

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Klaus V. Toyka

**Langzeitdepressions-ähnliche Minderung kortikospinaler Exzitabilität durch ein
assoziatives Paarstimulationsprotokoll:
Methodische Untersuchungen und neurophysiologisches Mapping**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Kevin Eskandar

aus Aachen

Würzburg, Juni 2008

Referent: Prof. Dr. Joseph Claßen, Klinik für Neurologie

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Fallgatter, Klinik für Psychiatrie

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2009

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Kortikale Plastizität – Modulation neuronaler Aktivität durch assoziative Langzeitdepression, bzw. Langzeitpotenzierung	1
1.2	Transkranielle Magnetstimulation und aktivierte Bahnen	4
1.3	Assoziative Langzeitdepression im primär motorischen Kortex erzeugt durch ein assoziatives Paarstimulations-Protokoll	5
1.4	Interpretation der durch ein PAS-Protokoll induzierten neuronalen Plastizität mit Hilfe des Mapping-Verfahrens	7
1.5	Ziele der Arbeit	8
2	Material und Methoden	10
2.1	Probanden	10
2.2	Geräte, Versuchsaufbau und praktisch experimentelle Methoden	10
2.3	Bestimmung der afferenten Latenzzeit durch Ableitung des somatosensibel evozierten Potentials nach Stimulation des N. medianus	14
2.4	Die Experimente	16
	Experiment 1 - Einfluss unterschiedlicher Paarstimulationsfrequenzen	17
	Experiment 2 - Einfluss unterschiedlicher Stimulationsintervalle	17
	Experiment 3 - Einfluss unterschiedlicher Anzahl von Stimulationspaaren	19
	Experiment 4 - Kortikales Mapping	19
2.5	Datenanalyse und Statistik	21
3	Ergebnisse	24
3.1	Optimierung des PAS Protokolls	25
	Experiment 1- Einfluss unterschiedlicher Paarstimulationsfrequenzen	25
	Experiment 2 - Einfluss unterschiedlicher Stimulationsintervalle	29
	Experiment 3 - Einfluss unterschiedlicher Anzahl von Stimulationspaaren	33
3.2	Experiment 4 - Kortikales Mapping	37
	Teil 1: Mapping-Ergebnisse der All-10	37
	Teil 2: Mapping-Ergebnisse der Top-5	43

4	Diskussion	45
5	Zusammenfassung	57
6	Literaturverzeichnis	59
7	Anhang	66
7.1	Abkürzungsverzeichnis	66
7.2	Danksagung	
7.3	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Kortikale Plastizität – Modulation neuronaler Aktivität durch assoziative Langzeitdepression, bzw. Langzeitpotenzierung

Die Erkenntnis, dass nicht nur das sich entwickelnde Säugetiergehirn, sondern auch das erwachsene zentrale Nervensystem, insbesondere die Großhirnrinde, die Fähigkeit zu funktioneller und struktureller Alteration besitzt, ist in den letzten zwei Jahrzehnten gewachsen. Das Erkennen der zugrunde liegenden Mechanismen dieser als „neuronale Plastizität“ zu bezeichnenden Eigenschaft des Gehirns führt zu einem tieferen Verständnis der Vorgänge bei Lernen und Erinnerung. Die klinische Bedeutung dieser Forschung ergibt sich schon allein aus der großen Anzahl an Schlaganfallpatienten, bei denen die Wiedererlangung von Hirnleistungen nach zerebraler Schädigung ein bedeutsames klinisch-wissenschaftliches Ziel darstellt.

Das Gehirn eines erwachsenen Säugetiers ist nicht als statische Einheit zu verstehen, sondern unterliegt vielmehr einer stetigen Anpassung an sich ändernde Erfordernisse. Plastizität ist in verschiedenen Bereichen des Säugetiergehirns in einer Vielzahl von Experimenten und auf unterschiedlichste Art und Weise untersucht worden. Eine Auswahl dieser Versuche soll im Folgenden an Methodik und Fragestellung dieser Arbeit heranführen.

Mit Hilfe feiner Elektroden, die im Kortex des narkotisierten Tieres positioniert werden, lassen sich durch Stimulation elektrische Antwortpotentiale in entsprechenden Muskelgruppen erzeugen. Dadurch entsteht eine zweidimensionale Karte neuronaler Repräsentation entsprechender Muskelgruppen. Umgekehrt lassen sich durch taktile Stimulation der Peripherie entsprechende Karten somatosensibler Repräsentationsareale im Kortex ableiten.

Mit Hilfe dieser Methode, der intrakortikalen Mikrostimulation, zeigten Pons und Mitarbeiter (1991), dass bei Affen Jahre nach Deafferenzierung der oberen Gliedmaße die somatosensible kortikale Repräsentation des Gesichtes sich weit in das ehemalige Armareal ausdehnt. Ähnliche Beobachtungen machten Merzenich und Mitarbeiter (1983) bei erwachsenen Affen nach Ligatur des Nervus medianus (N. medianus). Hier kam es zu einer Neubelegung des deafferenzierten kortikalen Areals durch benachbarte

Hautgebiete aus dem Innervationsbereich des Nervus radialis und des Nervus ulnaris. Zu korrespondierenden Ergebnissen im motorischen System von erwachsenen Ratten nach Läsionierung motorischer Nerven kamen Donoghue und Mitarbeiter (1990). Aber nicht nur durch passive Intervention von außen, sondern auch beim aktiven Erwerb einer motorischen Fertigkeit zeigte sich Plastizität. So wurde gezeigt, dass bei Pinselaffen, die neue motorische Leistungen erlernten, die kortikale Repräsentation der für die Bewegung zuständigen Areale sich ausweitete, während das weniger aktivierte kortikale Areal eine Schrumpfung erfuhr (Nudo et al., 1996).

Diese beeindruckenden plastischen Veränderungen im tierischen motorischen und somatosensiblen Kortex konnten durch eine Reihe von Experimenten auf die menschliche Großhirnrinde übertragen werden. Wenn durch Anlage einer Blutsperrung am Arm eine sensible Deafferenzierung experimentell erzeugt wurde, stieg die Exzitabilität von kortikospinalen Projektionen zu Muskeln, die proximal zur Blutsperrung gelegen waren, an (Brasil-Neto et al., 1993). Übereinstimmende Ergebnisse zeigte auch die Untersuchung von Kew und Mitarbeitern (1994) bei Probanden mit traumatischen oder angeborenen Extremitätenläsionen. Für Muskelgruppen knapp oberhalb der Amputationslinie zeigte sich in einer Untersuchung mit transkranieller Magnetstimulation (TMS, siehe Kap. 1.2) eine gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit sowie eine größere Ausdehnung des zentralen Repräsentationsareals im Vergleich zur gesunden kontralateralen Seite. Dieses Ergebnis geht außerdem einher mit einer vergleichsweise stärkeren Durchblutung der zentralen Areale bei aktiver Bewegung dieser Muskelgruppen, wie eine Positronenemissionstomographie zeigte.

Auch beim aktiven Erwerb motorischer Fertigkeiten kommt es zu einer messbaren Veränderung in kortikalen Repräsentationszonen. So konnten Elbert und Mitarbeiter (1995) durch eine Untersuchung per Magnetenzephalographie Unterschiede im somatosensiblen Kortex von Gitarrenspielern im Gegensatz zu Personen, die des Gitarrespielens unkundig sind, nachweisen. Im primär motorischen Kortex (M1) wurden signifikante Veränderungen beim Erwerb einer trainierten Fingerbewegungssequenz am Klavier gezeigt (Pascual-Leone et al., 1995). Zu ganz ähnlichen Ergebnissen beim Erwerb einer motorischen Fertigkeit kamen die Arbeitsgruppen um Karni (1995) mit einer funktionellen Magnetresonanztomographie-Studie und um Schlaug (1994) mit einer Positronenemissionstomographie-Untersuchung am

Menschen. Aber nicht nur beim aktiven Erwerb komplexer motorischer Fertigkeiten, sondern auch bei einfachen motorischen Leistungen scheint der M1 eine wichtige Rolle zu spielen. So zeigten Claßen und Mitarbeiter (1998b), dass durch simple repetitive Daumenbewegung, die der durch TMS im entspannten Daumen induzierten Bewegungsrichtung entgegengesetzt ist, vorübergehend ein Richtungswechsel der durch TMS passiv induzierten Daumenbewegung zur Trainingsrichtung hin erfolgt.

Die aufgeführten Studien zeigen eine beeindruckende Plastizität des adulten Gehirns und werfen gleichzeitig die Frage nach den zugrunde liegenden Mechanismen auf. Als geeignete neurophysiologische Grundlage von Lernen und Gedächtnis dienen die grundsätzlichen Überlegungen des kanadischen Psychologen Hebb. Dieser vermutete, dass die Stärke einer Synapse moduliert wird durch die korrelierte Aktivität eines (schwachen) Impulses auf eine postsynaptische Zelle und Aktivierung dieser Zelle durch einen weiteren (starken) Impuls (Hebb, 1949). Diese theoretischen Überlegungen von Hebb wurden 1973 mit der Entdeckung der Langzeitpotenzierung (LTP) im Hippocampus (Bliss und Lomo, 1973) experimentell bestätigt. Seitdem wird LTP mit ihrem Gegenspieler, der Langzeitdepression (LTD), weithin als bedeutender Mechanismus zur Bildung neuer Gedächtnisinhalte akzeptiert.

Von besonderem Interesse allgemein und für die vorliegende Arbeit im Besonderen ist die so genannte assoziative LTD bzw. LTP. Assoziative LTP entsteht, wenn ein afferenter Impuls auf ein postsynaptisches Neuron trifft und zwar nur dann, wenn beinahe zeitgleich entweder ein anderer afferenter Impuls auf dieselbe Zelle trifft oder wenn die postsynaptische Zelle zumindest unterschwellig depolarisiert wird (Buonomo und Merzenich, 1998). In einer Reihe von neurophysiologischen Experimenten an narkotisierten Tieren oder Hirnschnittpräparaten zur assoziativen LTP (Barani und Szente, 1987; Hess und Donoghue, 1994; Hess et al., 1996; Iriki et al., 1991) konnte gezeigt werden, dass diese ein Modell dafür ist, wie konvergierende Nervenimpulse neuronale Aktivität modulieren können.

Bei der systematischen Untersuchung assoziativer kortikaler Plastizität zeigte sich bei einigen tierexperimentellen Versuchen eine äußerst interessante Abhängigkeit hinsichtlich der zeitlichen Reihenfolge prä- und postsynaptischer Aktivität. Bei diesen Experimenten wurde durch zeitlich enge Kopplung (im Bereich weniger Millisekunden) prä- und postsynaptischer Stimulation mit Hilfe geeigneter neurophysiologischer

Methoden die Veränderung elektrischer Potentiale bzw. exzitatorisch postsynaptischer Potentiale am postsynaptischen Neuron gemessen und deren Veränderung durch die Intervention als Ausdruck synaptischer Plastizität gewertet. Assoziative LTP wurde erzeugt, wenn ein Aktionspotential des postsynaptischen Neurons (ausgelöst durch einen starken Impuls auf die Zelle) auf ein postsynaptisches Potential (ausgelöst durch einen schwachen Impuls auf die Zelle) folgte. Eine Vertauschung dieser Reihenfolge, d.h. der schwache Impuls wirkte nach dem starken Impuls auf das postsynaptische Neuron, führte hingegen zu einer assoziativen LTD an dieser Synapse. Dieses Phänomen wurde in einer Reihe von Studien, die größtenteils in vitro an Neuronenzellen des Hippocampus, (z.B. Levy und Steward, 1983; Bi und Poo, 1998; Debanne et al., 1998; Hashemzadeh-Gargari et al., 1991) aber auch am Neokortex (Markram et al., 1997; Feldman, 2000) durchgeführt worden sind, untersucht.

Als neuronales Substrat dieser bidirektionalen Plastizität im M1 kristallisieren sich die intrinsischen horizontalen Verbindungen heraus, die diesen weitläufig durchziehen. Sie verbinden große Bereiche des M1 und zeigen aktivitätsabhängige Plastizität (Donoghue et al., 1996; Sanes und Donoghue, 2000; Rioult-Pedotti et al., 1998/2000).

1.2 Transkranielle Magnetstimulation und aktivierte Bahnen

Die Einführung einer schmerzlosen und nicht invasiven kortikalen Stimulationsmethode durch Barker und Mitarbeiter (1986) ermöglicht es, klinisch bedeutsame und wissenschaftlich interessante Aussagen über Physiologie, Pathophysiologie und eben auch Plastizität im menschlichen M1 zu treffen. Mit Hilfe dieses Verfahrens können gezielt Areale des M1 erregt und kontralateral dazu Muskelantwortpotentiale abgeleitet werden.

Das Prinzip der TMS beruht auf dem physikalischen Phänomen der elektromagnetischen Induktion. Mit Hilfe einer achterläufigen Reizspule wird ein Magnetfeld aufgebaut, welches in kortikalen Strukturen einen Strompuls erzeugt, dessen Stärke proportional zur Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes ist. Der Magnetfeldpuls wird durch das zwischen Kopfhaut und Kortexoberfläche gelegene Gewebe nicht abgeschwächt. Seine physiologische Eindringtiefe ist jedoch auf 1,5 bis 2

cm begrenzt, da die Magnetfeldstärke exponentiell mit dem Abstand zur Spule abfällt. Diese Nichterregung der in der Haut liegenden Schmerzfasern erklärt die relative Schmerzlosigkeit dieser Methode. Die unter der Spule induzierten Ströme verlaufen in einer parallelen Ebene zu ihr und somit auch zu den kortikalen Strukturen. Aufgrund des Feldlinienverlaufs im induzierten Strompuls ergibt sich das Maximum der transkraniellen Stimulation etwa im Zentrum der achterförmigen Magnetspule. Die durch TMS erzeugten motorischen Reizantworten der oberen Extremität sind häufig Beugebewegungen der kontralateralen Flexoren. Das Überwiegen von Beuge- über Streckbewegungen ist auf biomechanische Ursachen (stärkere Kraftentwicklung der Flexoren, die auf günstigeren Hebelverhältnissen beruht) und vermutlich ebenfalls auf das relative Überwiegen der zentralen Repräsentation von Flexorbewegungen zurückzuführen.

TMS aktiviert Nervenfasern, die einen horizontalen Verlauf zur Kortexoberfläche zeigen (Rothwell, 1997), welche wiederum transsynaptisch Pyramidenzellen erregen. Diese indirekte Erregung kortikaler Outputneurone mit Hilfe der TMS ermöglicht es, eine Aussage über die kortikale Exzitabilität zu treffen.

1.3 Assoziative Langzeitdepression im primär motorischen Kortex erzeugt durch ein assoziatives Paarstimulationsprotokoll

Horizontale Konnektionen im M1 könnten von wesentlicher Bedeutung für neuronale Plastizität sein (siehe Kap. 1.1). Wie bereits erwähnt (siehe Kap. 1.2) aktiviert TMS wahrscheinlich Nervenfasern, die horizontal zur Kortexoberfläche verlaufen und darüber hinaus transsynaptisch auch Pyramidenzellen in Schicht V. Diese Pyramidenzellen sind ebenso das Ziel afferenter somatosensibler Fasern, die via Thalamus (Porter und Lemon, 1995) oder über kortikokortikale Fasern aus dem primär somatosensiblen Kortex (S1) dorthin gelangen. Die afferenten Fasern erreichen die Pyramidenzellen der Schicht V entweder direkt (Porter, 1996) oder mit synaptischer Zwischenschaltung in den kortikalen Schichten II/III (Kaneko et al., 1994). Von besonderem Interesse für die kortikokortikale Projektionsvariante ist die Tatsache, dass zumindest ein Teil der Projektionsorte des S1 topographisch hoch spezifisch mit

homologen Repräsentationsarealen im M1 verbunden ist (Rosén und Asanuma, 1972; Claßen et al., 2000; Caria et al., 1997). Auf diese Weise wird erreicht, dass derjenige neuronale Bereich innerhalb des M1 der durch TMS maximal stimuliert wird, gleichzeitig von einem zumindest nicht unerheblichen Anteil des somatosensiblen Inputs erreicht wird.

Aufbauend auf dem Erkenntnis, dass assoziative Aktivierung lokaler intrakortikaler Fasern und kortikokortikaler bzw. thalamokortikaler Afferenzen neuronale Aktivitätsmuster verändern (z.B. Donoghue und al., 1996; Asanuma und Pavlides, 1997; Sanes und Donoghue, 2000), entwickelten Stefan und Mitarbeiter ein Protokoll zur Erzeugung von Plastizität im menschlichen M1 (Stefan et al., 2000: Sie paarten niederfrequente periphere Stimulation des N. medianus mit TMS über der Region des kontralateralen M1, der das Repräsentationsareal des Musculus abductor pollicis brevis (APB) darstellt, zur Erzeugung beinahe synchroner Ereignisse im M1. Durch dieses sogenannte PAS-Protokoll (paired associative stimulation, assoziative Paarstimulation), gelang es, eine schnell induzierbare (< 30 Minuten), lang anhaltende (>60 Minuten), dennoch reversible (maximal 24 Stunden Dauer) und topographisch spezifische Steigerung des magnetisch evozierten Potentials (MEP) durch TMS im ruhenden APB zu erzielen.

Wenn man nun annimmt, dass der afferente Reiz zunächst zum S1 gelangt, um von dort aus zum M1 zu gelangen, so lässt sich eine Laufzeit von durchschnittlich etwa 21,5 ms abschätzen. Diese Schätzung ergibt sich aus der Latenz der N20-Komponente des Medianus-evozierten somatosensiblen Potentials (Medianus-SSEP, siehe Kap. 2.3), die der Ankunft des afferenten Signals im S1 entspricht, plus einem Zeitintervall von 3 ms, das der Mindestlaufzeit eines vom S1 ausgehenden Signals zum M1 entspricht (Stefan et al., 2000). (Nähere Erläuterungen hierzu siehe Kapitel 2.4, Experiment 2.) Bei einem Interstimulus-Intervall (ISI, das meint den Zeitabstand zwischen N. medianus Stimulation und kontralateraler TMS-Applikation), das kleiner als die individuelle N20-Latenz ist, wird somit gewährleistet, dass der afferente somatosensible Reiz zeitlich nach dem TMS-Impuls den M1 erregt, selbst wenn der afferente Reiz direkt via thalamokortikaler Fasern dorthin gelangt. Wird nun die Länge der ISI so gewählt, dass sie kleiner als der individuelle N20 Wert ist, sollte also die Voraussetzung für die Generierung einer assoziativen LTD erfüllt werden, da auf die entsprechenden

intrakortikalen synaptischen Verbindungen im M1 zunächst ein Aktionspotential erzeugender starker Impuls durch TMS und danach ein schwacher depolarisierender Impuls durch die N. medianus Stimulation einwirkt. Aufbauend auf diesen Überlegungen gelang es Wolters und Mitarbeitern eine Variante des assoziativen Paarstimulationsprotokolls für den menschlichen M1 zu entwerfen, das die kortikomuskuläre Exzitabilität absenken kann (Wolters et al., 2003).

Die in diesen Protokollen induzierte Plastizität beruht mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Veränderungen im Sinne einer assoziativen LTP und LTD (Stefan et al., 2000/02; Wolters et al., 2003).

1.4 Interpretation der durch ein PAS-Protokoll induzierten neuronalen Plastizität mit Hilfe des Mapping-Verfahrens

Es ist aus verschiedenen Experimenten bekannt, dass das Gehirn kortikales Gebiet entsprechend den aktuellen Bedürfnissen zuweisen kann (Sanes und Donoghue, 2000). Umgekehrt lässt sich daraus ableiten, dass weniger oder gar nicht benötigte Leistungen kortikal unterrepräsentiert sind. Direkt gelang dieser Nachweis Nudo und Mitarbeitern (1996) an Pinselaffen, bei denen eine weniger trainierte motorische Fertigkeit entsprechend geringer kortikal repräsentiert war. Mit Hilfe der intrakortikalen Mikrostimulation können relativ hochauflösende Karten von Bewegungsmusterrepräsentationen innerhalb des M1 gewonnen werden. Diese invasive Methode kann beim Menschen natürlich nicht zur Anwendung kommen. Dank der TMS sind Mapping-Experimente auch an Probanden nicht invasiv durchführbar. Damit ist allerdings nur eine räumlich weitaus weniger lokalisierte Stimulation neuronaler Strukturen möglich. Dementsprechend kann die Kartierung durch TMS nur eine geringere räumliche Auflösung der repräsentativen Bewegungsmuster im Vergleich zur intrakortikalen Mikrostimulation bieten. Neben der Tatsache, dass das Magnetfeld der TMS wesentlich ausgedehnter ist als das bei der intrakortikalen Mikrostimulation erzeugte Stromfeld, liegt dies daran, dass durch TMS Pyramidenzellen transsynaptisch erregt werden. Trotz dieser Einschränkungen haben multimodale Studien durch Kreuzvalidierung des Mapping-Verfahrens mit anderen Kartierungsverfahren gezeigt,

dass mit dieser Methode sehr wohl Aussagen über die kortikale Repräsentation von Muskelgruppen innerhalb des M1 unterhalb der makroanatomischen Ebene möglich sind. So zeigten vergleichende Untersuchungen von TMS-Mapping, Positronenemissionstomographie-Untersuchungen bei funktioneller Aktivierung der entsprechenden Muskelgruppen und bildgebender Magnetresonanztomographie ein räumliches Zusammenfallen der jeweils aktivierten motorischen Strukturen im Bereich des M1 (Wassermann et al., 1996; Claßen et al., 1998a).

Mit Hilfe der Parameter Masseschwerpunkt (MSP) und „top-third-positions“ (T1/3P) gelingt eine Interpretation der Mapping-Karte in submikroskopischer ("mesoskopischer") Auflösung (Claßen et al., 1998a): Mit der Anzahl der T1/3P können Aussagen über räumliche Exzitabilitätsänderungen innerhalb oder außerhalb des ursprünglichen Repräsentationsareales getroffen werden. Dagegen ist der MSP ein Maß für Verschiebungen des Exzitabilitätsschwerpunktes innerhalb oder außerhalb des ursprünglichen kortikalen Repräsentationsareals. (Nähere Erläuterungen hierzu siehe Kapitel 2.5)

Wenn das hier angewandte assoziative Stimulationsprotokoll in der Lage ist, LTD-ähnliche Prozesse an Synapsen der horizontalen Verbindungen zu induzieren, so müssten diese Veränderungen einer Mapping-Untersuchung mit TMS zugänglich sein. Es besteht somit Aussicht zu zeigen, dass bisher rekrutierte Neurone nach einer Intervention nicht mehr rekrutiert werden. Um die Hypothese zu untersuchen, dass ein PAS-Protokoll genau solche Veränderungen induziert, wurden Mapping-Experimente vor und nach assoziativer Paarstimulation gegenübergestellt.

1.5 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, zunächst durch Optimierung der Stimulationsparameter die Robustheit der durch PAS zu erzeugenden Exzitabilitätsminderung des für den APB zuständigen Kortexareals zu steigern. Durch diese Versuche (siehe Kap. 2.4, Experimente 1-3) sollten spezielle Aspekte der assoziativen Paarstimulation näher beleuchtet und durch eine Veränderung verschiedener Versuchsparameter eine Stabilisierung bzw. Optimierung des induzierten plastischen Effekts bewirkt werden. In

diesen Vorversuchen wurde die Änderung der kortikomuskulären Exzitabilität durch Vergleich der durchschnittlichen MEP-Amplituden des Punktes der Schädeldecke, von dem aus eine maximale Reizantwort im Zielmuskel erzeugbar war (ORO = optimaler Reizort, siehe Kapitel 2.2) bestimmt.

Um jedoch eine möglichst umfassende Aussage über die Veränderung kortikomuskulärer Exzitabilität treffen zu können, wurde ein Kartierungsverfahren verwendet (Claßen et al., 1998a), das eine Darstellung des APB-Repräsentationsareales als zweidimensionale Karte ermöglicht. Mit Hilfe dieser Mapping-Untersuchung (siehe Kap. 2.4, Experiment 4) sind Aussagen über die räumliche Dimension der Veränderungen kortikomuskulärer Exzitabilität möglich, die über den einfachen Vergleich der an einem Punkt gewonnenen Amplituden hinausgehen.

Die Fragestellung dieser Arbeit lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- A) Lässt sich durch Erhöhung der Frequenz und Anzahl der Paarstimulationsreize eine Stabilisierung bzw. Steigerung des LTD-ähnlichen Effektes bewirken, der durch PAS erzeugt wird?
- B) Kann durch Synchronisierung des ISI der Paarstimulation mit Hilfe der individuellen N20 ein maximaler LTD-ähnlicher Effekt bei einer bestimmten, d.h. körperlängenadaptierten ISI erreicht werden?
- C) Kommt es mit Hilfe eines optimierten PAS-Protokolls zu einer plastischen Veränderung im M1 im Sinne einer Schrumpfung des kortikalen Repräsentationsareals des APB und lässt sich diese durch ein Mapping-Protokoll visuell darstellen?

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg auf Grundlage der Deklaration von Helsinki genehmigt. Alle Probanden gaben vor Untersuchungsbeginn eine Einverständniserklärung ab. Insgesamt nahmen 17 gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren teil.

2.2 Geräte, Versuchsaufbau und praktisch experimentelle Methoden

Während der Untersuchung saßen die Probanden zurückgelehnt in einem Sessel mit Armstütze zur sicheren Auflage für den Unterarm. Die Probanden wurden aufgefordert, sich möglichst vollständig motorisch zu entspannen und ihre mentale Aufmerksamkeit auf die stimulierte Hand zu richten. Durch kontinuierliches Audiomonitoring mit Hilfe eines Lautsprechers wurde sichergestellt, dass sich der APB während der Magnetstimulation in einem relaxierten Zustand befand.

In den Optimierungsexperimenten 1-3 wurde die Reizspule tangential zur Schädeldecke, mit dem Griff in einem Winkel von etwa 45° zu einer gedachten occipitofrontalen Linie auf den Untersucher zeigend, über Cz (gemäß dem internationalen 10-20 System) platziert. Von diesem Punkt aus erfolgte die präzise Bestimmung desjenigen Reizortes (ORO) über der linken Hemisphäre, der zu einer maximalen MEP-Amplitude im rechten APB führte. Dabei wurde die Reizspule immer parallel zur Schädeloberfläche gehalten. ORO wurde auf der Kopfhaut farblich markiert.

Im Rahmen der Mapping-Untersuchung (Experiment 4) hingegen wurde die Magnetspule mit dem Griff parallel zu einer gedachten occipitofrontalen Verbindungslinie, d.h. mit dem Magnetspulengriff zum Occiput des Untersuchten hingehalten um eine räumlich möglichst lokalisierte Stimulation zu erzeugen (Cohen et al., 1990; Maccabee et al., 1990). Analog zur obigen Beschreibung wurde ORO bestimmt und markiert.

TMS wurde mit einer flachen, achtförmigen Reizspule durchgeführt, die an einen Magstim 200 Stimulator (The Magstim Company Ltd., Carmarthenshire, Wales, U.K)

angeschlossen war. Die Leistung des Gerätes wird in Prozent angegeben und beträgt maximal 100%. Nach Bestimmung des ORO für die Stimulation wurde die motorische Antwortschwelle (MAS) in Anlehnung an die Arbeitsgruppe um Rossini (1994) festgelegt, d.h. es wurde diejenige Stimulusintensität ermittelt, die eine Mindestantwort von 50 μ V im entspannten APB bei mindestens fünf von zehn transkraniellen Stimulationen erzeugte. Für die benötigten MEP-Messungen im Rahmen der einzelnen Experimente wurde eine verschiedene Anzahl an Reizen mit 1,2 oder 1,3facher MAS-Intensität appliziert.

Die Ableitung der durch Magnetreize evozierten Potentiale erfolgte vom rechten APB mit Hilfe von Oberflächenelektroden. Die aktive Elektrode wurde über dem Muskelbauch des APB und die inaktive über dem distalen Interphalangealgelenk fixiert. Zur Verstärkung des Elektromyographie-Signals kam ein Verstärker der Firma Cambridge Electronic Design (Model CED 1902, Cambridge, UK) zum Einsatz.

Mit Hilfe eines CED 1401 Interface (Model 1401 plus, Cambridge Electronics Design, Cambridge, UK) wurden die analogen Elektromyografie-Signale mit einer Frequenz von 5 kHz in digitale Signale umgewandelt.

Die Stimulation des N. medianus erfolgte knapp proximal des Karpaltunnels am Handgelenk mit einem Standardstimulationsblock (Kathode proximal), der von einem Elektrostimulator (Digitimer Ltd., Modell DS7AH, Welwyn Garden city, Hertfordshire, UK) gesteuert wurde. Bei einer konstanten Spannung von 200 Volt und einem Rechteckimpuls von 200 μ s Länge wurde die Stromstärke bestimmt, die gerade noch zu einer Wahrnehmung im sensiblen Ausbreitungsgebiet des N. medianus führte (Medianusschwelle = MedS). Der dreifache Wert dieser perzeptiven Schwelle wurde als Reizstromstärke (RSS) verwendet.

Zur exakten zeitlichen Abstimmung der jeweiligen Einzelreize wurden alle Stimulationsgeräte von der programmierbaren zentralen Steuereinheit Master 8 (A.M.P.I., Jerusalem, Israel) getriggert.

Die Daten wurden auf einem PC gespeichert und nach Beendigung des Versuches mit der Software Signal 2.09 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) ausgewertet (Versuchsaufbau siehe Abbildung 1).

Zum zweidimensionalen Mapping des kortikalen Areals, das für die motorische Steuerung des APB zuständig ist, kam die Methode des nichtinvasiven Mappings

(Claßen et al., 1998a) zur Anwendung. Für diese Untersuchung wurde den Patienten eine Stoffkappe aufgesetzt und über Cz als Nullpunkt ein Koordinatensystem mit 1 cm Abstand von Messpunkt zu Messpunkt aufgeklebt. Nach Bestimmung des ORO wurden von diesem Messpunkt ausgehend solange alle anderen Messpunkte rund um den ORO stimuliert, bis es in 10 von 10 Stimulationen zu keiner messbaren Reizantwort am APB mehr kam (Schema siehe Abbildung 2).

Zur Vermeidung von Interferenzen lagen zwischen zwei Experimenten an einem Probanden mindestens 48 Stunden.

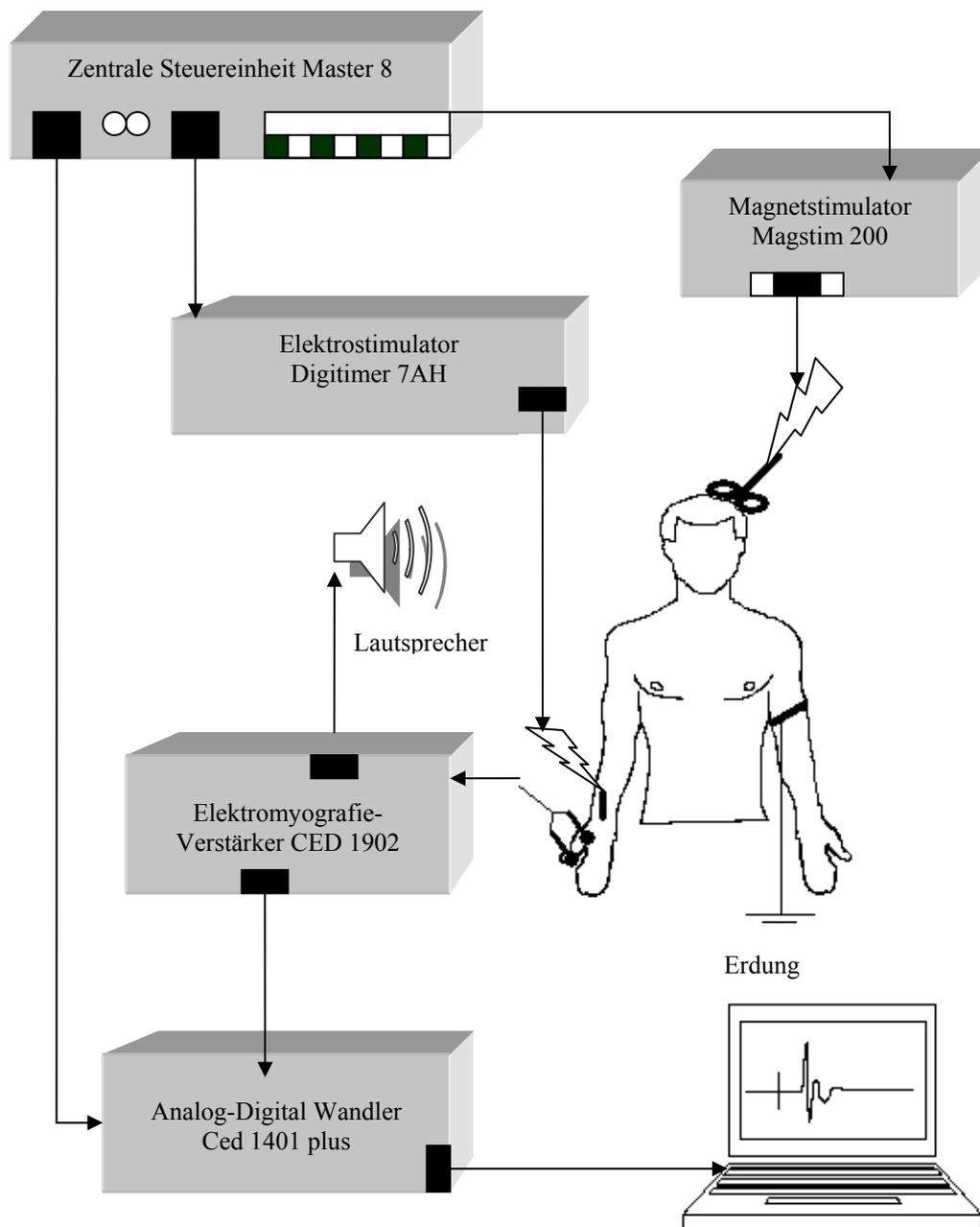


Abb.1: Versuchsaufbau

Die programmierbare Steuereinheit triggerte die Abfolge der Elektrostimulation am rechten N. medianus, die kontralaterale TMS-Applikation und den Beginn der Aufzeichnung am PC. Das über Elektroden aufgezeichnete MEP-Potential vom APB wurde verstärkt und nach Digitalisierung auf einem PC zur späteren Analyse gespeichert. Permanentes Audiomonitoring über einen Lautsprecher. Erdungselektrode am Arm.

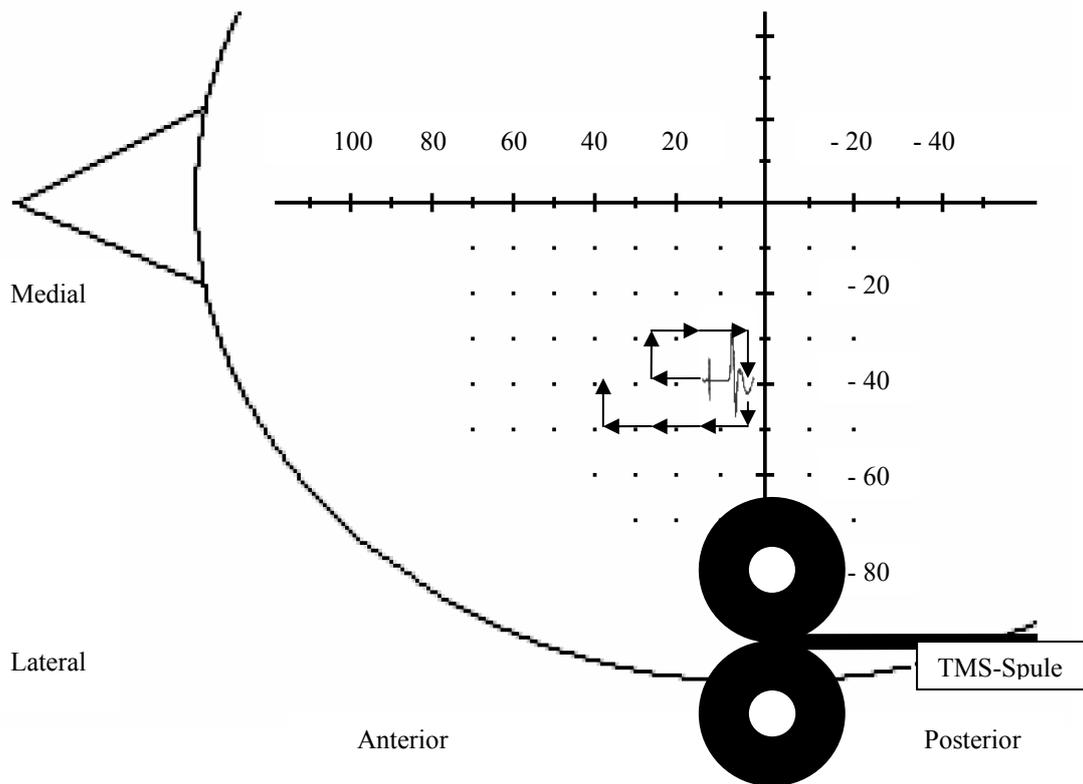


Abb. 2 : Schematische Darstellung des Mapping-Verfahrens

Rund um den ORO wurden über allen Punkten des auf dem Kopf des Probanden befestigten Gitternetzes zehn TMS-Impulse appliziert bis kein MEP am kontralateralen APB mehr ableitbar war. Die Reihenfolge der Stimulationsorte wurde bei jedem Experiment variiert.

2.3 Bestimmung der afferenten Latenzzeit durch Ableitung des somatosensibel evozierten Potentials nach Stimulation des N. medianus

Zur Optimierung des PAS-Protokolls gehörte auch die Anpassung des ISI an die individuelle N20-Latenz (siehe Kap. 2.4, Experiment 2). Die Bestimmung der N20-Werte erfolgte durch wiederholte N. medianus Stimulation und Ableitung der evozierten Potentiale von der Kopfhaut (Medianus-SSEP). Über dem Handgelenk wurde der N. medianus durch einen Standard Nervenstimulator (Kathode proximal) mit

Rechteckimpulsen von 200 μ s, einer Spannung von 200 Volt und einer Stromstärke, die hoch genug ist, um eine sichtbare Kontraktion des APB zu erzeugen, stimuliert. Es wurden 200 dieser Impulse mit einer Frequenz von 3 Hz appliziert und gleichzeitig mit zwei gewöhnlichen Akupunkturnadeln, die intrakutan in der Kopfhaut des Probanden an Fz und C3' (gemäß dem internationalen 10-20 System) zu liegen kamen, ein Elektroenzephalogramm abgeleitet. Die gewonnenen Daten wurden verstärkt und nach Digitalisierung auf einem PC zur späteren Analyse gespeichert. Durch ein Summationsbild der 200 Einzelimpulse rechnen sich zufällige Schwankungen heraus und es verblieb im Wesentlichen das spezifische Antwortbild der Nervenstimulation. Der individuelle N20-Wert konnte dann, wie in Abbildung 3 dargestellt, ausgemessen werden.

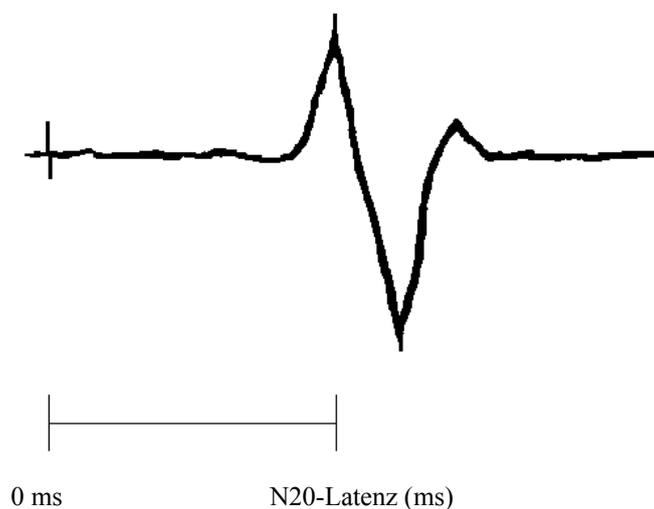


Abb. 3: Schema der Ausmessung der N20-Latenzen

Dargestellt ist das Summationsbild aus 200 Einzeldurchgängen. Der Abstand zwischen dem Reizartefakt bei 0 ms (entspricht der N. medianus - Reizung) und dem ersten positiven Ausschlag (entspricht dem Summenpotential der Schaltstelle im S1) stellt die individuelle N20 Latenz (ms) dar.

2.4 Die Experimente

Eine schematisierte Darstellung des Versuchsablaufs für die im Folgenden näher erläuterten Experimente, ist Abbildung 4 zu entnehmen.

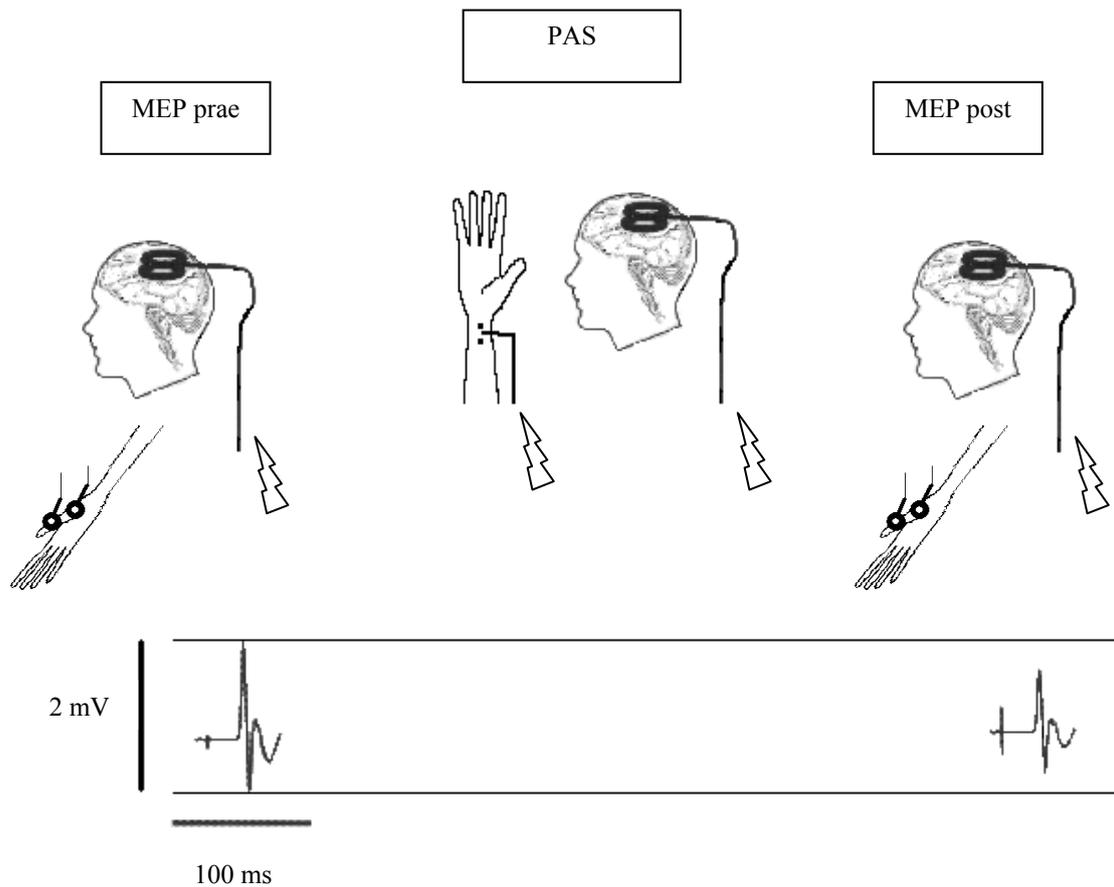


Abb. 4: Schema des PAS-Protokolls

Vor und nach Intervention durch ein PAS-Protokoll wurden nach Stimulation von einem oder mehreren Punkten der Kopfhaut (abhängig vom Experiment) MEPs des APB abgeleitet. Ein Vergleich der abgeleiteten Amplituden nach Stimulation derselben Kopfhautstellen vor und nach der Intervention ließ Aussagen über eine Änderung der kortikomuskulären Exzitabilität zu.

Experiment 1 – Einfluss unterschiedlicher Paarstimulationsfrequenzen

Zur Induktion kortikaler Plastizität mit einer Frequenz von 0,05 Hz für 90 Reizpaare ergab sich eine Interventionsdauer von 30 Minuten (Stefan et al., 2000/2002; Wolters et al., 2003). Mit dem Ziel, die Phase der Manipulation kortikomuskulärer Exzitabilität möglichst kurz zu halten, wurde die Stimulationsfrequenz auf 0,1 Hz erhöht. Damit war bei gleicher Anzahl der interventionellen Reizpaare die eigentliche PAS-Dauer auf 15 Minuten verkürzt und der Zeitraum, in dem mögliche Störfaktoren die Induktion assoziativer LTD behindern könnten, zumindest halbiert.

An 10 Probanden wurde die Auswirkung einer Frequenzerhöhung der Paarstimulation von 0,05 auf 0,1 Hz auf das Ausmaß der assoziativen LTD überprüft. Bei einem fixen ISI von 10 ms wurden 90 Reizpaare mit entsprechender RSS zur N. medianus Stimulation und 1,3facher MAS als Magnetimpulsstärke in zwei Sitzungen jeweils mit 0,05 und 0,1 Hz appliziert. Vor und nach der Intervention wurden jeweils 20 MEPs (0,14 Hz; 1,3fache MAS) am ORO aufgezeichnet.

Experiment 2 – Einfluss unterschiedlicher Stimulationsintervalle

In den bisher verwendeten PAS-Protokollen kamen unabhängig von individuellen Parametern immer gleiche ISI für ein bestimmtes Experiment zur Anwendung (Stefan et al., 2000/02; Wolters et al., 2003). Für die Entstehung assoziativer Plastizität ist jedoch vermutlich nicht nur die Reihenfolge des schwachen, nicht depolarisierenden und des starken, depolarisierenden Reizes, sondern besonders der zeitliche Abstand ihrer engen Kopplung von entscheidender Bedeutung. Je weiter die assoziativen Reize auseinander liegen, desto unwahrscheinlicher wird die Induktion von Plastizität (Baranyi und Feher, 1981; Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003). Ein Faktor, der den zeitlichen Wirkabstand assoziativer Reize am postsynaptischen Neuron bestimmen könnte, ist der individuelle N20-Wert, der die Ankunft des somatosensiblen Reizes im S1 anzeigt und der unter anderem von der Körperlänge des Probanden abhängt. Unter der unbewiesenen jedoch gut begründeten Annahme, dass ein somatosensibler Reiz den M1

über eine Relais-Station im S1 erreicht, gilt: Je höher die N20, desto später wird der afferente Reiz im M1 ankommen.

Ein ISI von 10,0 ms bedeutete bis jetzt, dass zehn Millisekunden nach Reizung des N. medianus, kontralateral ein TMS-Impuls appliziert wird. Der tatsächliche Wirkabstand der von beiden Reizmodalitäten im M1 ausgelösten Ereignisse hängt unter anderem von Annahmen über den anatomischen Weg und der Laufzeit des afferenten Signals ab. Unter der Annahme, dass die afferenten Signale den M1 über eine Relaisstation im S1 erreichen, ergibt sich die afferente Leitungszeit aus der Summe der Zeit bis zum Erreichen des S1 und der Überleitungszeit von dort zum M1. Während die Zeit bis zum Erreichen des S1 gut begründet mit Hilfe der N20-Latenz des Medianus-SSEP abgeschätzt werden kann, existieren keine einheitlichen Schätzungen über die Laufzeit eines Signals zwischen S1 und M1. Dies liegt unter anderem daran, dass keine direkten anatomischen Verbindungen zwischen S1 und M1 existieren. Die untere Grenze der S1->M1 Überleitungszeit dürfte bei 3 ms liegen (vergleiche jedoch die Betrachtungen von Wolters und Mitarbeitern (2005), die nahelegen, dass die Latenzzeit zwischen der Interaktion assoziativer Signale im S1 und derjenigen im M1 6-7 ms beträgt). Unter der ersten Annahme ergibt sich bei einer N20-Latenz von 18,5 ms ein tatsächlicher Wirkabstand der beiden assoziativen Reize im M1 von etwa 11,5 ms (N20 von 18,5 ms + Latenzzeit von S1 zum M1 von 3ms – ISI von 10 ms). Da die N20 jedoch interindividuell verschieden ist, wird der tatsächliche Wirkabstand der assoziativen Reize im M1 bei konstantem ISI interindividuell verschieden sein.

Um diese Tatsache zu berücksichtigen, wurde versucht, die beiden assoziativen Reize hinsichtlich des Wirkzeitpunktes im M1 zu synchronisieren. Durch Anwendung der Formel $N20 - ISI$ lässt sich derjenige Zeitabstand berechnen, mit dem die Applikation des TMS-Impulses nach der N. medianus Reizung erfolgen muss, um einen körperlängenunabhängigen Wirkabstand beider assoziativer Reize im M1 zu erhalten. Dieses von der individuellen Körperlänge unabhängige ISI wird im Folgenden korrigiertes ISI (KISI) genannt. Durch diesen Synchronisationsprozess kann die Auswirkung unterschiedlicher Wirkzeitpunkte der beiden assoziativen Reize im M1 hinsichtlich des Ausmaßes induzierter kortikaler Plastizität, unabhängig von der Körpergröße, systematisch untersucht werden.

In insgesamt 50 Einzelexperimenten wurden fünf verschiedene KISI (5,5; 7,0; 8,5; 10,0 und 11,5 ms) an elf Probanden getestet. PAS erfolgte mit 90 Paarreizen bei 0,1 Hz mit 1,3facher MAS und passender RSS am N. medianus. Auch hier wurden vor und nach Intervention bis zu 20 MEPs (mindestens jedoch 17 MEPs) bei 1,3facher MAS mit einer Frequenz von 0,14 Hz vom ORO aufgezeichnet.

Experiment 3 – Einfluss unterschiedlicher Anzahl von Stimulationspaaren

Es stellte sich die Frage, ob durch Erhöhung der Anzahl assoziativer Reize eine Steigerung des plastischen Effektes erzielt werden kann. Deshalb wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Auswirkung einer Verdopplung der Paarstimulationsreize von 90 auf 180 Reize an sechs Probanden untersucht. Um die PAS-Dauer von 15 Minuten konstant zu halten, erfolgte eine erneute Verdoppelung der Paarstimulationsfrequenz von 0,1 auf 0,2 Hz. Entsprechend wurden bei einem fixen KISI von 8,5 ms (bei diesem KISI kam es zu optimalen Plastizitätsergebnissen, siehe Kap. 3.1, Experiment 2) 180 Reizpaare bei 1,3facher MAS und entsprechender RSS appliziert. Wiederum wurden vor und nach Intervention jeweils bis zu 20 MEPs (mindestens jedoch 17 MEPs) bei 1,3facher MAS mit einer Frequenz von 0,14 Hz vom ORO abgeleitet.

Experiment 4 - Kortikales Mapping

In diesem Experiment sollte untersucht werden, ob durch ein PAS-Protokoll zur Erzeugung assoziativer LTD-ähnlicher Phänomene im APB eine räumliche Veränderung des kortikalen Repräsentationsareals, im Sinne einer Deaktivierung von Neuronen die vor einer Intervention noch aktiv waren, zu beobachten ist. Mit einer Magnetstimulationsstärke der 1,3fachen MAS wurde PAS mit einer Frequenz von 0,2 Hz und 180 Reizpaaren bei einem im Experiment 2 ermittelten optimalen KISI von 8,5 ms (siehe Kap. 3.1) und entsprechender RSS bei insgesamt zehn Probanden appliziert. Vor und nach der Intervention wurden jeweils bis zu 10 MEPs (mindestens jedoch 6

MEPs) pro Messpunkt des Koordinatensystems bei einer Frequenz von 0,33 Hz vor und nach PAS mit 1,2facher MAS aufgezeichnet.

Abbildung 5 zeigt Kartierungsergebnisse vor und nach einer Intervention.

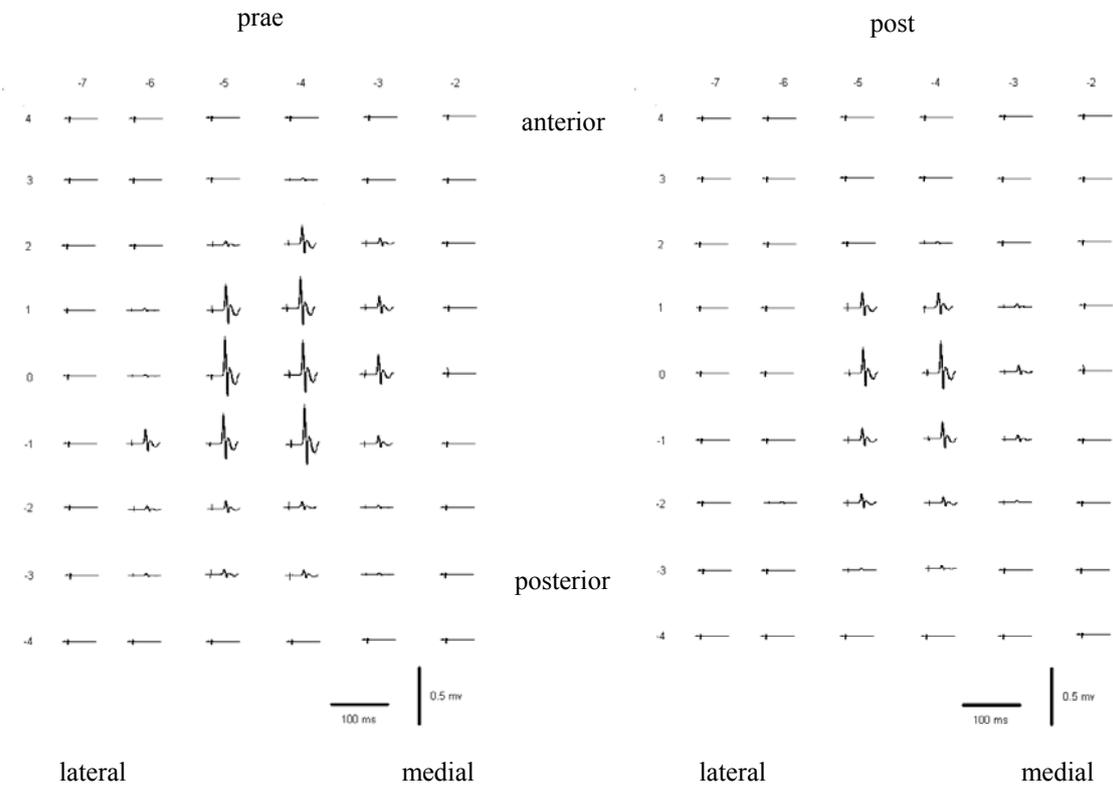


Abb. 5: Darstellung der für jeden Punkt errechneten MEP-Durchschnittsamplituden vom APB vor und nach PAS

Ins Koordinatennetz sind die aus 10 Durchgängen gemittelten MEP-Potentiale vom APB projiziert. Links die Darstellung vor (prae), rechts nach (post) PAS.

2.5 Datenanalyse und Statistik

Die Analyse der Optimierungsversuche (Experimente 1-3) wurde wie folgt durchgeführt:

Aus den pro Punkt abgeleiteten MEP-Amplituden wurden jeweils Durchschnittswerte berechnet. Aus dieser durchschnittlichen MEP-Amplitude vor und nach Intervention wurde die relative Veränderung kortikaler Exzitabilität in Prozent ermittelt (Ratio für einen Probanden). Der Durchschnittswert dieser Einzel-Ratios ergab dann die Durchschnittsratio für diese Wertegruppe ($\bar{\text{Ratio}}\text{-post}$). Bezogen auf einen Ausgangswert von 100% Exzitabilität wurde die statistische Relevanz der Veränderung mit Hilfe des one-sample-Testes berechnet.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Testes für abhängige Stichproben wurden die in Prozent ausgedrückten postinterventionellen Exzitabilitätsveränderungen ($\bar{\text{Ratio}}\text{-post}$) der Wertegruppen miteinander auf statistische Signifikanz untersucht. Für unabhängige Stichproben kam dagegen der Studentische T-Test zur Anwendung.

Regressionsgeraden wurde unter Annahme einer linearen Beziehung zweier abhängiger Wertegruppen erstellt. Der entsprechende Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde berechnet.

Im Rahmen der Untersuchungen zum optimalen Reiz-Reizabstand (siehe Kap. 2.4, Experiment 2) wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Der Faktor lautete KISI, die abhängige Variable war die durchschnittliche MEP-Amplitude.

Die Mapping-Analyse (Experiment 4) wurde wie folgt durchgeführt:

I) PAS-abhängige globale (ortsunabhängige) Exzitabilitätsänderung

Als Maß für die PAS-abhängige Exzitabilitätsänderung wurde für jeden Punkt der Schädeloberfläche von dem MEP-Amplituden ableitbar waren, die Durchschnittsamplitude berechnet. Dann wurde der Quotient aus den maximalen MEP-Durchschnittsamplituden der Mapping-Untersuchungen vor und nach der Intervention gebildet (Ratio-MEPMax). Im Anschluss wurden alle gemessenen MEP-Durchschnittsamplituden einer Einzel-Mapping-Untersuchung aufaddiert und die

Summen vor und nach PAS wiederum in eine prozentuale Beziehung zueinander gesetzt (Ratio-MEPSumme). Bezogen auf einen Ausgangswert von 100% Exzitabilität wurde für beide gemittelten Ratios ($\bar{\text{Ratio-MEPMax}}$ und $\bar{\text{Ratio-MEPSumme}}$) die statistische Signifikanz der Veränderung mit Hilfe des one-sample-Testes berechnet.

II) PAS-induzierte Veränderung der räumlichen Verteilung der Exzitabilität

Als Maß für die PAS-induzierte Veränderung der räumlichen Verteilung der Exzitabilität wurden folgende Analysen durchgeführt:

(a) Alle MEP-Durchschnittsamplituden eines Mapping-Experiments, die an verschiedenen Punkten der Schädeloberfläche gewonnen worden waren, wurden untereinander verglichen. Die Anzahl aller gemessenen MEP-Durchschnittsamplituden, die 67 oder mehr Prozent der maximalen Durchschnittsamplitude betragen (T1/3P), wurden vor und nach der PAS-Intervention bestimmt. Die Änderung der durchschnittlichen Anzahl der T1/3P ($\bar{\text{T1/3P}}$) durch die Intervention wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Testes für abhängige Stichproben auf statistische Signifikanz untersucht.

(b) MEPMax wurde auf 100% festgesetzt. Alle anderen Durchschnittsamplituden wurden in Prozent dieses Maximalwertes ausgedrückt. Eine farbliche Kodierung der numerischen Werte erlaubt eine visuelle Darstellung der Auswirkung der Intervention durch einen Vergleich der Kartierung vor und nach Intervention. Die Fusion der einzelnen Mapping-Karten der Probanden erfolgte dergestalt, dass die MEPMax-Koordinatenpunkte genau zusammenfielen. So ließ sich in Zusammenschau aller Experimente für jeden Koordinatenpunkt ein durchschnittlicher prozentualer MEP-Wert aus den einzelnen prozentualen MEP-Werten der Einzelmapping-Untersuchungen errechnen. Auf diesem Weg konnte eine gemittelte Mapping-Karte vor Intervention mit einer solchen nach Intervention verglichen werden.

(c) Ferner wurde der Masseschwerpunkt (MSP) der zweidimensionalen Amplitudenverteilung bestimmt. Dafür wurden zunächst die lateralen Koordinaten an jeder Position mit der Summe der Durchschnittsamplituden (bezogen auf ein standardisiertes Niveau) aller Stimulationspunkte mit derselben lateralen Koordinate multipliziert. Die so für jede laterale Koordinate erhaltenen Werte wurden aufaddiert und durch die Summe aller Durchschnittsamplituden dividiert. Dies ergab die medio-

laterale Koordinate des MSP. Für die antero-posteriore Koordinate wurde eine analoge Prozedur verwendet.

Alle durch PAS induzierten Veränderung wurden bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Es kamen nur zweiseitige Tests zur Anwendung.

Neben den Mittelwerten (Mittelw) und Standardabweichungen (Stabw) wurden auch kleinste (Min = Minimum) und größte (Max = Maximum) Werte der jeweiligen Wertegruppe angegeben.

Alle durchgeführten statistischen Überlegungen erfolgten mit Microsoft Office Excel 2003, bzw. SPSS 11.0.

3 Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt relevante demographische Daten und eine Zusammenstellung der für die Experimente benötigten, jeweils vorab erhobenen, elektrophysiologischen Parameter. Insgesamt wurden 85 Versuche an 17 Probanden durchgeführt.

Die Bestimmung der N20 Latenzen erfolgte durch einmalige Messung des Medianus-SSEP (siehe Kap. 2.3).

Die angegebenen MedS wurden für jedes Experiment vorab neu bestimmt (siehe Kap. 2.2) und stellen entweder einen Durchschnittswert aus bis zu neun Einzelbestimmungen (Probanden 1-15) oder einen Einzelwert (Probanden 16 und 17) dar. Deshalb existiert für diese zwei Probanden auch keine Stabwn der MedS.

MAS1 bezeichnet diejenige MAS, die in den Optimierungsexperimenten vor dem eigentlichen Mapping-Experiment jeweils neu bestimmt wurde (siehe Kap. 2.2). Für die einzelnen Probanden stellt MAS1 in der Tabelle einen Durchschnittswert aus bis zu acht Einzelbestimmungen dar. Die Probanden 16 und 17 nahmen ausschließlich an Mapping-Experimenten teil, deshalb gibt es für diese nur MAS2-Werte.

Aufgrund der differentiellen Spulenausrichtung am Kopf der Patienten sind die MAS2-Werte signifikant verschieden von den MAS1-Werten. ($p < 0,05$; Studentischer T-Test).

Proband	klinische Parameter			Elektrophysiologische Daten					
	Alter	Ges	Händ	N 20	MedS	Stabw	MAS1	Stabw	MAS2
				(ms)	(mA)		(%)		
1	24	w	r	17,6	2,8	0,6	33	1	49
2	25	m	r	19,6	3,0	0,4	28	1	29
3	26	m	r	20,6	3,6	0,4	31	1	/
4	24	w	r	18,3	2,7	0,4	35	1	40
5	26	m	r	19,2	3,1	0,5	34	2	39
6	25	w	r	17,2	2,7	0,2	48	5	/
7	25	m	r	18,8	2,8	0,4	34	1	31
8	25	m	l	18,8	2,1	0,2	37	1	/
9	25	w	r	18,5	2,2	0,3	39	3	42
10	25	m	r	19,1	3,0	0,3	35	2	/
11	30	w	r	16,5	2,4	0,1	35	1	/
12	26	m	r	21,0	3,0	0,4	38	1	48
13	24	w	r	19,8	3,2	0,3	36	1	49
14	20	w	r	17,5	2,5	0,4	32	2	/
15	25	m	r	18,3	3,2	0,1	32	1	/
16	25	w	l/r	18,8	3,5	/	/	/	51
17	28	m	l/r	19,0	3,7	/	/	/	40
Mittelw	25			18,7	2,9		35		42
Stabw	2			1,2	0,5		5		8

Tab. 1: Demographische und elektrophysiologische Daten

Zusammenfassende Darstellung demographischer und elektrophysiologischer Daten aller 17 Probanden. Die in den letzten beiden Zeilen angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen berechnen sich aus den Werten der jeweils zugehörigen Spalte. (Ges: Geschlecht; Händ: Händigkeit)

3.1 Optimierung des PAS-Protokolls

Experiment 1 - Einfluss unterschiedlicher Paarstimulationsfrequenzen

Die gemittelte MedS für alle Probanden bei 0,05 Hz Stimulationsfrequenz betrug 2,9 mA (Stabw \pm 0,6 mA; Min 2,2 mA; Max 3,8 mA). Für MAS1 wurde ein durchschnittlicher Wert von 35% (Stabw \pm 7%; Min 26%; Max 51%) der maximalen Stimulatorleistung ermittelt. Bei 0,1 Hz Stimulationsfrequenz lag die durchschnittliche MedS bei

2,8 mA (Stabw \pm 0,6 mA; Min 1,9 mA; Max 3,8 mA), der gemittelte MAS1 Wert bei 35% (Stabw \pm 5%; Min 27%; Max 44%) der maximalen Stimulatorleistung (Aufschlüsselung siehe Tabelle 2).

Proband		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,05 Hz	MedS (mA)	2,5	3,8	3,8	3,3	3,0	2,8	2,5	2,2	2,2	2,8
	MAS1 (%)	36	26	30	33	36	51	31	36	34	33
0,1 Hz	MedS (mA)	2,2	3,1	3,3	2,4	3,8	2,5	2,9	1,9	2,4	3,2
	MAS1 (%)	33	27	31	33	33	44	33	38	38	36

Tab.2 : Elektrophysiologische Parameter

Für 0,05 und 0,1 Hz PAS-Frequenz ist jeweils die MedS in mA und MAS1 in Prozent der maximalen Stimulatorleistung angegeben.

Unter Verwendung einer Paarstimulationsfrequenz von 0,05 Hz sank die durchschnittliche kortikale Exzitabilität auf 77,5% ab (Stabw \pm 31,7%). In acht von zehn Fällen sank sie tatsächlich ab, in einem Fall stieg die Erregbarkeit an und einmal blieb sie unverändert bei 100%. Die Schwankungsbreite lag zwischen 38,1% und 148,1%. Das Ergebnis war gerade nicht mehr signifikant ($p = 0,052$; one-sample-Test) bezogen auf 100% Ausgangserregbarkeit.

Bei einer Paarstimulationsfrequenz von 0,1 Hz kam es in acht von zehn Fällen zu einer Absenkung, in zwei Fällen zu einer Steigerung kortikomuskulärer Exzitabilität. Die Absenkung erfolgte im Mittel auf 76,9% (Stabw \pm 25,9%). Die individuelle Variabilität der postinterventionellen kortikalen Erregbarkeit schwankte zwischen 28,4% und 114,5% bezogen auf einen Ausgangswert von 100%. Das Ergebnis war statistisch signifikant verschieden von 100% Ausgangsexzitabilität ($p = 0,02$; one-sample-Test).

Ein signifikanter Unterschied zwischen einer Stimulationsfrequenz von 0,05 und 0,1 Hz hinsichtlich des Ausmaßes der induzierten Plastizität konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,88$; Wilcoxon-Test). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 6 dargestellt.

Proband	0,05 Hz					0,1 Hz				
	prae		post		Ratio	prae		post		Ratio
	Mittelw	Stabw	Mittelw	Stabw		Mittelw	Stabw	Mittelw	Stabw	
	(mV)				(%)	(mV)				(%)
1	1,39	0,89	1,11	0,75	79,9	2,00	0,54	1,11	0,75	55,5
2	2,79	1,15	2,09	0,97	74,9	1,57	0,51	1,27	0,59	80,9
3	1,86	0,76	0,94	0,77	50,5	0,90	0,48	0,57	0,39	63,3
4	0,95	0,53	0,84	0,52	88,4	0,62	0,38	0,71	0,36	114,5
5	0,52	0,32	0,23	0,26	44,2	0,95	0,36	0,62	0,37	65,3
6	0,63	0,51	0,24	0,19	38,1	0,74	0,78	0,21	0,24	28,4
7	0,39	0,16	0,31	0,14	79,5	0,37	0,14	0,25	0,10	67,6
8	0,27	0,12	0,40	0,19	148,1	0,38	0,23	0,39	0,24	102,6
9	0,81	0,39	0,58	0,39	71,6	1,29	0,56	1,18	0,54	91,5
10	1,19	0,51	1,19	0,53	100,0	1,08	0,55	1,07	0,55	99,1

Tab. 3 : Vergleich PAS mit 0,05 und 0,1 Hz Paarstimulationsfrequenz

Dargestellt sind die Ergebnisse für 90 Paarstimuli mit 0,05 bzw. 0,1 Hz Applikationsfrequenz, jeweils vor (prae) und nach (post) PAS, sowie deren Ratio in %.

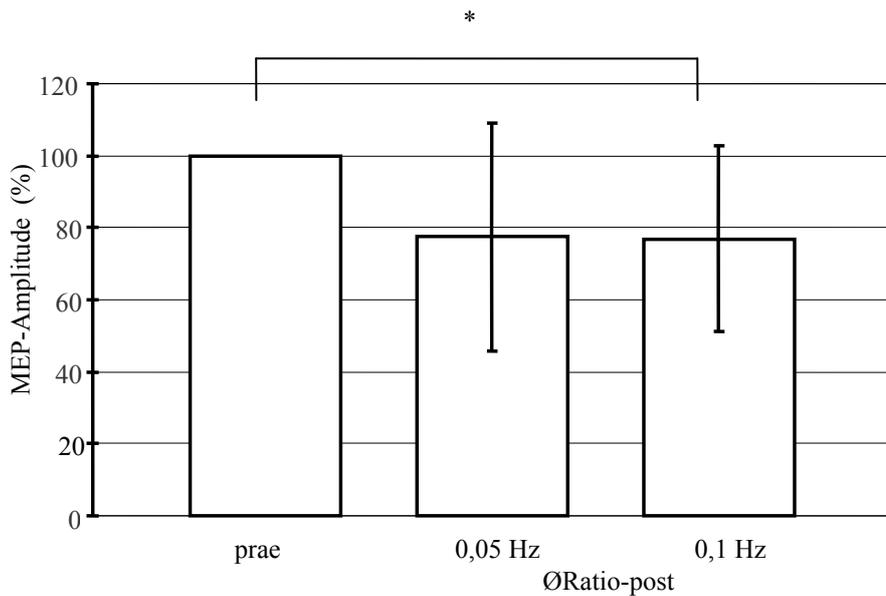


Abb. 6: Balkendiagramm - Vergleich PAS mit 0,05 und 0,1 Hz Paarstimulationsfrequenz

Absenkung der durchschnittlichen Exzitabilität nach Intervention (ØRatio-post) gegenüber einem Ausgangswert von 100% (prae). Die vertikalen Linien zeigen Standardabweichungen an. Der Stern markiert signifikante Ergebnisse.

Korrelation und Regression der postinterventionellen Exzitabilität

Da die Effektivität beider PAS-Protokolle trotz unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen vergleichbar war, erlauben die Ergebnisse die Frage zu untersuchen, ob die Responsivität auf das PAS-Protokoll individuell determiniert ist. In diesem Fall sollte das Ergebnis der beiden Protokolle miteinander korrelieren. Der statistische Korrelationskoeffizient nach Pearson (10 Wertepaare) betrug $r = 0,71$. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,022$). Die Regressionsgerade hat die Formel $y = 0,58x + 32,10$. (siehe Abbildung 7).

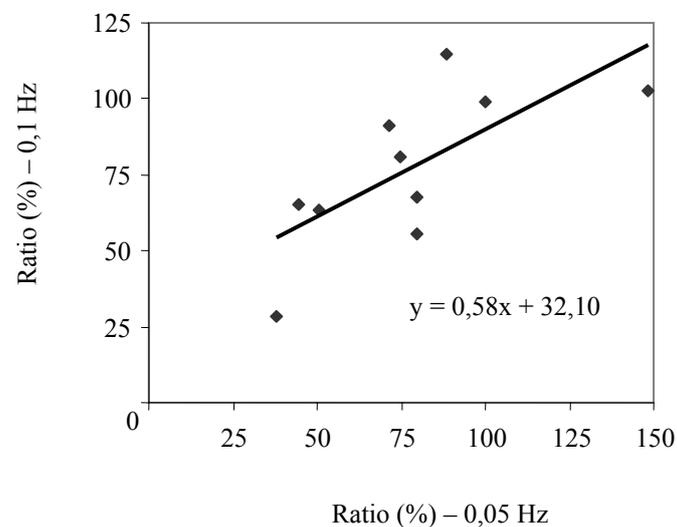


Abb. 7: Intraindividuelle Korrelation der durch PAS ausgelösten Effekte bei Stimulationsfrequenzen von 0,05 und 0,1 Hz.

Jedes Karo stellt ein Wertepaar für einen Probanden dar. Aus diesen berechnet sich die Regressionsgerade. Die Korrelation ist statistisch signifikant.

Experiment 2 - Einfluss unterschiedlicher Stimulationsintervalle

Der Mittelwert der MedS für alle Probanden lag bei 2,8 mA (Stabw \pm 0,2 mA), mit einem Minimum von 2,1 mA und einem Maximum von 3,2 mA. Für MAS1 ergab sich ein Durchschnittswert von 34% (Stabw \pm 1%; Min 28%; Max 41%) der maximalen Stimulatorleistung (Aufschlüsselung siehe Tabelle 4).

Proband		1	2	4	5	7	9	11	12	13	14	15
MedS (mA)	Mittelw	2,8	2,8	2,6	3,0	2,9	2,1	2,4	2,8	3,1	2,6	3,2
	Stabw	0,7	0,3	0,4	0,5	0,4	0,4	0,1	0,2	0,2	0,3	0,1
MAS1 (%)	Mittelw	33	28	35	34	34	39	35	38	36	32	33
	Stabw	1	1	1	2	1	4	1	1	1	2	1

Tab. 4 : Elektrophysiologische Parameter

MedS ist in mA, MAS1 in Prozent der maximalen Stimulatorleistung angegeben. Die Werte stellen Mittelwerte aus zwei bis fünf Einzelbestimmungen dar, je nach Anzahl der Einzelexperimente.

Die Effektivität der PAS-Intervention unterschied sich bei verschiedenen Intervallen zwischen den beiden Reizmodalitäten. Mit Hilfe einer Varianzanalyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem gewählten KISI und der durch die Intervention erzielten MEP-Amplituden-Veränderung festgestellt werden ($F = 3,4$; $p = 0,016$).

Nur unter Verwendung eines KISI von 8,5 und 10 ms kam es zu einer signifikanten Verminderung der Exzitabilität nach assoziativer Paarstimulation.

Die Ergebnisse im Einzelnen:

Bei einem KISI von 8,5 ms sank die durchschnittliche kortikale Erregbarkeit auf 73,9% ab (Stabw \pm 22,4%; Minimum 37,2%; Maximum 108,0%). In acht von zehn Fällen sank die Exzitabilität unter, in zwei Fällen stieg sie über 100% an. Das Ergebnis war statistisch signifikant bezogen auf einen Ausgangswert von 100% ($p = 0,005$; one-sample-Test).

Für ein KISI von 10 ms sank die Exzitabilität in neun von zehn Fällen, in einem Fall stieg sie an. Durchschnittlich ergab sich eine postinterventionelle Exzitabilität von 77,5%. Die Werte streuten von 47,0% bis 114,3% mit einer Standardabweichung von 19,1%. Das Ergebnis war statistisch signifikant verschieden von 100% Ausgangsexzitabilität ($p = 0,005$; one-sample-Test).

Ein KISI von 5,5 ms senkte die mittlere kortikale Exzitabilität auf 96,0% (Stabw \pm 16,5%; Min 78,1%; Max 135,8%). In sieben von zehn Experimenten fiel die durchschnittliche Erregbarkeit, in einem Fall veränderte sie sich nicht und zweimal stieg sie über 100% an. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant verschieden von 100% Erregbarkeit vor PAS ($p = 0,462$; one-sample-Test).

Bei einem KISI von 7,0 ms veränderte sich die durchschnittliche Erregbarkeit auf 104,7% (Stabw \pm 31,8%). In fünf von zehn Fällen sank die postinterventionelle Erregbarkeit, in den anderen fünf Experimenten stieg sie an. Die Spannbreite lag zwischen 63,0% und 160,7%. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant verschieden von 100% Ausgangserregbarkeit ($p = 0,653$; one-sample-Test).

Die Verwendung eines KISI von 11,5 ms senkte die Exzitabilität in sechs von zehn Fällen, in zwei Fällen blieb sie gleich und in den verbleibenden zwei Fällen stieg sie an, auf insgesamt mittlere 90,8% (Stabw \pm 15,7%; Min 62,3%; Max 114,1%). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant verschieden von 100% Ausgangserregbarkeit ($p = 0,098$; one-sample-Test).

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 5 bzw. 6 und in Abbildung 8 dargestellt.

Proband		KISI									
		5,5 ms		7,0 ms		8,5 ms		10,0 ms		11,5 ms	
		prae	post	prae	post	prae	post	prae	post	prae	post
1	Mittelw (mV)	1,34	1,82	2,85	3,35	2,79	1,98	2,52	2,20	2,47	2,63
	Stabw (mV)	0,76	0,63	1,36	1,51	1,39	1,00	1,04	0,82	0,84	0,45
2	Mittelw (mV)	1,66	1,59	1,28	1,41	2,47	1,90	3,51	3,02	2,30	1,88
	Stabw (mV)	0,71	0,88	0,99	0,65	0,86	1,29	1,19	0,98	0,75	0,86
4	Mittelw (mV)	0,55	0,44	0,90	1,36	0,79	0,59	0,78	0,41	0,48	0,48
	Stabw (mV)	0,35	0,23	0,70	0,86	0,52	0,32	0,80	0,24	0,56	0,72
5	Mittelw (mV)	1,00	0,98	2,08	1,31	2,56	1,13	0,80	0,56	0,85	0,97
	Stabw (mV)	0,57	0,44	0,65	0,79	0,54	0,51	0,55	0,35	0,40	0,43
7	Mittelw (mV)	0,32	0,25	0,51	0,53	0,34	0,24	0,51	0,44	0,47	0,38
	Stabw (mV)	0,11	0,13	0,15	0,20	0,15	0,10	0,27	0,15	0,27	0,25
9	Mittelw (mV)	0,48	0,48	0,72	0,54	0,81	0,58	1,14	0,81	1,55	1,16
	Stabw (mV)	0,27	0,31	0,47	0,39	0,39	0,39	0,37	0,39	0,75	0,56
11	Mittelw (mV)					2,82	1,05				
	Stabw (mV)					1,49	0,73				
12	Mittelw (mV)	0,79	0,77	0,83	0,80			0,49	0,56	1,23	1,14
	Stabw (mV)	0,53	0,33	0,32	0,39			0,26	0,25	0,55	0,45
13	Mittelw (mV)	1,15	1,01	0,89	1,43	1,56	1,66	1,66	0,78	1,38	0,86
	Stabw (mV)	0,46	0,59	0,65	0,94	0,87	1,60	1,09	0,86	1,11	1,08
14	Mittelw (mV)	0,66	0,68	1,51	1,17	1,00	1,08	1,58	1,24	0,32	0,32
	Stabw (mV)	0,36	0,22	0,54	0,64	0,43	0,33	0,71	0,47	0,15	0,11
15	Mittelw (mV)	0,81	0,68	0,70	0,64	0,96	0,75	0,90	0,74		
	Stabw (mV)	0,17	0,20	0,35	0,24	0,28	0,21	0,19	0,28		

Tab. 5: Auswirkung differenter KISI auf das Ausmaß induzierter Plastizität
Darstellung der vom APB abgeleiteten Potentiale und deren Standardabweichungen.
Jeweils vor (prae) und nach (post) Intervention für differente KISI.

Proband	KISI				
	5,5 ms	7,0 ms	8,5 ms	10,0 ms	11,5 ms
	Ratio-MEP-Amplitude (%)				
1	135,8	117,5	71,0	87,3	106,5
2	95,8	110,2	76,9	86,0	81,7
4	80,0	151,1	74,7	52,6	100,0
5	98,0	63,0	44,1	70,0	114,1
7	78,1	103,9	70,6	86,3	80,9
9	100,0	75,0	71,6	71,1	74,8
11	/	/	37,2	/	95,0
12	97,5	96,4	/	114,3	92,7
13	87,8	160,7	106,4	47,0	62,3
14	103,0	77,5	108,0	78,5	100,0
15	84,0	91,4	78,1	82,2	/

Tab. 6: Auswirkung differenter KISI auf das Ausmaß induzierter Plastizität

Aus den gemittelten MEP-Amplituden aus Tabelle 5 wurden jeweils die prozentualen Exzitabilitätsveränderungen berechnet.

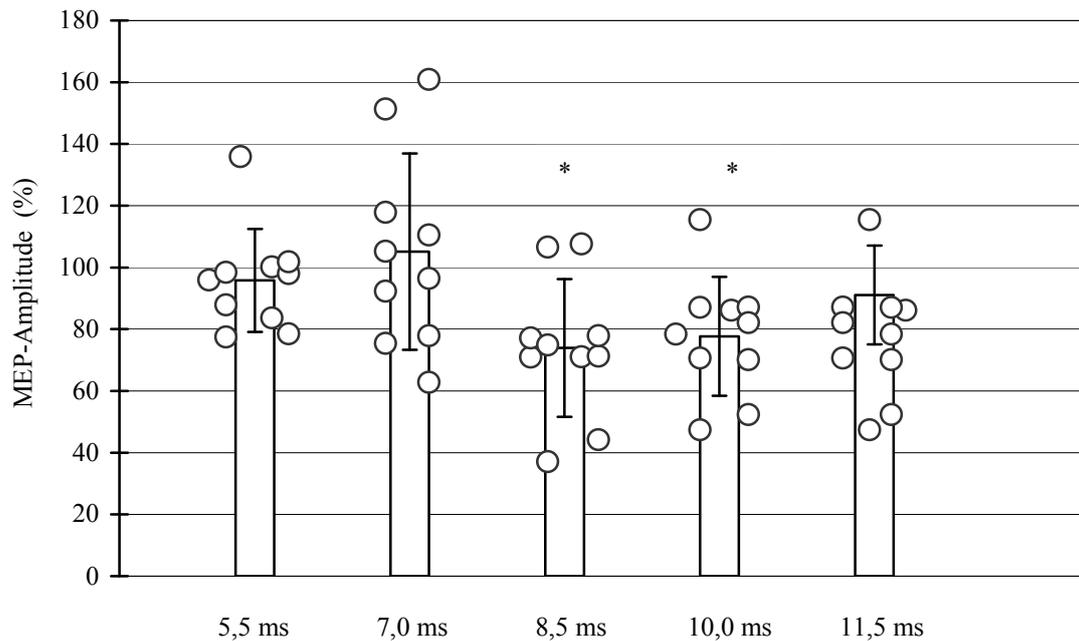


Abb. 8: Balkendiagramm mit integriertem Wolkendiagramm - Auswirkung differenter KISI auf die kortikomuskuläre Exzitabilität

Dargestellt ist die durchschnittliche postinterventionelle kortikomuskuläre Aktivität für fünf verschiedene KISI (5,5; 7,0; 8,5; 10,0 und 11,5 ms), jeweils bezogen auf 100% Ausgangsexzitabilität vor PAS. Die vertikalen Linien zeigen Standardabweichungen an. Der Stern markiert signifikante Ergebnisse. Die runden Punkte illustrieren die jeweiligen Einzelversuche.

Experiment 3 - Einfluss unterschiedlicher Anzahl von Stimulationspaaren

Die gemittelte MedS für alle Probanden bei 90 Paarstimuli betrug 2,8 mA (Stabw \pm 0,5 mA; Min 2,2 mA; Max 3,3 mA). Für MAS1 wurde ein durchschnittlicher Wert von 33% (Stabw \pm 2%; Min 31%; Max 35%) der maximalen Stimulatorleistung ermittelt. Bei 180 Paarstimuli lag die durchschnittliche MedS bei 2,8 mA (Stabw \pm 0,5mA; Min 1,8 mA; Max 3,2 mA), der gemittelte MAS1 Wert bei 35% (Stabw \pm 3%; Min 32%; Max 39%) der maximalen Stimulatorleistung (Aufschlüsselung siehe Tabelle 7).

Proband		1	4	7	9	14	15
90 Paarstimuli	MedS (mA)	3,3	2,6	3,2	2,2	2,2	3,1
	MAS1 (%)	32	34	35	34	31	31
180 Paarstimuli	MedS (mA)	3,2	3,0	2,9	2,7	1,8	3,2
	MAS1 (%)	33	36	34	39	33	32

Tab. 7 : Elektrophysiologische Parameter

Für 90 und 180 Paarstimuli ist jeweils die MedS in mA und MAS1 in Prozent der maximalen Stimulatorleistung angegeben.

Unter Verwendung einer Stimulationsfrequenz von 0,1 Hz und einem KISI von 8,5 ms sank die durchschnittliche Exzitabilität bei 90 Paarstimuli gegenüber einer Ausgangsexzitabilität von 100 auf 79,0% ab. Es kam in vier von sechs Fällen zu einer Absenkung der kortikomuskulären Erregbarkeit, in zwei Fällen zu einer Steigerung derselben. Die Werte schwankten zwischen 70,6 und 108,0% mit einer Standardabweichung von 14,5%. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,016$; one-sample-Test) bezogen auf 100% Exzitabilität vor PAS.

Durch Verdopplung der Anzahl der Paarstimuli auf 180 Reizpaare, bei gleichzeitiger Erhöhung der Frequenz auf 0,2 Hz konnte die Exzitabilität in ähnlicher Weise wie nach 90 Reizpaaren auf 77,3% gedrückt werden (Stabw \pm 27,8%; Min 38,4%; Max 118,6%). Hier kam es nur in einem Fall zur Steigerung postinterventioneller Exzitabilität, in fünf Fällen zu einer Absenkung. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant gegenüber einem Ausgangswert von 100% ($p = 0,101$; one-sample-Test).

Ein signifikanter Unterschied zwischen einer Paarstimulusanzahl von 90 und 180 Stück hinsichtlich des Ausmaßes der induzierten Plastizität konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,753$; Wilcoxon-Test).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 und Abbildung 9 dargestellt.

Proband	90 Paarstimuli					180 Paarstimuli				
	prae		post		Ratio	prae		post		Ratio
	Mittelw	Stabw	Mittelw	Stabw		Mittelw	Stabw	Mittelw	Stabw	
	(mV)				(%)	(mV)				(%)
1	2,79	1,39	1,98	1,00	71,0	2,58	1,20	2,18	1,10	84,5
4	0,79	0,52	0,59	0,32	74,7	1,12	0,93	0,43	0,38	38,4
7	0,34	0,15	0,24	0,10	70,6	0,31	0,25	0,17	0,23	54,8
9	0,81	0,39	0,58	0,39	71,6	0,64	0,36	0,53	0,42	82,8
14	1,00	0,43	1,08	0,33	108,0	1,28	0,36	1,08	0,30	84,4
15	0,96	0,28	0,75	0,21	78,1	0,86	0,60	1,02	0,53	118,6

Tab. 8: Vergleich von 90 Paarstimuli bei 0,1 Hz und 180 Paarstimuli bei 0,2 Hz (KISI = 8,5 ms)

Dargestellt sind die Ergebnisse für 90 und 180 Paarstimuli, jeweils vor (prae) und nach (post) PAS in mV, sowie deren Ratio in %.

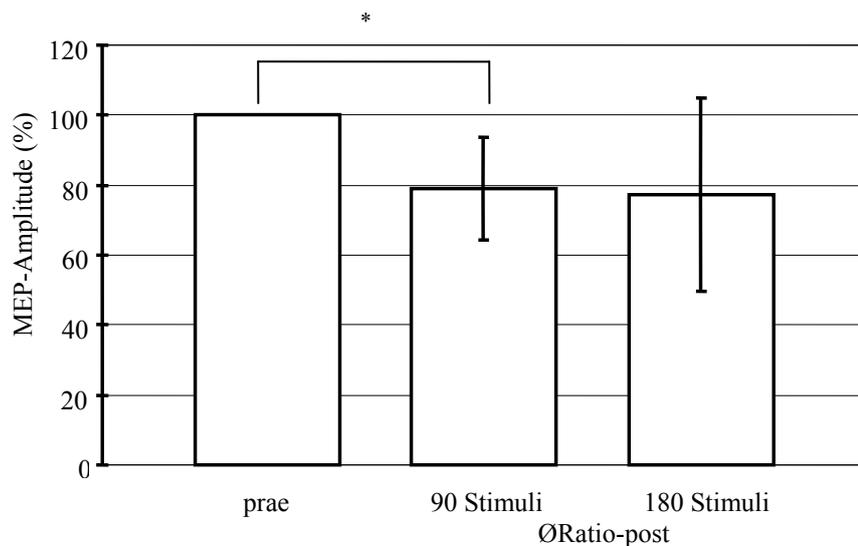


Abb.9: Balkendiagramm - Vergleich PAS mit 90 und 180 Paarstimuli

Absenkung der gemittelten kortikomuskulären Exzitabilität (\emptyset Ratio-post) gegenüber einem Ausgangswert von 100% (prae) bei 90 und 180 Paarstimuli.

Die vertikalen Linien zeigen Standardabweichungen an. Der Stern markiert signifikante Ergebnisse.

Korrelation und Regression der postinterventionellen Exzitabilität

In Analogie zu Experiment 1 wurde unter Annahme einer linearen Regression zwischen einer Paarstimulationsanzahl von 90 und 180 Reizen für die sechs Wertepaare der Korrelationskoeffizient berechnet und eine Regressionsgerade erstellt ($y = 0,11x + 70,70$). Ein Wertepaar setzt sich aus der postinterventionellen Exzitabilität bei 90 und 180 Paarstimuli bei einem Probanden zusammen. Der statistische Korrelationskoeffizient nach Pearson (6 Wertepaare) betrug $r = 0,212$. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,687$). Ergebnisse siehe Abbildung 10.

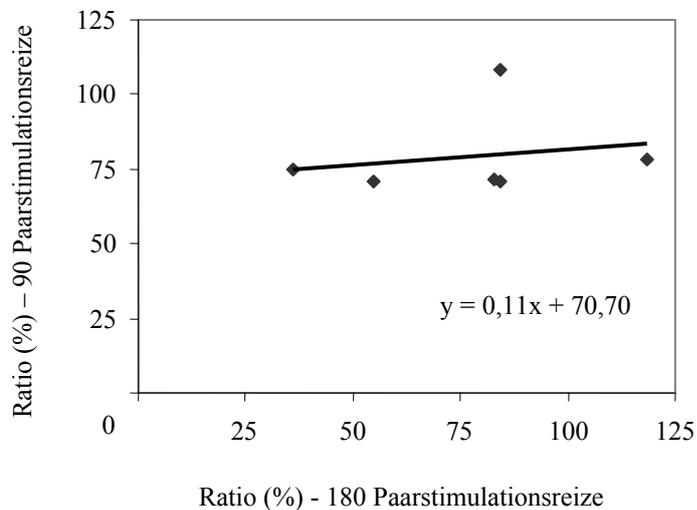


Abb. 10: Intraindividuelle Korrelation der durch PAS ausgelösten Effekte bei 90 und 180 Paarstimuli

Jedes Karo stellt ein Wertepaar für einen Probanden dar. Aus diesen berechnet sich die Regressionsgerade. Die Korrelation ist statistisch nicht signifikant.

3.2 Experiment 4 - Kortikales Mapping

Die Bestimmung der MedS für alle Probanden ergab einen durchschnittlichen Wert von 3,1 mA mit einer Standardabweichung von 0,5 mA (Min 2,2 mA; Max 3,7 mA). Der gemittelte MAS2 Wert lag bei 42% (Stabw \pm 8%; Min 29%; Max 51%) der maximalen Stimulatorleistung. Die Einzelwerte sind in Tabelle 9 aufgeführt. .

Proband	1	2	4	5	7	9	12	13	16	17
MedS (mA)	3,2	2,8	2,5	3,2	2,4	2,2	3,6	3,5	3,5	3,7
MAS2 (%)	49	29	40	39	31	42	48	49	51	40

Tab. 9: Elektrophysiologische Parameter

MedS ist in mA, MAS2 in Prozent der maximalen Stimulatorleistung angegeben.

Im Folgenden werden nun zunächst alle zehn Mapping-Experimente (All-10) zusammen betrachtet. Anschließend wird genauer auf die fünf Experimente (Top-5) eingegangen, bei denen es zu einer Depression der MEPMax kam.

Teil 1: Mapping-Ergebnisse der All-10

Die Betrachtung der All-10 ergab, dass die durchschnittliche Ratio des MEPMax-Wertes fast der Ausgangsexzitabilität von 100% entsprach. (Mittelw 100,7%, Stabw \pm 36,7%). Die Spannweite der postinterventionellen Exzitabilität reichte von 58,2 bis 167,2%. Nur in der Hälfte der Fälle sank MEPMax nach PAS ab, in den anderen fünf Fällen hingegen stieg die Exzitabilität an. Das Ergebnis war demnach nicht signifikant verschieden von einem Ausgangswert von 100% ($p > 0,05$; one-sample-Test).

Auch die gemittelte Ratio der MEPSumme sank nur geringfügig auf 96,6% (Stabw \pm 51,0; Min 48,4%; Max 208,9%) ab. In fünf Experimenten sank, in fünf Fällen stieg die postinterventionelle Exzitabilität. Das Ergebnis war nicht signifikant verschieden von einer Ausgangserregbarkeit von 100% ($p > 0,05$; one-sample-Test).

Ebenso blieb die Anzahl der T1/3P mit durchschnittlich 3,3 vor wie nach PAS unverändert (prae: Stabw \pm 1,9; Min 1; Max 8 - post: Stabw \pm 1,9; Min 2; Max 7). In

vier Fällen sank die Anzahl der T1/3P durch die Intervention, während sie in jeweils drei Fällen anstieg bzw. gleich blieb. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$; Wilcoxon-Test).

Für Ergebnisdarstellungen siehe Tabelle 10 und Abbildungen 15, 16, 17 und 18. Die Auswerteprozedur ist Kapitel 2.5 zu entnehmen.

Proband	prae				post				Ratio (%)	
	1/3P	MEPMax		MEP Summe (mV)	1/3P	MEPMax		MEP Summe (mV)	MEP Max	MEP Summe
		(mV)	med.-lat./ ant.-post.			(mV)	med.-lat./ ant.-post.			
1	3	1,74	-6/1	17,69	5	2,91	-5/1	36,95	167,2	208,9
2	2	1,52	-4/1	10,04	2	1,82	-4/1	12,05	119,7	120,0
*4	5	0,54	-5/0	4,42	2	0,44	-4/0	2,14	81,5	48,4
5	3	0,60	-4/2	7,61	7	0,62	-6/0	8,33	103,3	109,5
7	3	0,22	-4/1	1,45	2	0,33	-4/2	1,92	150,0	132,4
*9	3	0,55	-6/0	3,49	2	0,32	-5/0	2,33	58,2	66,8
12	1	0,66	-4/1	4,14	2	0,74	-4/2	4,77	112,1	115,2
*13	2	2,74	-3/2	13,62	2	1,93	-4/1	8,12	70,4	59,6
*16	8	0,39	-5/0	4,90	6	0,26	-5/0	2,37	66,7	48,4
*17	3	0,68	-4/1	6,31	3	0,53	-5/2	3,61	77,9	57,2

Tab. 10: Ergebnisse der Mapping-Untersuchung

Für alle zehn Mapping-Experimente sind jeweils T1/3P, MEPMax in mV mit dessen Koordinaten und MEPSumme in mV vor (prae) und nach (post) PAS angegeben, sowie deren Ratio in Prozent. Die Top-5-Probanden sind mit Stern markiert.

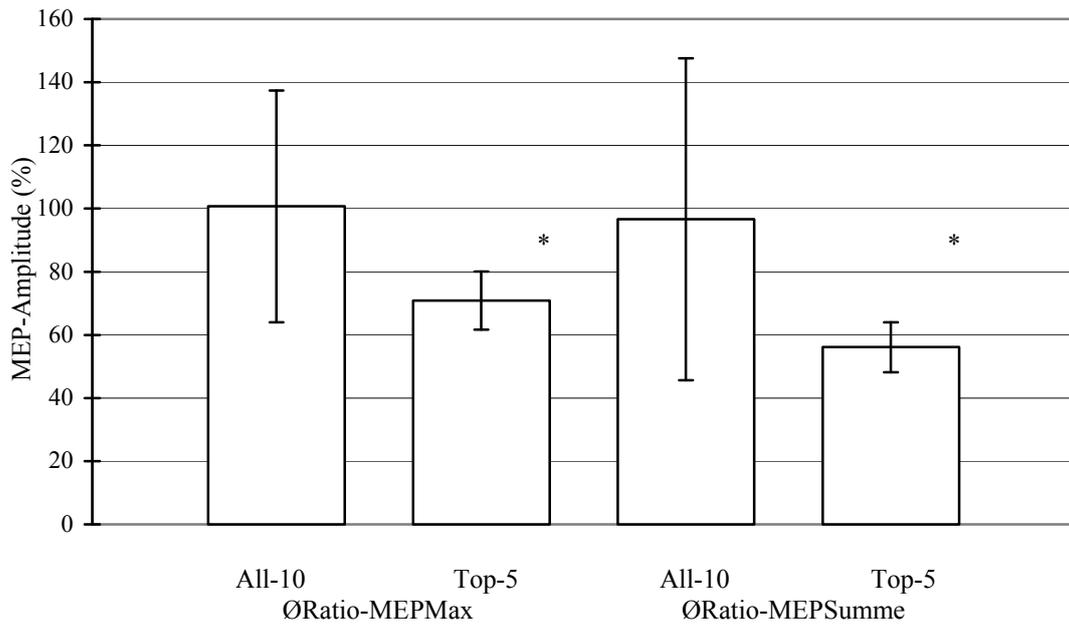


Abb. 15: Balkendiagramm – Vergleich ØRatio-MEPMax/ MEPSumme (%)

Veränderung der durchschnittlichen Exzitabilität (ØRatio-MEPMax, ØRatio-MEPSumme) nach PAS. Darstellung jeweils für All-10 und Top-5 bezogen auf 100% Ausgangsexzitabilität. Vertikale Linien zeigen Standardabweichungen an. Der Stern markiert signifikante Ergebnisse.

Anzahl T1/3P

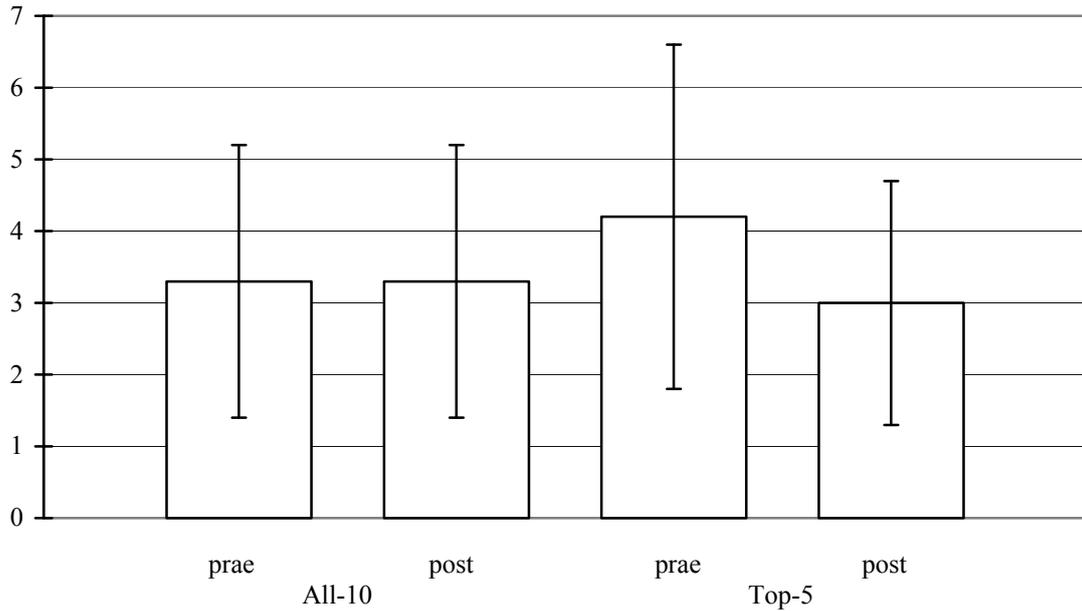


Abb. 16: Balkendiagramm – Vergleich ØT1/3P vor und nach PAS

Darstellung der ØT1/3P vor (prae) und nach (post) PAS, jeweils für All-10 und Top-5.

Vertikale Linien zeigen Standardabweichungen an. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

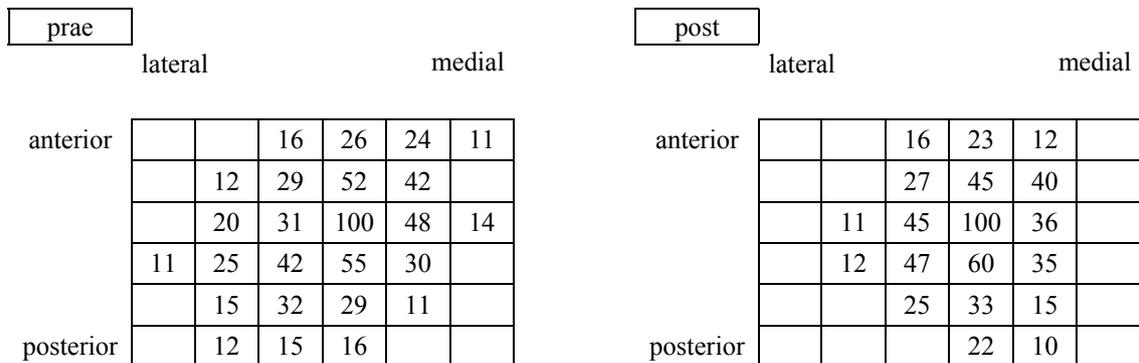


Abb. 17: Mapping-Vergleich All-10 vor und nach PAS

Prozentuale Darstellung der Exzitabilität mit MEPMax als Mittelpunkt (100%). Aus

Übersichtsgründen sind Werte < 10% der MEPMax nicht mit eingezeichnet.

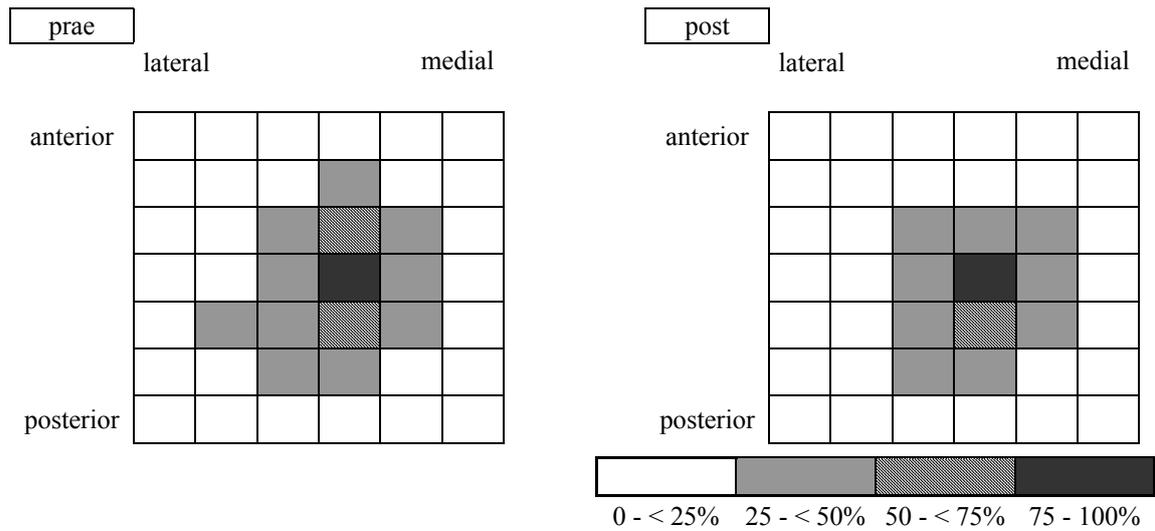


Abb. 18: Mapping-Karte All-10 vor und nach PAS

Entsprechend der angegebenen Farbskala wurden die durchschnittlichen prozentualen MEP-Werte aus Abbildung 17 farblich kodiert dargestellt.

Der gemittelte MSP wurde vor PAS bei 0,8 cm auf der antero-posterioren Achse (Stabw \pm 1,0 cm) und -4,7 cm auf der medio-lateralen Achse (Stabw \pm 1,0 cm) ermittelt. Nach der Intervention lag der MSP bei 0,7 cm auf der antero-posterioren Achse (Stabw \pm 0,9 cm) und -4,7 cm auf der medio-lateralen Achse (Stabw \pm 0,9 cm). Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 und Abbildung 19 dargestellt.

Proband	prae		post	
	MSP (cm)		MSP (cm)	
	ant.-post.	med.-lat.	ant.-post.	med.-lat.
1	1,4	-6,9	1,5	-6,3
2	0,5	-4,2	0,6	-4,1
*4	-0,1	-4,4	-0,3	-4,3
5	1,0	-5,1	0,8	-5,5
7	1,2	-4,0	1,0	-3,9
*9	0,7	-5,0	0,2	-5,5
12	2,5	-4,0	2,1	-4,4
*13	1,2	-3,2	1,2	-3,3
*16	-1,3	-5,1	-1,1	-4,8
*17	0,9	-4,8	0,7	-4,9

Tab. 11: MSP vor und nach PAS

Die Koordinaten des MSP vor (prae) und nach (post) PAS. Der Stern markiert Top-5-Probanden.

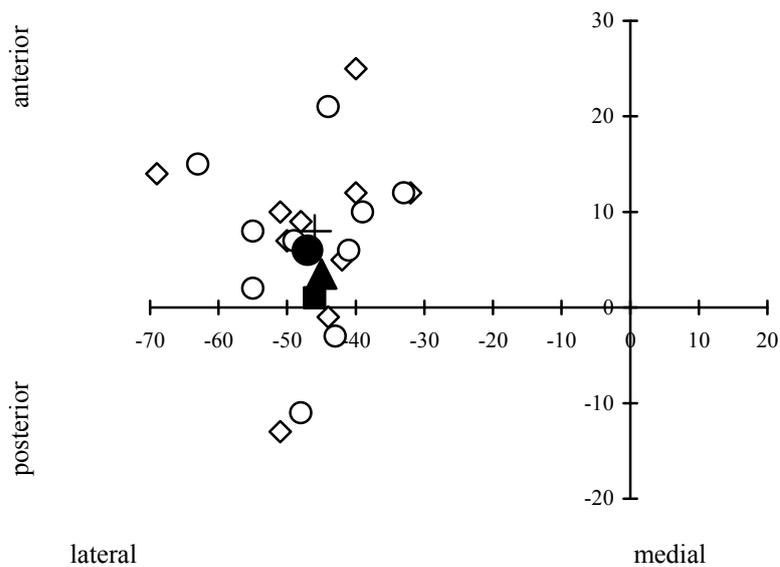


Abb. 19: MSP im Koordinatennetz vor und nach PAS

„◇“ stehen für die MSP vor, „○“ für die MSP nach PAS. Eingezeichnet sind der Durchschnittwert der All-10 vor (+), bzw. nach PAS (●). Ebenso eingezeichnet sind der Durchschnittwert der Top-5 vor (▲), bzw. nach PAS (■). Achsenangaben jeweils in mm.

Teil 2: Mapping-Ergebnisse der Top-5

Bei Betrachtung der All-10 wird deutlich, dass in den Mapping-Experimenten keine stabilen exzitabilitätsvermindernden Effekte zu erzeugen waren, obwohl diejenigen PAS-Parameter verwendet wurden, die sich in den Ergebnissen der Experimente 1 bis 3 als am stärksten exzitabilitätsmindernd herausgestellt hatten. Den Ursachen dieses Versagens konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter nachgegangen werden - mögliche Einflussgrößen werden im Diskussionsteil besprochen. Um gleichwohl eine Antwort auf die aufgeworfene Frage nach den Auswirkungen einer exzitabilitätsmindernden PAS-Intervention auf die räumliche Verteilung der Exzitabilität zu gewinnen, wird im Folgenden eine Auswertung vorgestellt, die sich ausschließlich auf diejenigen Mapping-Experimente bezieht, bei denen der erwartete exzitabilitätsmindernde Effekt eingetreten war.

Eine Betrachtung der Top-5 ergab, dass die durchschnittliche Ratio des MEPMax-Wertes auf 71,0% abfiel (Stabw \pm 9,2%; Min 58,2%; Max 81,5%). Das Ergebnis war signifikant verschieden von einem Ausgangswert von 100% ($p = 0,002$; one-sample-Test).

Auch die gemittelte Ratio der MEPSumme sank auf 56,1% ab (Stabw \pm 7,9%; Min 48,4%; Max 66,8%). Das Ergebnis war signifikant verschieden von einer Ausgangserregbarkeit von 100% ($p = 0,0002$; one-sample-Test).

Ebenso fiel die Anzahl der T1/3P von durchschnittlich 4,2 vor auf 3 nach PAS ab (prae: Stabw \pm 2,4; Min 2; Max 8; post: Stabw \pm 1,7; Min 2; Max 6). In drei Fällen sank die Anzahl der T1/3P durch die Intervention, während sie in zwei Fällen unverändert blieb. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,109$; Wilcoxon-Test).

Für Ergebnisdarstellungen siehe Tabellen 10, 11 und Abbildungen 15, 16, 19, 20 und 21. Die Auswerteprozedur ist Kapitel 2.5 zu entnehmen.

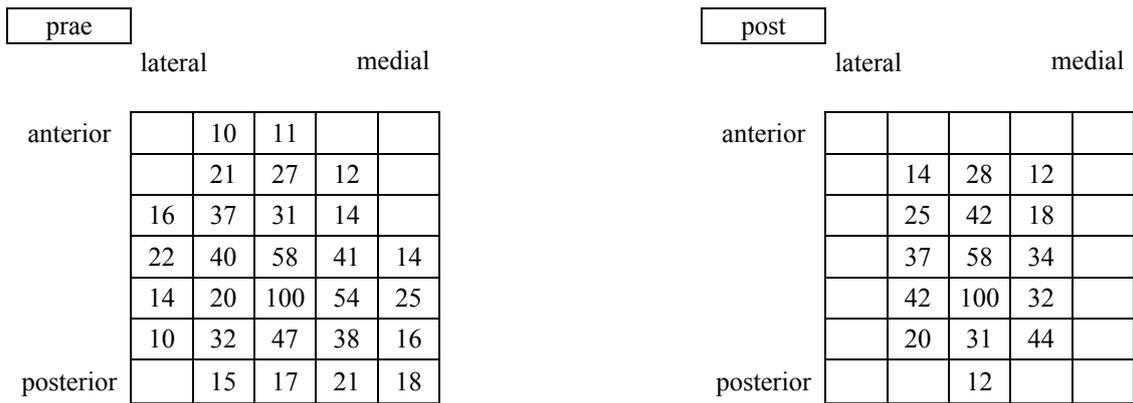


Abb.20: Mapping-Vergleich der Top-5-Probanden vor und nach PAS

Prozentuale Darstellung der Exzitabilität mit MEPMax als Mittelpunkt (100%). Aus Übersichtsgründen sind Werte < 10% der MEPMax nicht mit eingezeichnet.

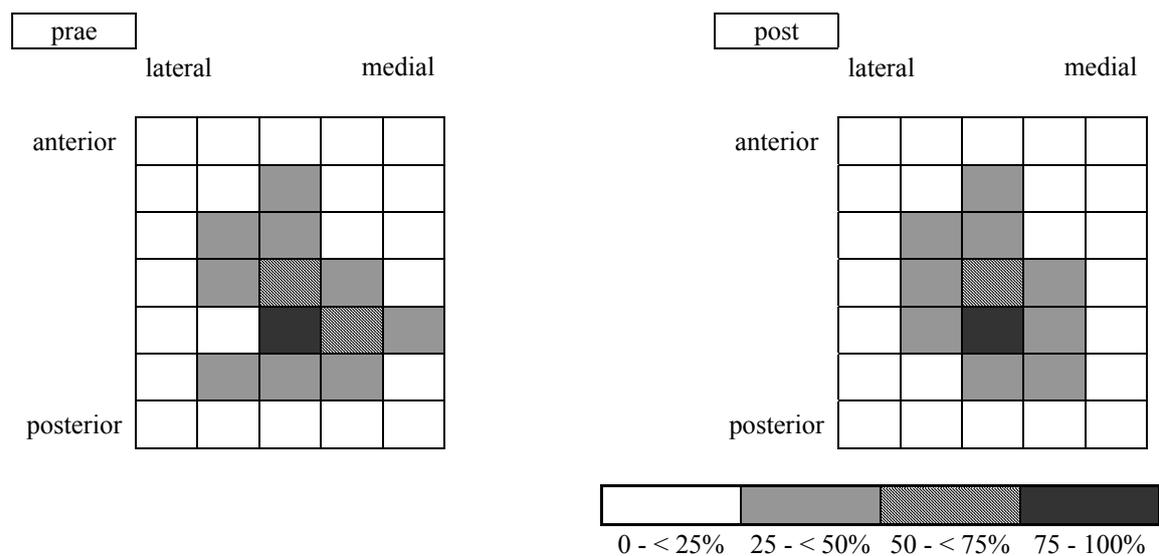


Abb. 21 : Top-5-Mapping-Karte vor und nach PAS

Entsprechend der angegebenen Farbskala wurden die durchschnittlichen prozentualen MEP-Werte aus Abbildung 20 farblich kodiert dargestellt.

Der gemittelte MSP wurde vor PAS bei 0,3 cm auf der antero-posterioren Achse (Stabw \pm 1,0 cm) und -4,5 cm auf der medio-lateralen Achse (Stabw \pm 0,8 cm) festgelegt. Nach der Intervention lag der MSP bei 0,1 cm auf der antero-posterioren Achse (Stabw \pm 0,9 cm) und -4,6 cm auf der medio-lateralen Achse (Stabw \pm 0,8 cm). Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 und Abbildung 19 dargestellt.

4 Diskussion

Das PAS-Protokoll zur Erzeugung assoziativer LTD-ähnlicher Phänomene in horizontalen Konnektionen des M1.

Mit Hilfe des hier angewandten PAS-Protokolls gelingt eine differenzielle Beeinflussung kortikomuskulärer Aktivität im M1 (Stefan et al., 2000/02; Wolters et al., 2003). Durch niederfrequente, repetitive Kombination afferenter Reize, realisiert durch N. medianus Stimulation und gleichzeitiger kontralateraler TMS-Applikation in enger zeitlicher Kopplung, gelingt die Induktion assoziativer LTD- bzw. LTP-ähnlicher Phänomene im M1. Mit Hilfe des H-Reflexes, bzw. der Hirnstammstimulation, konnte eine Beteiligung subkortikaler Gebiete auf spinaler, bzw. Hirnstammebene, zumindest zum Teil ausgeschlossen werden (Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003). Wolters und Mitarbeitern (2003) gelang es mit Hilfe eines ISI von 10 ms (TMS-Impuls wirkt zeitlich kurz vor der N. medianus - Afferenz auf synaptische Verbindungen des M1) ein PAS-Protokoll zu schaffen, das die durchschnittliche kortikomuskuläre Exzitabilität für den APB um etwa 25 % senkte.

Für die Auffassung, dass es sich bei der durch assoziative Paarstimulation induzierten Absenkung kortikomuskulärer Exzitabilität tatsächlich um assoziative LTD-Veränderungen handelt, wie sie in einer Reihe von in vitro (z.B. Bi und Poo, 1998) und in vivo (z.B. Zhang et al., 1998) Versuchen experimentell erzeugt worden sind, sprechen einige Eigenschaften, die dieser Exzitabilitätsveränderung zu eigen sind.

So das schnelle Erscheinen des Phänomens innerhalb von 30 Minuten und die Persistenz nach Ende der assoziativen Stimulation (Effekt bis zu zwei Stunden nachweisbar). Im Gegensatz dazu würde posttetanische Potenzierung nur Sekunden bis wenige Minuten anhalten, und die sogenannte short-term-potentiation definitionsgemäß nicht länger als 30 Minuten. Ein weiterer Punkt, der diese Annahme bestätigt, ist die Reversibilität des Phänomens, d.h. die Rückkehr zur Ausgangserregbarkeit nach 120 Minuten (Wolters et al., 2003). Auch die hohe topographische Spezifität, mit der eine veränderte kortikomuskuläre Erregbarkeit induziert wird, gibt Aufschluss hinsichtlich der physiologischen Natur der Veränderungen. So wurden benachbarte Muskeln

weniger (*M. abductor digiti minimi*) oder gar nicht (*M. biceps brachii*) durch die assoziative Paarstimulation beeinflusst (Stefan et al., 2000). Auch die Notwendigkeit der engen zeitlichen Kopplung beider assoziativer Reize, um kortikomuskuläre Exzitabilität verlässlich zu alternieren, deckt sich mit Beobachtungen aus Tierversuchen (Bi und Poo, 1998; Markram et al., 1997). Ebenso auch die Abhängigkeit der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren und die Beteiligung von spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen des L-Typs (Stefan et al., 2000/02; Wolters et al., 2003).

Eine prominente Rolle bei der Realisation kortikaler Plastizität im M1 spielen wahrscheinlich horizontal verlaufende Fasern bzw. deren synaptische Verbindungen mit kortikalen Neuronen (Donoghue et al., 1996). Diese horizontalen neuronalen Verbindungen konnektieren große Teile des M1 und ihre synaptischen Verbindungen werden wahrscheinlich durch LTP- und LTD-ähnliche Phänomene reguliert und stellen somit ein Substrat für funktionelle Plastizität dar (Sanes und Donoghue, 2000; Butefisch, 2004). In Hirnschnittpräparaten konnten in synaptischen Verbindungen der Schichten II und III des motorischen Kortex aktivitätsabhängige LTD-Phänomene erzeugt werden (Castro-Alamancos et al., 1995; Hess und Donoghue, 1996). Ein beeindruckender Versuch, der LTP- und LTD-Phänomene mit dem Erwerb einer motorischen Fertigkeit direkt in Verbindung brachte, gelang Rioult-Pedotti und Mitarbeitern (1998/2000). Bei Ratten, die eine neue motorische Fähigkeit erlernt hatten, verringerte sich das Ausmaß der induzierbaren LTP in den Schichten II und III des motorischen Kortex, wohingegen LTD-Phänomene verstärkt erzeugbar waren. Eine ähnliche Beobachtung beim Menschen gelang mit einem PAS-Protokoll nach einem motorischen Lernvorgang (Ziemann et al., 2004; Stefan et al., 2006): Zunächst mussten die Probanden eine repetitive Daumenbewegung ausführen, deren Lernerfolg durch eine verstärkte maximale Beschleunigung definiert war. Danach wurde ein PAS-Protokoll durchgeführt. Während LTP-ähnliche Phänomene nun nicht mehr auslösbar waren, konnte LTD-ähnliche Plastizität im Vergleich zu einem Kontrollversuch ohne motorisches Lernen weiterhin bzw. sogar verstärkt induziert werden.

Wie bereits erwähnt aktiviert TMS wahrscheinlich Fasern, die horizontal zur Kortexoberfläche verlaufen und damit transsynaptisch kortikale Outputneurone (Rothwell, 1997). Somit stellt TMS eine ideale Möglichkeit dar, Veränderungen in der

kortikomuskulären Erregbarkeit innerhalb des M1, wie sie eben beschrieben worden sind, zu erfassen.

Neben LTP und LTD gibt es noch weitere Mechanismen, die als Substrat kortikaler Plastizität theoretisch in Frage kommen. Im M1 von Ratten konnten nach Gabe von Bicucullin, einem GABA_A-Rezeptor-Antagonisten, identische Bewegungsmuster außerhalb des ehemaligen Repräsentationsareals ausgelöst werden (Jacobs und Donoghue, 1991). Der Befund wurde dahingehend interpretiert, dass der hemmende Einfluss GABAerger Synapsen auf bestehende intrakortikale Verbindungen durch die Gabe eines GABA_A-Rezeptor-Antagonisten aufgehoben wird. Folglich ist ein bestimmtes Bewegungsmuster von einem größeren Kortexareal auslösbar. Disinhibition als Ursache kortikaler Plastizität wurde auch in verschiedenen TMS-Studien am Menschen als möglicher Mechanismus experimentell herausgearbeitet (Chen et al., 1998; Liepert et al., 1998; Claßen et al., 1999). In einem TMS-Doppelreizparadigma (durch geeignete Kombination zweier kurz aufeinander folgender TMS-Impulse kann die intrakortikale Inhibition gemessen werden) fanden Stefan und Mitarbeiter für das PAS-Protokoll zur Erzeugung assoziativer LTP-ähnlicher Phänomene keine Veränderung intrakortikaler Inhibition (Stefan et al., 2000). Inhibition GABAerger Hemmung scheint deshalb beim hier angewandten PAS-Protokoll nicht die wesentliche Ursache der induzierten Plastizität zu sein. GABA_A-Rezeptor tragenden Interneuronen wird hingegen eine größere Rolle beim Erhalt der Homöostase kortikaler Organisation zugeschrieben (Stefan et al., 2002).

Auch die Veränderung neuronaler Membranexzitabilität (Desai et al., 1999; Aizenman et al., 2000), die schnell entstehen kann, stellt einen alternativen Mechanismus der beobachteten Plastizität dar. Durch Bestimmung der MAS (eine Verschiebung dieser Schwelle spiegelt wahrscheinlich eine Veränderung neuronaler Membranexzitabilität wider), die durch das assoziative Paarstimulationsprotokoll keine Änderung erfuhr, konnte jedoch eine Änderung der Membranexzitabilität als wenig wahrscheinlicher Hauptmechanismus herausgearbeitet werden (Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003).

Das schnelle Erscheinen (15 Minuten) und Verschwinden (120 Minuten) macht strukturelle Veränderungen, z.B. durch Aussprossen neuer Nervenfasern oder eine Synaptogenese unwahrscheinlich, obwohl von manchen strukturellen Änderungen

bekannt ist, dass sie schnell entstehen können (Chang et al., 1993; Engert und Bonhoeffer, 1999).

Die durch ein assoziatives Paarstimulationsprotokoll herabgesetzte kortikomuskuläre Exzitabilität könnte jedoch auch durch eine Überführung aktiver Synapsen in so genannte stille Synapsen zustande kommen (Atwood und Wojtowicz, 1999; Malenka und Bear, 2004; Voronin und Cherubini, 2004). Es existieren diverse Möglichkeiten wie Synapsen aktiviert bzw. deaktiviert werden könnten, z.B. über eine aktivitätsabhängige Modulation postsynaptisch aktiver AMPA-Rezeptoren.

Aufgrund der mangelnden Invasivität der Methoden kann über den letztendlich zugrunde liegenden Mechanismus der assoziativen Paarstimulation jedoch nur spekuliert werden kann.

Kritische Anmerkung zur Berechnung der postinterventionellen Exzitabilität.

Die Berechnung der Exzitabilitätsveränderung in Prozent erfolgte stets als Quotient aus der durchschnittlichen MEP-Amplitude zur durchschnittlichen Amplitude vor der Intervention. Veränderungen im Sinne assoziativer LTD-ähnlicher Phänomene konnten so theoretisch Werte von 0% bis $< 100\%$ annehmen. Kam es jedoch zu einem, in diesen Experimenten nicht erwarteten Anstieg kortikomuskulärer Exzitabilität, berechnete sich ein Wert größer als 100%. Ein Beispiel: Eine Verdoppelung der MEP-Amplitude führt rechnerisch zu einer postinterventionellen Exzitabilität von 200%, also 100% über dem Ausgangswert. Wohingegen eine Halbierung der MEP-Amplitude eine Absenkung um lediglich 50% zur Folge hat. Die durchschnittliche Exzitabilität nach PAS-Stimulation wäre demnach 125% ($200\% + 50\% / 2$), was einer Potenzierung von 25% entsprechen würde, obwohl sich das Verhältnis der MEP-Amplituden quasi spiegelbildlich verändert hat. Aus diesem Rechenbeispiel wird ersichtlich, dass zumindest große „Ausreißer“ (gemeint sind Veränderungen im Sinne einer nicht erwarteten Potenzierung) verhältnismäßig stark ins Gewicht fallen und das Endergebnis ungünstig beeinflussen können.

Bemerkungen zu den Experimenten 1 und 3: Depression kortikomuskulärer Exzitabilität durch assoziative Paarstimulation – Abhängigkeit von Frequenz und Anzahl der Paarstimuli?

Wiederholung ist ein wesentliches Element motorischer Lernvorgänge (Claßen et al., 1998b; Pascual-Leone et al., 1995). Eine Erhöhung der Paarstimulusanzahl bzw. eine Steigerung der Stimulationsfrequenz führte bei unseren Experimenten zu keiner wesentlichen Intensivierung des LTD-ähnlichen Effektes. Das könnte eventuell daran liegen, dass Veränderungen kortikomuskulärer Exzitabilität durch PAS-Protokolle nicht beliebig steigerbar sind, sondern einer Art Grenzwert unterliegen. Dieser wäre dann bei 90 Paarstimuli und einer Stimulationsfrequenz von 0,05 Hz schon weitgehend erreicht, da eine Erhöhung der Frequenz auf zunächst 0,1 und dann 0,2 Hz bzw. eine Verdopplung der Stimulusanzahl auf 180 Reizpaare zu keiner wesentlich stärkeren Depression kortikomuskulärer Aktivität mehr führte. Einen indirekten Hinweis dafür lieferten Ziemann und Mitarbeiter (2004) mit einem PAS-Protokoll von 200 Paarstimuli und einer Stimulationsfrequenz von 0,25 Hz, welches die durchschnittliche kortikomuskuläre Exzitabilität um etwa 27% senkte. Diese Größenordnung wurde auch in den Versuchen dieser Arbeit sowie von Wolters und Mitarbeitern erreicht (2003). Konkordante Ergebnisse liefert auch eine assoziative in-vivo Studie bei Tieren, in der eine Erhöhung der Stimulusanzahl zu einem gesteigerten Effekt führte, der einem Grenzwert entgegenstrebte und eine Erhöhung der Stimulationsfrequenz überhaupt keinen steigernden Effekt hatte (Zhang et al., 1998). Dies würde die Hypothese eines Grenzwertes stützen. Steigerungen der Frequenz sowie der Paarstimulusanzahl innerhalb des PAS-Protokolls würden ab einer bestimmten Höhe keine wesentliche Steigerung des LTD-ähnlichen Effektes mehr bewirken.

Es muss auch davon ausgegangen werden, dass gerichtete Aufmerksamkeit während der Induktionsphase (Stefan et al., 2004) einen nicht unwesentlichen Anteil am Ausmaß der Plastizität hat. In ihren PAS-Protokollen zur Erzeugung LTP-ähnlicher Phänomene identifizierten Stefan und Mitarbeiter gerichtete Aufmerksamkeit als eine Hauptdeterminante der induzierten Plastizität. So führte die Konstellation Aufmerksamkeit und visuelle Kontrolle gerichtet auf den in die Intervention involvierten Daumen zu einer Steigerung kortikomuskulärer Aktivität, während

gerichtete Aufmerksamkeit auf den nicht involvierten Daumen zur Folge hatte, dass die kortikomuskuläre Erregbarkeit des involvierten Daumens sich kaum veränderte. Eine vollständige mentale Ablenkung des Probanden durch Lösen mathematischer Gleichungen während der Induktionsphase führte sogar tendenziell zu einer Abnahme der kortikomuskulären Aktivität. Das Ausmaß der mentalen Hinwendung auf die Intervention moduliert also das Ausmaß des induzierten Effektes in bedeutender Weise. In unseren Experimenten wurden die Probanden zwar angehalten, die Aufmerksamkeit auf die in das Stimulationsprotokoll involvierte Hand zu richten. Eine Kontrolle dieses Konzentrationsvorganges, z.B. durch mentales Mitzählen von asynchron zur Paarstimulation applizierten Stromreizen am involvierten Daumen, erfolgte jedoch nicht. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass mangelnde gerichtete Aufmerksamkeit während der assoziativen Paarstimulation unsere Ergebnisse unkontrolliert beeinflusst hat.

Grundsätzlich muss auch gesagt werden, dass die kortikospinale Achse diversen Modulationsmöglichkeiten unterliegt und deshalb die durch TMS evozierbaren Muskelantwortpotentiale nicht ausschließlich von der intrakortikalen Exzitabilität bestimmt werden (Borojerdj et al., 2001).

Bemerkungen zum Experiment 2: Variation des zeitlichen Reizabstandes der assoziativen Stimuli im primär motorischen Kortex – Bedeutung für das Ausmaß der induzierten Plastizität.

Nur bei einem KISI von 8,5 und 10,0 ms kam es bei unseren Experimenten zu einer signifikanten und etwa gleichstarken Absenkung der kortikomuskulären Exzitabilität im M1 durch das PAS-Protokoll.

Dass es bei einer zunehmenden zeitlichen Entkopplung der beiden assoziativen Reize (N. medianus Stimulation und kontralaterale TMS-Applikation), wie für ein KISI von 11,5 ms gezeigt, zu einer zunehmenden Abnahme des induzierten Effektes kommt, deckt sich mit den Ergebnissen anderer Experimente. Dies konnte in einer Reihe von „spike-time-dependent-plasticity“ Experimenten in vivo wie in vitro (Bi und Poo, 1998; Zhang et al., 1998; Feldman, 2000; Markram et al., 1997) gezeigt werden, in denen es

zur Erzeugung assoziativer LTD zunächst eines Aktionspotentials und zeitlich danach eines exzitatorisch postsynaptischen Potentials an der Postsynapse bedurfte. Bei enger zeitlicher Kopplung der beiden Reize (etwa 20 ms) kommt es verlässlich zur Erzeugung assoziativer LTD. Werden die beiden Reize jedoch zeitlich zunehmend voneinander getrennt, wird das Ausmaß induzierter Plastizität immer geringer, bis schließlich kein signifikanter Effekt mehr zu messen ist (ab etwa 100 ms).

Bei zunehmend engerer zeitlicher Kopplung der beiden Reize, also einem KISI von 7,0 und 5,5 ms kam es, entgegen der primären Erwartung zu keiner weiteren Verstärkung des assoziativen LTD-ähnlichen Phänomens gegenüber einem KISI von 8,5 ms. Für ein KISI von 7,0 ms zeigte sich sogar ein diskreter, nicht signifikanter Anstieg. Für ein KISI von 5,5 ms eine geringe, ebenso nicht signifikante Absenkung der kortikomuskulären Aktivität. Allerdings konnte auch die Arbeitsgruppe um Wolters (2003) für ein ISI von 15,0 ms, was bei einer durchschnittlichen N20 von 18,5 ms einem KISI von etwa 3,5 ms entspräche, keine signifikante Absenkung kortikomuskulärer Erregbarkeit erzeugen. Demgegenüber steht jedoch das Ergebnis der Arbeitsgruppe um Ziemann (2004), die für ein ISI = N20 - 5 ms eine signifikante Senkung kortikomuskulärer Aktivität beobachtete. Allerdings verwendete die Arbeitsgruppe um Ziemann auch ein noch stärker intensiviertes PAS-Protokoll, als es bei den hier oder bei Wolters und Mitarbeitern (2003) beschriebenen Experimenten der Fall war.

Die hier vorliegenden Ergebnisse legen in dieser Hinsicht nahe, dass die Größe der durch ein assoziatives Paarstimulationsprotokoll erzeugten Exzitabilitätsänderung nicht allein von dem Intervall zwischen den durch die einzelnen Reizmodalitäten erzeugten neuronalen Ereignissen bestimmt wird, sondern noch von weiteren Faktoren abhängt.

Unter den hier vorliegenden Versuchsbedingungen ergibt sich jedenfalls ein optimales Kopplungsintervall zwischen den beiden assoziativen Stimuli, das sich im Bereich eines KISI von 8,5 bis 10,0 ms bewegt. Unter Berücksichtigung der Latenzzeit, die der afferente Reiz vom S1 zum M1 benötigt, ergibt sich demnach ein postsynaptischer Wirkzeitabstand von etwa 11,5 bis 13 ms zur Erzeugung optimaler LTD-ähnlicher Phänomene mit dem hier angewandten PAS-Protokoll.

Bemerkungen zum Experiment 4: Die Mapping-Untersuchung.

Die Organisation des M1 als immergleicher Homunkulus in statischer medio-lateraler Repräsentation von Beinen zu Armen und Gesicht gilt in der klassischen Weise spätestens durch die Ergebnisse von Schieber und Hibbard (1993) als überholt. Vielmehr zeigt sich das Bild einer interindividuell stark verschiedenen und wesentlich komplexeren neuronalen Repräsentation einzelner Muskeln bzw. Bewegungsmuster. Dieses heterogene Bild des M1 ist wahrscheinlich Ausdruck seiner ausgeprägten Plastizität.

Mit der Verfügbarkeit der TMS konnten Plastizitätseffekte auch am Menschen relativ einfach studiert werden. Durch repetitive TMS gelang es, die kortikomuskuläre Exzitabilität der stimulierten Region zu steigern (Berardelli et al., 1998). Durch Amputation bzw. transiente Deafferenzierung kam es zur Steigerung der MEP-Amplitude in nicht betroffenen Muskelgruppen (Cohen et al., 1991; Brasil-Neto et al., 1992). Liepert und Mitarbeiter konnten bei Patienten, die unfallbedingt länger immobilisiert waren, eine räumliche Schrumpfung der betroffenen kortikalen Muskelrepräsentation durch TMS-Mapping nachweisen (1995).

Mit Hilfe der TMS kann die Topographie kortikaler Repräsentationen im M1 effektiv untersucht werden, denn die metabolisch durch willkürliche Bewegungen aktivierten Regionen und die durch TMS aktivierten Strukturen fallen räumlich konkordant mit der Lokalisation der Betz-Riesenzellen zusammen (Claßen et al., 1998a). Aufgrund der physikalischen Dimensionen des Magnetfeldes kann TMS die feine mosaikartige Auflösung kortikaler Repräsentationen von Bewegungsmustern, wie sie durch intrakortikale Mikrostimulation möglich ist, nicht leisten. Jedoch sind bei entsprechend gewählten Versuchsparametern Aussagen in „mesoskopischer“ Auflösung möglich (Claßen et al., 1998a). Weiterhin ist zu beachten, dass die durch TMS-Mapping erhaltene Karte nicht der tatsächlichen Größe kortikaler Repräsentation entspricht. Neben der räumlichen Verteilung der kortikomuskulären Erregbarkeit bestimmt nämlich auch die willkürlich gewählte Stimulusintensität die zweidimensionale Größe und Form der resultierenden Karte.

Ein Vergleich der vor und nach Intervention erhobenen Parameter (Anzahl T1/3P, prozentuale Änderung MEPMax und MEPSumme sowie Lokalisation MSP) ergab bei einer Gesamtbetrachtung aller zehn durchgeführten Mapping-Experimente keine wesentlichen Unterschiede. In diesem Falle scheint die durchgeführte Intervention auf die kortikomuskuläre Erregbarkeit keinen nennenswerten Einfluss gehabt zu haben.

Das im Vergleich zu den Vorversuchen relativ schlechte Plastizitätsergebnis bei Betrachtung der All-10 könnte an der wesentlich längeren Versuchsdauer liegen. Während in den Vorversuchen etwa 60 Minuten für ein Experiment benötigt wurden, erhöhte sich der Zeitbedarf bei den Mapping-Experimenten auf bis zu vier Stunden. Da bekannt ist, dass MEP-Amplituden um so größer werden je kälter der Muskel ist, stellt die lange Versuchsdauer, die der Proband ja in absoluter muskulärer Relaxation verbringen musste, ein Problem im Sinne einer zunehmenden akralen Auskühlung dar.

In diesem Zusammenhang ist ebenso zu bedenken, dass die Probanden bereits vor der PAS-Intervention einer langwierigen und für sie selbst wenig interessanten Mapping-Prozedur unterworfen waren. Dies könnte zu mangelnder mentaler Konzentration auf den involvierten Daumen geführt haben. Wie bereits weiter oben erläutert (siehe Abschnitt: Bemerkungen zu den Experimenten 1 und 3) kann dies die Induktion LTD-ähnlicher Phänomene stören.

Weiterhin ist zu bedenken, dass zumindest ein Teil des M1 nicht oberflächlich parallel auf dem Gyrus praecentralis, sondern in der Tiefe der vorderen Wand des Sulcus centralis zu liegen kommt, wo er einer TMS-Untersuchung eventuell nicht so gut zugänglich ist (Claßen et al., 1998a; Rothwell, 1997).

Im Hinblick auf die Tatsache, dass gleich viele Probanden nach PAS einen Abfall bzw. einen Anstieg der Exzitabilität zeigten, erscheint es nicht wahrscheinlich, dass bei einer Erhöhung der Probandenzahlen stabile Veränderungen im Sinne assoziativer LTD-ähnlicher Phänomene aufgetreten wären.

Die obenstehend erläuterten Störgrößen erklären möglicherweise das Versagen der PAS-Intervention bei der Hälfte der Probanden. Es erscheint jedoch sinnvoll, die Gruppe der Probanden zu betrachten, bei denen PAS eine Verminderung der Exzitabilität induzierte. Wir wählten deshalb die Versuche aus, bei denen es zu einer

Absenkung der MEPMax durch die Intervention kam. Hätte sich auch bei den Top-5 keine Veränderung in den räumlichen Parametern der Exzitabilität ergeben, hätte die Hypothese einer räumlichen Verkleinerung des kortikalen Repräsentationsareales im Sinne einer Deaktivierung von Neuronen durch ein PAS-Protokoll als widerlegt gegolten.

Hierbei kam es jedoch zu einer signifikanten Absenkung von MEPMax sowie von MEPSumme und zu einer nicht signifikanten, aber messbaren, Absenkung von T1/3P.

Der durchschnittliche MSP verschob sich durch die Intervention lediglich um einen Millimeter in antero-posteriorer Richtung zum Okziput hin und in medio-lateraler Richtung lediglich um einen Millimeter von Cz weg. Die beinahe unveränderte Lokalisation des MSP spricht gegen eine räumliche Verschiebung des Exzitabilitätsschwerpunktes innerhalb des Repräsentationsareales. Demgegenüber kam es zu einer Verminderung der Anzahl der T1/3P. Diese Beobachtung lässt sich in zweierlei Hinsicht interpretieren. Entweder (1) schrumpft die kortikomuskuläre Exzitabilität an den gemessenen Punkten gegenüber einem Punkt konstanter maximaler Erregbarkeit oder (2) der Abfall kortikomuskulärer Exzitabilität am Punkt maximaler Stimulierbarkeit fällt schwächer aus als an den benachbarten Punkten. Da jedoch die Absenkung von MEPSumme auf 56% des Ausgangswertes stärker ausfällt als von MEPMax auf 71%, ist Möglichkeit 2 die Wahrscheinlichere.

Bei Betrachtung der Top-5 findet sich also eine flächenmäßige Schrumpfung des kortikalen Repräsentationsareales für den APB um einen relativ stabil lokalisierten MSP kortikomuskulärer Erregbarkeit. Dies würde nach unseren theoretischen Überlegungen einer Verringerung der Anzahl aktiver Neurone durch einen assoziativen LTD-ähnlichen Mechanismus an den synaptischen Verbindungen des zentralen APB-Repräsentationsareales entsprechen.

Jedoch muss betont werden, dass diese Schlussfolgerung nur für die gebildete Subgruppe der Top-5 gilt – bei einer Betrachtung aller Mapping-Experimente können diese Rückschlüsse aufgrund der fehlenden Manipulierbarkeit kortikomuskulärer Erregbarkeit nicht gezogen werden.

Wie relevant ist das künstliche PAS-Protokoll für kortikale Plastizität tatsächlich?

Sensible Afferenzen scheinen bei der Modulation kortikomuskulärer Repräsentationsareale bzw. deren Exzitabilität eine nicht unwesentliche Rolle zu spielen. Dies zeigte sehr anschaulich eine Ablationsstudie an Affen von Pavlides und Mitarbeitern (1993). Nachdem die Tiere eine motorische Fertigkeit gelernt hatten, konnte diese auch nach Resektion des sensiblen Kortex vernünftig durchgeführt werden. Eine Ablation des sensiblen Kortex vor Erlernen der motorischen Fähigkeit verhindert jedoch den Erwerb neuer motorischer Leistungen nachhaltig. Vom S1 verlaufen Informationen aller Qualitäten zum M1 (Porter und Lemon, 1995). Eine besondere Bedeutung für das PAS-Protokoll scheinen jedoch kutane Afferenzen, also Informationen aus Mechanorezeptoren der Haut zu spielen (Stefan et al., 2000). Die grundsätzliche Problematik, dass, physiologisch bedingt, reafferente Signale zeitlich zu spät intrakortikal wirken würden, um assoziative Phänomene verlässlich zu erzeugen, wurde schon früher diskutiert (Wolters et al., 2003). Da, ihrer Argumentation folgend, TMS jedoch auch inhibitorische Kreisläufe aktiviert, könnte es sein, dass das Fenster für Modulationen der kortikomuskulären Exzitabilität durch den Versuchsaufbau selbst künstlich verkleinert wird. Somit hätte die artifizielle Kopplung zweier Reize durch das PAS-Protokoll ein physiologisch bedeutsames Korrelat im Sinne einer Rückkopplung sensibler Afferenzen auf vorangegangene kortikomuskuläre Aktivität. Da der schwache reafferente Reiz zeitlich nach dem Aktionspotential an der Postsynapse wirkt, wäre die Voraussetzung zur Erzeugung assoziativer LTD erfüllt. Computermodelle zeigen, dass zeitabhängige asymmetrische Formen der Plastizität Vorteile gegenüber einer Hebb'schen Plastizität haben, die allein auf Korrelation beruht, da so stabilere kortikale Repräsentationsmuster entstehen können (Song und Abbot, 2001). Insofern könnten assoziative LTD und ihr Gegenstück assoziative LTP wichtige Mechanismen kortikaler Plastizität darstellen.

Mit Hilfe des PAS-Protokolls zur Erzeugung einer LTP- bzw. LTD-ähnlichen Exzitabilitätsveränderung im Kortex ergeben sich, zumindest theoretisch, interessante Behandlungsmöglichkeiten für Krankheiten wie motorische Bewegungsstörungen, chronische Schmerzen, Schlaganfall und Epilepsie. Die neuronalen Störungen könnten

gezielt therapiert werden. Dies ist ein klarer Vorteil gegenüber Medikamenten, die ja nicht zwischen gesunden und kranken Regionen unterscheiden können.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit gelang die Induktion kortikaler Plastizität im Sinne assoziativer LTD-ähnlicher Plastizität durch zeitnahe, repetitive Kopplung peripherer N. medianus Reize und vorangehender kontralateraler TMS-Applikation. Die durch die Intervention herabgesetzte kortikomuskuläre Exzitabilität wurde durch Vergleich der durchschnittlichen MEP-Amplituden vor und nach der Intervention ermittelt. In den Optimierungsexperimenten 1-3 wurde zunächst erforscht, in wie weit durch Veränderungen einzelner Parameter des PAS-Protokolls eine Stabilisierung bzw. Intensivierung des Plastizitätsphänomens möglich ist.

A) Lässt sich durch Erhöhung der Frequenz und Anzahl der Paarstimulationsreize eine Stabilisierung bzw. Steigerung des LTD-ähnlichen Effektes bewirken, der durch PAS erzeugt wird?

Aus unseren Ergebnissen lässt sich ableiten, dass weder durch eine Erhöhung der Frequenz noch der Anzahl der Paarstimuli eine wesentliche Steigerung des LTD-ähnlichen Phänomens zu erzeugen ist. Diesen Umstand führen wir im Wesentlichen auf eine Art Grenzwert der Modulierbarkeit kortikomuskulärer Exzitabilität zurück. Die grundsätzliche Möglichkeit, dass mentale Konzentration auf die in das PAS-Protokoll involvierten Muskeln eine bedeutsamere Rolle für das Ausmaß der induzierten Plastizität spielen könnte als die Intensität der assoziativen Induktion, wurde erörtert.

B) Kann durch Synchronisierung des ISI der Paarstimulation mit Hilfe der individuellen N20 ein maximaler LTD-ähnlicher Effekt bei einer bestimmten individuellen, d.h. körperlängenadaptierten, ISI erreicht werden?

Durch einen Normierungsprozess auf die individuelle Körpergröße kristallisiert sich tatsächlich ein enges Fenster von KISI mit optimaler LTD-ähnlicher Plastizität heraus. Ein optimaler Kopplungsabstand liegt bei KISIs von 8,5 bzw. 10,0 ms vor.

In einem zweiten Schritt wurde unter Verwendung der in den Vorversuchen herausgearbeiteten, optimierten Versuchsparameter eine Mapping-Untersuchung (Experiment 4) durchgeführt. Vor und nach Intervention wurde durch TMS eine Karte

mit der Verteilung kortikomuskulärer Exzitabilität vom APB abgeleitet. Verschiedene Parameter wurden herangezogen, um auftretende Veränderungen in Verteilung und Amplitudengröße der am APB gemessenen MEP-Amplituden zu erfassen.

C) Kommt es mit Hilfe eines optimierten PAS-Protokolls zu einer plastischen Veränderung im M1 im Sinne einer Schrumpfung des kortikalen Repräsentationsareals des APB und lässt sich diese durch ein Mapping-Protokoll visuell darstellen?

Bei einer Gesamtbetrachtung der von uns durchgeführten Experimente, ließ sich keine signifikante Veränderung der von uns bestimmten Parameter erkennen. Im Hinblick darauf, dass optimierte PAS-Parameter verwendet wurden, ist diese Beobachtung überraschend und erschwert die Interpretation der durch Mapping gewonnenen Ergebnisse. Mögliche Ursachen für die schlechte Reproduzierbarkeit der Plastizitätsergebnisse im Hauptexperiment wurden diskutiert. Bei selektiver Betrachtung derjenigen Ergebnisse, bei denen die kortikospinale Exzitabilität vermindert wurde (Top-5), ergaben sich Hinweise darauf, dass die räumliche Verteilung der Exzitabilität durch das PAS-Protokoll verändert wird. Diese Hinweise sind mit der Annahme zu vereinbaren, dass durch ein exzitabilitätsminderndes PAS-Protokoll aktive Synapsen deaktiviert werden können.

6 Literaturverzeichnis

- Aizenman CD, Linden DJ. Rapid, synaptically driven increases in the intrinsic excitability of cerebellar deep nuclear neurons. *Nat Neurosci* 2000; 3: 109-11
- Asanuma H, Pavlides C. Neurobiological basis of motor learning in mammals. *Neuroreport* 1997; 8(4): i-vi
- Atwood HL, Wojtowicz JM. Silent synapses in neural plasticity: current evidence. *Learn Mem* 1999; 6(6): 542-71
- Baranyi A, Feher O. Synaptic facilitation requires paired activation of convergent pathways in the neocortex. *Nature* 1981; 290(5805): 413-5
- Baranyi A, Szenté MB. Long-lasting potentiation of synaptic transmission requires postsynaptic modifications in the neocortex. *Brain Res* 1987; 423(1-2): 378-84
- Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarrett JA. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. *Lancet* 1986; 1: 1325-1326
- Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998; 122: 79-84
- Bi GQ, Poo MM. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength and postsynaptic cell type. *J Neurosci* 1998; 18: 10464-72
- Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)* 1973; 232: 331-56
- Borojerdj B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(5): 931-7
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, Jabir FK, Wall RT, Hallett M. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1302-6

- Brasil-Neto JP, Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Cammarota A, Amassian VE, Cracco R, Maccabee P, Cracco J, Hallett M, Cohen LG. Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischaemic nerve block. *Brain* 1993; 116 (Pt3): 511-25
- Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21: 149-86
- Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist* 2004; 10(2): 163-73
- Caria MA, Kaneko T, Kimura A, Asanuma H. Functional organization of the projection from area 2 to area 4 γ in the cat. *J Neurophysiol* 1997; 77: 3107-14
- Castro-Alamancos MA, Donoghue JP, Connors BW. Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *J Neurosci* 1995; 15: 5324-5333
- Chang FL, Hawrylak N, Greenough WT. Astrocytic and synaptic response to kindling in hippocampal subfield CA1. I. Synaptogenesis in response to kindling in vitro. *Brain Res* 1993; 603: 302-308
- Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci* 1998; 18(9): 3443-50
- Claßen J, Knorr U, Werhahn KJ, Schlaug G, Kunesch E, Cohen LG, Seitz R J, Benecke R. Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales. *J Physiol* 1998a; 512.1: 163-179
- Claßen J, Liepert A, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998b; 79(2): 117-123
- Claßen J, Liepert J, Hallett M, Cohen LG. Plasticity of movement representation in the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 1999; 51(Suppl.): 162-73
- Claßen J, Steinfeld B, Liepert J, Celnik P, Cohen LG, Hess A, Stefan K, Kunesch E, Chen R, Benecke R, Hallett M. Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task-dependent. *Exp Brain Res* 2000; 130: 48-59
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Bandinelli S, Panizza M, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 350-357

Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M.

Motor reorganization after upper limb amputation in man: a study with focal magnetic stimulation. *Brain* 1991; 114: 615-27

Debanne D, Gahwiler BH, Thompson SM. Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *J Physiol* 1998; 507: 237-47

Desai NS, Rutherford LC, Turrigiano GG. Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. *Nat Neurosci* 1999; 2: 515-20

Donoghue JP, Suner S, Sanes JN. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Exp Brain Res* 1990; 79(3): 492-503

Donoghue JP, Hess G, Sanes JN. Substrates and mechanisms for learning in motor cortex. In: Bloedel J, Ebner T, Wise SP (editors). *Acquisition of motor behaviour in vertebrates* Cambridge (MA): MIT Press; 1996. p. 363-86

Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E.

Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995; 270(5234): 305-7

Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 1999; 399: 66-70

Feldman DE. Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. *Neuron* 2000; 27: 45-56

Hashemzadeh-Gargari H, Colbert CM, Levy WB. Refining the temporal definition of an association at the neuronal level using long-term potentiation and long-term depression in the dentate gyrus. *Neurosci Lett* 1991; 126: 37-40

Hebb DO. *The organization of behavior. A neuropsychological theory.* Wiley, New York, 1949

Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994; 71(6): 2543-7

Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1996; 75(5): 1765-78

- Hess G, Donoghue JP. Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 658-665
- Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H. Long-term potentiation of thalamic input to the motor cortex induced by coactivation of thalamocortical and corticocortical afferents. *J Neurophysiol* 1991; 65(6): 1435-41
- Jacobs KM, Donoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 1991; 251: 944-947
- Kaneko T, Caria MA, Asanuma H. Information processing within the motor cortex. II. Intracortical connections between neurons receiving somatosensory cortical input and motor output neurons of the cortex. *J Comp Neurol* 1994; 345: 172-84
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995; 377(6545): 155-8
- Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC, Passingham RE, Leigh PN, Sooriakumaran S, Frackowiak RS, Brooks DJ. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol* 1994; 72(5): 2517-24
- Levy WB, Steward O. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/ depression in the hippocampus. *Neuroscience* 1983; 8: 791-7
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP. Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 97: 382-86
- Liepert J, Claßen J, Cohen LG, Hallett M. Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 1998; 118(3): 421-26
- Maccabee PJ, Eberle L, Amassian VE, Cracco RQ, Rudell AP, Jayachandra M. Spatial distribution of the electric field induced in volume by a round and figure '8' magnetic coils: relevance to activation of sensory nerve fibers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 131-141
- Malenka RC, Bear MF. LTP an LTD. An embarrassment of riches. *Neuron* 2004; 44(1): 5-21
- Markram H, Lübke J, Frotscher M, Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic AP's and EPSP's. *Science* 1997; 275: 213-5

- Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 1983; 8(1): 33-55
- Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996; 16(2): 785-807
- Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 1995; 74(3): 1037-45
- Pavlidis C, Miyashita E, Asanuma H. Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *J Neurophysiol* 1993; 70: 733-741
- Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 1991; 252(5014): 1857-60
- Porter LL. Somatosensory input onto pyramidal tract neurons in rodent motor cortex. *Neuroreport* 1996; 7: 2309-15
- Porter R, Lemon R. Corticospinal function and voluntary movement. Vol. 45. Edited by Physiological Society of Great Britain Oxford: Clarendon Press; 1995
- Riout-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP. Strengthening of horizontal cortical connection following skill learning. *Nat Neurosci* 1998; 1: 230-234
- Riout-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000; 290: 533-536
- Rosén I, Asanuma H. Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input-output relations. *Exp Brain Res* 1972; 14: 257-73
- Rossini PM, Barker AT, Beradelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, 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. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79-92
- Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 113-122

- Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 393-415
- Schieber MH, Hibbard LS. How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* 1993; 261(5120): 489-92
- Schlaug G, Knorr U, Seitz R. Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1994; 98(3): 523-34
- Song S, Abbott LF. Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity. *Neuron* 2001; 32: 339-50
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123: 572-584
- 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 Physiol* 2002; 543: 699-708
- Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol* 2004; 92: 66-72
- Stefan K, Wycislo M, Gentner R, Schramm A, Naumann M, Reiners K, Classen J. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cereb Cortex*. 2006; 16(3): 376-85
- Voronin LL, Cherubini E `Deaf, mute and whispering` silent synapses: their role in synaptic plasticity. *J Physiol* 2004; 557(Pt 1): 3-12
- Wassermann EM, Wang B, Zeffiro TA, Sadato N, Pascual-Leone A, Toro C, Hallett M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *Neuroimage* 1996; 3(1):1-9
- Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, Benecke R, Classen J. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003; 89(5): 2339-45
- Wolters A, Schmidt A, Schramm A, Zeller D, Naumann M, Kunesch E, Benecke R, Reiners K, Classen J. Timing-dependent plasticity in human primary somatosensory cortex. *J Physiol* 2005; 565(Pt 3): 1039-52
- Zhang LI, Tao HW, Holt CE, Harris WA, Poo M. A critical window for cooperation and competition among developing retinotectal synapses. *Nature* 1998; 395: 37-44

Ziemann U, Ilić TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of LTP-like and LTD-like plasticity in human motor cortex.

J Neurosci 2004; 24(7): 1666-1672

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

All-10	Alle zehn Mapping-Experimente
APB	Musculus abductor pollicis brevis
ISI	Interstimulus-Intervall
KISI	Korrigiertes Interstimulus-Intervall
LTD	Langzeitdepression, long-term depression
LTP	Langzeitpotenzierung, long-term potentiation
M1	Primär motorischer Kortex
MAS	Motorische Antwortschwelle
Max	Maximum
Medianus-SSEP	Medianus-evoziertes somatosensibles Potential
MedS	Medianusschwelle
MEP	Magnetisch evozierte motorische Potentiale
MEPMax	Maximales magnetisch evoziertes motorisches Potential
MEPSumme	Summe der magnetisch evozierten motorischen Potentiale
Min	Minimum
Mittelw	Mittelwert
MSP	Masseschwerpunkt
N. medianus	Nervus medianus
ORO	Optimaler Reizort
PAS	Paired Associative Stimulation, assoziative Paarstimulation
RSS	Reizstromstärke
S1	Primär somatosensibler Kortex
Stabw	Standardabweichung
T1/3P	top-third-positions
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
Top-5	Subgruppe von fünf Mapping-Experimenten

7.2 Danksagung

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Joseph Claßen, für die Vergabe dieser Arbeit, die Betreuung und die notwendige Geduld die diese Arbeit überhaupt möglich machten.

Ich danke Herrn Professor Dr. Karlheinz Reiners, in dessen klinisch-neurophysiologischem Labor ich die notwendigen Kenntnisse für meine Experimente erworben habe. Aus dem Team dieser Abteilung möchte ich mich besonders bei der medizinisch-technischen Angestellten Frau Evelyn Thyroff für ihre Mühen bedanken.

Von den zahlreichen Kollegen, mit denen ich bei der Erstellung dieser Arbeit zusammengearbeitet habe und die wesentlich zum Gelingen beigetragen haben, möchte ich mich bei Herrn Dr. med. David Weise und Herrn Dr. med. Matthias Wycislo besonders bedanken.

Herrn Pujan Alemi danke ich für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit.