtigen Kennwert der Integrität des kortikospinalen Traktes. Sie bezeichnet die minimale Latenz zwischen TMS-Reiz und Erregung des peripheren motorischen Neurons. Und berechnet sich $ZML = KML - PML$ (Müller und Ziemann, 2007).

Anzumerken ist, dass die gemessenen Werte sich von den üblichen KML und ZML-Werten dadurch unterscheiden, dass sie bezogen auf den untersuchten Muskel (FDI) im Mittel um etwa 2 ms länger waren. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in den vielen Untersuchungen die kortikomuskuläre Latenz, i.e. Gesamtlatenz, unter Vorinnervation gemessen wird, im hier durchgeführten experimentellen Aufbau jedoch in Muskelruhe. Die Vorinnervation beeinflusst nicht nur die MEP-Amplitude, was im Experiment vermieden werden sollte, sondern auch die MEP-Latenz (Ellaway et al. 1998, Mills et al. 1987). Die MEP-Latenz verkürzt sich um bis zu 2-3 ms unter tonischer Willküraktivität (Meyer 1996, Topka 2007).

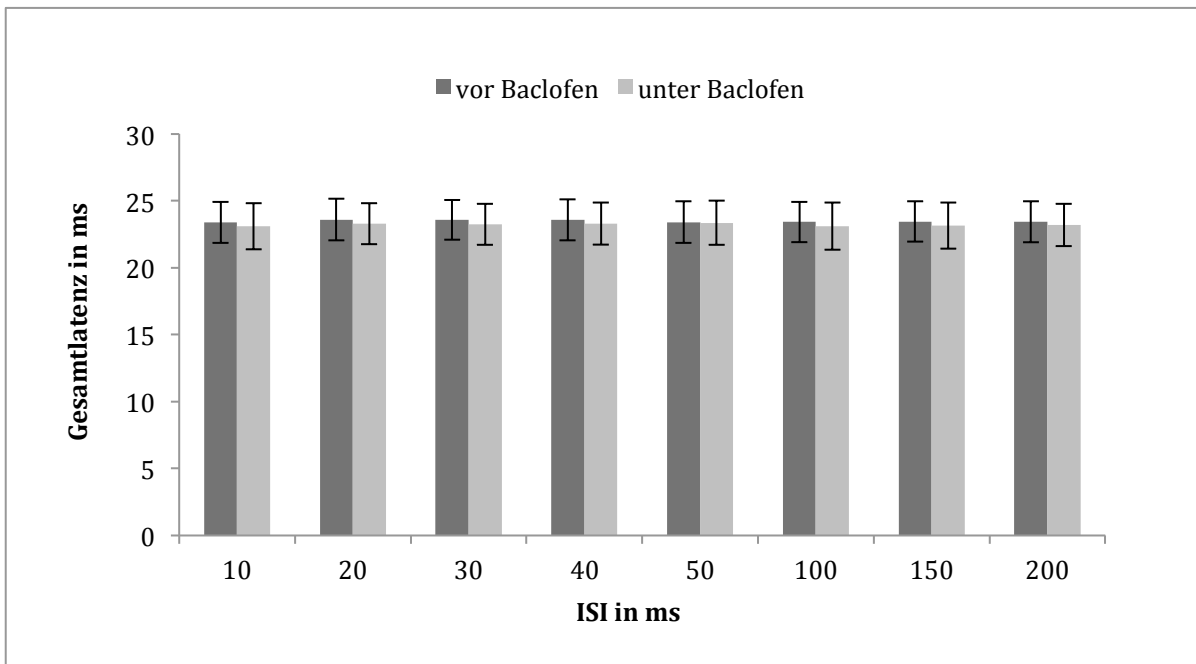


Abb.6.7. Gesamtlatenz in ms vor und unter Baclofen. Dargestellt sind die Mittelwerte für die einzelnen ISI und die Standardabweichung. Es bestand kein signifikanter Unterschied vor und unter Baclofen und in den einzelnen ISI.

Messzeitpunkt	Reizschwelle	Gesamtlatenz	PML	ZML
Vor Baclofen	38.4% ± 3.0	23.49 ms ± 1.57	14.21 ms ± 1.22	9.28 ms ± 0.61
		(20.63- 26.45 ms)	(11,6-16,8 ms)	(8.28- 10.38 ms)
Unter Baclofen	39.7 % ± 2.4	23.24 ms ± 1,69		9.03 ms ± 0.84
		(19.75- 26.2ms)		(7.95- 10.15 ms)

Tab.6.2. Reizschwelle, Gesamtlatenz, PML und ZML vor und unter Baclofen. Die Gesamtlatenz für die einzelnen ISI siehe Abb. 6.5. Für die PML wurde die längste Latenz berücksichtigt. Die Tabelle gibt den M über alle Probanden ± SD wieder. In Klammern sind die höchsten und niedrigsten Werte in ms angegeben. Die ZML wurde aus Gesamtlatenz – PML berechnet (Kapitel 5.9).

6.1.6 Einfluss von Baclofen auf die s-ICI

Für die *short-latency intracortical inhibition* gemessen bei 2 ms, 5 ms und 10 ms zeigte die Zwei-Faktorenanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA)

1. keinen signifikanten Effekt des Zeitpunkts der Messung (vor vs. unter Medikament) $F(1,14)= 0.14, p= 0.72$.
2. Der Faktor ISI war signifikant $F(1.34,18.73)= 3.3 p< 0.0001$. Die Interaktion der beiden Faktoren war nicht signifikant $F(2,28)= 1.88, p= 0.17$.

Die mittleren Amplituden sind in Abb.6.8. wiedergegeben. Für keines der gemessenen ISI ergab sich eine signifikante Veränderung unter Baclofen 2 ms: $t(14)= -1.6, p= 0.13$; 5 ms: $t(14)= -0.87, p= 0.4$; 10 ms: $t(14)= 0.89, p= 0.4$.

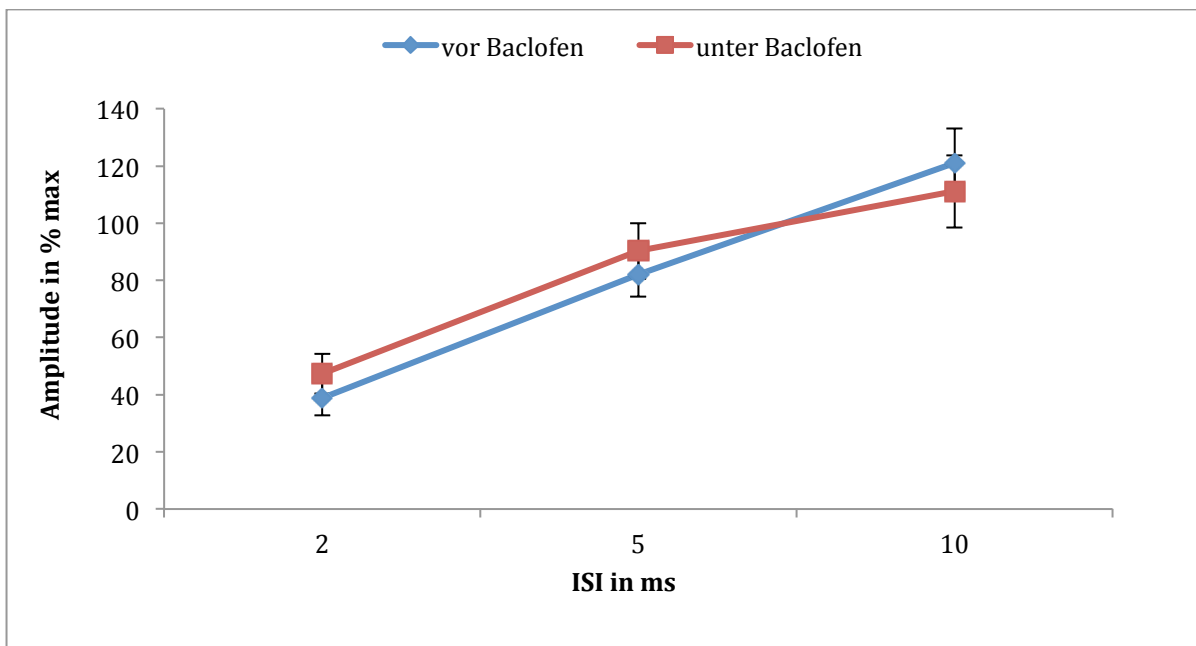


Abb. 6.8. Einfluss von Baclofen auf die s-ICI gemessen mit den ISI 2 ms, 5 ms und 10 ms. Baclofen hatte keinen signifikanten Effekt auf die s-ICI. Dargestellt sind die mittlere Amplitude der konditionierten Teststimulusantwort (s-ICI in %) und der Standardfehler vor und unter Baclofen.

6.1.7 Einfluss von Baclofen auf die l-ICI

Die *long-latency intracortical inhibition (l-ICI)* gemessen mit den ISI 100 ms, 150 ms und 200 ms unterschied sich signifikant vor und unter Baclofen. Die l-ICI wurde sowohl mit unterschwelligem, als auch mit überschwelligem KS gemessen (vgl. Methodenteil). Im Falle des überschwelligen, konditionierenden Stimulus war die Inhibition (übliche Intensität des konditionierenden Stimulus zwischen 120-150% RMT, Wahl und Ziemann 2007) bereits vor Medikamentgabe sehr ausgeprägt, so dass im Sinne eines Sättigungseffekts teilweise keine Steigerung möglich war. Mit leicht überschwelligem konditionierendem Reiz (110 % der RMT) war eine Messung jedoch möglich. Allerdings stellten sich die Medikamenteneffekt nicht sehr deutlich dar (Tab. 6.3).

Tatsächlich ergaben die durchgeführten t-Tests, dass die Verwendung eines unterschwelligen konditionierenden Reizes eine signifikante Veränderungen der l-ICI unter Baclofen bei 100 ms zeigte.

Überschwelliger KS (110% RMT)			Unterschwelliger KS (70% RMT)		
100 ms	150 ms	200 ms	100 ms	150 ms	200 ms
p< 0.02	p= 0.4	p= 0.18	p< 0.013	p= 0.03	p= 0.04

Tab 6.3 Vergleich des unterschwelligen und überschwelligen KS bezüglich der p- Werte in den Intervallen 100 ms, 150 ms und 200 ms. Überschwelliger KS n= 7 Probanden; unterschwelliger KS n= 7 Probanden.

Die Zwei-Faktorenanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) zeigte:

1. einen signifikanten Effekt des Zeitpunkts der Messung (vor vs. unter Medikament) $F(1,13)=10.04$, $p< 0.007$).
2. Der Faktor ISI war nicht signifikant $F(2,26)=2.55$ $p= 0.10$.

Die Interaktion der beiden Faktoren war nicht signifikant $F(2,26)= 0.71$ $p=0.5$.

Die l-ICI war in den einzelnen ISI also nicht sehr unterschiedlich stark ausgeprägt und das Ausmaß des Medikamenteneffekts war im Vergleich der einzelnen ISI nicht signifikant unterschiedlich. Die durchgeführten t-Tests (n= 14) zeigten ebenfalls für das Intervall 100 ms eine verstärkte l-ICI, für 150ms und 200ms war ein nicht signifikanter Trend zu einer verstärkten Inhibition zu verzeichnen: 100 ms: $t(13)= 2.65$, $p< 0.02$; 150 ms: $t(13)= 2.41$, $p= 0.032$; 200 ms: $t(13)= 2.5$, $p= 0.027$) (Abb. 6.9.).

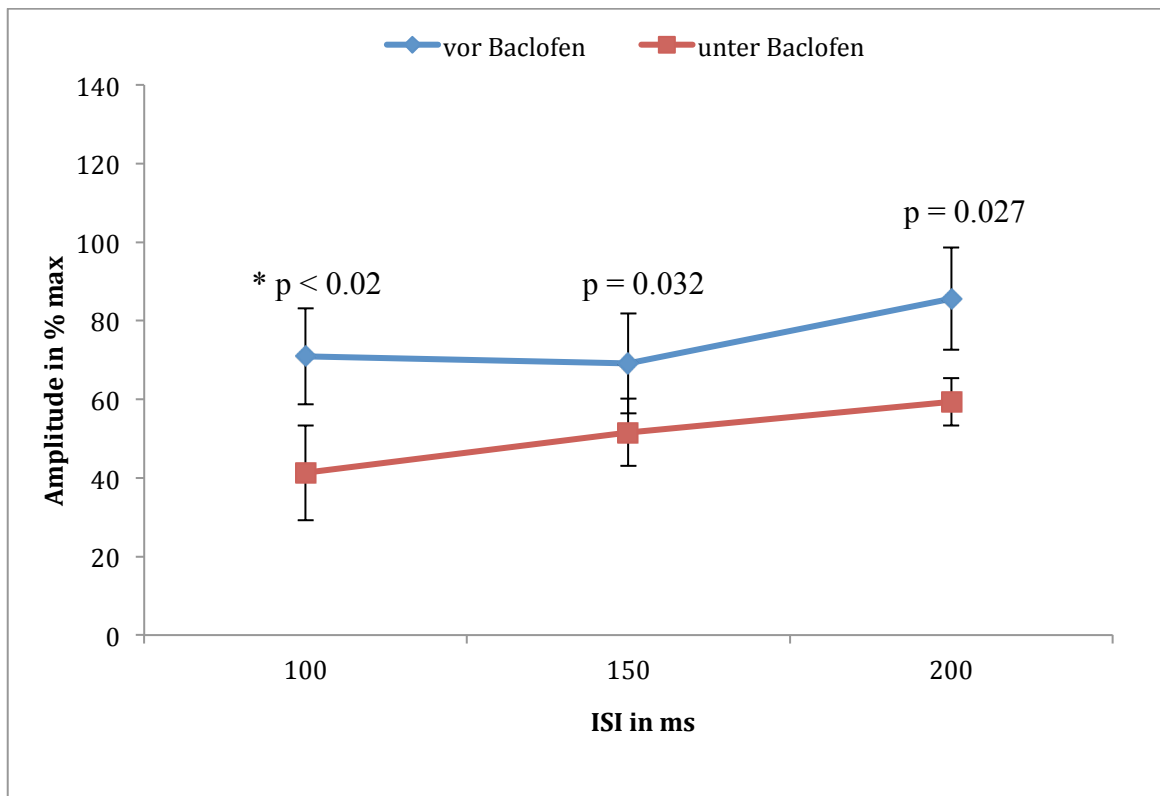


Abb. 6.9. Einfluss von Baclofen auf die l-ICI gemessen mit den ISI 100 ms, 150 ms und 200 ms. Baclofen hatte einen signifikanten Effekt auf alle gemessenen Intervalle. Die l-ICI war unter Baclofen verstärkt. Dargestellt sind die mittlere Amplitude der konditionierten Teststimulusantwort (l-ICI in %) und der Standardfehler vor und unter Baclofen.

6.2. Ergebnisse Experiment 2

6.2.1. Die motorische Reizschwelle in Ruhe

Vor Durchführung des Versuchsprotokolls wurde die individuelle Reizschwelle der Probanden ermittelt. Sie betrug für die Probanden aus Experiment 2: $40.0 \% \pm 2.7$ ($M \pm SD$). Vor der zweiten Messung wurde diese erneut bestimmt, um mögliche Veränderungen festzustellen. Die Reizschwelle war mit $41.5 \% \pm 2.8$ ($M \pm SD$) nicht wesentlich verändert. Die niedrigste Reizschwelle lag bei 38% die höchste bei 47%. Dies ist als eine mäßig ausgeprägte interindividuelle Variabilität zu werten.

6.2.2. Einfluss von Midazolam auf die IHI

Im Vergleich mit der Messung vor Medikamentgabe war die IHI unter Midazolam in den kurzen Intervallen nicht signifikant verändert. Allerdings zeigte sich zwischen 20-50 ms ein Trend zu einer reduzierten IHI, der in den ISI 100-200 ms deutlicher hervortrat und hier auch signifikant war (Abb.6.10.). Die Zwei-Faktorenanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) zeigte einen signifikanten Effekt:

1. des Zeitpunkts der Messung (vor vs. unter Medikament) $F(1,8) = 19,35, p < 0.002$,
2. des ISI $F(7,56) = 12,68, p < 0.001$. Die Interaktion der beiden Faktoren war nicht signifikant $F(3.19, 25.53) = 2.56, p = 0.058$.

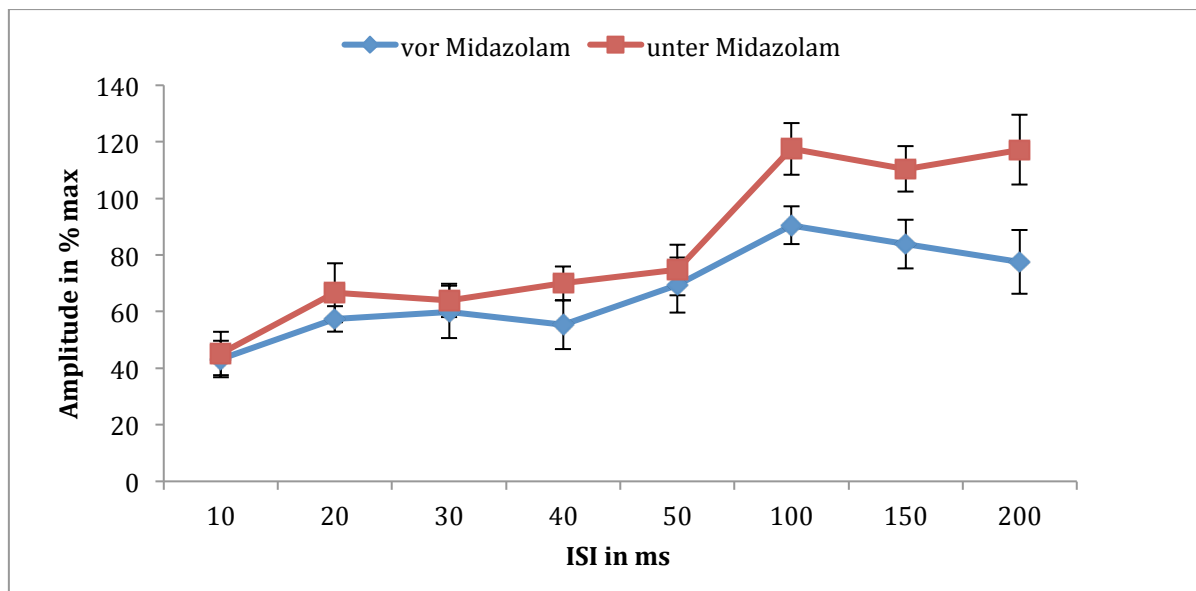


Abb. 6.10. Mittelwerte der Amplituden und Standardfehler der konditionierten Stimulusantwort (IHI in %). Dargestellt sind die verschiedenen ISI vor und unter Midazolamgabe.

Die post-hoc durchgeführten t-Tests zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der s-IHI (10 ms) $t(8) = -0.29, p = 0.78$. Die l-IHI (20-50 ms) zeigte eine geringer ausgeprägte IHI, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war $t(8) = -2.42, p = 0.058$. In den längeren Intervallen (100-200 ms) zeigte sich jedoch, dass die Inhibition unter Midazolam signifikant abgeschwächt war $t(8) = -4.58, p < 0.002$, also weniger Hemmung vorlag als in der Baseline-Messung (Abb.6.11).

Tab 6.4 gibt die p-Werte und Effektstärken in den einzelnen ISI an. Die Effektstärke war in den kurzen Intervallen gering ausgeprägt, während sie in den Intervallen 100-200 ms deutliche Effekte aufzeigte.

ISI	10 ms	20 ms	30 ms	40 ms	50 ms	100 ms	150 ms	200 ms
M pre	43.23	57.44	59.95	55.34	69.35	90.54	83.79	77.58
post	45.15	66.62	63.92	70.01	74.71	117.53	110.36	117.24
SD pre	22.86	31.09	17.60	17.89	26.85	27.49	24.08	37.02
post	19.57	13.58	27.91	25.86	29.31	20.19	25.75	33.82
p-Wert <	0.78	0.3	0.45	0.09	0.53	0.01	0.009	0.025
Effektstärke	-0.09	-0.38	-0.17	-0.66	-0.19	-1.12	-1.07	-1.12

Tab.6.4. Einzelne Interstimulusintervalle mit Mittelwerten (M), Standardabweichung (SD), p-Werten und Effektstärken vor und unter Midazolam.

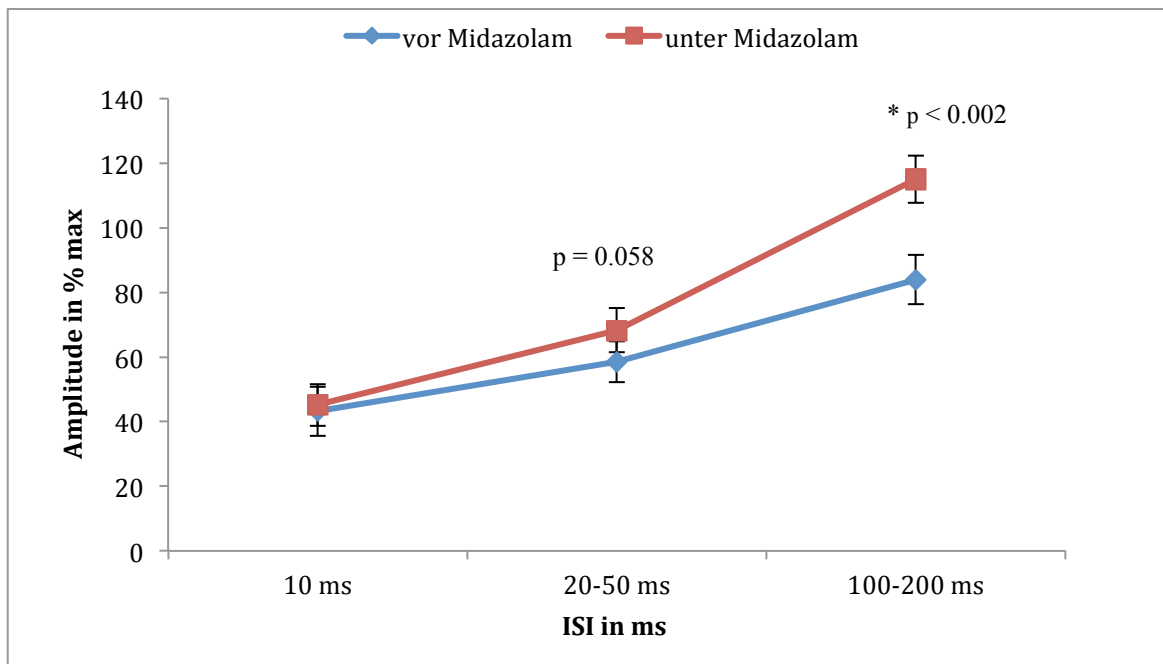


Abb. 6.11. Einfluss von Midazolam auf die ISI 10 ms (s-IHI), 20-50 ms (l-IHI) und 100-200 ms. Midazolam verminderte die l-IHI und die IHI in den längeren Intervallen. Die IHI in den ISI 100-200 ms signifikant verlängert war. Dargestellt sind die mittlere Amplitude der konditionierten Teststimulusantwort (in % IHI) und der Standardfehler vor und unter Midazolam.

6.2.3 Vergleich der zentralen motorischen Latenzen vor und nach Medikation und Vergleich der KS-Amplitude und TS-Amplitude vor Medikation:

Die Amplituden des konditionierenden Stimulus ($M \pm SD$ vor Midazolam: $2.0 \text{ mV} \pm 0.5$; $M \pm SD$ unter Midazolam: $1.99 \text{ mV} \pm 0.46$) und des Teststimulus ($M \pm SD$ vor Midazolam: $1.9 \text{ mV} \pm 0.4$; $M \pm SD$ unter Midazolam: $1.96 \text{ mV} \pm 0.5$) zeigten keinen Unterschied vor und unter Medikamentgabe, so dass die gemessenen Effekte nicht durch die Veränderung dieser Reizparameter verursacht worden sind (siehe auch Abb. 6.3. und Abb. 6.4.). Die jeweilige Reizschwelle wurde vor jeder Messung verwendet und der KS und der TS entsprechend der Beschreibung im Methodenteil errechnet (120% der RMT).

Die gemessenen Latenzen (Abb. 6.12 und Tab 6.5.) vor und unter Medikamentwirkung unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant.

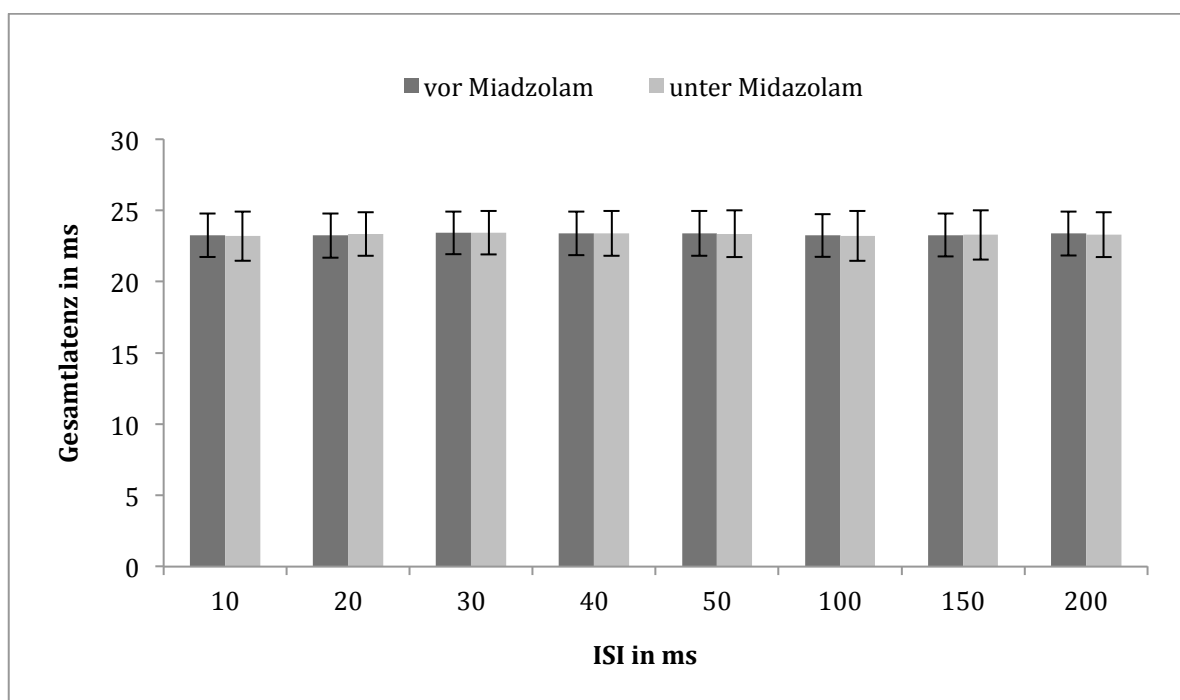


Abb.6.12. Gesamtlatenz in ms vor und unter Midazolam. Dargestellt sind die Mittelwerte für die einzelnen ISI und die Standardabweichung. Es bestand kein signifikanter Unterschied vor und unter Midazolam und in den einzelnen ISI.

Messzeitpunkt	Reizschwelle	Gesamtlatenz	PML	ZML
Vor Midazolam	40.0 % ± 2.7	23.32 ms ± 1,84 (19.6- 26.0 ms)	14.32 ms ± 1.37 (11,8- 16,8 ms)	9 ms ± 0.78 (8.15-9-75 ms)
Unter Midazolam	41.5 % ± 2.8	23.315 ms ± 1,85 (19.4- 26.0 ms)		8.99 ms ± 0.72 (8.26- 9.92 ms)

Tab.6.5. Reizschwelle, Gesamtlatenz, PML und ZML vor und unter Midazolam. Die Gesamtlatenz für die einzelnen ISI siehe Abb. 6.12. Für die PML wurde die längste Latenz berücksichtigt. Die Tabelle gibt den M über alle Probanden ± SD wieder. ZML wurde aus Gesamtlatenz – PML berechnet.

6.2.4 Einfluss von Midazolam auf die sICI

Für die *short-latency intracortical inhibition* (s-ICI) gemessen bei 2 ms, 5 ms und 10 ms zeigte die Zwei-Faktorenanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA)

1. einen signifikanten Effekt des ISI $F(1,8)=53.16$, $p < 0.001$.
2. Der Zeitpunkt der Messung (vor vs. unter Medikament) war nicht signifikant verändert. Ein Trend war jedoch zu erkennen $F(2,16)= 5.052$, $p= 0.055$. Die Interaktion der beiden Faktoren war nicht signifikant $F(2,16)= 0.34$, $p= 0.72$.

Die Tatsache, dass die ANOVA keinen signifikanten Effekt zeigte ist nicht verwunderlich, da sowohl das intermediäre Intervall (5ms), als auch das „späte“ Intervall gemessen bei 10 ms hohen Schwankungen unterliegen. Bei 10 ms können je nach Paradigma auch Fazilitierung gemessen werden (ICF). Die s-ICI Schwelle liegt etwas unter der ICF Schwelle (Ziemann et al. 1996c). Die hohe interindividuelle Variabilität führt zu einer hohen Standardabweichung (Kujirai et al. 1993). Zudem wird der GABA_A-Rezeptor als zugrunde liegender Rezeptor vermutet, nicht jedoch für die Fazilitierung als ursächlich angenommen, da die ICF glutamaterg vermittelt zu sein scheint (Ingihilleri et al. 1996, Ziemann et al. 1996a, Schwenkreis et al. 1999, Di Lazzaro et al. 2000).

Die durchgeführten t- Tests zeigten für das ISI 2 ms eine signifikant verstärkte s-ICI $t(8)= 3.55$, $p < 0.007$. Für die ISI 5 ms $t(8)=2.02$, $p= 0.08$ und 10 ms $t(8)= 1.39$, $p= 0.19$. konnte keine signifikante Änderung unter Midazolam nachgewiesen werden (Abb. 6.13.)

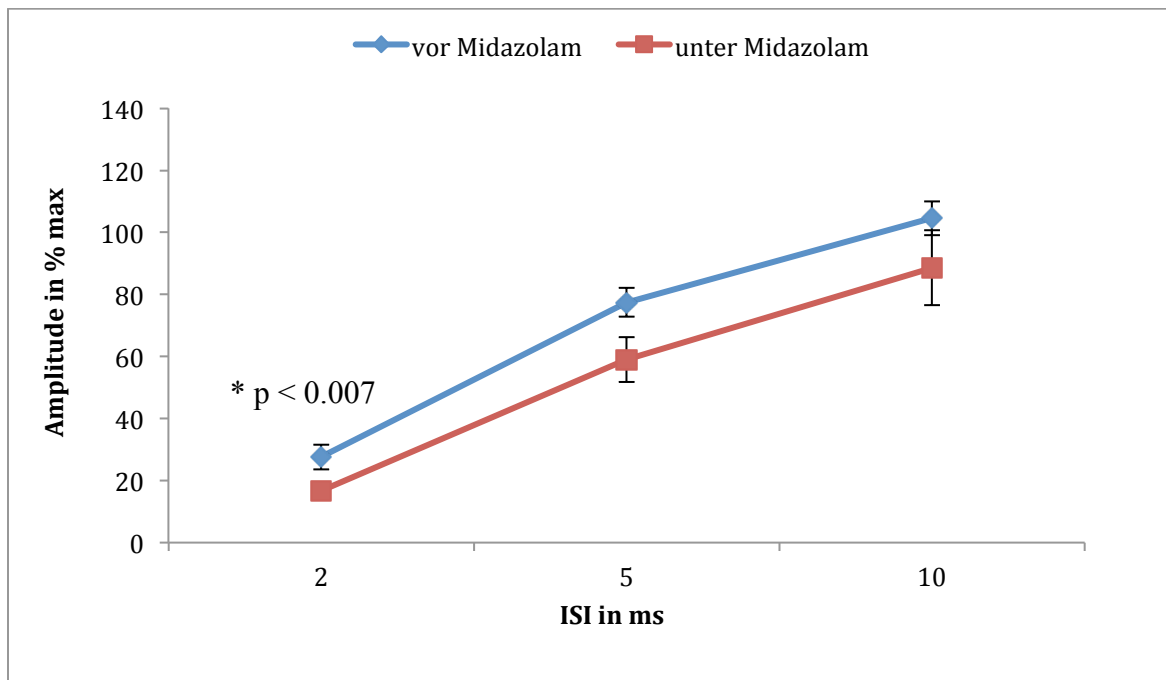


Abb. 6.13. Einfluss von Midazolam auf die s-ICI gemessen mit den ISI 2 ms, 5 ms und 10 ms. Dargestellt sind die mittlere Amplitude der konditionierten Teststimulusantwort (s-ICI in %) und der Standardfehler vor und unter Midazolam und signifikanter p-Wert (2ms).

6.2.5. Einfluss von Midazolam auf die l-ICI

Die *long-latency intracortical inhibition* (l-ICI) gemessen in den ISI 100 ms, 150 ms, 200 ms unterschied sich in den Intervallen 150 ms und 200 ms signifikant vor und unter Midazolam. Die Zwei-Faktorenanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) zeigte einen signifikanten Effekt:

1. des Zeitpunkts der Messung versus unter Medikament $F(1,8) = 26.38, p < 0.001$ und
2. des ISI $F(1,2,9.6) = 20.75, p < 0.001$. Die Interaktion der beiden Faktoren war ebenfalls signifikant $F(2,16) = 36.01, p < 0.0001$.

Die durchgeführten t-Tests zeigten für das ISI 100 ms keine signifikant veränderte l-ICI $t(8) = 0.52, p = 0.62$. Die ISI 150 ms $t(8) = -3.38, p < 0.01$ und 200 ms $t(8) = -7.09, p < 0.0001$ wiesen hingegen eine abgeschwächte l-ICI auf (Abb.6.14.).

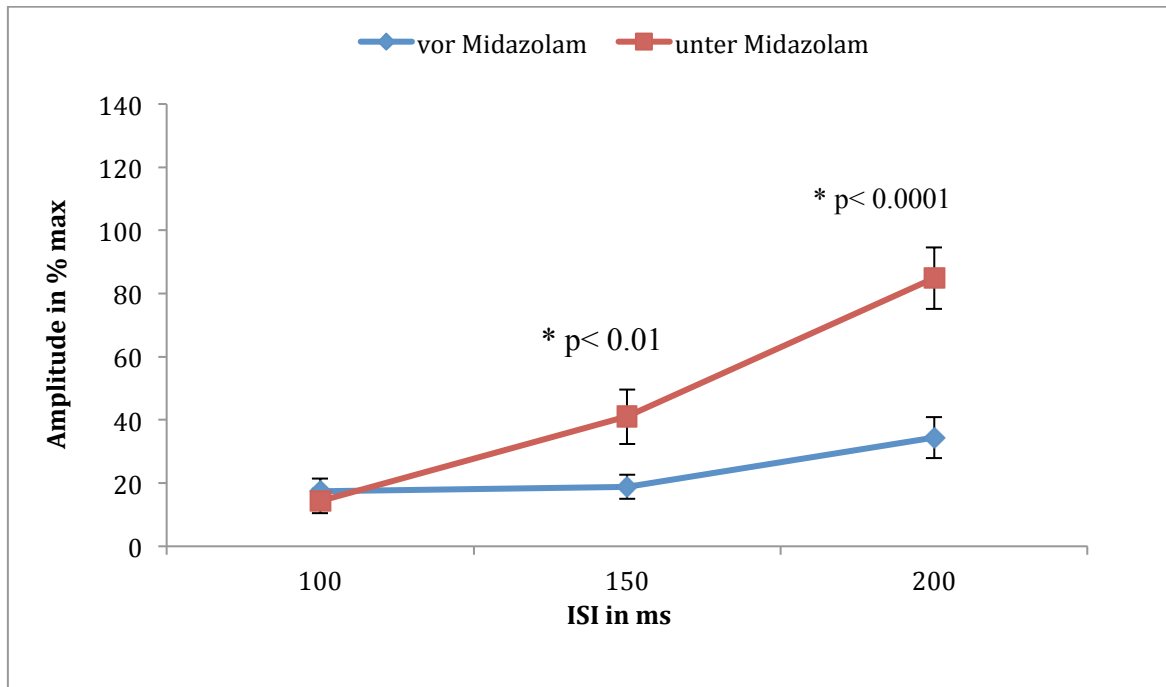


Abb. 6.14. Einfluss von Midazolam auf die l-ICI gemessen mit den ISI 100 ms, 150 ms und 100 ms. Midazolam hatte einen signifikanten Effekt die ISI 150 und 200 ms. Die l-ICI war unter Midazolam abgeschwächt. Dargestellt sind die mittlere Amplituden der konditionierten Teststimulusantwort (l-ICI in %) und der Standardfehler vor und unter Midazolam.

6.3. Reproduzierbarkeit der IHI

Neun Studienteilnehmer nahmen zweimal an unseren Messungen teil. Abbildung 6.15. zeigt den zeitlichen Verlauf der IHI-Baselinemessung (vor Baclofen und vor Midazolam) dieser neun Studienteilnehmer als Mittelwert und Standardfehler für die einzelnen ISI. Die gute Reproduzierbarkeit wird durch das Ergebnis der Zweifaktorenanalyse (ANOVA) unterstützt, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Experimenten finden konnte.

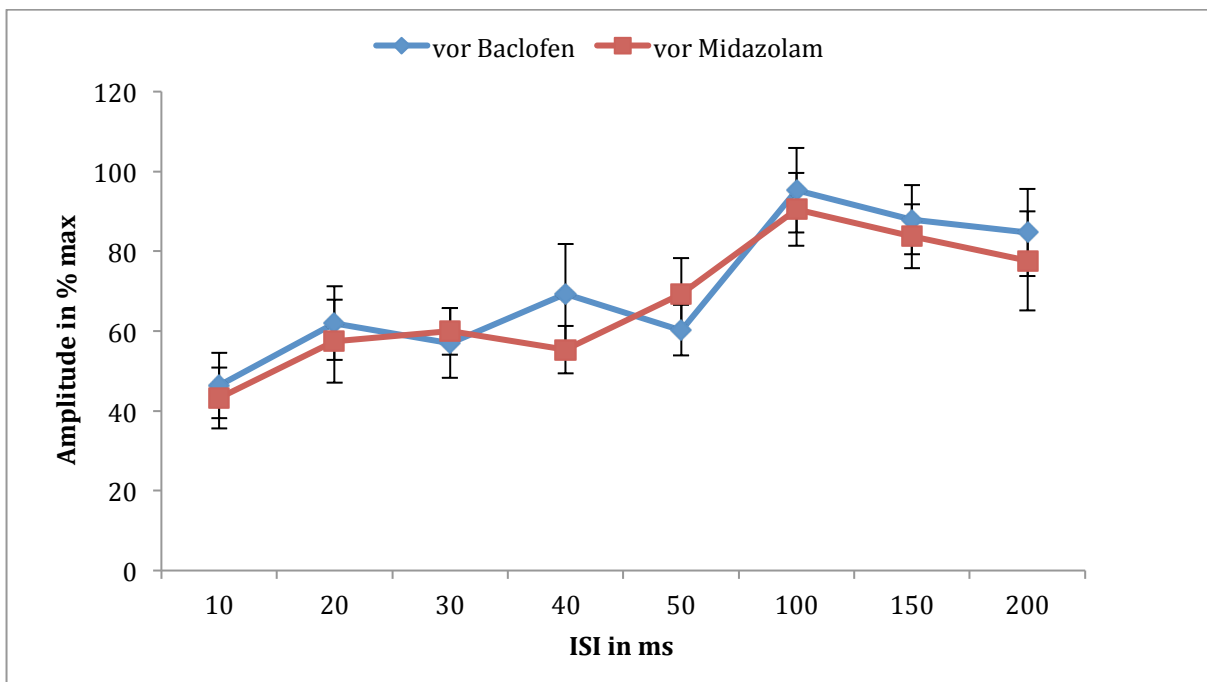


Abb. 6.15. Mittelwerte der Amplituden und Standardfehler des konditionierten Teststimulus (IHI in %). Dargestellt sind die verschiedenen ISI vor Medikamentgabe ($n=9$) mit Baclofen und Midazolam gemessen an zwei verschiedenen Tagen. Die statistische Analyse ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten. Die Reproduzierbarkeit war Dank einer geringen intraindividuellen Variabilität relativ gut.

6.4 Einfluss verschiedener Zwischensubjektfaktoren auf die IHI:

Es gibt Hinweise darauf, dass neben dem Alter, das Geschlecht und motorisches Training, z.B. Spielen eines Instrumentes (Ridding et al. 2000), einen Einfluß auf das Ausmaß der interhemisphärischen Interaktionen haben können (Fling et al. 2011, Takeuchi et al. 2012). Chronischer Nikotinkonsum hat ebenfalls einen modulativen Effekt. Dies wurde kürzlich für die kortikale Erregbarkeit (Reizschwelle, sICI und ICF) nachgewiesen (Grundey et al. 2013). Um eine veränderte IHI zwischen den Subgruppen Musiker/Nicht-Musiker (Musiker n= 9; Nicht-Musiker n= 6) feststellen zu können, wurde bei der Berechnung der ANOVA als Zwischensubjektfaktor in Musiker/Nichtmusiker differenziert. Das Ergebnis zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen ($p= 0.788$). Auch das Geschlecht ($p= 0.078$), die Händigkeit, und die Tatsache ob die Probanden Raucher oder Nichtraucher waren ($p= 0.457$) hatte keinen Effekt auf die IHI.

7. Diskussion:

Hauptanliegen dieser Arbeit war, die an der Vermittlung der interhemisphärischen Inhibition beteiligten Transmittersysteme beim Menschen näher zu beleuchten. Hierbei sollten, über die Anwendung eines GABA_A- und GABA_B-Agonisten, Rückschlüsse nicht nur auf die zugrundeliegende Neurotransmission gezogen werden, sondern ein mögliches Modell für die neurophysiologischen Grundlagen der IHI entwickelt werden.

Dies soll dem besseren Verständnis dieses kortikalen, transkallosalen Hemmphänoms dienen: Rückschlüsse auf die Funktion der IHI unter physiologischen Bedingungen (funktionelle Konnektivität) und deren Modulation unter pathophysiologischen Gegebenheiten werden diskutiert.

In der Vergangenheit wurden einige Hypothesen über die IHI und ihre möglichen Interaktionen mit anderen inhibitorischen kortikalen Phänomenen aufgestellt (Daskalakis et al. 2002a, Chen 2004). Einiges spricht dafür, dass die l-ICI und die l-IHI durch ähnliche Neuronenpopulationen vermittelt werden (Daskalakis et al. 2002a, Kukaswadi et al. 2005). Für die l-ICI wird eine GABA_B-Aktivierung angenommen (Werhahn et al. 1999, Sanger et al. 2001, McDonnell et al. 2006, Müller-Dahlhaus et al. 2008). Wir untersuchten in der vorliegenden Studie, ob dies für die IHI auch zutrifft. Geklärt werden sollte, ob die theoretisch naheliegende GABA_Berge Vermittlung der l-IHI nachweisbar ist, und ob die s-IHI GABA_Aerg vermittelt wird.

Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass die frühen, transkallosalen Hemmphänomene durch eine Stimulation des GABA_A-Rezeptors vermittelt werden (bis 30 ms), während die späten (bis 200 ms) durch eine Interaktion mit dem GABA_B-Rezeptor entstehen (Kawaguchi et al. 1992). Diese Vorannahmen führten u.a. zur Auswahl unseres experimentellen Aufbaus: in einem ersten Experiment untersuchten wir die Wirkung des GABA_B-Agonisten Baclofen auf beide Anteile der IHI. Im zweiten Experiment, testeten wir in gleicher Weise die Wirkung eines allosterischen GABA_A-Rezeptoragonisten, Midazolam, auf die IHI.

Die Diskussion bezieht sich im Folgenden auf einen kortikalen Mechanismus der IHI sowie ihrer medikamentösen Beeinflussung, auch wenn nicht auszuschließen ist, dass neben der IHI auch ipsilaterale polysynaptische Verbindungen zur Inhibition beitragen könnten (Gerloff et al. 1998).

Di Lazzaro et al. (1999) konnten mit Hilfe epiduraler zervikaler Rückenmarksableitungen eine Unterdrückung von I-Wellen durch einen kortikalen, magnetischen KS am wachen Patienten nachweisen. Ipsilaterale Verbindungen wurden nicht nachgewiesen. Es kann also vornehmlich von einem kortikalen Wirkort ausgegangen werden. Für beide Medikamente ist jedoch auch eine spinale Wirkung bekannt (u.a. Inghilleri et al. 1996, Kruidering-Hall und Campbell 2012), da GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren im Rückenmark reichlich vorhanden sind (Bowery et al. 1993). Eine zusätzliche subkortikale Wirkung der Medikamente kann somit nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

7.1 Experiment 1: Baclofen

7.1.1. Der GABA_B-Rezeptor und Baclofen

GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS. Dysfunktionen des GABAergen Systems scheinen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen zu spielen, u.a. bei Depression (Bajbouj 2006b, Levinson et al. 2010, Pehrson und Sanchez 2015), Angsterkrankungen (Cyran und Kaupmann 2005) und Schizophrenie (Boroojerdi et al. 1999, Höppner et al. 2001, Daskalakis et al. 2002b, Fitzgerald et al. 2002, Bajbouj et al. 2004, Ziemann 2011, Cohen et al. 2015). Es existieren zwei Hauptklassen von Rezeptoren: ionotrope GABA_A-Rezeptoren und metabotrope GABA_B-Rezeptoren. Der Unterschied zwischen ionotropen Rezeptoren und metabotropen Rezeptoren, liegt im Vorhandensein einer intrazellulären Signalkaskade, so genannter Second-Messenger-Mechanismus. Dadurch entstehen am metabotropen Rezeptor längere Reaktionszeiten.

Bowery et al. waren die ersten, die den metabotropen GABA_B-Rezeptor pharmakologisch charakterisierten und ihn als unempfindlich gegenüber Bicucullin beschrieben (Bowery et al. 1980). Die Struktur des GABA_B-Rezeptors wurde erst 1998 als heterodimer, bestehend aus zwei Untereinheiten (GABA_{B1} und GABA_{B2}), präziser klassifiziert. Während der GABA_{B1} die GABA-Bindungsdomäne trägt, vermittelt die GABA_{B2} Untereinheit den G-Protein assoziierten Bindungsmechanismus (Bowery 2006).

Baclofen ist ein selektiver Agonist am GABA_B-Rezeptorkomplex (Bowery et al. 1980, Hill und Bowery 1981) und der einzige direkte GABA_B-Agonist in klinischer Anwendung. Baclofen wird seit 1972 therapeutisch genutzt um spastische Lähmungen positiv zu

beeinflussen (Bowery et al. 2006). Neben der muskelrelaxierenden Wirkung konnte in Studien gezeigt werden, dass Baclofen eine antinozizeptive Wirkkomponente aufweist, insbesondere bei neuropathischem Schmerz im Rahmen einer Trigeminusneuralgie. Der analgetische Effekt beruht vermutlich auf der reduzierten Freisetzung sensorischer, schmerzvermittelnder Transmitter wie Substanz P und Glutamat.

Möglicherweise stellen Baclofen und verwandte Substanzen, wie positive allosterische Modulatoren am GABA_B-Rezeptor, eine therapeutische Option bei Alkohol- und Drogenabusus dar (Cousins et al. 2002, Agabio und Colombo 2015). Vermutlich wird der positive Effekt bei Suchterkrankungen über eine GABA induzierte Aktivitätsherabsetzung dopaminerger, mesolimbischer Neurone vermittelt. Bislang ist nicht klar, ob Baclofen den Drogenkonsum über verminderten Suchtdruck und Minimierung von Entzugerscheinungen positiv beeinflusst, oder ob lediglich ebenfalls substanzinduzierte Effekte die Ursprungsdroge ersetzen (Cousins et al. 2002).

Ein Zusammenhang zwischen Depression und Angstentwicklung und dem GABA_B-Rezeptor scheint zu bestehen (Cyran und Kaupmann 2005). Allerdings ist bislang nicht endgültig geklärt, ob ein Agonismus oder Antagonismus am GABA-Rezeptors den antidepressiven resp. anxiolytischen Effekt vermittelt. Angst und Depression scheinen hier gegensätzlich moduliert, so die Hypothese: GABA_B-Aktivierung hatte im Tiermodell einen anxiolytischen Effekt gezeigt und GABA_{B(1)} Knockout-Mäuse waren ängstlicher, als der Wildtyp. Wohingegen GABA_{B(1)} Rezeptor Knockout-Mäuse weniger depressives Verhalten zeigen und GABA_B-Antagonist im Tiermodell antidepressive Effekte zu vermitteln scheint (Cyran und Kaupmann 2005).

Klinisch macht man sich das Wissen um den anxiolytischen Effekt des GABA-Rezeptors indirekt zu nutze: Das GABA-Analogon Pregabalin wird erfolgreich in der Therapie der generalisierten Angststörung eingesetzt und moduliert über die Bindung an einen Kalziumkanal präsynaptisch die Freisetzung biogener Amine an übererregten exzitatorischen Synapsen (u.a. Glutamat, Noradrenalin) (Benkert und Anghelescu 2014).

Die Interaktionen von Baclofen mit dem GABA_B-Rezeptor sind nicht selektiv, d.h. es kommen sowohl präsynaptische als auch postsynaptische GABA_B-Rezeptoren als Wirkort in Frage (Mott und Lewis 1994, Bowery et al. 2002, Bowery et al. 2006) (Abb. 7.1).

Nachstehend werden folgende Hauptthesen näher beleuchtet und mit Hilfe der Ergebnisse dieser Studie kritisch diskutiert:

1. Baclofen verstärkt die I-IHI hauptsächlich über die Aktivierung postsynaptischer GABA_B-Rezeptoren.
2. Baclofen führt möglicherweise außerdem über eine Aktivierung präsynaptischer Rezeptoren zu einer Hemmung der Transmitterausschüttung, vermutlich vornehmlich an exzitatorischen Neuronen oder an GABA_Aergen Interneuronen.
3. Die I-ICI wird über GABA_B-Rezeptor vermittelt und ist in der Folge unter dem Einfluss eines GABA_B-Agonisten (Baclofen) ausgeprägter (Mc Donnell et al. 2006).
4. Die s-ICI wird über GABA_Aerg Interneurone vermittelt (Ziemann et al. 1996a, Inghilleri et al. 1996, Hanajima et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2000, 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b) und wird sich unter Baclofen nicht wesentlich verändert zeigen, hingegen unter Midazolam zunehmen.

Diese Mechanismen können sowohl die Hemisphäre des KS, als auch den kontralateralen primären, motorischen Kortex (TS) betreffen. Die unterschiedlichen Effekte, die dies nach sich zieht, werden in den folgenden Abschnitten besprochen.

7.1.2. Die Wirkung von Baclofen auf die Reizschwelle (RMT)

Die motorische Reizschwelle in Ruhe (RMT) war nach Medikation mit 50 mg Baclofen nicht signifikant verändert. Das Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen aus früheren Studien, die ebenfalls nach Baclofeneinnahme keine Änderung der RMT fanden (Inghilleri et al. 1996, Ziemann et al. 1996a). Vermutlich spiegelt sich in der Reizschwelle die Membranerregbarkeit der Axone (abhängig von Na⁺- und Ca²⁺-Kanälen) und die Erregbarkeit kortikospinaler, glutamaterger Synapsen (Paulus et al. 2008, Ziemann et al. 2015).

Eine medikamentöse Blockade spannungsabhängiger Na⁺- und Ca²⁺-Kanäle durch Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin oder Lamotrigin führen daher zur Abnahme der Membranerregbarkeit und damit zu einer Zunahme der Reizschwelle (Ziemann et al. 1996a, Chen et al. 1997, Sommer et al. 2012, Ziemann et al. 2015). GABA und andere Neurotransmitter (u.a. Dopamin, Serotonin oder Acetylcholin) scheinen keinen Einfluss auf die Membranerregbarkeit zu haben (Ziemann 2004, Paulus et al. 2008).

7.1.3. Die Wirkung von Baclofen auf TS und KS-Intensität:

Die IHI korreliert positiv mit der Intensität des KS (Asanuma and Okuda 1962, Chen et al. 2003, De Gennaro et al. 2004b) und negativ mit der Intensität des TS (Daskalakis et al. 2002, Kukawadia et al. 2005). Beide unterschieden sich nicht signifikant vor und unter Medikation, so dass die Vergleichbarkeit der KS- und TS-Amplitude vor und nach Medikamentgabe gewährleistet war. Es wird empfohlen, TS-Amplituden von 0,5-1 mV anzustreben, da die IHI bei höheren Testreizamplituden um 2 mV (Bäumer und Münchau 2007) abnimmt. In unserem Versuch war jedoch die intraindividuelle Variabilität bei geringerer TS-Amplitude zu hoch. Daher wurden die Amplituden des konditionierenden Stimulus ($M \pm SD$ vor Baclofen: 2.1 mV \pm 0.5; $M \pm SD$ unter Baclofen: 2.0 mV \pm 0.5) und des Teststimulus ($M \pm SD$ vor Baclofen: 1.96 mV \pm 0.6; $M \pm SD$ unter Baclofen: 2.0 mV \pm 0.8) höher gewählt. Die Amplituden waren dennoch niedriger als in der Originalarbeit von Ferbert et al. (1992) die sogar einen robusten Effekt mit einer TS-Amplitude von 2,7 mV zeigen konnten (Ferbart et al. 1992).

7.1.4. Die Wirkung von Baclofen auf die zentrale motorische Latenz:

Ein wichtiger Messparameter, der die Integrität schnellleitender Axone des Tractus corticospinalis beurteilbar macht, ist die zentrale motorische Latenz (ZML). Sie ergibt sich rechnerisch, wenn die längste periphere motorische Latenz von der kürzesten Gesamtlatenz subtrahiert wird (Abb 5.6). Im Falle eines suboptimalen Reizortes oder einer selektiven Beeinflussung einzelner I-Wellen verändert sich diese. Eine oligosynaptische Erregung führt zu einer MEP-Latenzverzögerung (Müller und Ziemann 2007). Die gemessenen Latenzen (Tab. 6.1. und Abb. 6.5) vor und unter Medikamentwirkung unterschieden sich nicht signifikant, was für einen stabilen, optimalen Reizort spricht und gegen selektive Beeinflussung einzelner I-Wellen. Allerdings ist der neuronale Mechanismus der I-Wellen nicht gänzlich aufgeklärt (Kapitel 4.4.2). Eine selektive Beeinflussung ist also unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen. Die konstanten Latenzen deuten weiterhin auf eine gute Vergleichbarkeit der Baseline-Messung gegenüber den Daten nach Medikamentgabe hin.

7.1.5. Die Wirkung von Baclofen auf die I-IHI:

Ergebnisse aus Tierversuchen zeigten, dass die Stimulation des Motorkortex eine Punkt-zu-Punkt-Erregung im kontralateralen Motorkortex erzeugt, welche von einem Bereich umgeben ist, der durch hemmende Interneurone den Output der Pyramidenzellen moduliert (Asanuma und Okuda 1962, Carr und Sessack 1998). Man nimmt an, dass auch beim Menschen in erster Linie exzitatorische, glutamaterge kallosale Fasern auf hemmende GABAerge Interneurone wirken (Ferber et al. 1993, Meyer et. al 1995, Chen 2004, Bloom und Hynd 2005).

In unserer Studie konnte unter Baclofen eine Verstärkung der IHI in den ISI zwischen 20-50 ms (I-IHI) gemessen werden ($p < 0.001$). Auch in den ISI 100-200 ms ($p < 0.02$) konnte eine ausgeprägtere IHI unter Baclofen nachgewiesen werden.

Ein spätes inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) an einem *postsynaptischen* GABA_Bergen Rezeptor entsteht durch die Aktivierung eines G-Proteines, welches einen K⁺ öffnet (Bowery et al. 1993). Als Folge strömt K⁺ aus der Zelle aus, dies führt zur Hyperpolarisation (Abb. 7.1.). Des Weiteren ist eine Koppelung mit Ca²⁺-Kanälen bekannt. Die Öffnungswahrscheinlichkeit der Ca²⁺-Kanäle wird herunterreguliert, was ebenfalls dazu führt, dass die Zelle hyperpolarisiert (Abb. 7.1.). Dies geschieht mit einer Verzögerung von 20 ms (Nicoll 2004). Dieser Zeitverlauf passt gut zu den gemessenen ISI der I-IHI (20-50 ms). Die IHI zwischen 100-200 ms entsteht vermutlich ebenfalls über langsame IPSP, wie sie aus Tierexperimenten bekannt sind (Nicoll 2004).

Eine mögliche Erklärung für die verstärkte I-IHI ist, dass Baclofen also eine verstärkte postsynaptische Inhibition über GABA_Berge Interneurone bewirkt. Dies führt an der Pyramidenzelle in der Hemisphäre, die den TS empfängt, zu einer verstärkten IHI über *postsynaptische* GABA_B - Rezeptoren (vgl. (I) in Abb. 7.2).

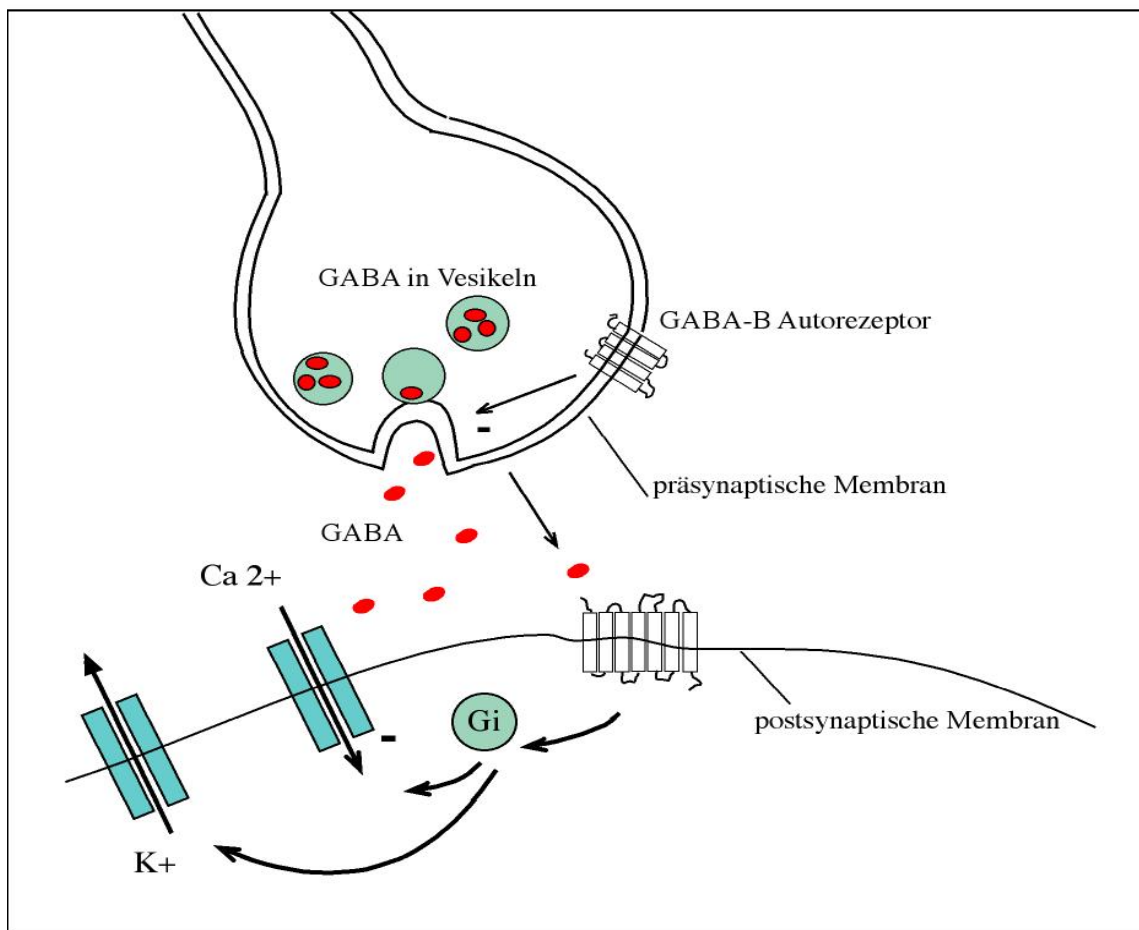


Abb. 7.1. Synaptische Übertragung durch GABA an einer GABA_Bergen Synapse. Pfeile bedeuten Stoffbewegung oder Beeinflussung, - Hemmung, + Aktivierung. Die GABA-Freisetzung und auch die anderer Transmitter (u.a. exzitatorischer Substanzen) kann durch präsynaptische Autorezeptoren herunterreguliert werden. Postsynaptisch ist der GABA_B-Rezeptor über ein G-Protein der Gi-Familie mit Ca²⁺ und K⁺ Kanälen verbunden (modifiziert nach Forth 2004).

Obwohl der Großteil der kallosalen Fasern exzitatorisch, vor allem glutamaterg zu sein scheint (Bloom und Hynt 2005), wäre auch die Erregung direkter, GABAerger inhibitorischer transkallosaler Fasern denkbar, wie sie im Tiermodell für somatosensorische Areale an Katze und Ratte gezeigt werden konnten (Fabri und Manzoni 2004).

Allerdings war der Anteil dieser Fasern sehr klein (<1%) und die Spezies und das untersuchte Areal sind nicht mit unseren Bedingungen vergleichbar (Fabri und Manzoni 2004). Eine Erregung solcher direkter Fasern steht nicht im Widerspruch zu den von uns gefundenen Ergebnissen, sondern könnte, im Gegenteil, zu einem kleinen Anteil zu dem gemessenen Effekt beigetragen haben.

Im Tiermodell wurde an Ratten das Ferbert-Paradigma modifiziert angewendet (Ferber et al. 1992), um den Effekt von *Theta-Burst-Stimulation* (eine Form der hochfrequenten rTMS) zur Abschwächung der IHI und zur Verbesserung der motorischen Genesung nach kortikalen Läsionen zu testen. Die Stimulation erfolgte intrakraniell und intrazellulär wurden die postsynaptischen Potentiale abgeleitet. Die effektiven ISIs lagen zwischen 3.8ms-12.8ms. Die Autoren diskutierten ebenfalls, dass möglicherweise ein monosynaptischer, inhibitorischer, transkallosaler Mechanismus zu den Ergebnissen beigetragen haben könnte (Barry et al. 2014).

Eine weitere In-Vivo-Studie an Ratten konnte zeigen, dass interhemisphärische Stimuli die Aktionspotentiale am distalen Dendriten von Pyramidenzellen in Schicht V über GABA_Berge Interneurone in Schicht I inhibieren.

Die Studie konnte erstmals auf zellulärer Ebene und in vivo die GABA_B vermittelte interhemisphärische Inhibition im somatosensorischen Kortex im Tierversuch nachweisen (Palmer et al. 2012, Palmer et al. 2013). Die Beteiligung GABA-erger Interneurone an der transkallosalen Inhibition konnte jüngst auch für den visuellen Kortex in-vivo an der Maus gezeigt werden (He et al. 2015).

Die neuen Ergebnisse aus Tierstudien unterstützen unsere These einer GABA_B-ergen Vermittlung der I-IHI, auch wenn es sich um andere Areale handelte und eine Vergleichbarkeit aufgrund anatomischer Unterschiede nur eingeschränkt möglich ist.

Ein weiterer potentieller Mechanismus zur Erklärung unserer Ergebnisse der verstärkten IHI unter Baclofen, ist eine präsynaptische Disinhibition der GABA_Bergen Interneurone über Autoinhibition an GABA_A-Interneuronen in der *Testreiz-Hemisphäre* oder kontralateral. Dies würde ebenfalls zu einer Verstärkung der IHI führen (vgl. (5) und (6) Abb. 7.2.). Inwieweit dieser Mechanismus zu unseren Ergebnissen beigetragen hat und vor allem inwieweit unter physiologischen Bedingungen ohne medikamentöse Beeinflussung diese Interaktion eine Rolle spielt, bleibt fraglich.

Einschränkend sollte erwähnt werden, dass diese Modulation zwar denkbar ist, aber in unserem Experiment wenig wahrscheinlich scheint: bei der direkten Untersuchung der s-ICI (GABA_Aerg) im Rahmen dieser Studie (vgl. Kapitel 5.1.6) konnte anders als durch McDonnell et al. (2006) keine signifikante Veränderung der s-ICI unter Baclofen festgestellt werden, sodass eine Erklärung, wie sie durch Mc Donnell et al. postuliert wurde (präsynaptische GABA_B vermittelte Autoinhibition), hier wenig wahrscheinlich scheint.

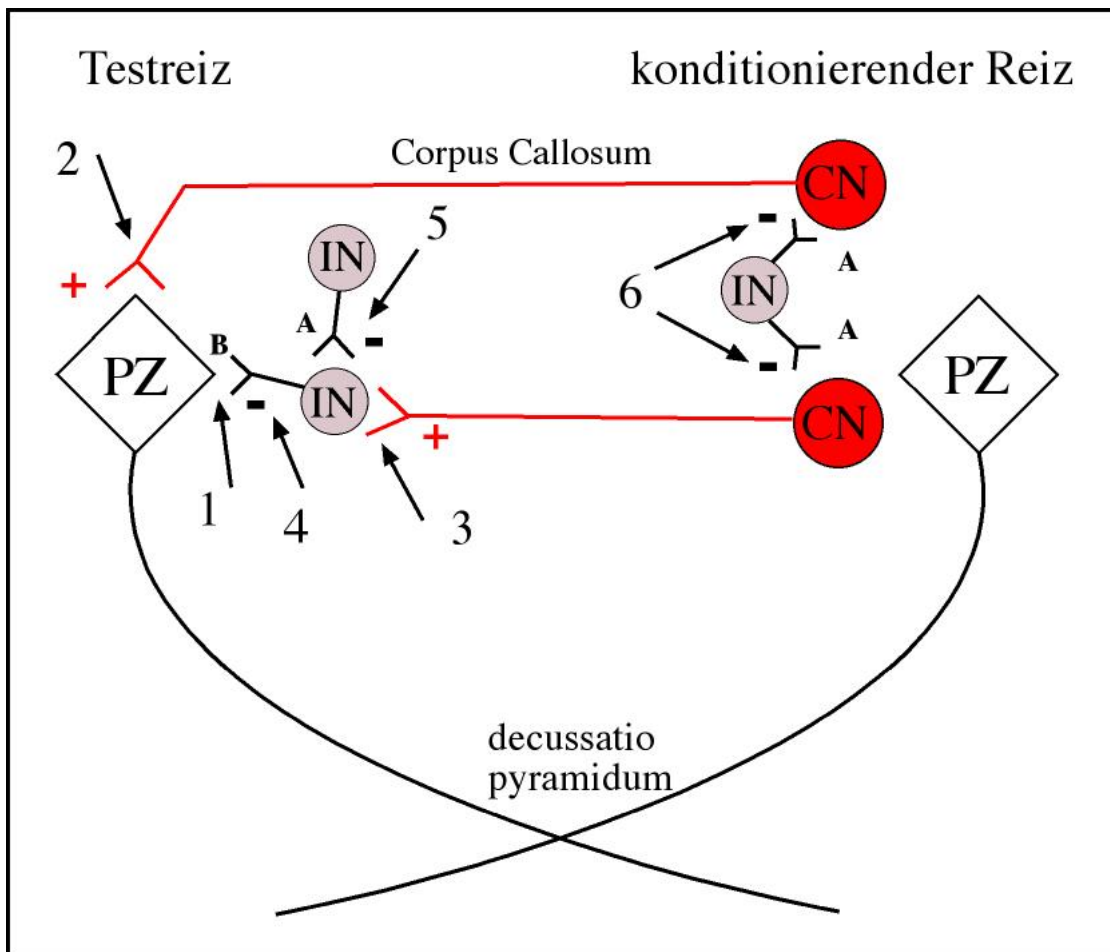


Abb. 7.2 Schematische Darstellung der möglichen Interaktionen von Baclofen mit den GABA-Rezeptoren.

Mögliche Angriffspunkte und ihre Auswirkungen sind mit Ziffern von 1-6 bezeichnet und im Text näher erklärt. (1) postsynaptischer Wirkort; (2), (3), (4), (5), (6) präsynaptische Rezeptoren. Rot dargestellt sind die transkallosalen Neurone (CN); graue, runde Zellen bezeichnen GABAerge Interneurone (IN); eckige Zellen stellen die Pyramidenzellen dar (PZ). A und B bezeichnen den Subtyp der GABAergen-Interneurone ($GABA_A$ und $GABA_B$).

Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass die verstärkte I-IHI über postsynaptische $GABA_B$ -Rezeptoren vermittelt wird (1), außerdem könnte zu den Ergebnissen verstärkte Inhibition über präsynaptische $GABA_B$ -Modulation an exzitatorischen, transkallosalen Neuronen (2) oder an inhibitorischen Interneuronen kontralateral (6) oder ipsilateral zum Testreiz (5) beigetragen haben.

7.1.6. Die Wirkung von Baclofen auf die s-IHI:

Die s-IHI, gemessen bei 10 ms, war leicht verstärkt, ohne dass dieser Effekt statistisch signifikant war ($p= 0.08$). Prinzipiell wäre ebenfalls eine postsynaptische GABA_Berge Wirkung denkbar, allerdings macht der zeitliche Verlauf (Verzögerung der Wirkung um ca. 20 ms) der G-proteingekoppelten postsynaptischen Rezeptoren dies sehr unwahrscheinlich (Nicoll 2004).

Denkbar wäre, dass die Wirkung über den bereits erwähnten Mechanismus, der präsynaptischen Inhibition an exzitatorischen transkallosalen Neuronen in der *Teststimulus-Hemisphäre*, erzeugt wird (vgl. (2) Abb. 7.2.).

Für den präsynaptischen GABA_B-Rezeptor ist bekannt, dass er über eine Herabsetzung der Ca²⁺-Leitfähigkeit eine Transmitterausschüttung verringert (Bowery und Smart 2006) (Abb. 7.1). Für metabotrope, präsynaptische GABA_B-Rezeptoren sind zahlreiche Interaktionen mit exzitatorischen, v.a. glutamatergen Synapsen bekannt (Reviews Cyran und Kaupmann 2005, Kantamneni 2015). Wenn dies also an einem exzitatorischen Neuron geschieht, wird folglich das EPSP verringert. Dieser Effekt würde zur Abnahme der Exzitation, netto also zu einer Verstärkung der Inhibition führen (vgl.(2) in Abb. 7.2.).

Einschränkend sollte erwähnt werden, dass bei den gewählten Stimulusparametern messtechnisch die Inhibition die Fazilitierung überwiegt und auch der zeitliche Verlauf für gewöhnlich ein anderer ist. Interhemisphärische Fazilitierung tritt nur unter bestimmten Stimulationsbedingungen beim Menschen auf (Ugawa et al. 1993, Hanajima et al. 2001, Bäumer et al. 2006): Die fazilitierenden Interaktionen zwischen den motorischen Kortices scheinen stark von der Höhe des KS, der Stromrichtung und dem gewählten ISI abhängig zu sein und waren in den bislang durchgeführten Studien (u.a. Ferbert et al. 1992) schwer reproduzierbar. Fazilitierung tritt bei ISI 4-5 ms auf und die Inhibition beginnt bei ISI > 8 ms (Hanajima et. al 2001). Darüber hinaus ist der KS anders als bei der IHI unerschwellig zu wählen und der Gewebestrom fließt von anterior nach posterior. Bäumer et al. (2006) fanden in Abhängigkeit vom KS (60 % - 80 % der AMT) eine IHF bis 8 ms. Sie interpretierten die Ergebnisse in der Weise, dass bei höheren Stimulusintensitäten die Fazilitierung durch die Inhibition überlagert wird, und daher nur bei niedrigem KS ein IHF bis 8ms beobachtet werden kann. Es ist im vorliegenden Fall also unwahrscheinlich, dass eine Abnahme dieser leichten Fazilitierung zu einer signifikanten Verstärkung der Inhibition führen würde. Fazilitierung und Inhibition können je nach Stimulusparametern des KS und TS auch

zeitgleich auftreten. Es ist also nicht auszuschließen, dass die ja nur dezent verstärkte s-IHI auch durch diesen Mechanismus erklärt werden kann.

Eine weitere Möglichkeit soll im Folgenden nun ausführlicher diskutiert werden: eine präsynaptische Hemmung lokaler GABA_Aerger Interneurone in der *Teststimulus-Hemisphäre*, die zur Verstärkung der s-IHI beigetragen haben könnte (vgl. (5) in Abb. 7.2).

Der GABA_A- Rezeptor bewirkt als ionotroper Rezeptor ein schnelles IPSP. Das IPSP entsteht über eine unmittelbare Erhöhung der Cl⁻-Leitfähigkeit nach Bindung von GABA (Katzung 1998, Forth 2004). Dies führt zur Ladungsverschiebung und damit zur Hyperpolarisation der Zelle (Bowery et al. 1993, 2002) (Abb. 7.3.). Eine Erregung des präsynaptischen GABA_B-Rezeptors bewirkt über verminderte Transmitterausschüttung eine Autoinhibition, ist also ein Regulationsmechanismus der GABA Transmission.

Die TMS wirkt nicht selektiv auf bestimmte Neurone, sondern stimuliert natürlich auch andere in dem induzierten magnetischen Feld gelegene Neuronenpopulationen. Diese wiederum können mit den transkallosal projizierenden Neuronen interagieren. Im Falle einer künstlichen, medikamentösen Beeinflussung, wie sie in unserem Experiment durchgeführt wurde, könnten diese GABA_Aergen Interneurone durch präsynaptische GABA_B-Autorezeptoren gehemmt worden sein. Wenn nun der hemmende GABA_Aerge Einfluss auf die IHI reduziert ist, könnte dies netto zu einer verstärkten IHI führen (vgl. (5) Abb. 7.2).

Die präsynaptische Inhibition der GABA_Aergen Inhibition durch GABA_Berge Rezeptoren ist aus tierexperimentellen Daten bekannt (Chowdhury et al. 1996a, 1996b, Chowdhury und Matsunami 2002) und konnte indirekt auch am Menschen nachgewiesen werden, wie die im folgenden Abschnitt beschriebenen Studien zeigen konnten:

Es ist bekannt, dass s-IHI und l-ICI die s-ICI reduzieren (Sanger et al. 2001, Daskalakis et al. 2002). Dieser Effekt wird über eine präsynaptische Inhibition der s-ICI durch GABA_B-Rezeptoren erklärt. Andere Hinweise für eine derartige Interaktion stammen aus Medikamentstudien: Werhahn et al. fanden eine Abnahme der s-ICI unter Einnahme des GABA-Reuptake-Hemmers Tiagabin. Die Autoren konnten ihre Hypothese einer präsynaptischen GABA_Bergen Modulation jedoch nicht belegen, da eine Erhöhung von GABA im synaptischen Spalt zu einer Verstärkung der GABA_A und GABA_B Transmission führt (Werhahn et al. 1999). Mc Donnell et al. gelang schließlich ein direkter Nachweis einer reduzierten s-ICI unter Baclofen. Sie vermuteten ebenfalls eine präsynaptische GABA_B vermittelte Autoinhibition (McDonnell et al. 2006), welche vermutlich der präsynaptischen

Autoinhibition ähnelt, wie sie mittels intrazellulärer Ableitungen in Gewebeschnitten bei Ratten und beim Menschen in vitro nachgewiesen werden konnte (Deisz 1999a,b).

Eine von Müller-Dahlhaus et al. (2008) durchgeführte Studie untersuchte die Interaktionen von s-IHI, s-ICI und l-ICI unter Baclofen und Diazepam (Müller-Dahlhaus et al 2008). Die Ergebnisse legen ebenfalls nahe, dass die s-ICI GABA_A vermittelt ist, während die l-ICI über Wirkung am GABA_B-Rezeptoren entsteht. Bezüglich der Interaktionen fand die Arbeitsgruppe heraus, dass s-IHI die s-ICI hemmt, während die l-ICI sowohl s-ICI als auch s-IHI inhibiert, vermutlich ebenfalls über präsynaptische GABA_B vermittelte Autoinhibition (Müller-Dahlhaus et al. 2008).

Die s-IHI gemessen bei 10 ms war in unserem Experiment leicht verstärkt. Diese dezent gesteigerte Inhibition könnte auch die Neurone der *konditionierenden Hemisphäre* betreffen (Ni et al 2009), die den transkallosalen inhibitorischen (Verschaltung auf ein kontralaterales, inhibitorisches Interneuron), als auch jene die den direkten, fazilitierendem Effekt vermitteln (vgl. (6) in Abb. 7.2.).

Ni et. al postulierten, dass s-IHI und l-IHI durch unterschiedliche Neuronenpopulationen in der Ursprungshemisphäre, i.e. *konditionierenden Hemisphäre* entstehen.

Da bei den durch uns verwendeten Stimulationsparametern die IHI überwiegt, könnte auch hier die Erregung von präsynaptischen GABA_B-Rezeptoren netto zu einer reduzierte Hemmung durch GABA_Aergen Neurone führen (vgl. (6) in Abb. 7.2), was wiederum zu einer Verstärkung der s-IHI führen würde.

Eine GABA_Berge Verstärkung der präsynaptischen Hemmung an exzitatorischen transkallosalen Neuronen, die auf inhibitorische Interneurone in der *Teststimulus-Hemisphäre* verschaltet sind, kommt für die Erklärung der Ergebnisse nicht in Betracht, da dies zu einer Abnahme der IHI führen würde (vgl. (3) in Abb. 7.2.).

Präsynaptische GABA_Berge Stimulation an hemmenden Interneuronen in der *Teststimulus-Hemisphäre* würde eine Disinhibition bedeuten und damit zu einer reduzierten IHI führen (vgl. (4) Abb. 7.2.), was nicht beobachtet wurde.

Es ist also nicht auszuschließen, dass die dezent verstärkte s-IHI durch die beschriebene Autoinhibition erklärt werden kann. Möglicherweise wird die s-IHI aber über einen anderen, hier nicht untersuchten Transmitter vermittelt: der Effekt von Baclofen auf die s-IHI war nicht signifikant. Weitere Untersuchungen sind nötig um die Pharmakologie der s-IHI aufzuklären.

7.1.7. S-IHI und l-IHI: zwei inhibitorische Phänomene mit unterschiedlichen Eigenschaften:

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass es sich bei s-IHI und l-IHI um unterschiedliche neuronale Prozesse zu handeln scheint. In den letzten 10 Jahren sind einige Evidenzen hinzugekommen, die diese These untermauern (Chen et al. 2003, Daskalakis et al. 2002a, Kukaswadia et al. 2005, Lee et al. 2007, Müller-Dahlhaus et al. 2008, Givanelli et al. 2009, Ni et al. 2009, Udupa et al. 2010, Wahl et al. 2011, Gosh et al. 2012, Sommer et al. 2012, Uehara et al. 2014).

Chen et al. untersuchten, ob es sich bei der TCI, gemessen durch ipsilaterale Kortexstimulation unter Vorinnervation des Zielmuskels (iSP), wie bislang angenommen, um das gleiche Phänomen handelt, welches man mit Doppelreizstimulation in Muskelruhe (IHI) untersucht. Es wurde der Einfluss von Reizintensität, Ausrichtung des im Gewebe induzierten Stromes und Vorinnervation untersucht (Chen et al. 2003). Die Faktorenanalyse ergab eine Beziehung zwischen der TCI und der mittels Doppelstimulation bei einem ISI von 40 ms ausgelösten IHI (l-IHI), so dass diese eventuell durch dieselbe Neuronenpopulation vermittelt werden. Weiterhin ergab sich keine Beziehung zwischen der IHI bei ISI 8 ms (s-IHI) und der iSP. Die l-IHI korreliert also mit der iSP (TCI), wohingegen die s-IHI (Chen et al. 2003) ein anders modulierter Messparameter zu sein scheint.

Zudem werden iSP und s-IHI nicht identisch durch Willkürmotorik der kontralateralen Hand beeinflusst (Givanelli et al. 2009), was als weiteres Indiz dafür gelten kann, dass unterschiedliche neuronale Netzwerke beteiligt sind.

Bezüglich der Interaktionen der einzelnen Phänomene fanden, wie bereits erwähnt, Müller-Dahlhaus et al. heraus, dass s-IHI die s-ICI hemmt, und die l-ICI sowohl s-ICI als auch s-IHI zu inhibieren vermag, vermutlich über präsynaptische GABA_B vermittelte Autoinhibition (Müller-Dahlhaus et al. 2008). Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Daskalakis et al. die ebenfalls eine reduzierte s-ICI in der Gegenwart von s-IHI fanden (Daskalakis et al. 2002a). In der *konditionierenden Hemisphäre* sind die Interaktionen bislang nicht gut untersucht. Lee et al. fanden jedoch heraus, dass die s-ICI dort beide Anteile der IHI inhibiert (Lee et al. 2007).

Ni et al. stellten fest, dass die l-IHI niedrigere KS-Intensitäten benötigt als die s-IHI und von einer größeren Anzahl kortikaler Areale auslösbar ist (i.e. Handareal M1, Gesichtsareal M1, dorsaler prämotorischer Kortex, somatosensorischer Kortex, dorsolateraler präfrontaler Kortex) (Ni et al. 2009). Diese Studie zeigte zum ersten Mal systematisch, dass die IHI einen

weitverbreiteten inhibitorisch modulativen Mechanismus im motorischen Kortex darstellt, der nicht nur zwischen den homologen M1-Arealen wirksam ist. Anknüpfend an die in der Einleitung bereits dargelegte Funktion der IHI bei uni- und bilateralen Bewegungen, könnte dies ein weiterer Hinweis auf eine entscheidende, modulative Rolle im motorischen System in der Bewegungsplanung, -vorbereitung und -durchführung sein (Ni et al. 2009).

Während s-IHI die s-ICI in der *Testreizhemisphäre* hemmt (Daskalakis et al. 2002a), konnte dies für die l-IHI nicht nachgewiesen werden (Udupa et al. 2010), was als weiteres Indiz für einen unterschiedlichen neuronalen Mechanismus der beiden Hemmphänomene gewertet wurde. Die letztgenannte Studie untersuchte erstmals den Einfluss der l-IHI auf die s-ICI, ICF und l-ICI. Während die l-ICI und l-IHI sich gegenseitig inhibierten, war kein Effekt auf die s-ICI zu verzeichnen, was einmal mehr als ein Hinweis dafür gewertet werden kann, dass die s-IHI und l-IHI durch unterschiedliche Neuronenpopulationen vermittelt werden (Udupa et al. 2010).

S-IHI und l-IHI sind bei der frühen remittierenden MS unterschiedlich verändert (Wahl et al. 2011). Eine lineare Korrelation zwischen mikrostrukturellen (Fraktionale Anisotropie der motorischen Areale des Corpus callosum) und funktionellen Veränderungen (s-IHI) waren bei den MS-Patienten nachweisbar. Während die s-IHI reduziert war, konnte die l-IHI unverändert nachgewiesen werden (Wahl et al. 2011). Dies lässt sich an die Befunde von Ni et al. (2009) anlehnend ebenfalls dadurch erklären, dass die l-IHI ein „robuster“, weitverbreiteter inhibitorischer Mechanismus im motorischen System zu sein scheint, welcher im Gegensatz zur s-IHI-Reduktion nicht als früher Indikator im pathologischen Geschehen bei MS dienen kann.

Talleli et al. untersuchten den Faktor Alter auf die s-IHI (10ms) und l-IHI (40ms) in Ruhe und unter 15-20% isometrischer Muskelanspannung im rechten FDI (Talleli et al. 2008). Sie fanden keinen altersabhängigen Effekt in Ruhe. Unter Anspannung konnte jedoch ein altersabhängige Abnahme der l-IHI, nicht aber der s-IHI nachgewiesen werden. Dies ist ein weiterer Hinweis auf unterschiedliche Modulation von s-IHI und l-IHI. Denkbar wäre, dass die s-IHI, u.a. wichtig um Spiegelbewegungen zu unterdrücken (Duque et al. 2005), erhalten bleibt, während die l-IHI unter Muskelanspannung im Sinne einer bilateralen Aktivierung herabgesetzt ist. Ob es sich im funktionell bei der altersabhängigen Reduktion der l-IHI, um eine direkte Folge von Neurodegeneration handelt, oder um eine kompensatorische Strategie

des alternden Gehirns, bleibt unklar. Langan et al. untersuchten die altersabhängigen Unterschiede in einer Studie mittels fMRI. Betrachtet wurde die funktionelle Aktivierung in Ruhe und während einer einfachen motorischen Aufgabe. Sie fanden ein altersabhängig verschmälertes Corpus callosum, welches offenbar mit einer reduzierten inhibitorischen Konnektivität einhergeht (Langan et al. 2010).

Ghosh et al. (2012) untersuchten die Interaktionen der s-IHI und der l-IHI an gesunden Probanden und fanden einen additiven Effekt, wenn die beiden Paradigmen zusammen angewandt wurden. Eine gegenseitige Hemmung konnte nicht beobachtet werden. Dies konnte über einen weites Spektrum von KS-Intensitäten und unabhängig von der Spulenposition des TS und der Stromrichtung im Gewebe (PA oder AP) nachgewiesen werden. Sie deuteten dies als weiteren Hinweis, dass es sich um differente neuronale Netzwerke handeln müsse (Ghosh et al. 2012). Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass trotzdem inhibitorische Interaktionen bestehen, wie sie für andere inhibitorische Prozesse (s-ICI und l-ICI und deren Interaktion mit der IHI) angenommen werden (Daskalakis et al. 2002a, Lee et al. 2007, Müller- Dahlhaus et al. 2008, Udupa et al. 2010).

Morishita et al. (2014) konnten eine verstärkte s-IHI und eine reduzierte l-IHI vom aktiven zum in Ruhe befindlichen M1, während der Ausführung einer komplexen, feinmotorischen Aufgabe nachweisen. Weniger deutlich konnte dies auch für eine einfache motorische Aufgabe gezeigt werden. Die Autoren vermuten, dass s-IHI und l-IHI über verschiedene Fasern übertragen werden und differente Funktionen mit beiden Hemmphänomenen, je nach motorischer Aufgabe, verbunden sind. Möglicherweise, so spekulieren die Autoren, geschieht dies aufgrund der längeren Latenzen bei der l-IHI unter Mitwirkung weiterer motorischer Areale (Morishita et al. 2014).

Uehara et al. (2014) untersuchten s-IHI und l-IHI von der aktiven zur in Ruhe befindlichen Seite während 10% und 30% Muskelkontraktion (nacheinander rechter und linker FDI) und in Ruhe über beiden M1 Arealen an gesunden Rechtshändern. Unterschiedliche KS-Intensitäten, Muskelanspannungsniveaus und der Einfluß der dominanten und nicht-dominaten Hemisphäre wurden untersucht. Die l-IHI unterschied sich nicht wesentlich zwischen der Kontraktions- und Ruhebedingung. Die S-IHI hingegen nahm mit steigender KS-Intensität unabhängig von der stimulierten Seite und unabhängig vom Kraftgrad zu (Uehara et al. 2014). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen einer anderen Arbeitsgruppe (Nelson et al. 2009): bidirektional reduzierte sich die l-IHI bei unimanueller tonischer Kontraktion des FDI,

die als eine Vorbereitung der anderen Hand auf eine Anforderungsänderung der motorischen Aufgabe ausgelöst wird, vermutlich um das Auftreten von Spiegelbewegungen zu unterdrücken. Allerdings wurde in der Studie (Nelson et al. 2009), die KS-Intensität in Ruhe und bei Kontraktion auf 1 mV adjustiert (Vorinnervation führt zu Vergrößerung des MEP). Welches Vorgehen, die tatsächlichen physiologischen Vorgänge am besten reproduziert, ist bislang unklar. Die systematische Messung mittels nicht adjustierter KS-intensitäten von Uehara et al. (2014) ergab eine größere Empfindlichkeit der s-IHI gegenüber KS-Intensitäten, die möglicherweise einen weiteren Hinweis auf funktionelle und mikrostrukturelle Unterschiede der beiden Parameter darstellt (Uehara et al. 2014).

Es wäre denkbar, dass in unserem Experiment die s-IHI aufgrund der Stimulusparameter nicht optimal erfasst werden konnte (i.e. größere Abhängigkeit von der gewählten KS-Intensität) und somit nur ein Trend zu einer minimal verstärkten s-IHI auftrat, der statistisch nicht signifikant war. Allerdings war die s-IHI vor Medikamentgabe bei 10 ms deutlich nachweisbar und die KS-Intensitäten unterschieden sich nicht signifikant.

Man könnte außerdem annehmen, dass die geringere Anzahl der Messwerte bei 10 ms gegenüber der l-IHI (20-50 ms) dazu beigetragen hat, dass der gemessene Effekt nicht signifikant wurde. Allerdings war der medikamentöse Einfluss auch bei gleicher Anzahl der Messwerte in den einzelnen Intervalle 20-50 ms deutlicher (20 ms: $p < 0.004$; 30 ms: $p = 0.01$; 40 ms: $p < 0.004$; 50 ms: $p < 0.009$ ms). Die Intervalle wurden, wie in Kap. 6 dargestellt, jedoch zusammengefasst, um einer Kumulierung des α -Fehlers durch multiples Testen entgegen zu wirken.

Die Effektstärken waren bei der l-IHI generell höher (Tab. 6.1.), so dass es sich tatsächlich um einen geringer ausgeprägten Effekt zu handeln scheint.

Interessant sind die Nebenfunde, dass eine mäßig ausgeprägte, negative Korrelation für die l-IHI in den langen Intervallen gefunden werden konnte, nicht aber für die s-IHI und die l-IHI zwischen 20-50ms. Das bedeutet, dass ein statistisch signifikanter Effekt und ein mäßig große negative Korrelation zwischen individuellem Spiegel und Ausmaß der IHI bei 100-200ms nachgewiesen werden konnte. Es lässt sich nur spekulieren warum dieser Effekt bei 20-50ms nicht nachweisbar war. Möglicherweise ist die IHI in den späten Intervallen durch eine längere Dauer der IHI unter medikamentöser Beeinflussung bedingt. Bei Personen mit hohem Spiegel könnte dieser Effekt dosisabhängig besonders stark ausgeprägt sein.

Möglicherweise, so spekulieren Morishita et al. sind die längeren Latenzen der l-IHI unter Mitwirkung weiterer motorischer Areale zu verstehen (Morishita et al. 2014). Sollten in den

späten Intervallen mehrere Areale involviert sein, oder eine andere Verschaltung bestehen, könnte sich der dosisabhängige Effekt „aufsummiert“ haben. Möglicherweise sind einzelne I-Wellen besonders empfänglich für Baclofen und spielen in den späten Intervallen eine entscheidende Rolle.

Die s-IHI scheint nicht direkt GABA_B vermittelt zu sein und war nicht signifikant verändert, so dass auch keine Korrelation zu erwarten war.

Die typischen Intervalle für die s-IHI sind 8 ms (Chen et al. 2003), 10 ms (z.B. Daskalakis et al. 2002a, Chen et al. 2004, Kukaswadia et al. 2005, Ni et al. 2009) oder 12 ms (Müller-Dahlhaus et al. 2008). Wir wählten 10 ms, weil es sich um das häufigste, verwendete Intervall der s-IHI handelt und für gewöhnlich der Effekt sicher abzubilden ist. Der Gebrauch eines einzelnen Intervalls ist in pharmakologischen Studien ein verbreitetes Prozedere (McDonnell et al. 2006), dennoch versuchten wir möglichst viele Intervalle zu messen, deren Anzahl allerdings durch die lange Dauer des Experiments begrenzt wurden. Für die l-IHI werden typischerweise Intervalle > 20ms, v.a. 40 ms (Daskalakis et al. 2002a, Chen et al. 2004) verwendet. Die zusätzlichen Intervalle wurden gemessen, um den zeitlichen Verlauf der IHI und mögliche Veränderung in der Dauer zu erfassen. Aus Experimenten an Tieren ist bekannt, dass die IHI bis 200 ms nachgewiesen werden kann (Chowdhury et al. 1996a, Chowdhury und Matsunami 2002). Tatsächlich scheinen wir einen solchen Mechanismus auch am Menschen beobachtet zu haben.

Eine Pharmako-TMS Studie (Sommer et al. 2012) untersuchte placebokontrolliert und doppelblind die Wirkung von 600 mg Carbamazepin (Na⁺-Kanal-Blocker), 2 mg Lorazepam (GABA_A-Agonist) und 150 mg Dextrometorphane (NMDA-Antagonist) auf die IHI, s-ICI und ICF.

Sie fanden eine unterschiedliche Modulation der s-IHI (bei 8ms) und der l-IHI (50 und 80ms). Während Carbamazepin die s-IHI reduzierte, wurde die l-IHI über Lorazepam verstärkt (entgegen unseren Ergebnissen). Die ICF war reduziert nach Lorazepam (in Übereinstimmung mit Ziemann et al. 1996b), während die sICI nicht verändert war. Dies steht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen (vgl. Kapitel 5.2) und einer Vielzahl anderer Studien (Ziemann et al. 1996a, Ingihilleri et al. 1996, Hanajima et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2000, 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b). Die s-ICI wird nach gegewärtigem Stand durch GABA_Aerge Neurone vermittelt (Ziemann et al. 2015, Rossini et al. 2015). GABA_Aerge Neurone (s-ICI) scheinen zudem eine

regulative Rolle im Rahmen kortikaler Reorganisationsvorgängen zu spielen (Stefan et al. 2002).

Wodurch der gegensätzliche Effekt der Benzodiazepinwirkung auf die I-IHI zu erklären ist, bleibt unklar. Möglicherweise sind unterschiedliche ISI in verschiedener Weise moduliert: während in unserer Studie die I-IHI bei 100-200 ms signifikant nach Midazolam abgeschwächt war, wurde die I-IHI gemessen von Sommer et al. bei 50 und 80 ms als signifikant verstärkt gemessen. In unseren Experimenten zeigte sich bei 50 ms kein Effekt ($p=0.53$), 80 ms wurden nicht untersucht.

Die Medikamentapplikation, das Monitoring (i.v. mittels konstantem Spiegel vs. oral ohne Spiegelbestimmungen) und die unterschiedliche Substanz (Midazolam vs. Lorazepam) könnten überdies einen Einfluß haben.

Nur 50% einer oral verabreichten Benzodiazepindosis erreichen aufgrund des ausgeprägten First-Pass Metabolismus über das Cytochrom-P450 System insbesondere CYP 3A4 und 5 ihren Wirkort (Fukasawa et al. 2007). Rund 70% der CYP-Enzyme sind im Darm lokalisiert. Die CYP-Gene unterliegen einem genetischen Polymorphismus. Die Aktivität von CYP3A unterliegt daher interindividuellen Schwankungen, was einen erheblichen Einfluss auf die Wirkung von verabreichten Benzodiazepinen haben kann (Miao et al. 2009). In unserer Studie wurde daher auf die Gabe einer oralen Dosis verzichtet und ein individueller Zielplasmaspiegel kontinuierlich aufrecht erhalten.

Bemerkenswert ist, dass Sommer et al. einen Einfluß von Carbamazepin auf die s-IHI fanden. Ob es sich dabei um ein Artefakt handelt, der durch die erhöhte RMT entsteht, oder ob möglicherweise die veränderte RMT die Wahrscheinlichkeit für Aktionspotentiale und spontane neuronale Entladungen reduziert, müssen zukünftige Studien zeigen. Die Studie (Sommer et al. 2012) kann aber als weiterer Hinweis gelten, dass es sich bei der s-IHI und I-IHI um unterschiedlich modulierte neuronale Netzwerke handelt, die möglicherweise auch andere physiologische Aufgaben erfüllen (Ghosh et al. 2012, Uehara et al. 2014). Dies könnte die differente Empfänglichkeit gegenüber Baclofen und Midazolam erklären, die hier beobachtet wurde erklären (Irlbacher et al. 2007).

7.1.8. Die Wirkung von Baclofen auf die s-ICI

Die s-ICI wird durch GABA_Aerge Neurone vermittelt (Ziemann et al. 1996a, Ingihilleri et al. 1996, Hanajima et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2000, 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b). Demzufolge sollte eine Veränderung der s-ICI unter dem medikamentösen Einfluss von Baclofen nicht zu erwarten sein, da wie bereits dargelegt eine selektive Interaktion mit dem GABA_B-Rezeptor für die Wirkung des Medikaments verantwortlich ist.

Andererseits konnte in früheren Studien eine Abnahme der s-ICI unter Tiagabin (einem GABA-Reuptake-Hemmer) und unter Baclofen beobachtet werden (Werhahn et al. 1996, McDonnell et al. 2006). Werhahn et al. erklärten diesen Effekt dadurch, dass bei erhöhter GABA-Konzentration im synaptischen Spalt präsynaptische GABA_B-Rezeptoren erregt werden, die, wie bereits beschrieben, über Autoinhibition zu einer Hemmung der Transmitterausschüttung am GABA_A-Rezeptor führen. Darüber hinaus beobachteten Sanger et al., dass l-ICI die s-ICI zu hemmen vermag (Sanger et al. 2001). Diese Interaktion wurde ebenfalls über den präsynaptischen GABA_B-Mechanismus erklärt. Es wäre also auch denkbar, dass eine Abnahme der s-ICI unter der Wirkung von Baclofen eintritt, wie sie auch durch McDonnell et al. gefunden wurde (McDonnell et al. 2006).

In unserem Experiment konnten jedoch kein signifikanter Unterschied der s-ICI vor und unter Wirkung von Baclofen festgestellt werden. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus anderen pharmakologischen Studien (Ziemann et al. 1996a, McDonnell et al. 2007, Müller-Dahlhaus et al. 2008).

Ziemann et al. (1996a) fanden keinen signifikanten Unterschied nach Baclofengabe, jedoch einen Trend zu einer verstärkten s-ICI. Tatsächlich war die Reduktion der s-ICI, die McDonnell und Mitarbeiter fanden, relativ schwach und nicht bei allen Probanden vorhanden. In einer nachfolgenden Studie (McDonnell et al. 2007) konnte die verstärkte s-ICI nicht reproduziert werden. Vermutlich ist diese GABA_Berge präsynaptische Hemmung an GABAergen Synapsen nur unter bestimmten Bedingungen nachweisbar. Eine Erklärung für die hohe interindividuelle Variabilität und die inkonstanten Ergebnisse könnte ein möglicherweise zugrunde liegender genetischer Polymorphismus des GABA_B-Rezeptors sein (Kaupmann et al. 1997, Sander et al. 1999, Cui et al. 2012).

Das MEP stellt die Summe der generierten I-Wellen dar. Mit höheren TS-Intensitäten werden mehr späte I-Wellen generiert (Di Lazzaro et al. 1998a). Wird der TS erhöht, nehmen außerdem die l-IHI und l-ICI ab, wohingegen die s-ICI zunimmt (Sanger et al. 2001, Daskalakis et al. 2002a, Udupa et al. 2010). Die s-ICI betrifft vor allem die späten I-Wellen (Di Lazzaro et al. 2004) und eine Verstärkung dieses inhibitorischen Effekts wird durch positive Modulatoren am GABA_A-Rezeptor erreicht (Ziemann et al. 1996b, Di Lazzaro et al. 1998b, Di Lazzaro et al. 2000). Zusätzlich scheint die TS-Intensität einen Einfluss auf das Ausmaß der Inhibition unter Medikation zu haben (Di Lazzaro et al. 1999, Kimiskidis et al. 2006): die verstärkte s-ICI unter Diazepam war bei höheren TS-Intensitäten ausgeprägter.

Es ist nicht bekannt auf welche I-Wellen Baclofen präferentiell wirkt, aber möglicherweise läßt sich die unter Baclofen unveränderte s-ICI durch einen schwachen oder nicht vorhandenen Einfluss auf diesen Anteil der I-Wellen mitbegründen.

Mc Donnell konnten keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der reduzierten s-ICI und der verstärkten l-ICI finden (Mc Donnell et al. 2006), was weiterhin dafür spricht, dass es sich um zwei durch unterschiedliche Rezeptoren kontrollierte Ereignisse handelt, was sich mit unseren pharmakologischen Daten deckt. In der Zusammenschau läßt sich sagen, dass die s-ICI unter Baclofen nicht verändert war, was unseren Erwartungen entspricht, da diese primär ein GABA_Aerges Phänomen zu sein scheint (Ziemann et al. 1996a, Inghilleri et al. 1996, Hanajima et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2000, 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b).

7.1.9. Die Wirkung von Baclofen auf die l-ICI

Frühere Studien hatten bezüglich der cSP, cortical Silent Period, die mit der l-ICI vergleichbar sein soll, unterschiedliche Ergebnisse unter GABA_Berger Medikation hervorgebracht: während einige Studien eine Verlängerung der cSP als Ausdruck einer verstärkten GABA_Bergen Vermittlung deuteten (Siebner et al. 1998, Werhahn et al. 1999), fanden andere, dass Baclofen keinen Effekt auf die cSP hatte (Inghilleri et al. 1996, Ziemann et al. 1996a).

Kimiskidis et al. fanden heraus, dass nach Lorazepamgabe bei niedrigen Stimulusintensitäten eine Verlängerung der cSP und bei höheren Intensitäten eine Verkürzung auftrat (Kimiskidis et al. 2006). Diese widersprüchlichen Ergebnisse deuten an, dass es sich bei der cSP und der l-ICI nicht um identische Prozesse handelt, die offenbar aber gemeinsame Eigenschaften teilen. Während die cSP ein Maß für die Dauer der Inhibition darstellt, spiegelt die l-ICI das

Ausmaß der Inhibition. Die bereits erwähnte Studie von McDonnell brachte den direkten Nachweis einer GABA_B ergen Vermittlung der I-ICI (McDonnell et al. 2006).

Die Untersuchung der I-ICI wurde in unserem experimentellen Aufbau wiederum als Kontrolle für die wirksame Dosierung mitgeführt.

Aus der Tatsache, dass der zu erwartende Effekt einer Verstärkung der I-ICI unter Baclofen nachweisbar war, kann geschlussfolgert werden, dass zu dem gewählten Untersuchungszeitpunkt kortikal eine verstärkte GABA_Berge Inhibition vorlag, die eine Untersuchung des Einflusses von GABA_B-Rezeptoren auf die IHI ermöglicht.

In den von uns untersuchten Intervallen 100, 150 und 200 ms konnte die verstärkte I-ICI am deutlichsten und signifikant bei 100 ms gemessen werden. Dies könnte indirekt ein Hinweis sein, dass die Höhe des KS variabel sein kann (Kap.5.8.3).

Nakamura et al. (1997) fanden heraus, dass bei 200 ms nur die I4-Welle reduziert war, wohingegen bei 100 ms auch frühere I-Wellen inhibiert waren (Nakamura et al. 1997). Es ist nicht bekannt, ob Baclofen selektiv auf bestimmte I-Wellen wirkt. Sollten jedoch vornehmlich die frühen I-Wellen betroffen sein, könnte dies den unterschiedlich ausgeprägten Effekt miterklären.

Chu et al. (2008) konnten zeigen, dass die I-ICI einen hemmenden Einfluss auf die s-ICI bei 100 ms ausübt, vermutlich über präsynaptische GABA_B-Rezeptoren (Werhahn et al. 1999, Sanger et al. 2001), wohingegen bei 150 ms kein Effekt gezeigt werden konnte (Chu et al. 2008). Vermutlich kann also ein und dasselbe kortikale Hemmphänomen je nach Bedingung und Zeitverlauf des Rezeptors unterschiedlich gut abgebildet werden.

Die gesteigerte I-ICI entsteht offenbar durch die Erregung postsynaptischer GABA_Berger Interneurone, welche durch Baclofen als GABA_B-Agonist verstärkt angesprochen werden.

Chen (2004) stellte die Hypothese auf, dass IHI und I-ICI über ein überlappendes Netzwerk inhibitorischer Neurone vermittelt werden. Kukaswadia et al. (2005) fanden ebenfalls Hinweise für eine überlappende Neuronenpopulation von I-IHI (ISI 40ms) und I-ICI. Beide werden vor allem von niederschweligen Interneuronen erregt (Daskalakis et al. 2002a), beide benötigen einen überschwelligen KS (Kujirai et al. 1993, Daskalakis et al. 2002a, Chen et al. 2003) und beide können die sICI inhibieren (Sanger et al. 2001, Chen et al. 2003).

Eine Weiterentwicklung der pharmakologischen TMS-Untersuchung ergibt sich durch die gleichzeitige Anwendung von Pharmaka in TMS-EEG-Studien (Premoli et al. 2014a, Premoli et al. 2014b, Ziemann et al. 2014). Bei gesunden Erwachsenen lassen sich nach TMS-

Stimulation über M1 mit überschwelligen, orthogonalorientierten Stimuli, reproduzierbare so genannte TMS evozierte kortikale Potentiale (TEP) ableiten. Es handelt sich um eine Sequenz von positiven und negativen EEG-Auslenkungen, die bis 300 ms andauern. Eine Studie untersuchte jüngst die Wirkung von Alprazolam, Diazepam, Zolpidem und Baclofen auf die TEP (Premoli et al. 2014b) mittels Doppelreizparadigma (I-ICI). Baclofen verstärkte selektiv P180 (positives Potential nach 180ms), während Diazepam N100 (negatives Potential nach 100ms) und P180 herabsetzte (Premoli et al. 2014b). Ein nicht signifikanter Trend zu mehr Inhibition unter Baclofen fand sich auch bei N45 und N100. Dies wurde als direkter Nachweis einer GABA_Berg vermittelten I-ICI auf kortikalem Niveau interpretiert.

Interessanterweise fand sich der Baclofen-Effekt der N100 ipsilateral zum Stimulus, während der N180 kontralateral auftrat. Dies wurde als Hinweis auf eine verstärkte GABA_Bergen Neurotransmission unter Baclofen auf der stimulierten Seite interpretiert, die sich über transkallosale Fasern auch kontralateral auswirkt.

7.2. Experiment 2: Midazolam

7.2.1. GABA_A-Rezeptor und Midazolam:

GABA wird in präsynaptischen Vesikeln gespeichert und durch AP getriggerte Ladungsverschiebung (Ca²⁺-Einstrom an spannungsabhängigen Ca²⁺-Kanälen) in den synaptischen Spalt freigegeben. GABA kann nun an den postsynaptischen Rezeptor binden und dort ein IPSP generieren. Benzodiazepine verstärken als allosterische Agonisten die GABA induzierten Cl⁻-Ströme am ionotropen, postsynaptischen GABA_A-Rezeptor. Das schnelle IPSP entsteht über eine unmittelbare Erhöhung der Cl⁻-Leitfähigkeit durch Erhöhung der Öffnungsfrequenz (Katzung 1998, Forth 2005, Trevor und Way 2012). Dies führt zur Ladungsverschiebung und damit zur Hyperpolarisation der Zelle (Bowery et al. 1993, Bowery et al. 2002) (Abb. 7.3).

Midazolam ist ein kurzwirksames Benzodiazepin, das als Sedativum und Hypnotikum bei chirurgischen und diagnostischen Eingriffen zum Einsatz kommt. Es wird zur Analgosedierung in der Intensivmedizin eingesetzt (Forth 2005).

Es wirkt wie alle Benzodiazepine GABA_A-spezifisch und hat anxiolytische, muskelrelaxierende, antikonvulsive, sedative, hypnotische und amnestische Eigenschaften (Reves et al. 1985, Benkert und Anghelescu 2014).

Es gibt mehrer Gründe, warum wir uns für Midazolam entschieden haben:

Midazolam hat relativ zu Diazepam eine 1-1,5 fach stärkere Wirkung und verfügt über eine doppelt so hohe Affinität zum Rezeptor (Reves et al. 1985). Es flutet schnell an (Wirkungseintritt i.v. nach 3 Minuten), kumuliert kaum und zeichnet sich durch eine kurze Eliminationshalbwertszeit (1,5-3 Stunden) aus (Nordt und Clark 1997).

Die Biotransformation von Benzodiazepinen beinhaltet den Abbau über das Cytochrom-P450-System, bei Midazolam vor allem CYP3A4 und CYP3A5 (Correia 2012). Nur ca. 50% einer oralen Dosis erreichen aufgrund des ausgeprägten First-Pass Metabolismus seinen Wirkort (Fukasawa et al. 2007, Correia 2012). Daher wäre eine orale Dosis ungeeignet für unsere Versuche gewesen.

Die kodierenden CYP-Gene befinden sich auf Chromosom 7. Es gibt einen bekannten genetischen Polymorphismus für diese Allele. Die Aktivität von CYP3A variiert zwischen Subjekten um den Faktor 10, was eine erheblichen Einfluss auf die Wirkung von verabreichten Benzodiazepinen haben kann (Miao et al. 2009).

Eine große Metaanalyse zeigte, dass die bislang identifizierten Varianten des CYP3A nur eine geringen Einfluss auf den Midazolam-Metabolismus zu haben scheinen. Wichtiger sind offenbar in diesem Zusammenhang nicht-genetische Faktoren wie Hormonstatus, Gesundheitszustand und Umweltfaktoren (Miao et al. 2009), die sich experimentell beeinflussen und besser kontrollieren lassen.

In unserem Experiment wurde, um die Medikamentwirkung möglichst konstant zu halten, keine feste Dosis als Bolus appliziert, sondern eine individuell angepasste Dosis kontinuierlich (klinischer Effekt nach OAAS) unter Monitoring des Plasmaspiegels verabreicht.

Es existiert ein aktiver Metabolit, α -Hydroxymidazolam (Nordt und Clark 1997), welcher z.T. zum pharmakologischen Effekt beiträgt (Tuk et al. 1999). Nach intravenöser Applikation liegt aber vornehmlich die Ursprungssubstanz vor (Tuk et. al 1999).

Midazolam unterscheidet sich durch eine sehr kurze Halbwertszeit und einen schnellen Wirkungseintritt von anderen Benzodiazepinen. Es eignet sich durch die Möglichkeit der kontinuierlichen i.v.-Applikation am besten für die Erfordernisse des durchgeführten Experiments. Andere i.v. applizierbare Benzodiazepine (Diazepam und Lorazepam) sind wegen diverser aktiver Metabolite (Diazepam) und längeren Eliminationshalbwertszeiten (Diazepam 30-56h, aktive Metabolite 80-103h; Lorazepam 9-19h, ohne aktive Metabolite) schlechter steuerbar (Benkert und Anghelescu 2014) und können nicht kontinuierlich

verabreicht werden (hohe kontextsensitive Halbwertszeit). Midazolam ist außerdem in monotherapeutisch verabreicht gut verträglich und nebenwirkungsarm.

Nachstehend werden folgende Hypothesen näher beleuchtet und im Lichte unserer Ergebnisse kritisch diskutiert:

1. Anders als aus Tierexperimenten bekannt (Kawaguchi et al. 1992) führt Midazolam beim Menschen nicht zu einer verstärkten s-IHI über eine Interaktion mit dem GABA_A-Rezeptor.
2. Die s-ICI ist über GABA_A-Rezeptoren vermittelt und wird daher durch die Gabe eines GABA_A-Agonisten (Midazolam) verstärkt (u.a. Ziemann et al. 1996, Ilic 2002, Di Lazzaro et al. 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b, Di Lazzaro et al. 2006)
3. Midazolam verursachte eine Abschwächung der l-IHI, vermutlich über GABA_Aerger Interneurone in der TS- oder KS-Hemisphäre.

7.2.2. Die Wirkung von Midazolam auf die Reizschwelle (RMT):

Die motorische Reizschwelle in Ruhe (RMT) war, wie auch bei Baclofen, nach Midazolamgabe nicht signifikant verändert. Das Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen aus früheren Studien, die ebenfalls nach Benzodiazepingabe keine Änderung der RMT fanden (Ziemann 2004, Paulus et al. 2008).

7.2.3 Die Wirkung von Midazolam auf die TS und KS-Intensität

Die IHI korreliert positiv mit der Intensität des KS (Asanuma and Okuda 1962, Chen et al. 2003, De Gennaro et al. 2004b) und negativ mit der Intensität des TS (Daskalakis et al. 2002, Kukawadia et al. 2005). Beide unterschieden sich jedoch nicht signifikant vor und unter Medikation, so dass die Vergleichbarkeit der KS- und TS-Amplitude vor und nach Medikamentgabe gewährleistet war.

7.2.4. Die Wirkung von Midazolam auf die zentrale motorische Latenz

Die gemessenen Latenzen (siehe Tab. 6.5. und Abb. 6.12) sprechen für einen optimalen Reizort und weiterhin für eine gute Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der pre- und post-Medikations-Daten. Die Latenzen unterschieden nicht signifikant vor und nach Medikation.

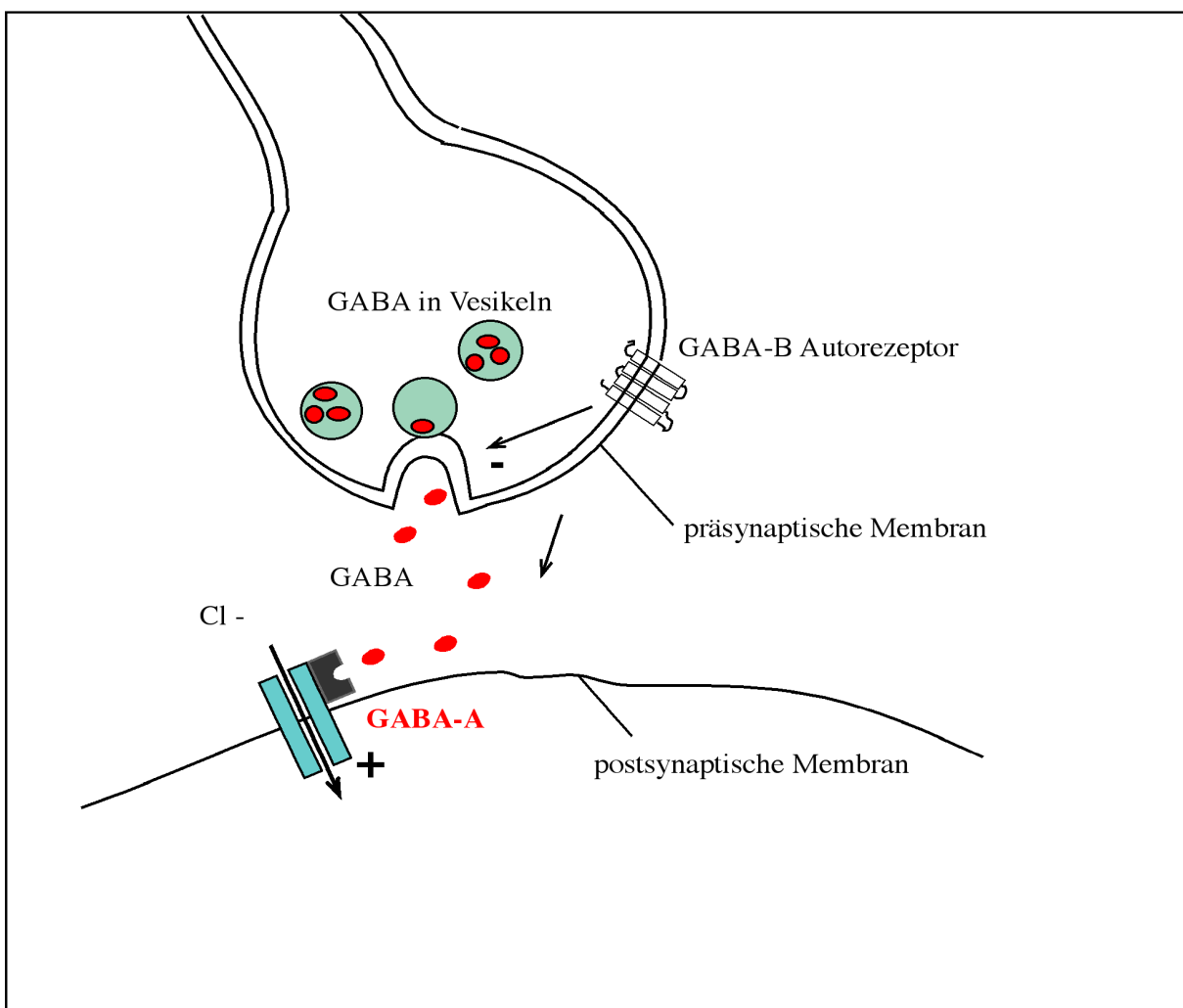


Abb.7.3. Synaptische Übertragung durch GABA an einer GABA_Aergen Synapse.

Pfeile bedeuten Stoffbewegung oder Beeinflussung, - Hemmung, + Aktivierung. Postsynaptisch bindet GABA an den ionotropen GABA_A Rezeptor und erhöht so die Cl⁻-Leitfähigkeit der Zelle. Als Folge kommt es zum Cl⁻-Einstrom und zur Hyperpolarisation des postsynaptischen Neurons (modifiziert nach Forth 2004).

7.2.5. Die Wirkung von Midazolam auf die I-IHI:

Die ANOVA zeigte einen signifikanten Effekt des Zeitpunkts der Messung vor vs. unter Medikament ($p < 0.002$) und des ISI ($p < 0.001$). Die I-IHI (20-50 ms) wurde unter Midazolam abgeschwächt. Allerdings war dieser Trend nicht signifikant ($p = 0.058$). In den längeren Intervallen (100-200 ms) zeigte sich jedoch, dass die Inhibition unter Midazolam signifikant verringert war ($p < 0.002$). Passend zu diesen Befunden fanden Ziemann et al. unter 2,5 mg Lorazepam per os eine leichte, nicht signifikante Abschwächung der TCI (Ziemann et al. 1996b).

In den späten Intervallen (100-200 ms) hingegen war die Abschwächung der IHI signifikant. Inghilleri et al. (1996) berichteten eine Verkürzung der cSP unter Midazolam, die ebenfalls z.T. GABA_Berg vermittelt sein soll (Chen 2004). Die Intervalle 100-200ms sind bislang beim Menschen nicht charakterisiert worden, so dass keine Vergleichsdaten vorliegen.

Man könnte die Abschwächung der I-IHI unter Midazolam wie folgt erklären: eine verstärkte GABA_Aerge Inhibition in der Hemisphäre, die den konditionierenden Stimulus empfängt, führt zu einer Hemmung der Aktivität in den transkallosalen Neuronen (vgl. (1) und (2) in Abb. 7.4.). Dadurch entstehen in der kontralateralen Hemisphäre (Testreiz) sowohl weniger hemmende als auch erregende transkallosale Effekte. Da bei unseren Stimulusparametern die Inhibition stärker ausgeprägt ist als die Fazilitierung (Hanajima et al. 2001), wäre eine abgeschwächte IHI das Resultat. Eine Interaktion der IHI (gemessen als TCI in Form der ipsilateralen SP) mit GABA_Aergen Interneuronen konnten Trompetto et al. (2004) nachweisen. Sie fanden eine Abschwächung der IHI, die sie ebenfalls über eine Aktivierung eines intrakortikalen Hemmmechanismus erklärten.

Eine weitere Möglichkeit wäre eine Interaktion von lokalen GABA_Aergen Interneuronen (die auch die s-ICI vermitteln) mit GABA_Bergen Interneuronen, die in der Testreizhemisphäre (vgl. (3).Abb. 7.5) den transkallosalen hemmenden Effekt vermitteln.

Als Indiz für einen solchen Mechanismus können die Ergebnisse von Lee et al. (2007) gelten, die einen hemmenden Einfluss der s-ICI auf die s-IHI und I-IHI nachweisen konnten.

Prinzipiell ist also nicht auszuschließen, dass in unserem experimentellen Aufbau eine Interaktion zwischen lokalen GABA_Aergen und GABA_Bergen Neuronen eine Rolle spielt, zumal in unserem Experiment künstlich eine verstärkte GABA_Aerge Aktivität induziert wurde.

Ein letzter möglicher aber sehr viel weniger wahrscheinlicher Mechanismus leitet sich aus tierexperimentellen Daten ab: an Hippocampus-Neuronen bei der Ratte konnte gezeigt werden, dass Midazolam eine Hemmung der Adenosin-Aufnahme und damit eine extrazelluläre Anhäufung von endogenem Adenosin bewirkt (Narimatsu und Aoki 1999). Es scheint eine große Ähnlichkeit bezüglich der Rezeptoreigenschaften zwischen A1-Rezeptoren und GABA_B-Rezeptoren zu geben. Dies betrifft die Lokalisation prä- und postsynaptisch, die Vermittlung über K⁺ und Ca²⁺-Kanäle und cAMP als „second messenger“ sowie eine ähnliche Verteilung im ZNS (Bowery 1993). Hugel und Schlichter (2003) zeigten (ebenfalls bei der Ratte), dass präsynaptische A1-Rezeptoren wie GABA_B-Rezeptoren als inhibitorische Autorezeptoren wirken können und somit zu einer Verringerung von IPSP beitragen.

Ob die tierexperimentellen Daten sich beim Menschen in ähnlicher Weise nachweisen lassen würden, ist bislang nicht untersucht. Inwieweit die Wirkung von Midazolam auf das neuromodulatorische System zum Ergebnis einer reduzierten I-IHI, wie sie in dieser Studie gezeigt wurde, beigetragen hat, bleibt somit fraglich.

Jüngst fand Sommer et al. (2012) eine verstärkte I-IHI unter einer oralen Dosis von 2 mg Lorazepam in den Intervallen 50 ms und 80 ms. Das Studiendesign unterschied sich von unserem, und die Veränderung wurden in anderen ISI beobachtet. Es bleibt unklar auf welchen Mechanismen die Abweichungen beruhen (Sommer et al. 2012).

Ergebnisse aus dem Jahr 2006 ergaben ähnlich widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der s-ICI, welche wie mehrfach dargestellt als GABA_Aerg vermittelt gilt (Ziemann et al. 1996a, Ingihilleri et al. 1996, Hanajima et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2000, 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b). So fanden Di Lazzaro et al. (2006) eine abgeschwächte s-ICI unter Diazepam und Lorazepam während dies Mohammadi et al. nicht gelang (Mohammadi et al. 2006).

Dies könnte mit den Dosierungen (5 mg vs. 20 mg) zusammenhängen. Erwartungsgemäß ist also auch bei anderen Messparametern der kortikalen Erregbarkeit ein unterschiedliches Ansprechen auf ein verwendetes Medikament in Abhängigkeit von der Dosis zu finden. Dies könnte für s-IHI und I-IHI ebenfalls gelten und zu den unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben. Außerdem kann sich ein kortikales Phänomen (hier die I-IHI) durchaus divergent in unterschiedlichen experimentellen Settings darstellen lassen, wenn sich wie hier der Wirkstoff, die Medikationsdosis, der Applikationsweg und die ISI unterscheiden. Letztlich ist nicht auszuschließen, dass der beschriebene genetische Polymorphismus für die Verstoffwechslung des Medikaments einen Effekt auf die Ergebnisse hatte.

Unsere Ergebnisse werden durch eine hohe Effektstärke untermauert (Tab. 6.4).

7.2.6. Die Wirkung von Midazolam auf die s-IHI:

Es konnte kein Effekt von Midazolam auf die s-IHI (10 ms) nachgewiesen werden ($p= 0.78$). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu tierexperimentellen Daten, und der von uns eingangs daraus abgeleiteten Hypothese (Kawaguchi et al. 1992). Kawaguchi et al. (1992) fanden durch Stimulation des Corpus callosum ein exzitatorischer Effekt in Pyramidenzellen, mittels intrazellulärer Ableitungen, im agranulären frontalen Kortex bei der Ratte.

Dieser exzitatorische Effekt wurde gefolgt von einem frühen IPSP, mit einer Latenz von 30 ± 2 ms, dass durch die GABA_A-Antagonisten, Bicuculline und Picrotoxin, gehemmt werden konnte (s-IHI). Es folgt danach ein spätes IPSP mit einer Latenz von 185 ± 18 ms, dass von der extrazellulären K⁺-Konzentration abhängig war und durch Phaclofen, einen GABA_B-Antagonisten, reduziert wurde (l-IHI).

Diese Ergebnisse aus dem Tierexperiment deuten daraufhin, dass die Stimulation des Corpus callosum ein GABA_A und ein GABA_B abhängiges IPSP induzieren kann. In unserem Experiment konnte keine frühe GABA_Aerge Veränderung der IHI nachgewiesen werden. Diese Abweichung könnte verschiedene Gründe haben. Es wäre denkbar, dass die Veränderungen erst bei höheren Midazolamkonzentrationen nachweisbar sind. In unserer Untersuchung wurde ein konstanter Spiegel durch die verwendete Pumpe aufrechterhalten. Die Medikamentendosen für die einzelnen Probanden wurden anhand des klinischen Effekts ermittelt (OAAS, Chernick et al. 1994), also individuell angepasst. Dieser Spiegel wurde dann dauerhaft aufrechterhalten. Eventuell war dieser dennoch nicht in allen Fällen suffizient um eine veränderte s-IHI nachzuweisen. Wir halten dies bei Spiegeln zwischen 17-45 ng/ml und einer reduzierten s-ICI jedoch für unwahrscheinlich.

Erwartungsgemäß ist auch bei anderen Messparametern der kortikalen Erregbarkeit ein unterschiedliches Ansprechen auf ein verwendetes Medikament in Abhängigkeit von der Dosis zu finden: Di Lazzaro et al. (2006) und Mohammadi et al. (2006) untersuchten wie bereits erwähnt den Einfluss von nichtselektiven Benzodiazepinen (Diazepam, Lorazepam) gegenüber einem selektiven Benzodiazepinabkömmling (Zolpidem) im Hinblick auf die s-ICI und andere Parameter der Kortexerregbarkeit.

Während die erst genannte Arbeitsgruppe eine abgeschwächte s-ICI unter Diazepam und Lorazepam nachweisen konnte, gelang dies Mohammadi und Mitarbeitern nicht. Dies könnte mit den verwendeten Dosen (5 mg vs. 20 mg) zusammenhängen. Eine veränderte ICF war jedoch auch bei einer Dosis von 5 mg zu verzeichnen.

Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass ein Sättigungseffekt bei den gewählten Stimulationsparametern eingetreten sein könnte. Eine bereits maximal ausgeprägte GABA_Aerge Inhibition Baseline würde medikamentös nicht mehr verstärkt werden können. Auch frühere Untersuchungen der s-IHI am Menschen zeigten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen unter GABA_Aerger Medikation (unter Lorazepam) keine Veränderung der IHI bei 10 ms (Ziemann et al. 1996b), jedoch einen Trend zu einer reduzierten l-IHI. Zukünftige Studien müssen zeigen worin die Diskrepanz der Ergebnisse begründet liegt und durch welchen Mechanismus die s-IHI vermittelt wird.

7.2.7. Die Wirkung von Midazolam auf die s-ICI

Die Messung der s-ICI wurde durchgeführt, weil eine GABA_Aerge Verstärkung der s-ICI in zahlreichen Studien belegt wurde (Inghilleri et al. 1996, Ziemann et al. 1996b, Di Lazzaro et al. 2000, Di Lazzaro et al. 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b, Di Lazzaro 2006), und die Messung somit als Kontrolle für einen effektiven Wirkspiegel dienen sollte.

Die s-ICI wurde in den Intervallen 2, 5 und 10 ms untersucht. Typischerweise ist im Intervall 2 ms eine Inhibition nachweisbar, die GABA_Aerg vermittelt ist (u.a. Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996b, Sanger et al. 2001, Ilic et al. 2002) während bei 10 ms eine Fazilitierung auftritt, bzw. eine Überlagerung der Effekte aus Inhibition und Fazilitierung zu verzeichnen ist. Die Fazilitierung ist vermutlich Glutamaterg vermittelt (Inghilleri et al. 1996, Ziemann et al. 1996a, Liepert et al. 1997, Schwenkreis et al. 1999, Schwenkreis et al. 2000, Di Lazzaro et al. 2000). Eine Modulation im Sinne einer Abschwächung der ICF durch Lorazepam (Ziemann et al. 1996b, Di Lazzaro et al. 2000) und Diazepam (Inghilleri et al. 1996, Mohammadi et al. 2006) wurde in früheren Studien beobachtet.

Das ISI von 5ms ist häufig ein Übergangsstadium, in dem weder Inhibition noch Fazilitierung deutlich ausgeprägt erscheinen (Kujirai et al. 1993).

Die Zwei-Faktorenanalyse mit Messwiederholungen zeigte für die s-ICI einen signifikanten Effekt des ISI ($p < 0.0001$). Der Zeitpunkt der Messung (vor vs. nach Medikamentgabe) war nicht signifikant. Ein Trend war jedoch zu erkennen ($p = 0.055$). Es ist denkbar, dass dieses Ergebnis durch hohe intraindividuelle Variabilität bezüglich der Inhibition/Fazilitierung bei geringer Probandenzahl begründet ist. Die Tatsache, dass die ANOVA keinen signifikanten

Effekt des Medikaments zeigt ist daher nicht verwunderlich, da sowohl das intermediäre Intervall (5ms), als auch das „späte“ Intervall gemessen bei 10 ms hohen Schwankungen unterliegen. Die s-ICI Schwelle liegt etwas unter der ICF Schwelle (Ziemann et al. 1996c).

In den durchgeführten t-Test zeigte sich ein Trend zu einer verstärkten s-ICI in allen Intervallen, der nur im ISI 2 ms signifikant verstärkt war ($p < 0.007$). Für die ISI 5 ms ($p = 0.07$) und 10 ms ($p = 0.19$) lag keine signifikante Verstärkung der ICI vor.

Unsere Ergebnisse decken sich mit denen früherer Studien:

Kurze ISI (1-4 ms) führen zu einer Inhibition (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996c, Nakamura et al. 1997, Di Lazzaro et al. 1998), die unter einer GABA_Aergen Medikamentierung verstärkt wird (Inghilleri et al. 1996, Ziemann et al. 1996b, Di Lazzaro et al. 2000, Di Lazzaro et al. 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b, Di Lazzaro et al. 2006).

7.2.8. Die Wirkung von Midazolam auf die l-ICI

Die l-ICI war unter der Wirkung von Midazolam abgeschwächt ($p < 0.001$). Die durchgeführten t-Tests zeigten für das ISI 100 ms keine signifikant veränderte l-ICI ($p = 0.62$). Die ISI 150 ms ($p < 0.01$) und 200 ms ($p < 0.0001$) wiesen hingegen eine abgeschwächte l-ICI auf (Abb. 6.11.).

Zunächst scheint dieses Resultat verwunderlich, da für die l-ICI eine GABA_Berge Vermittlung angenommen wird (Siebner et al. 1998, Werhahn et al. 1999, Mc Donnell et al. 2006).

In einer früheren Studie konnte bereits eine Verkürzung der cSP unter Diazepam nachgewiesen werden (Inghilleri et al. 1996). Da diese weitestgehend mit der l-ICI identisch sein soll, sind die Ergebnisse vergleichbar. Vermutlich lässt sich dieses Ergebnis analog der oben beschriebenen Verringerung der l-IHI unter Midazolam erklären, die vermutlich über dieselben Neuronenpopulationen vermittelt wird (Chen 2004).

Anzunehmen ist eine Interaktion der s-ICI vermittelnden (GABA_Aergen) Interneurone mit den l-ICI vermittelnden (GABA_Bergen) Interneuronen. Wenn hemmende GABA_Aerge Interneurone verstärkt die Neurone inhibieren, welche die l-ICI vermitteln, ist dadurch die Abschwächung der l-ICI erklärbar. Warum dieser Effekt erst bei 150-200ms nachweisbar war bleibt spekulativ. Erneut könnte die selektive Beeinflussung einzelner I-Wellen als Erklärungsmodell dienen (Nakamura et al. 1997).

Die bereits erwähnte (Kapitel 7.1.9) Pharmako-TMS-EEG Studie von Premoli et al. (2014) konnte jüngst eine Reduktion der N100 und P180 im Doppelreiz-Paradigma (I-ICI) unter Diazepam nachweisen. Dies wurde ebenfalls im Sinne einer engen GABA_A vermittelten Kontrolle der GABA_Bergen kortikokortikalen Interaktion interpretiert (Premoli et al. 2014b).

7.3. Einflüsse der Innersubjektfaktoren auf die IHI:

Als Innersubjektfaktoren wurden in der ANOVA, das Geschlecht, die Händigkeit, die Unterscheidung in Musiker/Nicht-Musiker und die Untergruppen Raucher/Nichtraucher untersucht.

Keiner der genannten Faktoren konnten in unserem experimentellem Aufbau als signifikant nachgewiesen werden. Der Geschlechtsunterschied ließ sich durch eine unterschiedliche große Anzahl von Männern und Frauen schwer vergleichen (Experiment 1: vier Frauen und elf Männer; Experiment 2: zwei Frauen und 7 Männer). Die Auswirkung des Geschlechts in Bezug auf die Faserstruktur des Corpus callosum, und die sich daraus ergebenden, funktionellen geschlechtsspezifischen Unterschiede, werden in der Literatur kontrovers diskutiert (Takeuchi et al. 2012). Zukünftige Studien könnten sich diesem Thema systematisch an einer größeren Probandengruppe nähern.

Die Händigkeit scheint keine signifikanten Einfluß auf die IHI zu haben (De Gennaro 2004, Davidson und Tremblay 2013). Daher untersuchten wir sowohl Rechtshänder als auch Linkshänder. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluß der Händigkeit, wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass von uns nur zwei Linkshänder untersucht wurden.

Eine Studie fand eine reduzierte TCI bei Musikern (Nordstrom 2002). Zudem verändern sich die transkallosalen Effekte durch Training und motorisches Lernen (Tinazzi und Zanette 1998, Gorsler et al. 2004).

In unserer Studie galten Probanden als Musiker, wenn sie im Kindesalter (< 10. Lebensjahr) mit dem musikalischen Training begonnen hatten (Ausreifung des CC und damit verbundene Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern, vgl. u.a. Mayston et al. 1999). Von den untersuchten Probanden spielten 9 aktiv bis ins Erwachsenenalter ein Instrument (vs. 6 Nicht-Musiker). Es konnte statistisch kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung gab es nach keine Studien am Menschen, die den Effekt von Nikotin und die direkte Auswirkung auf die Kortexerregbarkeit systematisch in

Bezug auf s-ICI, l-ICI oder IHI untersucht hatten. Dennoch konnte man eine mögliche Interaktion nicht ausschließen. Wir versuchten den Faktor dadurch zu kontrollieren, dass akute Nikotinexposition durch Rauchkarenz ausgeschlossen wurde. Der Innersubjektfaktor Rauchen hatte keine signifikanten Einfluss auf unsere Ergebnisse.

Eine jüngst veröffentlichte Studie konnte nachweisen, dass Nikotinkarenz bei Rauchern die ICF reduziert (Grundey et al. 2013). Nach erneuter Nikotinexposition war die ICF wieder erhöht. Da die ICF vermutlich über glutamaterge Rezeptoren moduliert ist (Ingihilleri et al. 1996, Ziemann et al. 1996a, Liepert et al. 1997, Schwenkreis et al. 1999, Schwenkreis et al. 2000, Di Lazzaro et al. 2000), wird angenommen, dass bei Rauchern durch chronischen Konsum eine Down-Regulation der präsynaptischen nACh-Rezeptoren eintritt, welche die Glutamatausschüttung modulieren.

Bei Nichtrauchern war die s-ICI nach Nikotinexposition hingegen verstärkt, wodurch über nikotinerge präsynaptische Aktivierung eine GABA-Transmission ausgelöst werden könnte (Gruney et al. 2013). Tatsächlich konnte eine Arbeit jüngst an nACh-Rezeptoren eine präsynaptische GABA_B-Autorezeptoren Regulation an GABAergen Nervenenden im Striatum im Mausmodell beschreiben. In mehreren Hirnregionen (u.a. im Mesencephalon, in den Basalganglien und im Hippokampus) konnte eine Reduktion von nACh vermittelter GABA-Freisetzung durch Baclofen beobachtet werden (McClure-Begley et al. 2014). Offenbar scheinen vielfältige neuromodulative Effekte über nACh-Rezeptoren bei Tieren und Menschen vermittelt zu werden. Die nähere Erforschung dieser Effekte bzw. die systematische Kontrolle dieser Faktoren bei der Erforschung anderer Transmittersysteme (als möglicher Einflussfaktor) sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

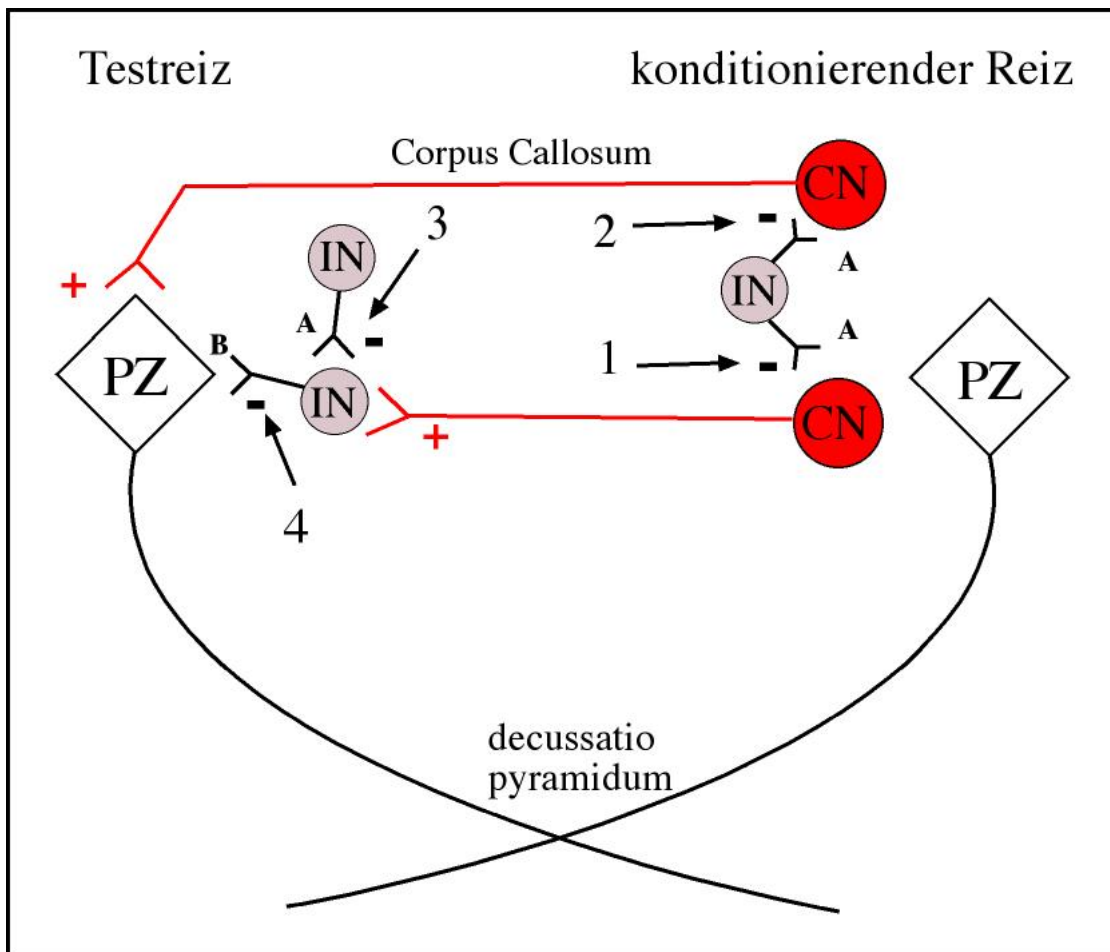


Abb. 7.4 Schematische Darstellung der möglichen Interaktionen von Midazolam mit den GABA-Rezeptoren.

Mögliche Angriffspunkte und ihre Auswirkungen sind mit Ziffern von 1-4 bezeichnet und im Text näher erklärt. (1), (2), (3) postsynaptischer Wirkort; (4) präsynaptische Rezeptoren. Rot dargestellt sind die transkallosalen Neurone (CN); graue, runde Zellen bezeichnen GABAerge Interneurone (IN); eckige Zellen stellen die Pyramidenzellen dar (PZ). A und B bezeichnen den Subtyp des GABA-Interneurons ($GABA_A$ und $GABA_B$). $GABA_A$ -Neurone besitzen präsynaptische Autorezeptoren ($GABA_B$ erg).

Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass eine verstärkte $GABA_A$ erge Inhibition in der Hemisphäre, die den konditionierenden Stimulus empfängt (1)(2), zu einer reduzierten Aktivität in CN führt. Eine weitere Möglichkeit wäre eine Hemmung in der Teststimulus-Hemisphäre durch $GABA_A$ erge Interneuronen (s-ICI) mit Wirkung auf $GABA_B$ erge Neurone, welche die IHI vermitteln (3). Schließlich wäre eine Inhibition der l-IHI über präsynaptische Autorezeptoren denkbar (4). Dies ist unwahrscheinlich, da keine präsynaptischen $GABA_A$ Rezeptoren beschrieben sind.

7.4. Relevanz der Ergebnisse und Anwendung in Forschung und Klinik:

In der vorliegenden Arbeit wurde über die Verabreichung von Baclofen und Midazolam an gesunde Probanden der Einfluß GABAerger Medikation auf die IHI untersucht, um die zugrundeliegende Neurotransmission aufzuklären. Anhand eines Modells zur neuronalen Verschaltung der IHI, wurde die Neurophysiologie näher beleuchtet (Abb. 7.2 und Abb. 7.4). Die Ergebnisse wurden im Zusammenhang mit aktuellen Forschungsergebnissen interpretiert. Die daraus gewonnen Erkenntnisse dienen somit dem besseren Verständnis dieses kortikalen, trankskallosalen Hemmphenoms.

Das Corpus callosum enthält sowohl Fasern, die gleiche Hirnrindenareale beider Hemisphären verbinden (homotope Fasern), als auch solche, die den Informationsaustausch funktionell verschiedener Areale ermöglichen (heterotope Fasern). Der Großteil der Fasern stellt homotope Fasern dar (Kahle 2002). Die IHI kann beispielhaft für den Austausch zwischen homologen, motorischen Arealen herangezogen werden und durch das entwickelte Modell, konnten neue Aspekte über die neurophysiologischen Grundlagen gezeigt werden. Diese können exemplarisch für interhemisphärischen Austausch als eine grundlegende Arbeitsweise des ZNS gelten, auch wenn die Interaktionen in anderen Arealen weitaus komplexer verschaltet sind. Ein Modell stellt zwangsläufig eine Vereinfachung der komplexen Abläufe dar. Die Grundlagen von TMS auf zellulärer Ebene sind bislang noch nicht aufgeklärt. Modelle zur Erklärung einzelner TMS-Phänomene (z.B. die I-Wellen-Hypothese) haben demnach bislang hypothetischen Charakter, können aber herangezogen werden, um besser zu verstehen wie TMS möglicherweise wirkt (Rusu et al. 2014, Triesch et al. 2015).

Der Motorkortex ist ein gut untersuchtes Hirnareal der neurophysiologischen Forschung, da man die Aktivierung dieser Hirnregion einfach und verlässlich in Form eines MEP messen kann. Die in Doppelreiztechnik untersuchte IHI stellt hierbei ein einfaches Modell kortikaler, funktioneller Konnektivität dar, welches durch die vorliegende Arbeit in Bezug auf die Neurotransmission näher charakterisiert werden konnte.

Im folgenden Abschnitt soll anhand einiger Krankheitsbilder gezeigt werden, dass die IHI bereits vielfach untersucht wurde und mögliche zukünftige Einsatzgebiete darstellen.

In der Pathogenese der *Schizophrenie* scheinen verschiedene miteinander interagierende Transmittersysteme in ihrer Aktivität verändert zu sein (u.a. DA, GABA- und NMDA-Rezeptoren). Es gibt viele Erklärungsmodelle für die Pathophysiologie der Schizophrenie, welche u.a. die veränderte Ausdifferenzierung des Gehirns im Heranwachsen (Fatemi und

Folsom 2009), ein Exzitation/Inhibitions- Dysregulationsmodell (Gonzales-Burgos und Lewis 2012) und die so genannte „Dopamin-Hypothese“ (Howes und Kapur 2009) betreffen.

TMS kann Einblicke in die Funktion und Dysfunktion neuronaler Netzwerke geben: Bei Schizophrenie-Patienten konnte eine veränderte TCI nachgewiesen werden (Borojerdj et al. 1999, Höppner et al. 2001, Daskalakis et al. 2002b, Fitzgerald et al. 2002, Bajbouj et al. 2004, Hoy et al. 2008). Dies stützt die bestehende Hypothese, dass bei Patienten mit Schizophrenie u.a. eine Dysbalance GABAerger Hemmphanomene vorliegt (Daskalakis et al. 2007, Cohen et al. 2015, Mikell et al. 2015). Ob die veränderte TCI eine Störung der transkallosalen Fasern betrifft oder Defizite in inhibitorischen GABAergen Netzwerken darstellt, ist nicht endgültig geklärt. Eine GABAerges Defizit (u.a. in Form einer verminderten s-ICI) (u.a. Daskalakis et al. 2002, Fitzgerald et al. 2002, Liu et al. 2009) scheint jedoch bereits in frühen Krankheitsstadien bei Schizophrenie-Patienten vorzuliegen (Wobrock et al. 2008).

In der Pathogenese der Schizophrenie spielt u.a. die Dysbalance des dopaminergen (DAerg) System eine entscheidende Rolle (Howes und Kapur 2009). Offenbar bestehen sowohl dopaminerge Hyperaktivität (Striatum) als auch Hypoaktivität verschiedener Hirnareale (Präfrontalen Kortex, PFC) (Cohen et al. 2015). Die psychotischen Symptome der Schizophrenie werden bislang therapeutisch mittels Neuroleptika behandelt, die in unterschiedlichem Ausmaß über eine D₂-Dopaminblockade wirken (Hippius und Müller 2014).

Darüberhinaus scheint die Hypoaktivität von NMDA-Rezeptoren (Gonzales-Burgos und Lewis 2012, Tyrone 2015) und damit verbunden eine verminderte Aktivierung von GABAergen Interneuronen eine pathophysiologische Rolle bei Schizophrenie-Patienten zu spielen (Cohen et al. 2015). Diverse neue medikamentöse Strategien befinden sich in klinischen Studien in der Erprobung (u.a. NMDA-Glycin-Agonisten und GABA-Modulatoren) (für eine Übersicht siehe Hippius und Müller 2014).

Auch aus dem Tiermodell ist bekannt, dass GABA und DA interagieren: DA hemmt GABAerge Neurotransmission im präfrontalen Kortex der Ratte (Del Arco und Mora 2000). Bei schizophrenen Menschen kann eine vermehrte dopaminerge Aktivität zu einer Disinhibition inhibitorischer Neurone führen, was eine verminderte TCI bei Patienten erklären könnte (Daskalakis et al. 2002b). Wenn nun therapeutisch eine D₂-Blockade erfolgt, könnte dies zu einer verlängerten GABAerg vermittelten TCI bei Schizophrenie-Patienten beitragen.

Bislang sind die Daten in Bezug auf die veränderte interhemisphärische Inhibition bei Patienten mit Schizophrenie jedoch uneinheitlich. Letztlich erschwert, wie in der Einleitung

bereits dargelegt, dieses komplexe Zusammenspiel (Pathologie vs. Therapie) und die Uneinheitlichkeit der untersuchten Patientengruppen (behandelte vs. unbehandelte Patienten, akut vs. chronisch Erkrankte) die Interpretation der widersprüchlichen Ergebnisse.

Interessanterweise deuten Studienergebnisse daraufhin, dass unterschiedliche TMS-Parameter mit klinischen Symptomen korrelieren (Liu et al. 2009): die s-ICI und die cSP, beides Marker GABAerger intrakortikaler Inhibition, waren bei Schizophrenie-Patienten gegensätzlich moduliert. Die s-ICI war reduziert, die cSP war verlängert. Die s-ICI korrelierte mit Positivsymptomen, wohingegen die cSP mit Negativsymptomen korrelierte (Liu et al. 2009). Die Autoren nehmen an, dass GABA_A und GABA_B vermittelte kortikale Inhibition unterschiedliche Bedeutung in der Pathophysiologie von Symptomen der Schizophrenie spielen. Wobrock et al. fanden GABAerge Defizite (reduzierte s-ICI) bei Patienten mit Erstmanifestation und nahmen an, dass dies als pathophysiologisches Korrelat einer intrakortikalen Diskonnektivität zu verstehen sei (Wobrock et al. 2008).

Die elektrokonvulsive Therapie ist eine effektive Therapie bei Schizophrenie und Depression. Sie scheint ebenfalls über verstärkte GABA Transmission zu wirken (Bajbouj et al. 2006a), wobei eine TMS-EEG Studie eine Erregbarkeitszunahme im frontalen Kortex zeigen konnte (Casarotto et al. 2013). Die genauen Wirkmechanismen der ECT sind bislang nicht bekannt.

Zukünftige Studien können in Kenntnis der GABA_Bg vermittelten IHI vor allem in Kombination mit bildgebenden Verfahren helfen weitere Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Schizophrenie zu erlangen. Einschränkend muss gesagt werden, dass die TMS keine direkten Informationen über subkortikale Regionen, z.B. das Striatum, welches in der Pathogenese der Schizophrenie eine wichtige Rolle spielt, liefern kann.

Interessanterweise konnte die Beteiligung des GABAergen Systems bei der Pathophysiologie der Major Depression vor allem beim Vorhandensein von psychomotorischen Symptomen gezeigt werden (Bajbouj 2007). Außerdem scheint die cSP bei depressiven Patienten verkürzt und die s-ICI reduziert zu sein (Bajbouj et al. 2006b). Levinson et al. (2010) untersuchten die s-ICI und cSP bei therapieresistente Patienten und unmedizierte Patienten mit unipolarer Depression und fanden heraus, dass bei den unmedizierten Patienten nur die cSP verkürzt war, wohingegen bei der therapieresistenten Patientengruppe zusätzlich die s-ICI vermindert war. Sie schlußfolgerten, dass mit der Schwere der Krankheit assoziiert, sowohl GABA_A als auch GABA_B Neurotransmission verändert zu sein scheinen. Eine systematische

Untersuchung der IHI an einem größeren Patientenkollektiv könnte in diesem Zusammenhang interessante Erkenntnisse bringen.

Einzelne TMS Parameter könnten sich außerdem in Zukunft als hilfreiche biologische Marker herausstellen, um beispielsweise Aussagen über den Krankheitsverlauf zu machen, den Therapieerfolg zu messen oder frühe Krankheitsstadien zu erkennen:

Bei Epilepsie Patienten kann sich z.B. der Anstieg der motorischen Reizschwelle (Blockade spannungsabhängiger Na⁺ Kanäle) und die Zunahme der s-ICI (über verstärkte GABAerge Neurotransmission) unter Medikation als biologischen Marker für die antikonvulsive Wirkung eines Medikaments nutzen lassen (Ziemann 2007, Ziemann et al. 2015).

Am Beispiel der MS wurde die s-IHI als früher Marker diskutiert: Die IHI ist bei der frühen remittierenden MS gegenüber gesunden Probanden reduziert. Die IHI könnte als frühen Marker bei der MS Verwendung finden: Wahl et al. (2011) konnten zeigen, dass eine veränderte IHI vor klinischen motorischen Veränderungen und bildmorphologischen Veränderungen im konventionellen fMRI zu Tage tritt. Die genannten Beispiele zeigen, dass ein besseres Verständnis der IHI und ihrer Neurotransmission in Zukunft auch im Bezug auf klinischer Fragestellungen von Interesse sein könnte.

In Zusammenschau konnte in der vorliegenden Arbeit erstmals die GABA_Berge Vermittlung der l-IHI experimentell gezeigt werden. Die hier gewonnen Erkenntnisse können den mit TMS bestimmbaren Kennwert kortikaler Konnektivität und die neurophysiologischen Grundlagen näher charakterisieren. Mittlerweile liegen viele Evidenzen für die Messung der kortikale Erregbarkeit (motorische Reizschwelle), die Bestimmung glutamaterger Prozesse (ICF) (Ingihilleri et al. 1996, Ziemann et al. 1996a, Liepert et al. 1997, Schwenkreis et al. 1999, Schwenkreis et al. 2000, Di Lazzaro et al. 2000) und das Funktionsniveau GABAerger Synapsen (s-ICI, l-ICI) (Ziemann et al. 1996a, Ingihilleri et al. 1996, Hanajima et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2000, 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b) via TMS vor. Desweiteren gelang eine Differenzierung in GABA_A (s-ICI) (Ziemann et al. 1996a, Ingihilleri et al. 1996, Hanajima et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2000, 2005a, Di Lazzaro et al. 2005b) und GABA_B-Prozesse (l-ICI und cSP) (Werhahn et al. 1999, Sanger et al. 2001, McDonnell et al. 2006, Müller-Dahlhaus et al. 2008). Die l-IHI ist in dieser Arbeit als weiterer GABA_Berger Prozess beschrieben worden. Solche Erkenntnisse wurden in der Vergangenheit bereits für die neurophysiologische Erforschung bislang unbekannter oder multipler Wirkmechanismen von Neuropharmaka herangezogen (Reis et al. 2002, Ziemann et al. 2004). Die l-IHI kann in Zukunft dieses Spektrum erweitern.

8. Ausblick:

Die intra- und interhemisphärische Konnektivität der motorischen Areale in Ruhe oder im Zusammenhang mit Willkürbewegungen stellt ein komplexes Zusammenspiel neuronaler Netzwerke verschiedener Hirnareale dar. Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse und daraus abgeleiteten Rückschlüsse stellen demnach notwendigerweise eine Vereinfachung der komplexen Verhältnisse dar. Viele Erkenntnisse über das menschliche Gehirn stammten aus Tierexperimenten oder post-mortem Untersuchungen. Die Weiterentwicklung bildgebender Verfahren ermöglichte jedoch in den letzten Jahren Einblicke in das lebendige, menschliche Gehirn und wird auch in der Zukunft zum besseren Verständnis neuronaler Netzwerke und ihrer Funktion bei der Ausführung motorischer, sensorischer, perzeptiver und kognitiver Aufgaben beitragen.

Die artifizielle, externe Beeinflussung des motorischen Systems via Doppelreiz-TMS-Protokoll zur Untersuchung funktioneller und effektiver Konnektivität erfährt durch den zusätzlichen Einsatz von Pharmaka (wie in dieser Studie) oder durch die Kombination mit anderen Verfahren (MRT, EEG, DTI) eine Erweiterung der experimentellen Möglichkeiten (Ziemann et al. 2011).

Die hier angewandte Pharmako-TMS hat das Verständnis der TMS-Effekte und ihre Veränderungen unter pathophysiologischen Bedingungen in den letzten Jahren weiter vorangetrieben. Die zugrunde liegende Neurotransmission einzelner TMS-Kennwerte stellt ein interessantes Forschungsfeld dar.

Die jüngst etablierte Kombination von EEG und Pharmako-TMS (Premoli et al. 2014a, Premoli et al. 2014b) ermöglicht nun eine nicht-invasive und direkte kortikale Messung eines Medikamenteffekts auf die Kortexerregbarkeit und die damit verbundene Konnektivität.

Die IHI spielt eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle und Modulation von Willkürbewegungen, insbesondere in der Koordination uni- und bimanueller Aufgaben. Zukünftige Studien können die beteiligten neuronalen Strukturen (hierzu gehören neben dem primären motorischen Arealen auch alle anderen an der Bewegungsplanung und –ausführung beteiligten Areale) und deren Aktivitätsvoraussetzungen näher beleuchten.

Damit können zukünftig wichtige Erkenntnisse zur Kortexerregbarkeit und zur Funktion und Modulation der IHI unter physiologischen, pharmakologischen und pathophysiologischen Bedingungen gewonnen werden (Ziemann et al. 2014).

9. Literatur:

- Agabio R, Colombo G. GABA_B receptor as therapeutic target of drug addiction: from baclofen to positive allosteric modulators. *Psychiatr Pol* 2015;49(2):215–223.
- Amassian VE, Cracco RQ. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery* 1987;20:148-155.
- Asanuma H, Okuda O. Effects of transcallosal volleys on tract cell activity of cat. *J Neurophysiol* 1962;25:198-208.
- Arányi Z, Rösler KM. Effort induced mirror movements. A study of transcallosal inhibition in humans. *Exp Brain Res* 2002;145:76-82.
- Bajbouj M, Gallinat J, Niehaus L, Lang UE, Roricht S, Meyer B-U. Abnormalities in inhibitory neuronal mechanisms in the motor cortex of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:74-80.
- Bajbouj M, Lang UE, Niehaus L, Hellen FE, Heuser I, Neu P. Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *J Psychiatr Res* 2006a; 40(4):322-7.
- Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, Danker-Hopfe H, Heuser I, Neu P. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2006b;59:395-400.
- Bajbouj M. Psychiatrische Erkrankungen. In: Siebner H, Ziemann U, Hrsg. *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2007: 297-303.
- Barker AT, Freestone IL, Jalinous R, Merton PA. Magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1985;369:3P.
- Barry MD, Boddington LJ, Igelström KM, et al. Utility of intracerebral theta burst electrical stimulation to attenuate interhemispheric inhibition and to promote motor recovery after cortical injury in an animal model. *Experimental Neurology* 2014;261:258–266.
- Bäumer T, Bock F, Koch G, Lange R et al. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol* 2006;572(3):857-868.
- Bäumer T, Münchau A. Zerebrale Konnektivität. In: Siebner H, Ziemann U, Hrsg. *Das TMS-Buch*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2007:191-201.
- Beaulé V, Tremblay S, Théoret H. Interhemispheric control of unilateral movement. *Neural Plast* 2012;627816. doi: 10.1155/2012/627816.
- Beck S, Shamim EA, Pirio RS, Schubert M, Hallett M. Interhemispheric inhibition is impaired in mirror dystonia. *Eur J Neurosci* 2009;29(8):1634-1640.
- Benkert O, Angheliescu I. Anxiolytika. In: *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Benkert O, Hippus H (Hrsg). 10. Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2014:462-511.
- Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Manfredi M. Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci Lett* 1990;112:54-58.
- Bertini M, De Gennaro L, Ferrara M, et al. Reduction in transcallosal inhibition upon awakening from REM sleep in humans as assessed by transcranial magnetic stimulation. *Sleep* 2004;27(5):875-882.

- Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: Excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev* 2005;Vol.15:59-71.
- Boroogerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 1996;144:160-170.
- Boroogerdi B, Hungs M, Mull M, Töpper R, Noth J. Interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109:230-237.
- Boroogerdi B, Töpper R, Foltys H, Meinecke U. Transcallosal inhibition and motor conduction studies in patients with schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatr* 1999;157:375-379.
- Bortz J, Döring N. *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2006: 498-598.
- Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human und Sozialwissenschaftler*. 7. Auflage Heidelberg, Berlin: Springer, 2010:97-117, 126-129.
- Bowery NG, Hill DR, Hudson AL, et al. Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature* 1980;283(5742):92-94.
- Bowery NG. GABA_B receptor pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993;33:109-147.
- Bowery NG, Bettler B, Froestel W et al. International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian γ -Aminobutyric Acid(B)Receptors: Structure and function. *Pharmacol Rev* 2002;54:247-264.
- Bowery NG, Smart TG. GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history. *Br J Pharmacol* 2006;147:109-119.
- Bowery NG. GABA_B receptor: a site of therapeutic benefit. *Curr opin pharmacol* 2006; 6:37-43.
- Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JM et al. A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:251-257.
- Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU. Repetitive transkranielle Magnetstimulation. Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 1997;68:778-784.
- Brasil-Neto JP, McShane LM, Fuhr P, Hallett M, Cohen LG. Optimal focal transcranial magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992a;85:9-16.
- Brasil-Neto JP, Leonardo GC, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial activation of the human motor cortex: Effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 1992b 9(1):132-136.
- Brocke J, Irlbacher K, Hauptmann B, Voss M, Brandt SA. Transcranial magnetic and electrical stimulation compared: Does TES activate intracortical neuronal fibres? *Clin Neurophysiol* 2005;116: 2748-2756.
- Brocke J, Schmidt S, Irlbacher K, Cichy RM, Brandt SA. Transcranial cortex stimulation and fMRI: electrophysiological correlates of dual-pulse BOLD signal modulation. *Neuroimage* 2008;40(2):631-643.
- Brodman K. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. Dritte Mitteilung. Die Rindenfelder der niederen Affen. *J Psychol Neurol* 1905;4:176-226.

- Brodmann K. Vergleichende Lokalisation der Großhirnrinde dargestellt in ihren Prinzipien auf Grund des Zellenbaus. Leipzig: Barth, 1909.
- Burke D, Hicks R, Gandevia SC, Stephan J, Woodforth I, Crawford M. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 1993;470:383-393.
- Cannon TD. How schizophrenia develops: cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis. *Trends Cogn Sci* 2015; Pii:S1364-6613(15)00233-8.doi:10.1016/j.tics.2015.09.009 (Epub ahead of print).
- Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson disease. *Brain Res Rev* 2002;38:309-327.
- Carr DB, Sesack SR. Callosal terminals in the rat prefrontal cortex: synaptic targets and association with GABA-immunoreactive structures. *Synapse* 1998;29:193-205.
- Casarotto S, Canali P, Rosanova M, et al. Assessing the effects of electroconvulsive therapy on cortical excitability by means of transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Brain Topogr* 2013 26:326–337 DOI 10.1007/s10548-012-0256-8.
- Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurol* 1997;49:881-883.
- Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 1999;128:539-542.
- Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 2000;23:26-32.
- Chen R, Derek Y, Li JY. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003;89:1256-1264.
- Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2004;154:1-10.
- Chernick DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: Study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:244-251.
- Chiappa KH, Cros MD, Cohen PD. Magnetic Stimulation: Determination of coil current flow direction. *Neurology* 1991;41:1154-1155.
- Chowdhury SA, Kawashima T, Konishi T, Matsunami K. GABAergic characteristics of transcallosal activity of the cat motor cortical neurons. *Neurosci Res* 1996a;26:323-333.
- Chowdhury SA, Kawashima T, Konishi T, Niwa M, Matsunami K. Study of paired-pulse inhibition of transcallosal response in the pyramidal tract neuron in vivo. *Eur J Pharmacol* 1996b;314:313-317.
- Chowdhury SA, Matsunami K. GABA_B-related activity in processing of transcallosal response in cat motor cortex. *J Neurosci Res* 2002;68:489-495.
- Chu J, Gunraj C, Chen R. Possible differences between the time courses of presynaptic and postsynaptic GABA_B mediated inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2008;184:571-577.
- Christ B. Untersuchung zur Dosierung und Pharmakokinetik von Midazolam bei langzeitsedierten Intensivpatienten. Dissertationsschrift. Medizinische Fakultät der Justus-Liebig-Universität, Giessen, 2000,44.

- Civardi C, Boccagni C, Vincentini R, et al. Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001;71:809-812.
- Cohen SM, Tsien RW, Goff DC, Halassa MM. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;167(1-3):98-107.
- Cousins MS, Roberts DC, de Wit H. GABA_B receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug Alcohol Depend* 2002;65:209-220.
- Conti F, Manzoni T. The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons *Behav Brain Res* 1994;64: 37-53.
- Correia MA. Drug Biotransformation. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (Hrsg.). *Basic and Clinical pharmacology*. 12th ed. New York: Mc Graw Hill Medical, 2012, 53-68.
- Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB. Comparison of human transcallosal responses by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989;74:417-424.
- Creutzfeld OD. *Cortex Cerebri. Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1983: 236-272; 350-388.
- Cui RQ, Deecke L. High resolution DC-EEG analysis of the Bereitschaftspotential and post movement onset potentials accompanying uni- or bilateral voluntary finger movements. *Brain Topogr* 1999;11(3):233-149.
- Cui WY, Seneviratne C, Gu J, Li MD. Genetics of GABAergic signaling in nicotine and alcohol dependence. *Hum Genet* 2012;131(6):843-855. doi:10.1007/s00439-011-1108-4.
- Cyran JF, Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABA_B receptors in anxiety and depression. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26(1):36-43.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanism of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2002a;543:317-326.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kuper S. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2002b;59:247-354.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S. Effect of antipsychotics on cortical inhibition using transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology* 2003;170(3):255-262.
- Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB, Christensen BK. The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2007;56(2):427-42.
- Davidson T, Tremblay F. Hemispheric differences in corticospinal excitability and transcallosal inhibition in relation to degree of handedness. *Plos one* 2013;8(7) e70286 1-9.
- Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain* 1987;110:1191-1209.
- Day BL, Dressler D, Maertens DN, et al. Electric and magnetic stimulation of the human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989;412:449-473.
- Deisz RA. The GABA_B receptor antagonist CGP55845A reduces presynaptic GABA_B action in neocortical neurons of the rat in vitro. *Neurosci* 1991;93:1241-1249.

- Deisz RA. GABA_B receptor mediated effects in human and rat neocortical neurones in vitro. *Neuropharmacology* 1999b;38:1755-1766.
- Diesch E, Schummer V, Kramer M, Rupp A. Structural changes of the corpus callosum in tinnitus. *Front Syst Neurosci* 2012;6(17):1-11, doi 10.3389/fnsys.2012.00017.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998a;109: 397-401.
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A et al. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 1998b;119:265-268.
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1998c;508(2):625-633.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999;124:520-524.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M et al. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2000;111:794-799.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115:255-266.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, et al. Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol*, 2005a;564:661-668.
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Tonali PA, Ziemann U. Dissociated effects of diazepam and lorazepam on short-latency afferent inhibition. *J Physiol* 2005b;596(1):315-323.
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, et al. GABA_A receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 2006;575(3):721-726.
- Ding XQ, Sun Y, Braäß H, et al. Evidence of rapid ongoing brain development beyond 2 years of age detected by fiber tracking. *Am J Neuroradiol* 2008;29:1261-1265.
- De Gennaro L, Cristiani R, Bertini M. et al. Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. *Clin Neurophysiol* 2004a;115:1305-1312.
- De Gennaro L, Bertini M, Pauri F, et al. Callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS): the influence of gender and stimulus parameters. *Neurosci Res* 2004b;48:129-137.
- Duus P. (Hrsg.) *Neurologisch-topische Diagnostik*. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2001, 40-97.
- Duque J, Mazzocchio R, Dambrosia J, Murase, Olivier E, Cohen LG. Kinematically specific interhemispheric inhibition operating in the process of generation of a voluntary movement. *Cereb Cortex* 2005;15(5):588-593. Advance Access 2004: doi:10.1093/ceror/bhh160.
- Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage* 2005;28(4):940-946.
- Duque J, Murase N, Celnik P, et al. Intermanual differences in movement-related interhemispheric inhibition. *J Cogn Neurosci* 2007;19:204-213.

Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S. Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol* 1990;425: 301-320.

Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW. Variability in the amplitude of skeletal muscle response to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109: 104-113.

Fabri M, Manzoni T. Glutamic acid decarboxylase immunoreactivity in callosal projecting neurons of cat and rat somatic sensory areas, *Neuroscience* 2004;123:557-566.

Fachinformation Dormicum® (Midazolam). Stand: Oktober 2001. Zitiert am 10.10.2015. Hoffmann-La Roche AG Postfach 1270, 79630 Grenzach-Wyhlen. URL: <http://www.narkosearzt-hamburg.de/NEF-Medikamente/Midazolamhydrochlorid-Dormicum.pdf>.

Fachinformation Lioresal® (Baclofen) 50mg. Stand: November 2014. Zitiert am 10.10.2015. Novartis Pharma, Carmerstraße 18, 10623 Berlin. Zulassungsnummer: 6078226.02.00. URL: <http://www.fachinfo.de/pdf/001251>.

Faigle JW, Keberle H. The chemistry and kinetics of lioresal. *Postgrad Med J* 1972;48: Suppl 5, 9-13.

Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009;35(3):528-548.

Fauth A, Meyer BU, Prosiegel M, Zihl J, Conrad B. Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke. *Lancet* 1992;339(8789):362.

Ferbert A, Musmann N, Menne A, Buchner H, Hartje W. Short-term memory performance with magnetic stimulation of the motor cortex. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:135-138.

Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992;453:525-546.

Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, DeCastella A, Kulkarni J. A study of transcallosal inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Schizophr Res* 2002;56:199-209.

Fling BW, Peltier SJ, Bo J, Welsh RC, Seidler RD. Age difference in interhemispheric interactions: callosal structure, physiological function, and behaviour. *Front Neurosci* 2011;5:38. doi: 10.3389/fnins.2011.00038.

Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. München: Urban & Fischer, 2004:135-137, 285-287.

Fukusawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrom P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *Journal of Clin Pharm and Ther* 2007;32:333-341.

Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, et al. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology* 1991;180(1): 215-221.

Genç E, Ocklenbur S, Singer W, Güntürkün O. Abnormal interhemispheric motor interactions in patients with callosal agenesis. *Behav Brain Res* 2015;293:1-9.

George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial magnetic stimulation: A neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:373-382.

Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human motor cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 1998;453:525-546.

- Giovanelli F, Borgheresi A, Balestrieri F, et al. Modulation of interhemispheric inhibition by volitional motor activity: an ipsilateral silent period study. *J Physiol* 2009;587(22):5393-5410.
- Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Menberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of Propofol, Midazolam, Isofluran and Alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-847.
- Gonzales-Burgos G und Lewis DA. NMDA-receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38(5):950-957.
- Gorsler A, Zittel S, Weiller C, Münchau A, Liepert J. Modulation of the motor cortex excitability induced by pinch grip repetition. *J Neural Transm* 2004;111:1005-1016.
- Ghosh S, Nehta AR, Huang G, Gunraj C, Hoque T, Saha U. Short- and long-latency interhemispheric inhibitions are additive in human motor cortex. *J Neurophysiol* 2012;109:2955-2962.
- Grundey J, Frenzoza S, Klinker F, Lang N, Paulus W, Nitsche MA. Cortical excitability in smoking and not smoking individuals with and without nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229(4):653-64.doi: 10.1007/s00213-013-3125-6.
- Gueugneau N, Bove M, Avanzino L, Jaquin A, Pozzo T, Papaxanthis C. Interhemispheric inhibition during mental actions of different complexity. *PLoS One* 2013;8(2):doi:10.7371/journal.pone.0056973.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-150.
- Halsband U, Lang RK. Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris* 2006;99(4-6):414-24.
- Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y et al. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I-waves. *J Physiol* 1998;538:607-618.
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 2001;531:849-859.
- Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y et al. Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. *J Physiol* 2002; 538(1): 253-261.
- He XF, Lan Y, Zhang Q, et al. GABAergic interneurons involved in transcallosal inhibition of the visual cortices in vivo in mice. *Physiol Behav* 2015;151:502-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.08.026.
- Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of the motor response by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observation on an amputee. *Neurosci Lett* 1986;71:235-240.
- Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987;388:397-419.
- Hess CW, Lundin HP. Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen. *EEG-EMG* 1988;19:209-215,1988.
- Hill DR, Bowery NG. 3H-baclofen and 3H-GABA bind to bicuculline-intensive GABA_B sites in rat brain. *Nature* 1981;290:149-152.

Hippius O, Müller MJ. Antipsychotika. In: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Benkert O, Hippius H (Hrsg). 10. Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2014:257-267.

Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited-comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2006;32:989-994.

Höppner J, Kunesch E, Grossmann A, Tolzin CJ, Schulz M, Schläfke D, Ernst K. Dysfunction of transcallosally mediates motor inhibition and callosal morphology in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(3):227-235.

Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10(2): 303-305.

Hortobágyi T, Taylor JL, Petersen NT, Russell G, Gandevia SC. Changes in segmental and motor cortical output with contralateral muscle contraction and altered sensory inputs in humans. *J Neurophysiol* 2003;90:2451-2459.

Howes OD, Kapur S. The dopamin hypothesis of schizophrenia: Version III- the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35(3):549-562.

Hoy KE, Georgiou-Karistianis N, Laycock R, Fitzgerald PB. A transcranial magnetic stimulation study of transcallosal interhemispheric inhibition and facilitation in schizophrenia. *J Clin Neurosci* 2008;15:863-867.

Hübers A, Orekhov Y, Ziemann U. Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *Eur J Neurosci* 2008;28(2):354-371.

Hufnagel A, Elger CE, Durwen HF, Boker DK, Entzian W. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann Neurol* 1990;27:49-60.

Hugel S, Schlichter R. Convergent control of synaptic GABA release from rat dorsal horn neurones by adenosine and GABA autoreceptors. *J Physiol* 2003;551(2):479-489.

Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006;5(8):708-712.

Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 2002;545:153-167.

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

Irlbacher K, Brocke J, Mechow JV, Brandt SA. Effects of GABA_A and GABA_B agonists on interhemispheric inhibition in man. *Clin Neurophysiol* 2007;118(2):308-316.

Jalinous R. Principles of magnetic stimulator design. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg.). *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. London, New York, New Delhi: Arnold, 2002, 30-38.

Jones EG. Commissural Collumns in the Sensory-motor cortex of monkey. *J Comp Neurol* 1979;188:133-136.

Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. *Taschenatlas der Anatomie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Bd. 3, 8. Auflage, 2002.

Kähkönen S, Kesäniemi M, Nikouline VV, et al. Ethanol modulates cortical activity: direct evidence with combined TMS und EEG. *Neuroimage* 2001;14(2):322-328.

- Kähkönen S, Wilenius J, Nikulin VV, Ollikainen M, Ilmoniemi RJ. Alcohol reduces prefrontal cortical excitability in humans: a combined TMS and EEG study. *Neuropsychopharma* 2003;28:747-754.
- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Shiraishi G, Ito T. Effect of stimulus intensity and voluntary contraction on corticospinal potentials following transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996;139:131-136.
- Kantamneni S. Cross-talk and regulation between glutamate and GABA_B receptors. *Frontiers in cellular neuroscience* 2015;9. Doi 10.3389/fncel.2015.00135.
- Karayannis T, Heurta-Ocampo I, Caponga M. GABAergic and pyramidal neurons of deep cortical layers directly receive and differently integrate callosal input. *Cerebral Cortex* 2007;17:1213-1226.
- Kaupmann K, Huggel K, Heid J, et al. Expression cloning of GABA_B receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors. *Nature* 1997;386:239-246.
- Kawaguchi Y. Receptor subtypes involved in callosally induced postsynaptic potential in rat frontal agranular cortex in vitro. *Exp Brain Res* 1992;88:33-40.
- Kernell D, Wu CP. Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *J Physiol* 1967;191:653-672.
- Killackey HP, Gould HJ, Cusik CG, Pons TP, Kaas HJ. The relation of corpus callosum connections to cytoarchitectonic fields and body surface maps in sensorimotor cortex of new and old world monkeys. *J Comp Neurol* 1983;219:384-419.
- Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S, Kazis DA, et al. Lorazepam-induced effects on silent period and corticomotor excitability. *Exp Brain Res* 2006;173:603-611.
- Kojovic M, Kassavetis P, Bologna M, et al. Transcranial magnetic stimulation follow-up study in early Parkinson's disease: A decline in compensation with disease progression? *Mov Disord* 2015;30(8):1098-106. doi:10.1002/mds.26167.
- Kruidering-Hall M, Campbell L. In: Katzung BG, Masters SB, Trevers AJ (Hrsg.). *Basic and Clinical pharmacology*. 12th ed. New York: Mc Graw Hill Medical, 2012, 472-476.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.
- Kukaswadia S, Wagle-Shukla A, Morgante F, Gunraj C, Chen R. Interaction between long latency afferent inhibition and interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2005;563: 915-924.
- Laakso I, Hirata A, Ugawa Y. Effects of coil orientation on the electric field induced by TMS over the hand motor area. *Phys Med Biol* 2014 Jan 6;59(1):203-18.
- Langan J, Peltier SJ, Bo J, et al. Functional implications of age differences in motor system connectivity. *Front Syst Neurosci* 2010;4 (17), doi: 10.3389/fnsys.2010.00017.
- Lee H, Gunraj C, Chen R. The effects of inhibitory and facilitatory intracortical circuits on interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2007; 580(3):1021-1032.
- Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidenced-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-2206.

- Lemon R. Basic physiology of transcranial magnetic stimulation. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg.). *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. London, New York, New Delhi: Arnold, 2002: 61-77.
- Lenzi D, Conte A, Mainero C, Frasca V, et al. Effect of Corpus Callosum damage on ipsilateral motor activation in patients with multiple sclerosis: a functional and anatomical study. *Hum Brain Mapp* 2007;28(7):636-644.
- Levinson AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, Blumberger DM, Daigle M, Daskalakis ZJ. Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67:458-464.
- Li JY, Espay AJ, Gunraj CA, et al. Interhemispheric and Ipsilateral Connections in Parkinson's Disease: Relation to Mirror Movements. *Mov Disord* 2007;22(6):813- 821.
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP. Changes of inhibitory interneurons during transcallosal stimulations. *J Neural Transm* 1996;103:917-924.
- Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamat antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm (Vienna)* 1997;104(11-12):1207-14.
- Liepert J, Dettmers C, Treborg C, Weiller C. Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic movement generation of low force. *Clin Neurophysiol* 2001;112:114-121.
- Liu S-K, Fitzgerald PB, Diagle M, Chen R und Daskalakis ZJ. The Relationship between cortical inhibition antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65:503-509.
- Manson SC, Palca J, Frank JA, Matthews PM. Loss of interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis is related to corpus callosum atrophy. *Exp Brain Res* 2006;174:728-733.
- Manson SC, Wegner C, Filippi M, et al. Impairment of movement-associated brain deactivation in multiple sclerosis: further evidence for a functional pathology of interhemispheric neuronal inhibition. *Exp Brain Res* 2008;187(1):25-31.
- Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. A sham stimulation-controlled trial rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005;64:1802-1804.
- Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA. A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol* 1999;45(5):583- 594.
- McClure-Begley T, Grady SR, Marks MJ, Collins AC, Stitzel JA. Presynaptic GABAB autoreceptor regulation of nicotinic acetylcholine receptor mediated [(3)H]-GABA release from mouse synaptosomes. *Biochem Pharmacol* 2014;91(1):87-96.doi:10.1016/j.bcp.2014.06.010.
- McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA_B-receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2006;18.D0I 10.1007/s00221-006-0365-2.
- McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. Suppression of LTP-like plasticity in human motor cortex by the GABA_B receptor agonist baclofen. *Exp Brain Res* 2007;180(1):181-186.
- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227tt.
- Meyer BU (Hrsg.). *Die Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung*. Springer Verlag Heidelberg, 1992.

- Meyer BU, Röricht S, Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfer between motor cortical areas in humans and patients with abnormalities of the Corpus Callosum. *Brain* 1995;118:429-440.
- Meyer BU. Magnetische Stimulation über dem motorischen Kortex des Menschen. Charakterisierung exzitatorische und inhibitorischer Reizeffekte im Hinblick auf die aktiviertem neuronalen Mechanismen und Strukturen. Habilitationsschrift, medizinische Fakultät der Humboldt- Universität, Berlin, 1996.
- Meyer BU, Röricht S, Woiciechowsky C. Topography of the fibres in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 1998;43:320-369.
- Miao J, Jin Y, Marunde RL, Kim S, et al. Association of genotypes of the CYP3A cluster with Midazolam disposition in vivo. *Pharmacogenomics J* 2009;9(5):319-326.
- Mikell CB, Sinha S und Sheth SA. Neurosurgery for schizophrenia: an update on pathophysiology and a novel therapeutic target. *J Neurosurg* 2015;30:1-12 (Epub ahead of print).
- Mills KR, Murray NM, Hess CW. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery* 1987;20:164-168.
- Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:17-21.
- Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: Normal values and repeatability. *Muscle Nerve* 1997;20:570-576.
- Mitelman SA, Nikiforova YK, Canfield EL, et al. A longitudinal study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;114(1-3):144-153.doi:10.1016/j.schres.2009.07.021.
- Mohammadi B, Krampfl K, Petri S, et al. Selective and nonselective benzodiazepine agonists have different effects on motor cortex excitability. *Muscle Nerve* 2006;44:778-784.
- Morishita T, Kubota S, Hirano M, Funase K. Different modulation of short- and long-latency interhemispheric inhibition from active to resting primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. *Physiol Rep* 2014;2(10) no. e12170 doi: 10.14814/phy2.12170.
- Mott DD, Lewis DV. The pharmacology and function of central GABA_B-receptors. *Int Rev Neurobiol* 1994;36:97-223.
- Müller-Dahlhaus JFM, Liu Y, Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex- a pharmacological TMS study. *J Physiol* 2008;586(2):495-514.
- Müller F, Ziemann U. Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit. In: Siebner H, Ziemann U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2007:72-78.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric inhibition on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400-409.
- Murray NMF. The clinical usefulness of magnetic cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:81-85.
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Direct and indirect activation of human corticospinal by transcranial magnetic and electric stimulation. *Neurosci Lett* 1996;210:45-48.

- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997;498:817-823.
- Narimatsu E, Aoki M. Involvement of the adenosine neuromodulatory system in the benzodiazepine-induced depression of excitatory synaptic transmission in rat hippocampal neurons in vitro. *Neurosci Res* 1999;33:57-64.
- Nelson AJ, Hoque T, Gunraj C, Ni Z, Chen R. Bi-directional interhemispheric inhibition during unimanual sustained contractions. *BMC Neurosci* 2009;10(31) doi:10.1186/1471-2202-10-31.
- Nelson AJ, Hoque T, Gunraj C, Ni Z, Chen R. Impaired interhemispheric inhibition in writer's cramp. *Neurology* 2010;3;75(5):441-447.
- Ni Z, Nelson AJ, Yeh IJ, Castillo G, Hoque T, Chen R. Two phases of interhemispheric inhibition between motor related cortical areas and the primary motor cortex in human. *Cereb Cortex* 2009; 19(7):1654-1665.
- Nicoll RA. My close encounter with the GABA_B receptors. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1667-1674.
- Nicoll RA. Introduction to CNS drugs. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (Hrsg.). *Basic and Clinical pharmacology*. 12th ed. New York: Mc Graw Hill Medical, 2012, 359-371.
- Nordstrom MA, Butler SL. Reduced intracortical inhibition and facilitation of corticospinal neurons in musicians. *Exp Brain Res* 2002;144:226-342.
- Nordt SP, Clark RF. Pharmacology in emergency medicine. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* 1997;15(3):357-365.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness, the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113. URL: <http://gade.psy.ku.dk/Readings/Oldfield1971.pdf>
- Pal PK, Hanajima R, Gunraj CA, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on interhemispheric inhibition. *J Neurophysiol* 2005;94(3):1668-75.
- Palmer LM, Schulz JM, Murphy SC, Ledergerber D, Murayama M, Larkum ME. The cellular basis of GABA_B mediated interhemispheric inhibition. *Science* 2012;335(6071):989-993.
- Palmer LM, Schulz JM, Matthew LE. Layer-specific regulation of cortical neurons by interhemispheric inhibition. *Commun Integr Biol* 2013;6(3) doi: 10.4161/cib.23545.
- Pandya DN, Seltzer B. The topography of commissural fibres. In: Lepore F, Ptito M, Jasper HH. *Two hemispheres- one brain: function of the corpus callosum*. New York: Alan R Liss, 1986: 27-73.
- Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg). *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. London, New York, New Delhi: Arnold, 2002: 2,17.
- Paulus W, Classen J, Cohen LG, et al. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimu* 2008;1(3):151-163.
- Patton HD, Amassian VE. Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954;17: 345-363.
- Pehrson AL, Sanchez C. Altered GABA neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and influence of serotonergic antidepressants. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:603-24 doi: 10.2147/DDDT.S62912.

- Penfield W, Boldrey E. Somatic and sensory representation in the cerebral cortex in man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389-443.
- Perez MA, Cohen LG. Mechanisms underlying functional changes in primary motor cortex ipsilateral to an active hand. *J Neurosci* 2008;28(22):5631-5640.
- Premoli, I, Castellanos N, Rivolta D, et al. TMS-EEG Signatures of GABAergic neurotransmission in the human motor cortex. *J Neurosci* 2014a;34(16):5603-5612.
- Premoli I, Rivolta D, Espenhahn S, et al. Characterization of GABA_B-receptor mediated neurotransmission in the cortex by paired-pulse TMS-EEG. *NeuroImage* 2014b;108:152-164.
- Putz R, Pabst R (Hrsg). Sobotta. Atlas der Anatomie des Menschen. Band I. Kopf, Hals und obere Extremität. 21. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer, 2000, 292.
- Reis J, Tergau F, Hamer HM, et al. Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex. *Epilepsia*. 2002;43(10):1149-56.
- Reis J, Swayne Ob, Vandermeeren Y, Camus M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 2008; 586:325-351.
- Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62(3):310-324.
- Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motorcortex. *J Physiol* 1995;487(2):541-548.
- Roberto M, Madamba S, Moore S, Tallent M, Siggins G. Ethanol increases GABAergic transmission at both pre- and postsynaptic sites in rat entral amygdala neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(4):2053-2058.
- Röricht S, Irlbacher K, Petrow E, Meyer BU. Normwerte trankallosal und kortikospinal vermittelter elektromyographischer Effekte einer hemisphärenselektiven magnetischen Kortexreizung beim Menschen. *EEG-EMG* 1997;28:34-38.
- Rossini PM, Barker AT, Beradelli A et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1994;91:79-92.
- Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G et al. Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;Suppl 52:171-185.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine and research application. An update report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071-107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
- Rothwell JC, Colebatch JG, Britton TC, et al. Physiological studies in a patient with mirror movements and agenesis of the corpus callosum. *J Physiol* 1991;438: 34P.
- Rothwell JC. Techniques and Mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997;74:113-122.
- Rudolph U, Möhler H. GABA-based therapeutic approaches: GABA_A receptor subtype functions. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(1):18- 23.

Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Hrsg.). *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. London, New York, New Delhi: Arnold, 2002, 18-29.

Rusu CV, Murakami M, Ziemann U, Triesch J. A Model of TMS- induced I-waves in motor cortex. *Brain Stimul* 2014;401-14. doi: 10.1016/j.brs.2014.02.009.

Salih F, Khatami R, Steinheimer S, Hummel O, Kuhn A, Grosse P. Inhibitory and excitatory intracortical circuits across the human sleep-wave cycle using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2005;565(2):695-701.

Sander T, Samochowiec J, Ladehoff M, et al. Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABA_B receptor and alcohol dependence. *Psychiatr Genet* 1999;9:69-73.

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

Sattler V, Dickler M, Meunier S, Simonetta-Moreau M. Does abnormal interhemispheric inhibition play a role in mirror dystonia? *Mov Disorder* 2014;29(6):787-796.

Schmierer K, Niehaus L, Rörich S, Meyer BU. Conduction deficits of callosal fibres in early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:633-638.

Schmierer K, Irlbacher K, Grosse P, Rörich S, Meyer B-U. Correlates of disability in multiple sclerosis detected by transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002;59(8):1218-1224.

Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, et al. Influence of the *N*-methyl-D-aspartat antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 1999;270:137-140.

Schwenkreis P, Liepert J, Witscher K, et al. Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to tis plasma level. *Exp Brain Res* 2000;135:293-299.

Shimizu T, Hosaki A, Hino T, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral stroke. *Brain* 2002;125:1896-1907.

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

Siebner HR, Ziemann U. Hirnstimulation- Physiologische Grundlagen. In: Siebner H, Ziemann U, Hrsg. *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation*. 1.Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2007: 59-68.

Sohn YH, Jung HY, Kaelin-Lang A, Hallett M. Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Exp Brain Res* 2003;148:176-185.

Solinas C, Lee YC, und Reutens DC. Effect of Levetiracetam on cortical excitability: a transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurol* 2008;15:501-505.

Sommer M, Gileles E, Knappmeyer K, Rothkegel H, Polania R, Paulus W. Carbamazepin reduces short-interval interhemispheric inhibition in healthy humans. *Clin Neurophysiol* 2012;123:351-357.

Spagnolo F, Coppi E, Chieffo R, et al. Interhemispheric balance in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain Stimul*. 2013; 6(6):892-7. doi: 10.1016/j.brs.2013.05.004.

- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J of Physiol* 2002; 543.2, pp. 699–708 DOI: 10.1113/jphysiol.2002.023317
- Steinmetz H. Anatomische-funktionelle Grundlagen. In: Meyer B-U. (Hrsg.) *Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung*. Heidelberg: Springer,1992: 7-25.
- Stinear JW, Byblow WD. An interhemispheric asymmetry in motor cortex disinhibition during unimanual movement. *Brain Res* 2004;1022:81-87.
- Stinear CM, Petoe MA und Byblow WD. Primary motor cortex excitability during recovery after stroke: implications for neuromodulation. *Brain Stimul* 2015 pii:S1935-861X(15)01017-7.doi:10.1016/j.brs.2015.06.015.
- Takeuchi B, Ouchida Y, Izumi S-I. Motor control and neuronal plasticity through interhemispheric interactions. *Neural Plast* 2012;823285. doi: 10.1155/2012/823285.
- Talelli P, Waddingham W, Ewas A, Rothwell JC, Ward NS. The effect of age on task related modulation of interhemispheric balance. *Exp Brain Res* 2008;86:59–66.
- Tamazzi M, Zanette G. Modulation of ipsilateral motor cortex in man during unimanual finger movements of different complexities. *Neurosci Lett* 1998;244:121-124.
- Terao Y, Ugawa Y. Basic Mechanism of TMS. *J Clin Neurophysiol* 2002;19(4): 322-343.
- Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD. Further observation on the facilitation of muscle responses to cortical stimulation by voluntary contraction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:397-402.
- Topka H. Motorisch evozierte Potentiale der Arm- und Handmuskeln. In: Siebner H, Ziemann U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation*. 1.Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 200:79-88.
- Trevor AJ, Way WL. Sedative-hypnotic drugs. In: Katzung BG, Masters SB, Trevors AJ (Hrsg.). *Basic and Clinical pharmacology*. 12th ed. New York: Mc Graw Hill Medical, 2012, 373-388.
- Triesch J, Zrenner C, Ziemann U. Modeling TMS-induced I-waves in human motor cortex. *Prog Brain Res* 2015;222:105-124. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.07.001.
- Tuk B, Van Oostenbruggen MF, Herben VMM, Mandema JW, Danhof M. Characterization of the pharmacodynamic interaction between parent drug and active metabolite in vivo: Midazolam and α -OH-Midazolam. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(2):1067-1074.
- UCCS, University of Colorado Colorado springs, Dr. Lee Becker. Effect size calculators, College of letters, arts and science. <http://www.uccs.edu/~lbecker/>.
- Udupa K, Ni Z, Gunraj C, Chen R. Effects of long interval interhemispheric inhibition on intracortical inhibitory and facilitatory circuits. *J Physiol* 2010;588(4):2633-2641.
- Uehara T, Morishita T, Kubota S, Hirano M, Funase K. Functional difference in short- and long-latency interhemispheric inhibition from active to resting hemisphere during unilateral muscle contraction. *J Neurophysiol* 2014;111:17-25.

- Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:355-364.
- Vercauteren K, Pleysier T, Van Belle L, Swinnen SP, Wenderoth N. Unimanual muscle activation increases interhemispheric inhibition from the active to the resting hemisphere. *Neurosci Lett* 2009;445:209-213.
- Vogt C, Vogt O. Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol* 1919;25:279-462.
- Volz LJ, Sarfeld AS, Diekhoff S, Rehme AK, et al. Motor cortex excitability and connectivity in chronic stroke: a multimodal model of functional reorganization. *Brain Struct Funct* 2014; 220(2):1093-1107.
- Wahl M, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, et al. Human motor corpus callosum: topography, somatotopy and link between microstructure and function. *J Neurosci* 2007;27:12132-12138.
- Wahl M, Ziemann U. Kortikale Doppelpulsprotokolle. In: Siebner HR, Ziemann U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation*. 1.Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2007:168-176.
- Wahl M, Hübers A, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, et al. Motor callosal disconnection in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2011;32(6):846-55 doi: 10.1002/hbm.21071.
- Wassermann EM, Samii A, Mercuri B, et al. Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active and recently activated muscles. *Exp Brain Res* 1996;109:158-163.
- Wassermann EM. 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* 1998;108:1-16.
- Weltärztebund, WMA Deklaration von Helsinki- Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, 2013. Gültige Fassung: 55. WMA-Generalversammlung im Oktober 2004, Tokio (Japan). Zitiert am 24.11.2015. URL:http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/DeklHelsinki2013.pdf.
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noack S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999;517:591-597.
- Weyh T, Siebner HR. Hirnstimulation- Technische Grundlagen. In: Siebner HR, Ziemann U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation*. 1.Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2007:59-68.
- Wiersma HE, van Boxtel CJ, Butter J, van Aalderen WMC, Omari T, Benninga MA. Pharmacokinetics of a single oral dose of Baclofen in pediatric patients with gastroesophageal reflux disease. *Thera Drug Monit* 2003;25:93-98.
- Wobrock T, Schneider M, Kadovic D, et al. Reduced cortical inhibition in first- episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;105:252-261.
- Wuis EW, Dirks MJ, Termond EF, Vree TB, Van der Kleijn E. Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37(2):181-184.
- Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM. Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. *J Anat* 2006;209: 311-320.
- Ziemann U, Lönnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. *Brain* 1995;118:1347-1446.
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of antiepileptic drugs on the motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996a;40:367-378.

- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996b;109:127-135.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding M.C. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996c;496(3):873-881.
- Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 1998;511(1):181-190.
- Ziemann U, Hallett M. Basic neurophysiological studies with TMS. In: George MS, Belmaker RH (Hrsg.) *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press, 2000.
- Ziemann U. TMS and Drugs. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1717-1729.
- Ziemann U. Transcranial magnetic stimulation at the interface with other techniques: A powerful tool for studying the human motor cortex. *The Neuroscientist* 2011;17(4) 368-381.
- Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Osanova M, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1847-1868 doi:10.1016/j.clinph.2014.08.028.
- Zittel S, Heinbokel C, van der Vegt JP, et al. Effects of dopaminergic treatment on functional cortico-cortical connectivity in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2015;233(1):329-37. doi: 10.1007/s00221-014-4115-6.
- Zomorodi K, Donner A, Somma J, et al. Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1998;89:1418-1429.

10. Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
AMT	Reizschwelle bei Vorinnervation (engl. aktive motor threshold)
AP	Aktionspotential
BOLD-Signal	vom Sauerstoffgehalt des Blutes abhängiges Signal im fMRT (engl. blood oxygen dependent level)
Na ⁺	Natrium
K ⁺	Kalium
CYP	Cytochrom-P450
Cl ⁻	Chlorid
Ca ⁺	Calcium
DA	Dopamin
DCM	engl. dynamic causal modelling
DTI	Diffusion Tensor Bildgebung (engl. diffusion tensor imaging)
EMG	Elektro-Myogramm
engl.	englisch
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
FDI	M. interosseus dorsalis I (engl. first dorsal interosseus muscle)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie (engl. fMRI)
GABA	γ-Aminobuttersäure
GABAerg	auf GABA als Transmitter ansprechend
GABA _A	γ-Aminobuttersäure Rezeptorsubtyp A
GABA _B	γ-Aminobuttersäure Rezeptorsubtyp B
Glutamaterg	auf Glutamat als Transmitter ansprechend
Hz	Hertz
ICF	Intrakortikale Fazilitierung
IHF	Interhemisphärische Fazilitierung
IHI	Interhemisphärische Inhibition
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall (engl. interstimulus intervall, Plural: ISIs)
i.e.	id est (lat.)
iSP	ipsilaterale kortikale Innervationsstille (engl. ipsilaterale silent period)
KS	konditionierender Stimulus
(l-m)	Stromrichtung von lateral nach medial

l-ICI	intrakortikale Inhibition mit langen Stimulus Intervallen
l-IHI	interhemisphärische Inhibition mit langen Stimulus Intervallen
M1	primärer motorischer Kortex
ms	Millisekunden
MEP	motorisch evozierte Potentiale
mV	Millivolt
M	Mittelwert
μ V	Mikrovolt
n	Anzahl der Probanden
nACh	nikotinerger Acetylcholinrezeptor
p	Signifikanz
(p-a)	Stromrichtung von posterior nach anterior
PMC	prämotorischer Kortex
PFC	präfrontaler Kortex
PML	periphere motorische Latenz
RMT	kortikale motorische Reizschwelle in Ruhe (engl. resting motor threshold)
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SE	Standardfehler (engl. standard error of the mean)
s-ICI	intrakortikale Inhibition mit kurzen Stimulus Intervallen
s-IHI	interhemisphärische Inhibition mit kurzen Stimulus Intervallen
s-ICF	intrakortikale Fazilitierung mit kurzen Stimulus Intervallen
SMA	supplementär motorischer Kortex
Tab.	Tabelle
TBS	Theta Burst Stimulation
TCI	Transkallosale Inhibition
TEP	TMS evozierte Potentiale (in TMS-EEG Messungen)
TES	transkranielle Elektrostimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TS	Teststimulus
vs.	versus
ZML	zentrale motorische Latenz
ZNS	zentrales Nervensystem

11. Danksagung:

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Hr. Prof. Dr. Stephan A. Brandt und bei Fr. Dr. Kerstin Irlbacher, meiner Betreuerin, für das interessante Promotionsthema und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Beide haben mich mit ihrer Fachkompetenz und ihren fundierten, experimentellen Erfahrungen unterstützt. Sie haben mich in allen Phasen der Promotion geduldig und freundlich betreut.

Mein Dank geht auch an Prof. Dr. Benno Rehberg- Klug und PD Dr. med. Jan Baars (ehemals Klinik für Anästhesiologie, Charite Campus Mitte), die mir mit ihren medizinischen und experimentellen Kenntnissen bei der Durchführung des Midazolam Experiments sehr geholfen haben. Ebenso danke ich Nele Pape und der gesamten *Vision & Motor Group* der neurologischen Klinik der Charité für die große Hilfsbereitschaft.

Bei allen Probanden möchte ich mich herzlich bedanken. Ohne ihre Kooperation und Mitarbeit wäre diese Arbeit nicht entstanden!

Ich danke meinen Freunden für ihren unerschütterlichen Glauben an das Gelingen dieses Projekts. Insbesondere bin ich Anna Kremser, Franziska Ducke und Sabine M. Wenzl in Dankbarkeit und Freundschaft verbunden.

Ich danke meiner ganzen Familie: vor allem meiner Mutter Angela, die mir eine gute Bildung und mein Studium ermöglicht hat. Sie hat mich in meinem Bestreben Ärztin zu werden immer bestärkt. Außerdem danke ich meiner Schwester Nina, deren Kreativität mir ein leuchtendes Beispiel ist. Besonders dankbar bin ich meinem Sohn Karl und meinem Freund Rami für Geduld und aufmunternde Worte. Danke für das schöne Leben, das wir gemeinsam führen!

Die Erinnerung an meine Vater hat alle Phasen meiner Doktorarbeit geprägt und wird mein Denken und Handeln auch in der Zukunft leiten. Ich danke ihm, für alles was er mir gegeben hat. Sein Großmut und seine Lebensfreude werden mir immer ein Vorbild sein!

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna von Mechow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflüsse eines GABA_A-Agonisten und eines GABA_B-Agonisten auf die interhemisphärische Inhibition beim Menschen. Eine pharmakologische TMS-Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

14. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen:

Johanna von Mechow hatte folgenden Anteil an der folgenden
Publikation:

Irlbacher K, Brocke J, Mechow JV, Brandt SA. Effects of GABA_A and GABA_B agonists on interhemispheric inhibition in man. Clin Neurophysiol 118(2):308-316, 2007.

Die in dieser Promotion dargestellten Ergebnisse waren in Teilen die Grundlage für o.g. Publikation. Fr. von Mechow wirkte bei der Planung und Durchführung des zugrunde liegenden Experiments wesentlich mit. Dies beinhaltete im Einzelnen: Beteiligung an der Planung des Studienkonzepts, organisatorische Aufgaben (z.B. die Probandensuche), die Durchführung der Versuche, die Datenauswertung, Darstellung und Interpretation der Ergebnisse.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin