

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. J. Volkmann

Funktionelle Bedeutung der Neuroplastizität bei Multipler Sklerose

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Su-Yin Judith Dang

aus Erlenbach am Main

Würzburg, Juni 2011

Referent: Prof. Dr. J. Claßen

Koreferent: Prof. Dr. A. Warnke

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung : 10.10.2012

Die Promovendin ist Ärztin.

Diese Arbeit widme ich meiner Familie.

Meinen Großvätern, welche durch ihre besondere Persönlichkeit und Vision die Wege meiner Eltern beeinflussten.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition und Klassifikation der Multiplen Sklerose	1
1.2 Epidemiologie der Multiplen Sklerose	3
1.3 Ätiologie und Pathogenese	3
1.4 Therapieoptionen	5
1.5 Neuroplastizität	7
1.6 Transkranielle Magnetstimulation	9
1.7 Virtuelle Läsion	10
1.8 Ziele der Arbeit	11
2. Patienten und Methoden	13
2.1 Patienten und gesunde Kontrollprobanden	13
2.2 Krankheitsstadium, ZNS-Schädigung	14
2.3 Motorische Leistungsfähigkeit	15
2.3.1 Fingertapping	15
2.3.2 9-Loch-Stecktest	15
2.3.3 Maximale Beschleunigung	15
2.3.4 Dosierte Kraftproduktion	16
2.4 Neuronavigation	17
2.5 Transkranielle Magnetstimulation und EMG-Aufzeichnung	17
2.6 Experiment zur einfachen Reaktionszeit	
(simple reaction time = SRT): Versuchsaufbau	18
2.6.1 Registrierung für Neuronavigation	19
2.6.2 Bestimmung des „Motor-Hotspots“ und der motorischen Ruheschwelle	20
2.6.3 Festlegen der Stimulationsareale	21
2.6.4 Ablauf des Experiments	22
2.7 Thetaburst-Experiment	24
2.8 Statistische Analysen	26

3. Ergebnisse	28
3.1 Patienten und gesunde Kontrollprobanden	28
3.2 Krankheitsstadium, ZNS-Schädigung	30
3.3 Motorische Leistungsfähigkeit	30
3.4 Analyse des SRT-Experiments	31
3.4.1 Analyse der Baseline	31
3.4.2 Vergleich der Interventionspunkte	
Vergleich der TMS-Effekte	31
3.4.3 Korrelationen	32
3.5 Thetaburst	35
3.5.1 Analyse der Exzitabilität bei TBS über M1 links	37
3.5.2 Analyse der Exzitabilität bei TBS über MO	
(Kontrollstimulation)	38
3.5.3 Analyse des motorischen Verhaltens bei TBS	
über M1 links	39
4. Diskussion	42
4.1 Klinisch-radiologisches Paradox der MS	42
4.2 Indirekte Nachweise einer Kompensation	43
4.3 Neurophysiologische Nachweise zur Plastizität	44
4.3.1 SRT	45
4.3.1 Thetaburst Studie	50
4.4 Schlussfolgerung	51
5. Zusammenfassung	52
6. Literaturverzeichnis	54

7. Anhang 65

7.1 Abkürzungen 65

7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis 67

Danksagung

Lebenslauf

„Indem sich das Denken den Dingen anpasst, strukturiert es sich selbst.

Und indem es sich selbst strukturiert, strukturiert es auch die Dinge“

J. Piaget

1. Einleitung

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine weit verbreitete autoimmunologische Erkrankung des Zentralnervensystems. Als „Krankheit mit den 1000 Gesichtern“ weist die Multiple Sklerose viele Facetten auf, bedingt durch unterschiedlich betroffene Areale des zentralen Nervensystems sowie durch teilweise Remission. In der Literatur beschreibt der Aristokrat Auguste D’Este bereits 1822 in seinen Tagebuchaufzeichnungen seine Selbstbeobachtungen. So beschrieb er im Alter von 28 Jahren typische Symptome der Multiplen Sklerose wie die zunehmende Schwäche und Taubheitsgefühle, Schwierigkeiten beim Gehen, eine schmerzvolle Spastik und eine Depression. Der Begriff der Multiplen Sklerose geht auf Charcot zurück, der 1868 die Erkrankung klinisch als auch histopathologisch ausführlich als „sclerose en plaque“ beschrieb (Pearce 2005). Die MS ist eine der häufigsten Ursachen für anhaltende Behinderung bei jungen Erwachsenen. Bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es in Folge der Erkrankung zu einer vorzeitigen Berentung (Flachenecker et al. 2008). Neben der erheblichen Einbuße von Lebensqualität, sind die volkswirtschaftlichen Aspekte durch die indirekten Kosten auch zu berücksichtigen. Demnach ist es von großer Bedeutung, nach Mechanismen zu forschen, welche eine Rehabilitation und Kompensation der aus der Erkrankung entstehenden Behinderungen begünstigen könnten.

1.1 Definition und Klassifikation der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine immunvermittelte, chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems durch Demyelinisierung und axonale Schädigung. Die Diagnose wird nach den international anerkannten Kriterien nach McDonald (Polman et al. 2005) oder nach Poser (Beer et al. 1995) gestellt, die die früher gültigen Kriterien nach Poser (Beer et al. 1995) abgelöst haben. Eine Verdachtsdiagnose kann bereits nach dem ersten Krankheitsschub, bei klinisch nachweisbaren Auffälligkeiten in mindestens

einem Funktionssystem, bei MS-typischen Veränderungen im Liquor (intrathekale IgG-Synthese) und bei zwei oder mehr charakteristische Läsionen in der initialen MRT, gestellt werden. Eine definitive MS-Erkrankung liegt vor, wenn das weitere Kriterium der zeitlichen Dissemination erfüllt ist. Dies trifft zu, wenn einerseits mindestens 3 Monate später eine neue Kontrastmittel aufnehmende Läsion in einer erneuten Bildgebung gefunden werden kann oder andererseits mindestens eine neue Läsion in einem T2-gewichteten MRT 30 Tage nach Auftreten der ersten klinischen Beschwerden im angefertigten Referenzbild zur Darstellung kommt. Man unterscheidet nach der ICD-10-Klassifikation folgende Formen der MS: das Anfangsstadium wird als klinisch-isoliertes Syndrom definiert. Die häufigste auftretende Form ist in 70-85% der Fälle die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RR-MS). Es treten chronisch rezidivierende Schübe mit einer anschließenden spontanen Remission auf. Unter einem Schub versteht man neu aufgetretene neurologische Ausfälle und klinische Symptome oder eine Reaktivierung. Diese sollten einen zeitlichen Abstand von ≥ 30 Tagen zu vorausgegangenen Schüben beinhalten, mindestens 24 Stunden bestehen und nicht durch das Uhthoff-Phänomen, eine temporäre Verschlechterung der Symptomatik bei erhöhter Körpertemperatur, oder Infektionen erklärbar sein. Bei 25% der Fälle geht der Verlauf in die sekundär-progrediente Multiple Sklerose (SP-MS) über. Sie unterscheidet sich von der RR-MS insofern, dass zwischen den einzelnen Phasen der Krankheitsschübe, deren Symptome sich teilweise oder ganz zurückbilden können, der Schweregrad stetig zunimmt. Bei etwa 10% der Krankheitsfälle schreitet die Erkrankung kontinuierlich ohne Remission fort. Die primär-progrediente Multiple Sklerose (PP-MS) tritt am seltensten auf. Hier schreitet der Verlauf kontinuierlich ohne Remission fort. Schübe spielen bei der MS eine wichtige Rolle bei der Progression der Behinderung (Marrie and Cutter 2009). In einer 10-Jahre-Folgestudie schritt der Grad der Behinderung im Verlauf der Erkrankung in 30% der Fälle soweit fort, dass ein Rollstuhl benötigt wurde (Pittock et al. 2004).

1.2 Epidemiologie der Multiplen Sklerose

Weltweit sind etwa 2-2,5 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen (Rosati 2001), in Deutschland liegt die Inzidenz bei 4/100 000/ Jahr (Hein und Hopfenmüller 2000). Laut unterschiedlichen Landesregistern steigt die Inzidenz, mit einer Zunahme des weiblichen Anteils, an. Der derzeitige Stand der Geschlechterverteilung zeigt, dass Frauen im Verhältnis zu Männern bis zu 2-3 mal häufiger betroffen sind (Sadovnick 2009). Das Prädispositionsalter liegt etwa im 20.-40. Lebensjahr. Bezüglich der Geoepidemiologie der MS liegt eine ungleichmäßige Verteilung über die Welt vor - die MS tritt in den äquatorialen Breiten seltener auf als in den gemäßigten Breiten. So variiert die Prävalenz (Erkrankte pro 100 000 Einwohner) von < 5 in den tropischen Zonen oder in Asien bis zu > 100 – 200 in den gemäßigten Breiten insbesondere bei Populationen nordeuropäischen Ursprungs, welche die U.S.A, Kanada, Neuseeland und Australien mit einschließen (Milo and Kahana 2009). Die Mortalität der Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Die Letalität hat allerdings in den letzten Jahrzehnten abgenommen. Die Lebenserwartung eines MS-Patienten liegt im Schnitt 6-7 Jahre unter der Durchschnittsbevölkerung desselben Alters (Sadovnick et al. 1992).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der Multiplen Sklerose ist bis heute unbekannt. Es existieren hierzu mehrere Hypothesen. Die geographische Verteilung ließe sich durch genetische Faktoren erklären (Bulma und Ebers, 1992). Eine genetische Prädisposition würde die unterschiedliche Anfälligkeit für MS unter den ethnischen Zugehörigkeiten verständlich machen. So sind Menschen kaukasischer Herkunft sehr viel häufiger betroffen, während die MS bei anderen Rassen (Asiaten, Lappen, Eskimos, Amerikanische Eingeborene, Schwarzafrikaner, Aborigines) seltener ist (Milo and Kahana 2009). Zwillingsstudien und Familienanalysen deuten auf keinen Erbgang im klassischen Sinne nach den Mendel'schen Regeln hin, sondern auf Polymorphismen (Sawcer 2008). Gegen eine rein genetische Determinierung sprechen die Ergebnisse von Immigrationsstudien, welche eine Veränderung des Erkrankungsrisikos durch Migration belegen. So sinkt das MS-Erkrankungsrisiko, wenn ein Migrant aus einem Land mit hoher Erkrankungshäufigkeit in eines mit niedriger auswandert, während es bei entgegen

gesetzter Richtung bei dem niedrigen Erkrankungsrisiko des Ursprungslandes blieb (Milo and Kahana 2009). Ein ausschlaggebender Punkt ist das Alter zum Zeitpunkt der Migration. Diesbezüglich relevant erweisen sich die ersten zwei Jahrzehnte (Milo and Kahana 2009). In diesem Zusammenhang stehen die Hypothesen über Assoziation mit Infektionserregern, insbesondere mit dem Epstein–Barr-Virus. Ebenso der Vitamin-D-Stoffwechsel, Umweltgifte, Rauchen und Impfungen werden hierbei in Betracht gezogen. Es gibt mehrere Ansätze, welche eine kausale Kaskade zu Grunde legen (Hauser and Oksenberg 2006; Goodin 2009). Pathophysiologisch handelt es sich um eine autoimmunvermittelte chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie ist durch fokale Demyelinisierung sowie durch Schädigung und Verlust von Axonen geprägt (Bruck 2005). Heterogene Muster der Demyelinisierung lassen auf unterschiedliche Pathomechanismen schließen (Lassmann et al. 2001). Gemeinsamkeiten der zellulären und humoralen Immunreaktion sind fokale Entzündungsherde, welche Läsionen an den myelinisierten Fortsätzen der Oligodendroglia und neuronalen Axonen bewirken. Das Abklingen der Entzündungsreaktion erfolgt durch Untergang autoreaktiver T-Zellen, Reparatur der Blut-Hirn-Schranke sowie durch Bildung von entzündungshemmenden Mediatoren und T-Supressorzellen. Es kommt zu einer Remyelinisierung geschädigter Axone, die jedoch auch unvollständig und fehlerhaft verlaufen kann (Fancy et al.). Bereits zerstörte Axone können nicht mehr remyelinisiert werden (Rohkamm 2003). Durch Astroglia kommt es zur Narbenbildung zerstörter Areale. Die schubförmig sich erholenden funktionellen Beeinträchtigungen lassen sich hauptsächlich auf Entzündung und Demyelinisierung zurückführen. Die akkumulierenden irreversiblen neurologischen Defizite werden meist durch axonale Schädigung und Verlust hervorgerufen (Lassmann et al. 2007). Neben der weißen Substanz ist ebenfalls die kortikale graue Substanz betroffen (Stadelmann et al. 2008).

1.4 Therapieoptionen

Der Verlauf einer unbehandelten Multiplen Sklerose liegt bei einer mittleren Schubrate von 1,8 pro Jahr und nimmt mit der Zeit kontinuierlich ab (Tremlett et al. 2008). Die Standardtherapie eines Schubes besteht in einer intravenösen Hochdosisgabe von Methylprednisolon möglichst innerhalb von 3-5 Tagen nach Beginn der ersten klinischen Symptome (Milligan et al. 1987; Kaufman et al. 2000). Tritt nach 2 Wochen keine genügende Besserung auf, ist nach einer erneuten quantitativen neurologischen Untersuchung eine weitere Pulstherapie möglich. Ist nach weiteren 2 Wochen keine Rückbildung der Symptome ersichtlich, so ist eine Plasmapherese innerhalb von 4-6 Wochen in einem MS-Zentrum angeraten (Ruprecht et al. 2004; Keegan et al. 2005); (Schilling et al. 2006). Zur medikamentösen Basistherapie liegen Therapieleitlinien in Form eines immunmodulatorischen Stufenschemas vor (siehe Abb. 1) (Wiendl et al. 2008).

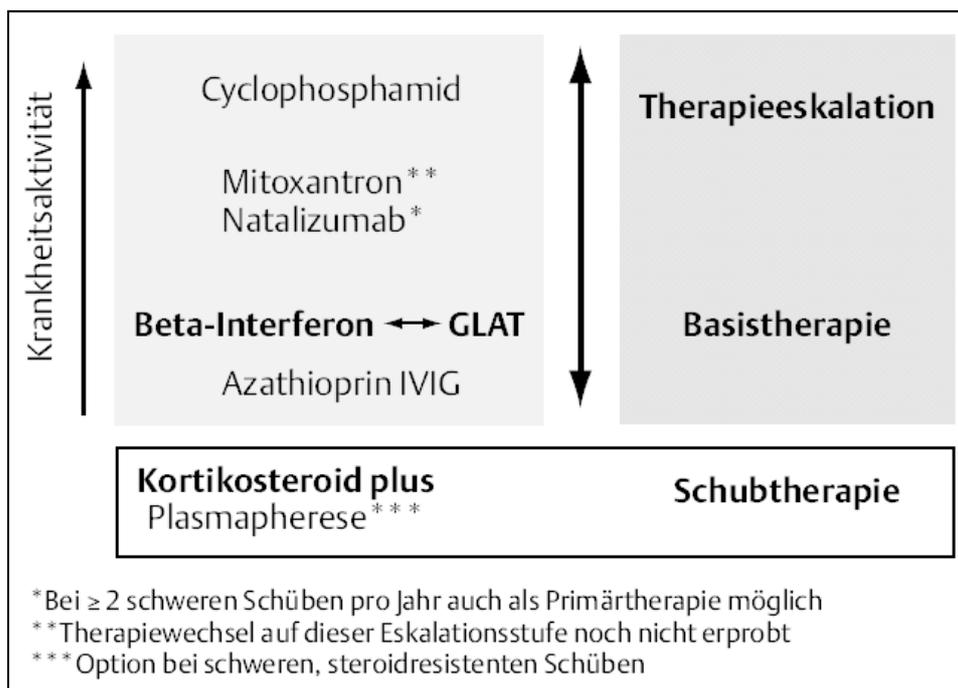


Abb. 1: Immunmodulatorisches Stufenschema

Basistherapeutika der schubförmigen MS sind rekombinante Interferon-beta-Präparate, welche auf relevante Immunreaktionen der MS modulierend einwirken (Gold and Riekmann 2004), sowie Glatirameracetat (Lee et al. 2000; Wolinsky et al. 2007). Beide reduzieren signifikant die Schwere und die Frequenz der Schübe sowie die Progression

der subklinischen Krankheitsaktivität, nachgewiesen im MRT (Jacobs et al. 2000; Comi et al. 2001; Goodin et al. 2002). Beide Präparate zeigen keine Wirksamkeit auf die PP-MS (Filippi et al. 2006). Azathioprin gilt als Reservepräparat in der Basistherapie der RR-MS. Es kommt bei Koinzidenz mit anderen Autoimmunerkrankungen, bei IFN-beta-Unverträglichkeit oder Ablehnung von Injektionen zu Einsatz. Eine seltenere Alternative ist die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei Kontraindikationen gegen IFN-beta-Präparate, Glatirameracetat und Natalizumab. Bei zunehmender Krankheitsaktivität stehen Natalizumab und Mitoxantron zur Therapieeskalation zur Verfügung. Fingolimod wurde in der TRANSFORMS Studie untersucht. Es handelt sich um synthetisch hergestelltes Myriocin, welches nach oraler Aufnahme als FTY 720 P die Lymphozytenmigration hemmt (Cohen et al. ; Kappos et al. 2006).

Die Therapie der MS beruht auf einem multimodalen Konzept mit dem Ziel, Krankheitssymptome, die funktionelle Fähigkeiten und Lebensqualität einschränken, zu verhindern bzw. zu reduzieren. Neben der stationären bzw. ambulanten Pharmakotherapie spielt die symptomatische Therapie hierbei eine wichtige Rolle (Henze et al. 2006). So wirkt regelmäßige Physiotherapie positiv auf den Verlauf von Spastik, Gangstörung und Schmerzen. Nicht außer Acht zu lassen ist die Behandlung von „versteckten“ Symptomen wie dem Fatigue-Syndrom oder der Depression (Brassington and Marsh 1998; Krupp and Rizvi 2002). Sind mehrere Funktionssysteme betroffen, so kann eine stationäre Rehabilitationsbehandlung nützlich sein (Kesselring 2004). Trotz effektiver Therapie sind dennoch 10% der Patienten schwerstbetroffen und pflegebedürftig, was den Gebrauch von Hilfsmitteln und palliativer medizinischen Interventionen bedingt. Wichtig ist der Langzeiteffekt auf die Verbesserung der Lebensqualität, welcher auf Kompensation und Adaptation auf die Behinderung beruht (Krupp and Rizvi 2002).

1.5 Neuroplastizität

Die Fähigkeit des Gehirns, seine morphologischen Strukturen und seine Organisation an veränderte biologische Grundlagen und funktionelle Anforderungen anzupassen, lässt sich unter dem Begriff der Neuroplastizität zusammenfassen.

Der Mechanismus dieser Reorganisation findet auf verschiedenen Ebenen statt. Der Psychologe D.O. Hebb erstellte 1949 Theorien zu den „eingeschliffenen Bahnen“, dem Engramm des Lernens. Er formulierte die neurophysiologische Anforderung an eine Synapse, welche als Grundlage plastischer Prozesse im Gehirn dienen kann (Morris 1999). Dies trifft beim Mechanismus der anhaltenden Effizienzsteigerung der synaptischen Übertragung, der Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP), (Bliss and Lomo 1973); (Andersen and Soleng 1998; Toni et al. 1999); (Thompson 2000) und seinem Gegenpart, der Langzeitdepression (long-term depression, LTD) zu. Sie erfüllen die Assoziation der zeitlichen und räumlichen Nähe zuvor ungekoppelter Synapsen (Feldman 2000) und führen dazu, dass neuronale Aktivität in stabilere strukturelle Verschaltungen umgewandelt wird (Hess and Donoghue 1994). Sie sind somit an den Vorgängen der Bildung neuer Gedächtnisinhalte beteiligt. Diese modulierbare neuronale Veränderung kortikaler Exzitabilität, die Empfänglichkeit eines Neurons für eine Erregung, ist wichtig für die funktionelle Reorganisation neuronaler Netzwerke.

Neben der zellulären Ebene kann es auf kortikaler Ebene zu lokaler und interregionaler Reorganisation kommen. Auf Grundlage der lokalen Veränderungen von kortikalen Repräsentationsmustern konnten spezifische Karten erstellt werden (Toga and Thompson 2001; Bassett and Bullmore 2009). Neuronale Netzwerke sind dynamisch und auch bei Erwachsenen noch modifizierbar (Sowell et al. 2004). Diese Prozesse stehen im Zusammenhang mit Anpassung an die Umwelt (Kolb and Teskey), wie Lernen oder Adaptation. So kann die Effizienz bestehender Netzwerke durch Übung gesteigert werden (Borojerdi et al. 2001). Bei Gesunden kann es zu Veränderungen topographischer Repräsentation durch plastische Veränderungen kommen aufgrund wiederholter peripherer Stimulation und Bewegung. Belege hierfür liefern Studien mit Musikern (Elbert et al. 1995), mit Training komplexer Bewegungsabläufe (Pascual-Leone et al. 1995; Karni 1996) und mit Wiederholungen von einfachen Bewegungen (Classen et al. 1998). Das Gehirn kann kortikales Gebiet entsprechend den aktuellen

Bedürfnissen zuweisen (Nudo et al. 1996), wie zunächst im Tierversuch durch Läsionsstudien (Donoghue et al. 1990) gezeigt werden. Aber auch bei Studien am Menschen können Belege für kortikale Plastizität gefunden werden, wie z.B. nach Amputation (Cohen et al. 1991; Chen et al. 1998) oder Schlaganfall (Wang et al. ; Manganotti et al. 2008). Aber auch pathologische Prozesse stehen im Zusammenhang mit Plastizitätsvorgänge, wie z.B. bei Dystonien (Weise et al. 2006), psychiatrische Erkrankungen, Amputationsschmerz (Flor et al. 1995) oder chronischen Schmerzen.

Die Neuroplastizität spielt auch bei der Multiplen Sklerose eine bedeutende Rolle. Die Diskrepanz zwischen Bildgebung und Klinik der Patienten lässt auf Kompensationsmechanismen schließen (Barkhof 2002). Bereits in frühen Krankheitsstadien kommt es zu kortikaler Reorganisation und vermag das klinische motorische Ausmaß der betroffenen Struktur zu begrenzen (Rico et al.). Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigen eine größere Gehirnaktivierung bestimmter motorischer Areale (Wegner et al. 2008). Unterschiedliche kortikale Aktivierungsmuster (Filippi et al. 2004) während der Ausführung einfacher motorischer Aufgaben dürften darauf zurückzuführen sein, dass bei MS-Patienten Netzwerke rekrutiert werden, die normalerweise bei komplexeren motorischen Aufgaben herangezogen werden (Pelletier et al. 2009). Es tritt sowohl intrahemisphärische als auch interhemisphärische motorische Reorganisation auf. So erhöhte sich bei Betrachtung der motorischen Aktivierungsmuster der MS-Patienten die Aktivierung der zur Bewegung ipsilateralen Hemisphäre, insbesondere der prämotorische Kortex (Brodmann area 6) und kognitive Areale (Wang and Hier 2007). Dem ventralen Anteil des prämotorischen Kortex wird eine Rolle bei Greifbewegungen zugeschrieben, dem dorsalen Anteil (PMd) bei Auswahl von Bewegungen. Bei Untersuchung der interhemisphärischen Verknüpfung zwischen PMd und dem primärmotorischen Kortex, zeigte sich dass der PMd vorbereitete Bewegungen des kontralateralen Kortex zu bahnen oder hemmen vermag (Koch et al. 2006). Inwieweit die vermehrte kortikale Aktivität des PMd eine kompensierende Rolle bei MS spielt, lässt sich mit Hilfe von transkranieller Magnetstimulation untersuchen. Diesen Ansatz wurde bereits im Rahmen einer Studie mit Schlaganfallpatienten verwendet (Johansen-Berg et al. 2002) und ermöglicht eine direkte Aussage zur funktionellen Relevanz .

1.6 Transkranielle Magnetstimulation

Mit der Einführung der transkraniellen Magnetstimulation als eine fokale und nicht-invasive Methode der kortikalen Stimulation wurde es möglich, kortikospinale Exzitabilität nicht-invasiv zu untersuchen (Barker et al. 1985). Das Prinzip der TMS beruht auf der Erregung neuronaler Strukturen im stimulierten Kortex durch ein induziertes elektromagnetisches Wechselfeld. Es kommt zu einer synchronen neuronalen Aktivierung (Roth and Basser 1990), welche nach Überschreiten der Reizschwelle sowohl exzitatorische als auch inhibitorische postsynaptische Potentiale auslöst (Jahanshahi and Rothwell 2000). Nach Aktivierung von Nervenfasern, bevorzugt jener, welche einen horizontalen Verlauf zur Kortexoberfläche zeigen, erfolgt eine transsynaptische Erregung der Pyramidenzellen (Rothwell 1997). Durch indirekte Erregung von Output-Neuronen durch TMS ist eine Aussage über die kortikale Exzitabilität möglich. Bei Stimulation des primär motorischen Kortex werden, in Abhängigkeit von der Reizintensität, Reizkonfiguration und Spulenausrichtung, zeitlich-räumlich synchronisierte Aktionspotenziale in den schnell leitenden kortikospinalen Neuronen ausgelöst (Mills et al. 1992). Diese depolarisieren über exzitatorische monosynaptische Verbindungen spinale Motoneurone, welche die Aktionspotentiale zum Zielmuskel weiterleiten. Die Summe der peripheren motorischen Aktionspotentiale erzeugt im Zielmuskel ein motorisches Potential (MEP) (Amassian et al. 1987; Ziemann and Rothwell 2000; Di Lazzaro et al. 2004). Nachdem die fokale Wirkung einer schmetterlingsförmigen (d.h. zweiflügeligen) Spule am menschlichen motorischen Kortex erstmals erprobt und nachgewiesen wurde (Rosler et al. 1989), wurden die Durchmesser der Spulen immer kleiner und für wissenschaftliche Untersuchungen aufgrund ihrer fokussierten Reizwirkung bevorzugt. Es entsteht ein direkter Stimulationseffekt unterhalb des Spulenzentrums. Durch graduelle Abschwächung erhält man eine Eindringtiefe von etwa 1 bis 3 cm am Ort der maximalen Stimulation. Somit kommt es zu keiner Stimulation tiefer liegender Strukturen, wie z. B. der Basalganglien.

Mit Hilfe von unterschiedlichen Protokollen wird TMS eingesetzt, um die Plastizität des menschlichen Kortex auf drei komplementäre Weisen zu erforschen: 1) durch Kartierung von Verknüpfungsmustern innerhalb und zwischen kortikalen Regionen und ihren spinalen Projektionen. Studien zur Veränderung der Verknüpfungsmustern und

Repräsentation des Motorkortex nach einer Vielfalt von Interventionen belegen dies, wie z.B. nach Immobilisation, Erwerb einer Fertigkeit oder bei Schlaganfall. 2) Beim Einsatz der TMS zur passageren Unterbrechung („virtual lesion“) der Aktivität kortikaler Areale lässt sich ihre funktionelle Relevanz für eine bestimmte Aufgabe zu erforschen. 3) Mit Hilfe von repetitiver TMS können Veränderungen der kortikalen Funktion zu gefördert werden. Dies geschieht, indem Veränderungen der Exzitabilität von kortikalen Schaltkreisen, welche den Zeitraum der Stimulation überdauern, hervorgerufen werden. Dies eröffnet die Möglichkeit die Mechanismen der kortikalen Plastizität im intakten menschlichem Gehirn direkt zu beeinflussen (Siebner and Rothwell 2003).

1.7 Virtuelle Läsion

Durch TMS ist eine kurzzeitige Beeinträchtigung der Funktion des stimulierten Kortexareals möglich. Diese regional begrenzte und passagere Funktionshemmung wird „virtuelle Läsion“ genannt. Der Läsionseffekt beruht auf drei Mechanismen: 1) TMS erzeugt eine lokale intrakortikale Induktion von GABA_B-ergen inhibitorischen postsynaptischen Potentialen. Diese langanhaltende (50 – 250 ms) intrakortikale Inhibition unterdrückt die spontane neuronale Aktivität im stimulierten Kortex. 2) Es kommt zu einer Interferenz der TMS-induzierten neuronalen Aktivität mit der „intrinsisch“ ablaufenden neuronalen Verarbeitung der Informationen, i. e. zu einer Reduktion des „Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses“ (Walsh and Cowey 2000). 3) Es erfolgt ein „resetting“ durch ortho- und antidrome Aktivierung kortikokortikaler und kortikosubkortikaler Neurone. Diese erzeugen einen Netzwerkeffekt, eine synchrone transsynaptische Erregung von Hirnregionen, die mit dem stimulierten Kortex verbunden sind. Meist erfolgt die virtuelle Läsion als „online-TMS“. d. h. als fokale TMS über einer ausgewählten Hirnregion, während der Proband eine Aufgabe durchführt. Dies ermöglicht eine Beurteilung der Verhaltenseffekte. Dieser steht im Zusammenhang mit dem Funktionszustand des stimulierten Kortex und der Spezifität der gestellten Aufgabe. Bezüglich der Informationsverarbeitung ist es relevant, dass das stimulierte Kortexareal bei der Durchführung der gestellten Aufgabe beteiligt ist (Pascual-Leone et al. 1999). Ist der stimulierte Kortex in der neuronalen

Informationsverarbeitung während der Aufgabe beteiligt, erhöht sich die regionale Erregbarkeit als auch die neuronale Wechselwirkung mit anderen Regionen. Die Aktivierung und kontextabhängige Sensibilisierung des kortikalen Zielareals ist der Grund für die effiziente Anwendung der TMS als funktionelles Läsionsverfahren. Der Läsionseffekt ist ebenfalls abhängig vom Schwierigkeitsgrad der gestellten Aufgabe (Bestmann et al. 2002). Von Bedeutung ist die „mentale Chronometrie“, das Zeitfenster, während dessen das stimulierte Kortexareal kritisch an der Ausführung der Aufgabe beteiligt ist. Bei einem Einzelreiz beträgt das Zeitfenster etwa 20 – 60 ms (Pascual-Leone et al. 2000). Neben der Einzelreiz-TMS ist es möglich, mit repetitiver TMS (Frequenzen um 1 Hz) ebenfalls reversible virtuelle Läsionen zu induzieren (Pascual-Leone et al. 1999). Repetitive TMS (rTMS) führt zu einer länger (Bereich von Minuten oder Stunden) andauernden, jedoch reversiblen Änderung der Exzitabilität (Chen et al. 1997). Bei hemmend wirkenden rTMS-Protokollen wird meist mit dem Konditionierungsansatz (Offline-Läsion) gearbeitet. Die induzierte Abnahme der kortikalen Exzitabilität des stimulierten Areals führt zu einem prolongierten Läsionseffekt. So erfolgt die experimentelle Aufgabe der Versuchspersonen erst nach der rTMS-Konditionierung. Bei unterschwelliger Stimulation über dem primär-motorischen Areal kommt es zu einer Reduktion der durch TMS hervorgerufenen MEPs (Fitzgerald et al. 2002). Ähnlich der virtuellen Läsion durch Einzelpuls-TMS, hilft die passagere Funktionsunterbrechung, Informationen über die funktionelle Bedeutung des stimulierten Kortexareals zu gewinnen (Siebner and Rothwell 2003).

1.8 Ziel der Arbeit

In dieser Studie richtet sich das Augenmerk auf die funktionelle Bedeutung der Neuroplastizität bei Multipler Sklerose. So erhebt sich die Frage, welche motorischen Areale für die adaptive Kompensation der motorischen Beeinträchtigung durch die krankheitsbedingte Gehirnschädigung bei MS-Patienten wichtig sein könnten. In dieser Studie nutzen wir die Methode der virtuellen Läsionstechnik durch Einzelpuls-TMS zur Erörterung der Frage, welche funktionelle Rolle ipsilaterale motorische Regionen, nämlich der ipsilaterale primärmotorische Kortex ($M1_{IPSI}$) sowie der ipsilaterale dorsale prämotorische Kortex (PMd_{IPSI}), bei Patienten mit Multipler Sklerose in einer einfachen

Reaktionszeitaufgabe spielen. Ergänzend wird mittels Theta-burst-Stimulation die LTD-artige Neuroplastizität auf neurophysiologischer und auf Verhaltensebene untersucht.

2. Patienten und Methoden

Diese Arbeit ist ein Teil einer mehrgliedrigen Studie zur Neuroplastizität bei an Multipler Sklerose erkrankten Patienten. Sie stimmt mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki überein und wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt. Alle MS-Patienten und Kontrollprobanden nahmen freiwillig teil und gaben nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

2.1 Patienten und gesunde Kontrollprobanden

Es nahmen MS-Patienten im Alter zwischen 23 und 60 Jahren an der Studie teil. Sie wurden aus einem Patientenpool der MS-Ambulanz der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg kontaktiert. Bei allen Patienten war zuvor die Diagnose einer Multiplen Sklerose eindeutig gestellt worden. Die Patienten wurden einer sorgfältigen neurologischen Untersuchung unterzogen. Es wurde zudem der Skalenwert auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) erhoben (Kurtzke 1983). Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die MS-Patienten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- 1) Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- 2) Stabiler klinischer Zustand in den letzten 3 Monaten
- 3) Ausschluss einer Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigem Alter

Die Händigkeit wurde durch eine modifizierte Version des Edinburgh Inventory (Oldfield 1971), welche von -20 für starke Linkshändigkeit bis +20 für starke Rechtshändigkeit reicht, ermittelt. Alle MS-Patienten waren rechtshändig (Händigkeitsscores >12). Es wurden ihnen gesunde Kontrollpersonen passend nach Alter, Geschlecht und Händigkeit zugeordnet.

2.2 Krankheitsstadium, ZNS-Schädigung

Bei allen teilnehmenden Patienten wurden Verlaufsform der MS, Krankheitsdauer und ggf. verlaufsmodifizierende Pharmakotherapie dokumentiert. Der Grad der Beeinträchtigung wurde mit Hilfe des EDSS erhoben.

Das Ausmaß der zentralnervösen systemischen Schädigung wurde mit Hilfe der kortikomuskulären Latenz (corticomuscular latency, CML) und dem Quotienten der MR-Spektroskopiesignale (De Stefano et al. 2007) von N-Acetyl-Aspartat (NAA) zu Kreatin (Cr) erhoben (NAA/Cr).

Die CML wurde am M. abductor pollicis brevis (APB) der rechten Hand erhoben. Nach TMS über dem primär motorischen Kortex wurden die Latenzen der magnetisch evozierten motorischen Potentialen (MEP) bestimmt, welche von den Oberflächenelektroden des APB aufgezeichnet wurden.

Von der neuroradiologischen Abteilung der Universität Würzburg wurde bei einer Subgruppe von 14 Patienten eine lokalisierte magnetische Resonanzspektroskopie (MRS) durchgeführt. Mit einer Hochfrequenzspule (1,5 Tesla Magnetom Vision System, Numaris/4 (VA25), 8-Kanal-Kopfspule, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) wurden spezielle Pulse in das Zielvolumen gesendet, woraus Echosignale resultieren. Zur Messung von lokalisierten in-vivo Spektren wurde die Einzelvolumen-MRS (Single voxel MRS) mit einer PRESS-Sequenz (TR/TE = 3000 / 30 ms) als Aufnahmetechnik verwendet. Es wurden Spektroskopievoxel mit einem Gesamtvolumen von 80 ml nach axial, koronar und sagittal berechneten T2-gewichteten HASTE-Bildern (TR/TE = 2000 / 57 ms, Sichtfenster 512 x 512, Schichtdicke 5 mm) so platziert, dass das Corpus callosum weitgehend bedeckt war. Für jede Messung wurden zwei Spektren mit und ohne Chemical-shift-Effekt (CHESS) erfasst (Haase et al. 1985). Dies dient zur Unterdrückung des Wassersignals und um eine Korrektur des Foucaultstroms und eine Wasserabgleichung zu erlauben (Klose 1990). Der Chemical-shift-Effekt ermöglicht die spektrale Unterscheidung und Identifizierung von Molekülen und Metaboliten durch charakteristische Muster. Die Amplitude des Signals ist ein Maß für die Konzentration des jeweiligen Metaboliten im Gehirn (Provencher 1993). Die Aminosäure NAA ist an zahlreichen wichtigen Vorgängen des Gehirns beteiligt und ist

ein hochsensitives Maß für den Bestand morphologisch und funktionell intakter Neurone. Folglich ist das NAA-Signal bei MS vermindert. Die dynamisch variierenden NAA-Level spiegeln die Beeinträchtigung der neuronalen Funktion, entweder durch temporäre Dysfunktion oder permanenten neuronalen Verlust, wider. Das Kreatinsignal wird aufgrund seiner Stabilität als Referenzwert für eine relative Quantifizierung verwendet (Mader et al. 2008).

2.3 Motorische Leistungsfähigkeit

Um ein Bild von der motorischen Leistungsfähigkeit zu erhalten, durchliefen die Patienten und Probanden eine Reihe von Aufgaben. Diese setzt sich aus folgenden Tests zusammen: maximale Finger-Tapping-Rate, 9-Loch-Stecktest (Mathiowetz et al., 1985), Beschleunigungsbewegung des Daumens sowie eine Aufgabe zur Kraftdosierung des Daumens.

2.3.1 Fingertapping

Für die maximale Tapping-Rate des Zeigefingers wurden die Testpersonen aufgefordert, mit dem Zeigefinger so schnell wie möglich 20 Sekunden lang auf einen Zähler zu tippen. Die maximale Tapping-Rate wurde aus dem Quotienten erzielte Taps pro 10 Sekunden bestimmt.

2.3.2 9-Loch-Stecktest

Das Ziel beim 9-Loch-Stecktest (Mathiowetz et al., 1985) ist, so schnell wie möglich neun Stiftchen mit einer Hand in ein Brett mit neun dafür vorgefertigten Löchern zu stecken und wieder zu entfernen. Es durfte mit der anderen Hand das Brett gehalten werden. Es wurde die Gesamtdauer zweier Durchgänge verwendet.

2.3.3 Maximale Beschleunigung

Die Beschleunigungsaufgabe bestand darin, schnellstmöglich mit dem Daumen eine Abduktionsbewegung zu vollführen. Die Beschleunigung wurde mit einem uniaxialen

Accelerometer (Model 25 A, Endevco Corporation, San Juan Capistrano, C.A, U.S.A) gemessen, welcher auf dem distalen Daumengelenk befestigt wurde. Der Wert der maximalen Beschleunigung wurde als Mittelwert aus 20 Abduktionsbewegungen ermittelt.

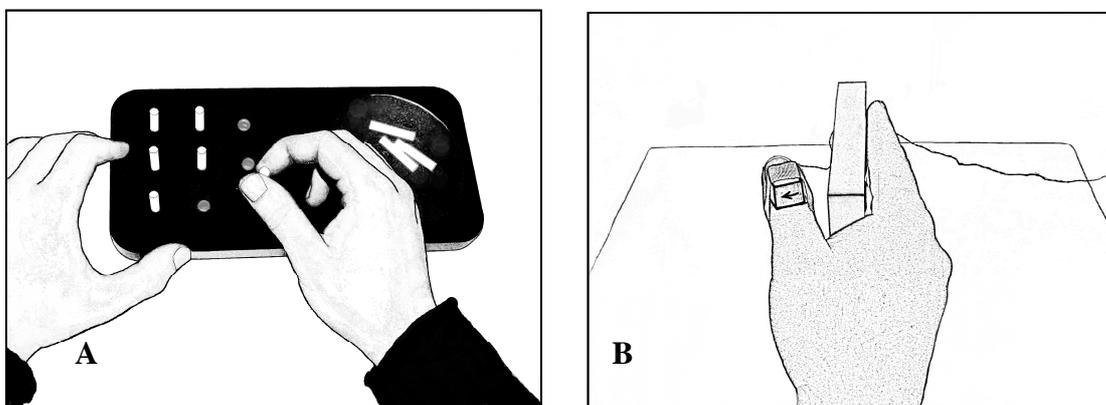


Abb. 2: Schematisierte Darstellung von 9-Loch-Stecktest (A) und maximaler Beschleunigung; Richtung der Daumenbewegung analog markiertem Accelerometer (B)

2.3.4 Dosierte Kraftproduktion

Die Testpersonen sollten abrupte isometrische Abduktionsbewegungen mit dem Daumen ihrer rechten Hand gegen einen Kraftaufnehmer (Grass CP 122 A, Grass Instruments CO, West Warwick, RI) ausführen. Nach Ermittlung der individuellen durchschnittlichen Maximalkraft des APB wurde ein Kraftfenster zwischen 30% und 40% der Maximalkraft definiert und visuell dargestellt. Das Kraftfenster wurde auf die Maximalkraft skaliert. Jede Testperson sollte in Begleitung eines Metronoms (Frequenz 0,5 Hz) isometrische Abduktionsbewegungen mit dem Daumen durchführen mit dem Ziel, das Maximum der graphisch dargestellten Kraftkurve in das Kraftfenster zu treffen. Jede Testperson absolvierte 10 Durchgänge mit je 50 Versuchen. Die Anzahl der erfolgreichen Versuche von insgesamt 50 Versuchen wurde als Maß für die Leistung herangezogen. Als Ausgangswert wurde der Mittelwert der ersten zwei Durchgänge gewertet. Das Resultat des Trainings wurde aus dem Mittelwert der letzten zwei Durchgänge ermittelt.

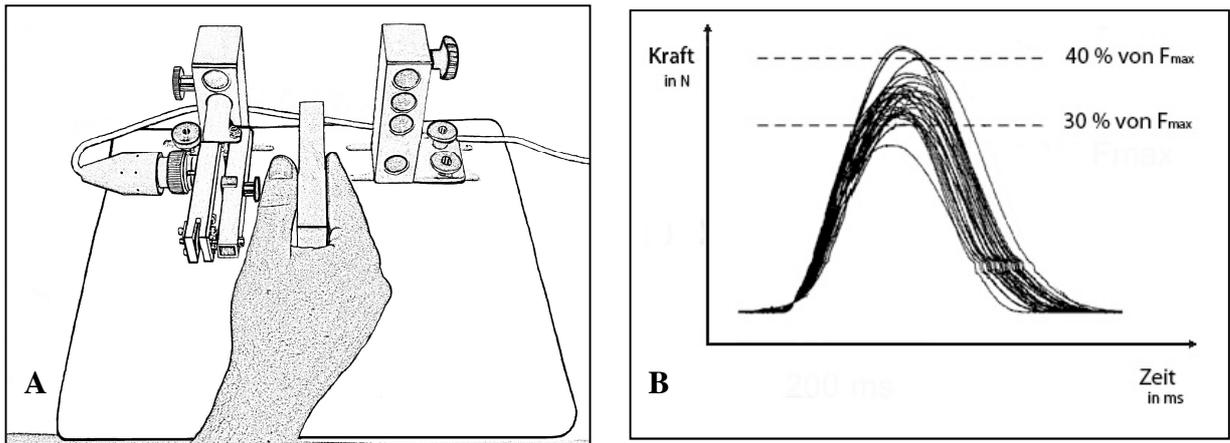


Abb. 3: Dosierte Kraftproduktion (A), typische Kraftkurven eines Probanden (B)

2.4 Neuronavigation

Bei der Neuronavigation in Echtzeit findet die Positionierung der Magnetspule unter ständiger visueller Kontrolle auf einem Bildschirm mit Abgleichung der anatomischen Strukturen statt. Es dient einer größeren Verlässlichkeit der Spulenpositionierung (Schonfeldt-Lecuona et al. 2005). Die Experimente erfolgten jeweils durchgehend unter Neuronavigationskontrolle (Brainsight, Roque Research, Montreal, Canada). Die Information über den Ort des Kopfes oder der Spule im Raum wird über dynamische Referenzrahmen („Tracker“), bestehend aus drei infrarot-reflektierenden Kügelchen, gewonnen. Als Detektorsystem dient eine Kamera, die stereotaktisch die Positionen der Tracker erfasst. Vor Beginn jedes Experiments wurden die Magnetspule und der Proband anhand der befestigten Tracker registriert. Mittels Navigationssoftware wurde die Spulenposition in Bezug zum Kopf des Probanden bzw. zum koregistrierten MRT-Bild visualisiert. Für alle MS-Patienten sowie einen Teil der Normalprobanden wurden individuelle cMRT-Bilder eingelesen und mittels Brainsight-Software bearbeitet. Für einige Normalprobanden wurde eine Standardvorlage verwendet.

2.5 Transkranielle Magnetstimulation und EMG-Aufzeichnung

Bei den Experimenten zur SRT wurden fokale TMS-Einzelreize appliziert, indem man eine Schmetterlingsmagnetspule (äußerer Durchmesser jeder Rundspule 7cm) verwendete, welche an einem Magstim 200 Stimulator (Magstim, Whitland, Dyfed,

U.K.) angeschlossen war. Die Stimulationsintensität betrug 130% der motorischen Ruheschwelle (RMT = resting motor threshold). Die achtförmige Doppelspule wurde tangential über den Schädel gehalten, wobei der Spulengriff nach hinten zeigte und mit einer lateralen Verkippung zur sagittalen Ebene mit einem Winkel von 45° (Mills et al. 1992; Rothwell et al. 1999). Die optimale Positionierung der Magnetspule, um (MEPs) im M. abductor pollicis brevis (APB) der dominanten Hand hervorzurufen, wird als „motor hotspot“ bezeichnet (Rothwell et al. 1999). Dieser wurde über dem linken Motorkortex festgelegt und digital mittels Neuronavigationssoftware gespeichert. An dieser optimalen Stelle wurde die RMT (Rossini et al. 1994) bestimmt. Die Aktivität der Oberflächen-EMGs wurde vom M. abd. poll. brevis (APB) der rechten Hand mit Hilfe von Oberflächenelektroden (Fischer Medizintechnik, Nürnberg) mittels Muskelbauch-Sehenansatz-Technik aufgezeichnet. Die Rohsignale wurden durch einen Differentialverstärker (CED 1902, Cambridge Electronic Design, Cambridge, U.K.) verstärkt und zwischen 1-2000 Hz Bandbreite gefiltert. Die EMG-Signale wurden auf 5000 Hz gefiltert und mit Hilfe eines analog-digitalen Umwandlers (Model 1401 plus, Cambridge Electronics Design, Cambridge, U.K.) digitalisiert und auf einem Labor-PC zum Anzeigen und zur späteren off-line Analyse gespeichert. Die Rohsignale des Kraftaufnehmers wurden mittels eines analog-digitalen Umwandlers visualisiert und ebenfalls auf einen Labor-PC zur Datenauswertung abgespeichert.

2.6 Experiment zur einfachen Reaktionszeit (simple reaction time = SRT): Versuchsaufbau

Beim Experiment zur SRT nahmen 26 rechtshändige Patienten (16 Frauen, 10 Männer) im Alter von 23 – 64 Jahren ($38,3 \pm 10,5$ Jahre) teil. Bei den zugeordneten Kontrollprobanden handelte es um 26 rechtshändige Personen im Alter von $36,5 \pm 11,6$ Jahren. Die Probanden saßen in einem bequemen Sessel. Ihr Kopf wurde im Nacken gestützt, so dass die Probanden während der TMS-Stimulation eine stabile und bequeme Haltung einnehmen konnten.

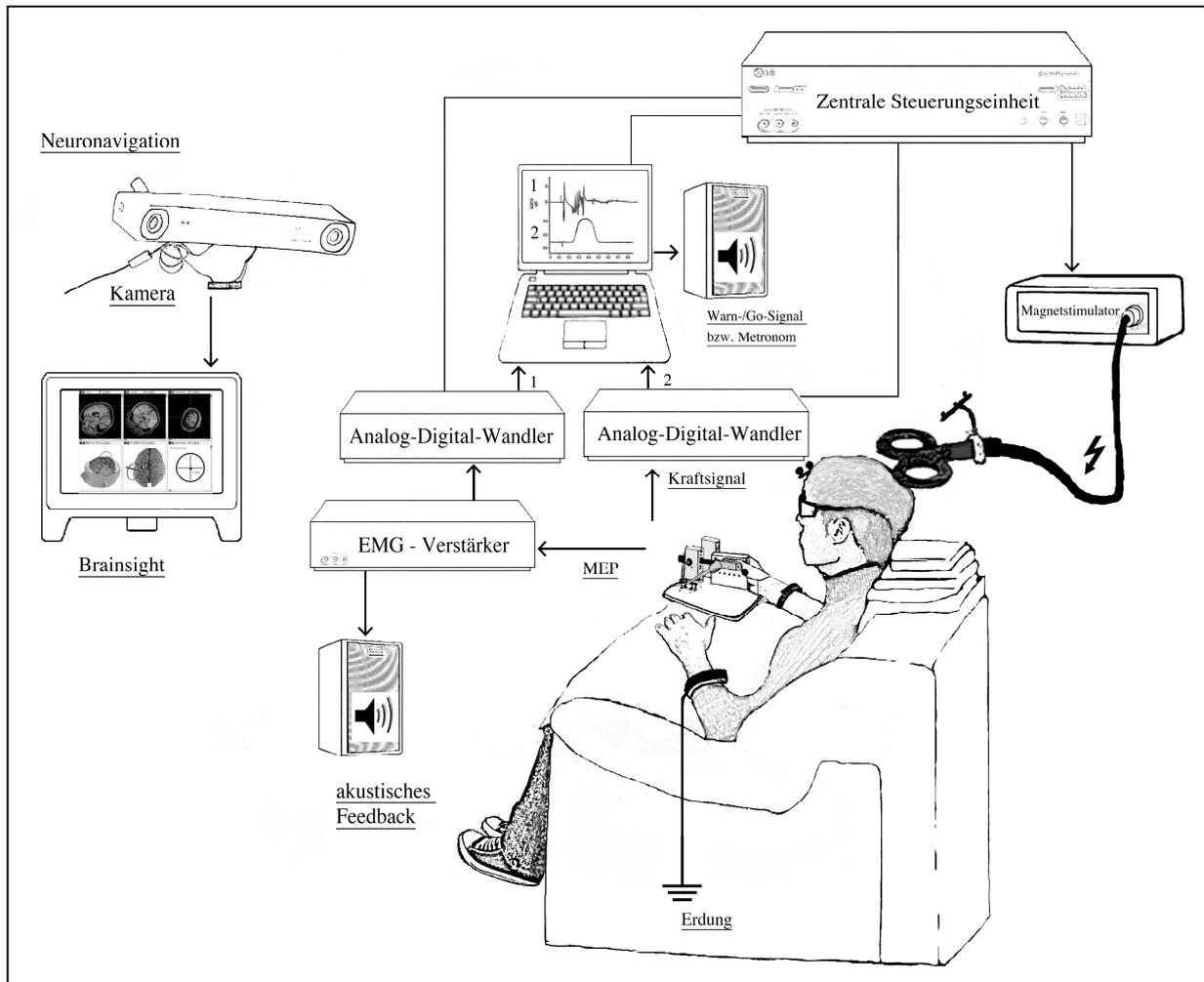


Abb. 4: Versuchsaufbau SRT

2.6.1 Registrierung für Neuronavigation

Dem Probanden wurde eine Brille mit einem integrierten Tracker aufgesetzt. Nach einer Kalibrierung der Magnetspule wurden die cMRT-Bilder mittels einer Registrierung per Kamera und Pointer die an die jeweilige Person adaptiert. Als Registrierungspunkte wurden beide äußere Gehörgänge, das Nasenbein, das Kinn und das Inion verwendet. Es wurde darauf geachtet, dass während des Experiments die Position der Tracker nicht verändert wurde.

2.6.2 Bestimmung des „Motor-Hotspots“ und der motorischen Ruheschwelle

Nach Anlegen einer Erdung pro Arm und der Oberflächenelektroden am rechten APB wurde zunächst der Hotspot bestimmt. Nach digitaler Speicherung der Spulenposition wurde die motorische Ruheschwelle (RMT) über dem Hotspot bestimmt. Diese ist als die minimale Reizintensität definiert, die erforderlich ist, um ein MEP am Zielmuskel auszulösen. Die Bestimmung der RMT erfolgt anhand der Auswertung von 10 aufeinander folgenden MEPs, wobei fünf von zehn MEPs eine Amplitude von mindestens $50 \mu V$ aufweisen müssen (Rossini et al. 1994; Rothwell et al. 1999). Die TMS-Impulse zur Bestimmung der RMT wurden über einen Fußschalter ausgelöst.

Um Vorinnervation zu vermeiden, wurde die Hand in einer bequemen Stellung auf einem Kissen platziert. Die Anspannung der Handmuskulatur verursachen Fazilitationseffekte, welche Amplitude und Latenzzeit der MEPs beeinflussen. Vorinnervation kann zu einer Unruhe der Grundlinie führen, was die genaue Identifikation des MEP-Beginns erschwert (Kursbuch klinische Neurophysiologie, Peter Vogel). Die Entspannung des Zielmuskels wurde kontinuierlich akustisch über einen Lautsprecher und visuell über einen Monitor kontrolliert (audiovisuelles Feedback).

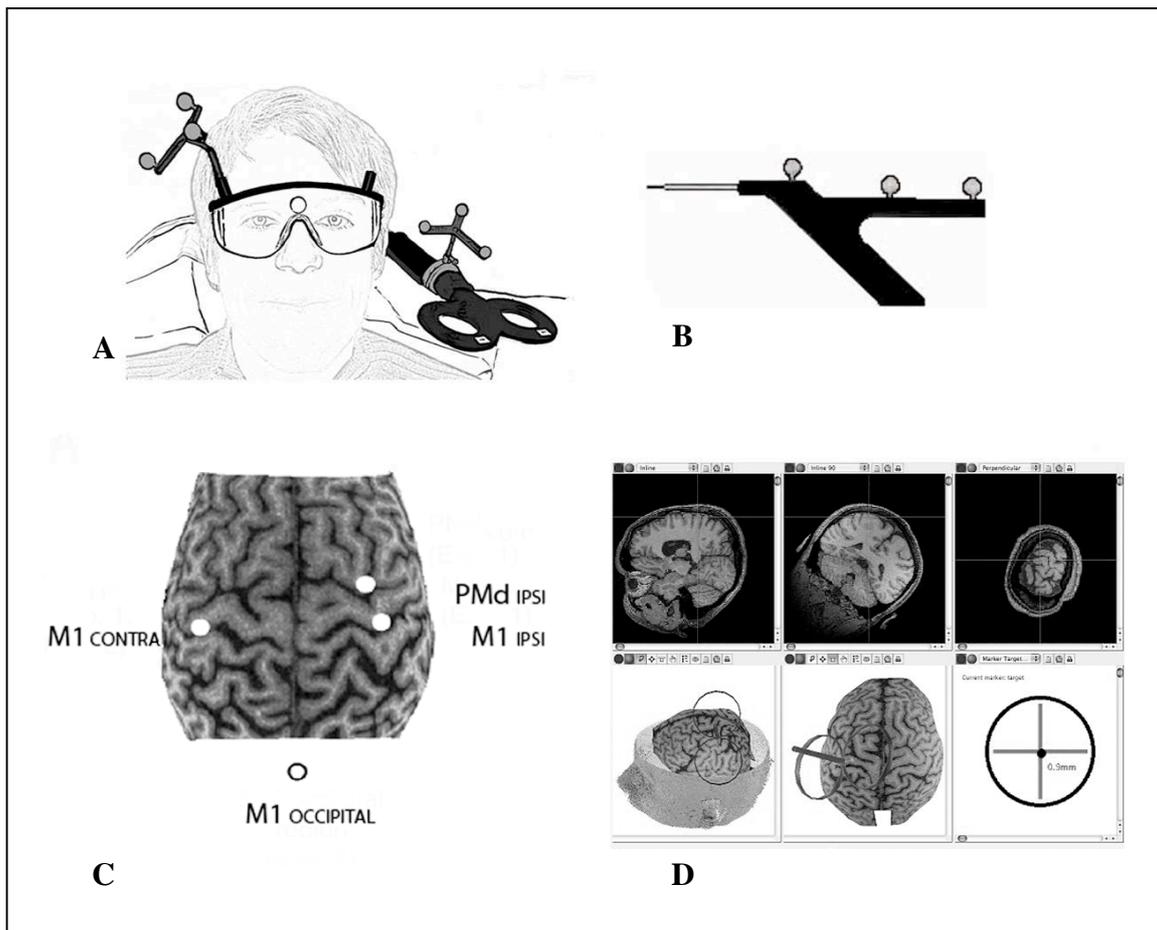


Abb. 5: Schematisierte Darstellung der mit Trackern ausgestatteten TMS-Spule, Brille (A) und Pointer (B); Gehirnoberfläche mit festgelegten Stimulationspunkten (C); Darstellung der cMRT-Bilder während Neuronavigation (D)

2.6.3 Festlegen der Stimulationsareale

Für das Experiment wurden folgende anatomische Bereiche als Stimulationsareale definiert: das Handareal des linken primär-motorischen Kortex ($M1_{CONTRA}$) sowie des rechten primär-motorischen Kortex ($M1_{IPSI}$) und rechter dorsaler prämotorischer Kortex (PMd_{IPSI}). Des Weiteren wurde eine Kontrollbedingung eingeführt. Es wurde keine ineffektive Placebostimulation über dem gleichen Zielareal appliziert. Anstelle dessen wurde ein Kontrollareal ausgewählt, welches keine Relevanz für den untersuchten

Prozess hat und effektiv mit derselben Reizstärke wie im Zielexperiment stimuliert. Es wurde eine mittig gelegene occipitale Region (MO) zur Kontrollstimulation festgelegt. Der ipsilaterale dorsale prämotorische Kortex ($PM_{d_{IPSI}}$) wurde im hinteren Abschnitt des Gyrus frontalis medius bestimmt, welcher sich etwa 2 cm anterior und 1 cm medial zum motorischen Hotspot befindet (Fink et al. 1997; Fridman et al. 2004). MO wurde median 6 cm über dem Inion markiert. Das Handareal des primär motorischen Kortex von $M1_{IPSI}$ wurde in axialer und sagittaler Ansicht des Gehirns nach den beschriebenen Landmarken nach Yousry und Mitarbeitern (1997) auf dem Bildschirm identifiziert. Es handelt sich um einen Abschnitt des Gyrus praecentralis, welcher in den meisten Fällen die motorische Handfunktion enthält. Diese Struktur befindet sich an der Kreuzung zwischen dem Sulcus praecentralis und Sulcus centralis. Er bildet das „mittlere Knie“ des Sulcus centralis (Yousry et al. 1997). Der motorische Hotspot über dem linken Motorkortex wurde experimentell mittels TMS ermittelt und als Handareal des $M1_{CONTRA}$ festgelegt, welches stets gut mit der anatomischen Landmarke im cMRT zur Deckung kam. Die Stimulationsareale wurden für die Neuronavigation mittels Brainsight-Software visuell fixiert. Mithilfe der markierten Areale und eines Fadenkreuzes konnte somit dieselbe Position der Magnetspule über einer bestimmten Stimulationsstelle während eines Experiments verlässlich angesteuert werden.

2.6.4 Ablauf des Experiments

Nach einem akustischen Warnsignal (Dauer 0,44 Sekunden) erfolgte nach einem zufälligen Intervall von 2,5 bis 7,5 Sekunden (Zufallsgenerator) ein akustisches Go-Signal (Dauer 0,18 Sekunden). Schematische Darstellung der SRT-Aufgabe siehe Abbildung 6. Die Testpersonen erhielten den Auftrag, auf das Go-Signal so schnell wie möglich zu reagieren, indem sie eine abrupte isometrische Abduktionsbewegung mit ihrem rechten Daumen gegen einen Kraftaufnehmer (Grass CP 122 A, Grass Instruments CO, West Warwick, RI) ausführen sollten. Die EMG-Aktivität wurde vom rechten APB aufgezeichnet. Der Proband wurde angewiesen, trotz der Anspannung des Wartens auf das Go-Signal die Hand locker zu lassen. Als einfache Reaktionszeit wurde der Zeitraum zwischen dem Go-Signal und EMG-Beginn im APB definiert.

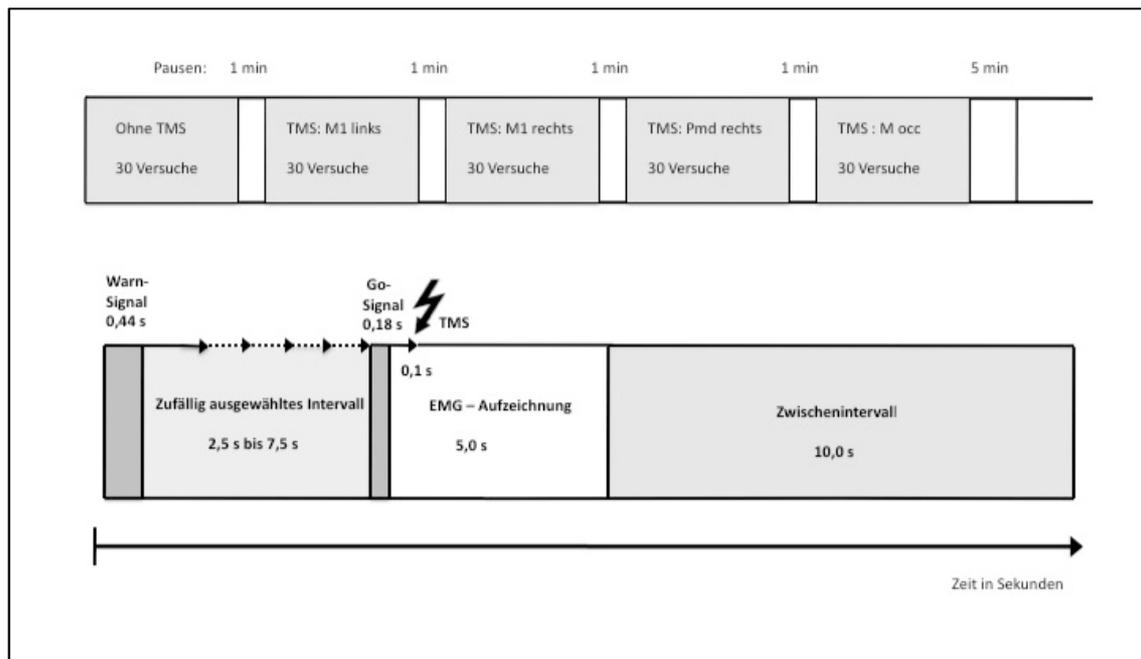


Abb. 6: Ablaufschema des SRT-Experimentes

Oben: Darstellung der 5 Testabschnitte bestehend aus 30 Versuchen

Unten: Darstellung eines Versuches

Zu Beginn jeder experimentellen Sitzung wurden die Testpersonen mit der Aufgabe vertraut gemacht, bis sie in der Lage waren, das Warn- und das Go-Signal zu unterscheiden. Danach wurden 10 Testabschnitte durchgeführt. Die einzelnen Abschnitte wurden durch eine Minute Pause getrennt, um eine Ermüdung zu vermeiden. Jeder Testabschnitt bestand aus 30 Versuchen mit einem 10-sekündigen Zwischenintervall. Einzelreiz-TMS wurde 100 ms nach dem Go-Signal mit einer Stimulationsintensität von 130% der RMT getriggert ausgelöst und pseudo-randomisiert über $M1_{CONTRA}$, $M1_{IPSI}$, PMd_{IPSI} und MO appliziert. Jede Region wurde insgesamt zweimal stimuliert, zwei Abschnitte erfolgten ohne TMS.

2.7 Thetaburst-Experiment

Bei diesem ergänzenden Experiment wurden das Verhalten und die Exzitabilität vor und nach einer TBS-600 Intervention untersucht. Thetaburst-Stimulation (TBS) steht für eine repetitive Form der TMS (rTMS). Die Stimulation (TBS-600) bestand aus kontinuierlichen TMS-Salven (drei unterschwellige magnetische Stimuli 50 Hz), welche sich mit einer Frequenz von 5 Hz (Theta-Frequenz) über 40 Sekunden wiederholten (Huang et al. 2005). Es wurde mit einem MagPro X100 Stimulator (Medtronic A/S 2740, Skovlunde, Dänemark) mit der Wahlmöglichkeit zwischen mono- und biphasischer Konfiguration gearbeitet. Bei der biphasischen Stimulation wechselt die induzierte Feldstärke die Polarität, so dass ein großer Teil der Pulsenergie wieder in den Pulskondensator rückgeführt werden kann. Dies führt zu einer deutlichen Reduzierung der Spulenerwärmung. Daher wird bei rTMS meist die biphasische Konfiguration verwendet, während bei der Einzelpuls-TMS die monophasische Einstellung bevorzugt wird. Für das Experiment wurde die RMT sowohl mono- als auch biphasisch über dem M1 links ermittelt. Zur Applikation von TBS-600 wurde die biphasische Konfiguration verwendet. Die Intensität der Stimulation betrug 70% der bestimmten RMT. Die Stichprobe bestand aus 16 rechtshändigen Patienten (10 weiblich, 6 männlich) im Alter von 23 – 54 Jahren ($34,4 \pm 9,3$ Jahren). Die 17 gesunden Probanden (10 weiblich, 7 männlich) waren alle rechtshändig und im Alter von $36,5 \pm 11,6$ Jahren. Die Datenerhebung wurde durch weitere Experimente in Leipzig und durch Dr. D. Zeller vervollständigt. Schematischer Ablauf des Experiments siehe Abbildung 7.

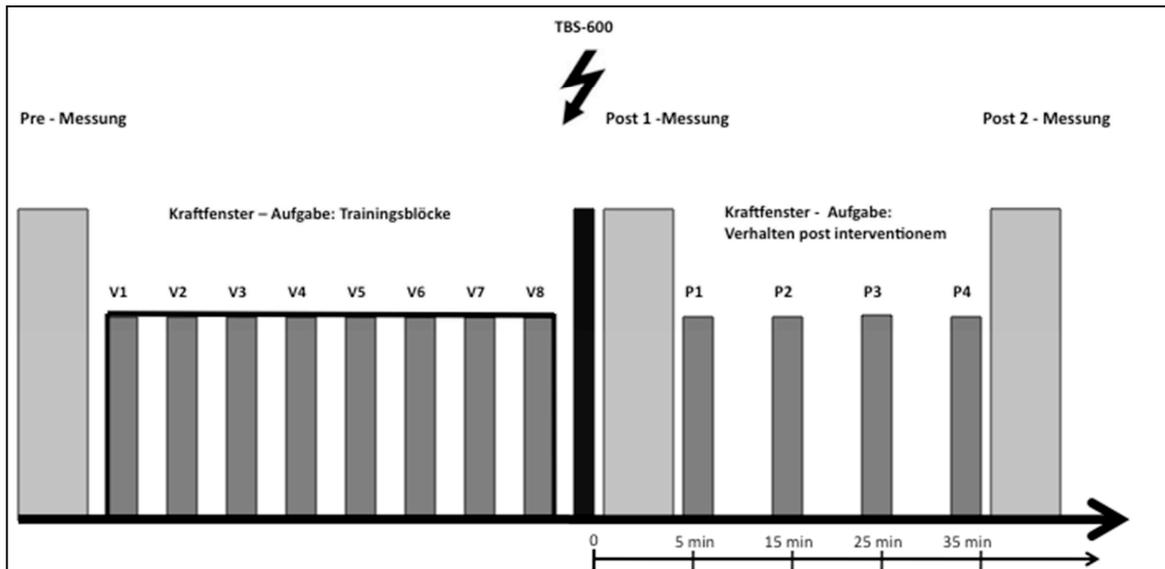


Abb. 7: Versuchsablauf TBS-Experiment

Hellgraue Blöcke: Bestimmung der kortikospinalen Exzitabilität. Ausgangsmessung vor, direkt nach (Post 1 – Messung) und 35 min nach Intervention (Post 2 – Messung).

Schwarzer Block: Durchführung der TBS-600-Intervention.

Dunkelgraue Blöcke: Bestimmung des Verhaltens mittels Kraftfenster-Aufgabe. Trainingsblöcke (V1-V8) vor Intervention. Blöcke zur Bestimmung der Leistung (P1-P4) 5 min, 15 min, 25 min und 35 min post interventionem.

Zu Beginn des Experiments erfolgte vor der TBS-Intervention die Ausgangsmessung der kortikospinalen Exzitabilität. Diese bestand aus 30 überschwelligen TMS - Einzelreizen im zeitlichen Abstand von 0,1 Hz. Es wurde eine Schmetterlingsmagnetspule (äußerer Durchmesser jeder Rundspule 8,5cm) verwendet, welche an einem MagPro X100 Stimulator (Medtronic A/S 2740, Skovlunde, Dänemark) angeschlossen war. Die Pulsform der Stimulation war monophasisch, ihre Intensität entsprach 130% der RMT. Die Messung der Exzitabilität fand über dem linken M1 (M1_{CONTRA}) statt. Die Probanden wurden angewiesen, sich zu entspannen, jedoch mental einen relativ gleichbleibenden Zustand einzunehmen. Nach der Ausgangsmessung folgten 8 Trainingsblöcke analog zur Aufgabe des motorischen Lernens (vgl. 2.3.4). So wurden die Probanden angewiesen, eine plötzliche isometrische Abduktionsbewegung mit ihrem rechten Daumen gegen einen Kraftaufnehmer (Grass

CP 122 A, Grass Instruments CO, West Warweick, RI) auszuführen. Ziel war es, so oft wie möglich in ein visuell dargestelltes Kraftfenster zwischen 30% und 40% der individuellen Maximalkraft zu treffen (siehe Abbildung 3), wobei der Takt der Bewegungen durch ein akustisches Metronom (0,5 Hz) vorgegeben war. Um einer Ermüdung vorzubeugen, wurden Pausen von 5 min zwischen den Trainingseinheiten eingelegt. Nach dem Training erfolgte die TBS-600 Intervention mit anschließender Exzitabilitätsmessung mit 30 TMS – Einzelreizen, Post1 – Messung. Es wurden nach 5 min eine weitere Einheit der Kraftfensteraufgabe absolviert, ebenso nach 15 min, 25 min und 35 min post interventionem. Im Anschluss fand die dritte Exzitabilitätsmessung (Post2 – Messung) statt. Bei der gesunden Kontrollgruppe fand ein zusätzliches TBS-Experiment statt. So wurde bei gleichbleibenden Versuchsablauf eine Kontrollstimulation mit TBS-600 über MO durchgeführt.

2.8 Statistische Analysen

Vor Vergleich der Daten der motorischen Funktionstests zwischen MS-Patienten und Kontrollpersonen wurden die Ergebnisse der dominanten und nicht-dominanten Hand zu Z-Scores umgewandelt, um die überlegene Leistung der dominanten gegenüber der nicht-dominanten Hand bei den gesunden Kontrollen zu berücksichtigen. Falls nicht anders vermerkt, sind alle Werte als Mittelwert \pm SD angegeben.

Die Anzahl der Durchgänge ohne EMG-Signal innerhalb von 1000 ms wurde ermittelt. Diese wurden von der weiteren Analyse zur Reaktionszeit ausgeschlossen. Diese wurden jedoch als Maß der Unaufmerksamkeit verwendet. Es wurden $0,9 \pm 1,8$ pro 30 Versuche bei den Kontrollen und $0,7 \pm 1,40$ bei den Patienten ausgeschlossen. Es konnte kein signifikanter Unterschied ($P = 0,31$) in der Aufmerksamkeit ermittelt werden.

Der Median der Reaktionszeiten mit und ohne TMS wurden identifiziert. Der relative Unterschied der Reaktionszeit zur Ausgangsmessung bzw. zur MO-Stimulation wurde für jede Stimulationsstelle errechnet. Zum statistischen Vergleich wurden zweiseitige t-Tests getestet. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde die False-discovery-rate

(Curran-Everett 2000) angewendet. Effekte wurden bei $P < 0,05$ als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten und gesunde Kontrollprobanden

Demographische und klinische Einzelheiten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Stichprobe für SRT

m = männlich; w = weiblich; EDSS = Expanded Disability Status Scale; RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS = sekundär-progrediente Multiple Sklerose; DMT = Krankheitsverlauf modifizierende Therapie; GA = Glatirameracetat; IF = Beta-Interferon; AZA = Azathioprin; MIT = Mitoxantron; NAT = Natalizumab; (FTY) = Fingolimod; kontrolliert-randomisierte Behandlungsstudie: FTY oder Placebo

	Alter	Geschlecht	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Klinischer Subtyp	Aktuelle DMT	EDSS	Kontrolle Nummer	Alter	Geschlecht
1	24	w	6	RRMS	IF	1,5	1	23	w
2	25	w	8	RRMS	IF	1,5	2	26	w
3	28	w	7	RRMS	IF	1,5	3	26	w
4	31	w	12	RRMS	IF	1	4	28	w
5	32	w	3	RRMS	IF	1,5	5	28	w
6	34	w	10	RRMS	IF	2,5	6	28	w
7	34	w	9	RRMS	IF	2,5	7	30	w
8	35	w	15	RRMS	IF	2	8	33	w
9	36	w	7	RRMS	IF	2	9	34	w
10	36	w	9	RRMS	IF	1,5	10	34	w
11	41	w	17	RRMS	IF	2	11	36	w
12	45	w	11	RRMS	GA	4,5	12	38	w
13	46	w	17	SPMS	MIT	4	13	43	w
14	48	w	25	RRMS	AZA	4,5	14	45	w
15	50	w	20	RRMS	MIT	6	15	54	w
16	59	w	13	RRMS	GA	3	16	56	w
17	23	m	4	RRMS	Keine	2	17	20	m
18	23	m	4	RRMS	IF	1	18	24	m
19	32	m	6	RRMS	GA	1	19	27	m
20	34	m	4	RRMS	NAT	3,5	20	29	m
21	37	m	6	RRMS	(FTY)	3	21	33	m
22	39	m	4	RRMS	GA	4	22	40	m
23	41	m	20	SPMS	MIT	6	23	44	m
24	48	m	3	RRMS	IF	2	24	47	m
25	54	m	17	SPMS	MIT	6,5	25	54	m
26	60	m	14	SPMS	IF	6	26	64	m
Mittelwert	38,3	10,4			Median	2,3	Mittelwert	36,5	
± SD	± 10,5	± 6,1				[1-6,5]	± SD	± 11,6	

Tabelle 1: Stichprobe für SRT

3.2 Krankheitsstadium, ZNS-Schädigung

EDSS-Werte korrelierten signifikant mit der Krankheitsdauer der Multiplen Sklerose. ($r = 0,63$; $P = 0,001$).

Die kortikomuskuläre Latenzzeit (CML) zum APB der rechten Hand war bei den MS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant erhöht ($22,7 \pm 2,7\text{ms}$ vs. $20,9 \pm 1,3\text{ms}$; $P = 0,004$). Die CML korrelierte signifikant mit den EDSS- Werten ($r = 0,58$; $P = 0,002$).

Bei der MR-Spektroskopie (Subgruppe von 14 MS-Patienten) war der NAA/Cr-Quotient der MS-Patienten ($1,45 \pm 0,13$) im Vergleich zu den Kontrollpersonen ($1,74 \pm 0,19$; $P = 0,002$) vermindert.

3.3 Motorische Leistungsfähigkeit

Die Ergebnisse der motorischen Funktionstests beider Gruppen sind in Tabelle 2 zusammenfasst. Beim 9-Loch-Stecktest waren die MS-Patienten signifikant schlechter als die Kontrollgruppe ($P = 0,002$). Ebenso schnitten sie bei der Finger-Tappig-Aufgabe signifikant schlechter ab ($P = 0,03$) ab. Bei der Beschleunigungsbewegung ($P = 0,66$) und der dosierten Kraftproduktion ($P = 0,68$) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen MS-Patienten und Probanden.

Motorische Aufgabe	Hand	MS-Patienten	Kontrollen	p- value (Z-scores)
Maximale tapping Rate des Zeigefingers (taps/10sek)	Dominant	$46,8 \pm 11,0$	$48,7 \pm 6,9$	0,020
	Nicht - dominant	$39,5 \pm 7,9$	$44,3 \pm 6,1$	
9-Loch-Stecktest	Dominant	$25,2 \pm 27,9$	$17,2 \pm 1,8$	0,002
	Nicht - dominant	$22,0 \pm 7,0$	$17,8 \pm 1,5$	
Maximale Beschleunigung der Daumenabduktion (m/s^2)	Dominant	$25,3 \pm 11,0$	$25,5 \pm 14,8$	0,660
	Nicht - dominant	$24,1 \pm 11,6$	$26,1 \pm 12,8$	
Dosierte Kraftproduktion	Dominant	$28,3 \pm 6,0$	$29,0 \pm 6,2$	0,680

Tabelle 2: Motorische Leistung bei MS-Patienten und Kontrollen

3.4 Analyse des SRT-Experiments

3.4.1 Analyse der Baseline

Bei Betrachtung der absoluten Reaktionszeiten ohne TMS war die SRT bei den Patienten ($165 \pm 36\text{ms}$) im Vergleich zu den zugeordneten Kontrollpersonen ($133 \pm 17\text{ms}$; $P < 0,001$) signifikant länger. Bei der Kontrollbedingung mit Einzelpuls-TMS über MO ergaben sich leicht gegenläufige relative SRT-Veränderungen bei MS-Patienten und Kontrollen. Die einfache Reaktionszeit stieg bei den gesunden Kontrollen im Vergleich zur Baseline an ($6 \pm 6\%$, $P < 0,001$), während sie bei den Patienten sogar leicht abnahm ($-3 \pm 8\%$; $P = 0,05$). In der Gruppe der Patienten korrelierte die SRT-Verminderung negativ mit der Baseline-SRT ($r = -0,50$; $P = 0,009$). Das bedeutet: je länger die Reaktionszeit bei der baseline, umso deutlicher fiel die relative Verkürzung unter TMS über MO aus. Um für diese unspezifischen Effekte zu kontrollieren, wurden die Daten der übrigen Stimulationsorte auf die MO-Bedingung normiert.

3.4.2 Vergleich der Interventionspunkte / Vergleich der TMS-Effekte

Die relativen Veränderungen der Reaktionszeiten beider Gruppen bei Stimulation über $M1_{\text{CONTRA}}$, $M1_{\text{IPSI}}$ und PMd_{IPSI} sind in Abbildung 8 dargestellt. TMS hatte in Abhängigkeit vom Stimulationsort unterschiedliche Effekte auf die SRT bei Patienten und Kontrollpersonen.

Um signifikante Unterschiede aufzuzeigen, wurde eine Varianzanalyse ANOVA (analysis of variance) durchgeführt. Hierbei wurden Stimulationsort ($M1_{\text{CONTRA}}$, $M1_{\text{IPSI}}$, PMd_{IPSI}) als Innersubjektfaktor und Gesundheit (MS, Kontrolle) als Zwischensubjektfaktor festgelegt. Es ergab sich eine signifikante Stimulationsort*Gesundheit Interaktion ($F = 7,14$; $P < 0,001$).

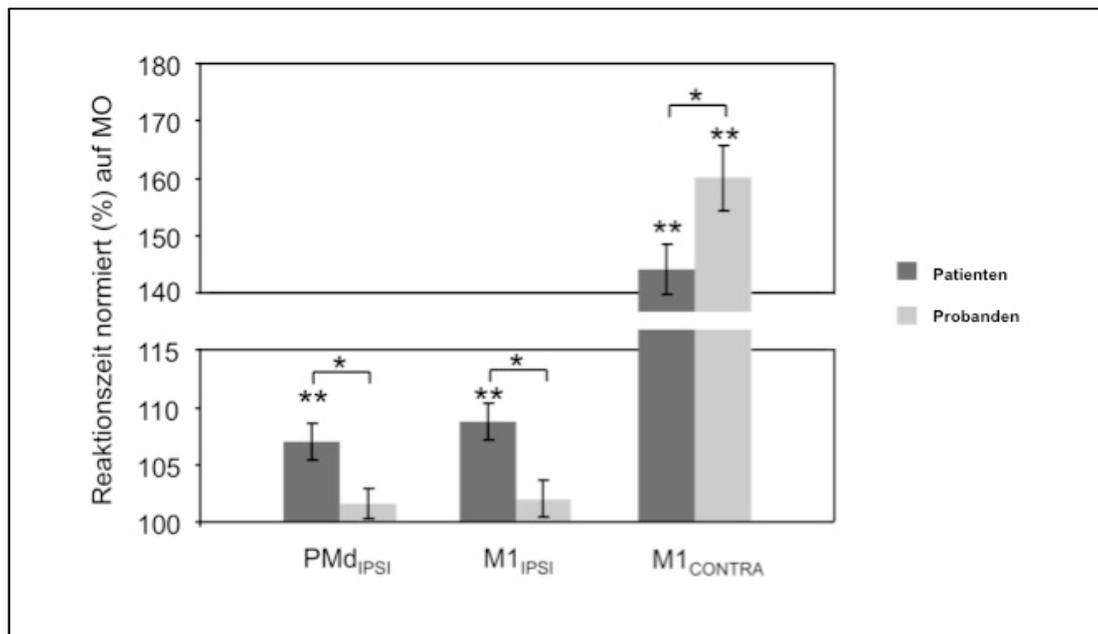


Abb. 8: Relative SRT-Veränderungen: M1 re: ipsilateraler primär motorischer Kortex; M1 li: kontralateraler primär motorischer Kortex; PMd re: ipsilateraler prämotorischer Kortex. * Signifikanter Unterschied zwischen MS-Patienten und Probanden. ** Signifikanter Unterschied zur baseline.

Eine post-hoc Analyse zeigte, dass TMS die SRT nur bei Patienten signifikant verlängerte, wenn sie gezielt entweder über M1_{IPSI} ($P = 0,005$) oder über PMd_{IPSI} ($P = 0,01$) stattfand. Die Stimulation über M1_{IPSI} und über PMd_{IPSI} erhöhte die SRT signifikant bei MS-Patienten ($9 \pm 8\%$, $P < 0,001$ und $7 \pm 8\%$, $P < 0,001$), jedoch nicht bei den Kontrollpersonen ($2 \pm 8\%$, $P = 0,22$ und $2 \pm 7\%$, $P = 0,22$). Die SRT war bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen bei einer Stimulation über M1_{CONTRA} ($P = 0,03$) weniger verlängert.

3.4.3 Korrelationen

Bei MS-Patienten korrelierten die relativen SRT-Veränderungen nach TMS über M1_{IPSI} oder PMd_{IPSI} weder mit einem der motorischen Funktionstests, noch mit dem NAA/Cr-

Quotienten aus der MR-Spektroskopie (vgl. Tabelle 3). Es zeigte sich jedoch eine signifikante negative Korrelation zwischen den relativen SRT-Veränderungen nach TMS über M1_{IPSI} und der CML bei MS-Patienten (siehe Abbildung 9).

	Ohne TMS (abs.)	M1 IPSI (rel.)	M1 CONTRA (rel.)	PMd IPSI (rel.)	Dosierte Kraftproduktion M (delta)	MR-S NAA/Cr
9HPB dh	0,285	-0,284	-0,238	-0,215	0,363	-0,231
9HPB ndh	0,308	-0,222	0,000	-0,166	0,387	-0,392
tapping dh	-0,112	-0,006	-0,138	0,052	0,085	0,238
tapping ndh	-0,098	0,337	-0,098	0,147	0,047	0,099
acc dh	-0,139	-0,253	-0,119	0,081	0,267	0,624
acc ndh	-0,230	-0,136	0,005	0,207	0,096	0,531
M(V1,V2)	-0,285	0,208	0,118	0,067	-0,238	-0,028
Ohne TMS (abs.)		0,163	-0,360	0,048	-0,049	-0,147
M1 IPSI (rel.)			-0,196	0,327	-0,173	-0,200
M1 CONTRA (rel.)				-0,140	-0,234	-0,303
PMd IPSI (rel.)					0,389	-0,380
Dosierte Kraftproduktion						-0,186

Tabelle 3: Korrelationsmatrix

9HPB = 9 Loch-Stecktest; acc = Maximale Beschleunigung der Daumenabduktion (m/s^2); M (V1,V2) = motorische Leistung der Versuche 1 und 2 der Aufgabe zur dosierten Kraftproduktion; ndh = nicht-dominante Hand; dh = dominante Hand; M(delta) der dosierten Kraftproduktion = Differenz aus der ersten (V1,V2) und letzten (V9, V10) beiden Versuchsblöcke

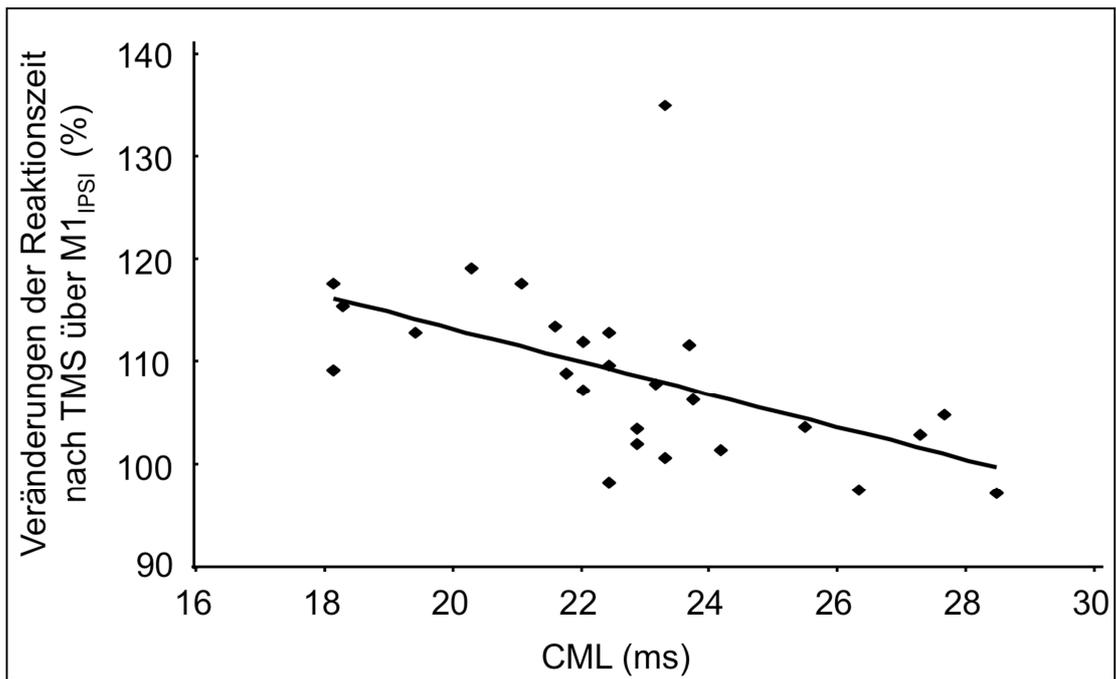


Abb. 9: Korrelation der CML (in ms) und die Veränderungen der Reaktionszeit (in %) nach TMS über $M1_{IPSI}$

3.5 Thetaburst

Demographische und klinische Einzelheiten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Aufgrund von Ausgangswerten unter 0,3 mV bei Messung der MEP wurden vier Patienten (Nummer 8, 9, 11 und 16) und zwei Probanden (Nummer 13 und 17) von der Auswertung ausgeschlossen. In der Gruppe der Probanden sind zwei Abbrecher zu verzeichnen (Nummer 1 und 8).

Tabelle 4: Stichprobe für TBS

*m = männlich; w = weiblich; EDSS = Expanded Disability Status Scale; RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS = sekundär-progrediente Multiple Sklerose; ED = Erstdiagnose DMT = Krankheitsverlauf modifizierende Therapie; GA = Glatirameracetat; IF = Beta-Interferon; AZA = Azathioprin; MIT = Mitoxantron; NAT = Natalizumab; MP = Methylprednisolon; * = Dr. D. Zeller, Würzburg; ** = Leipzig*

Patient Nummer	Alter	Geschlecht	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Klinischer Subtyp	Aktuelle DMT	EDSS	Kontrolle Nummer	Alter	Geschlecht
1	23	w	4	RRMS	NAT	1,5	1	23	w
2	25	w	6	RRMS	IF	1,5	2**	24	w
3	25	w	8	RRMS	IF	1,5	3	26	w
4	28	w	7	RRMS	IF	1,5	4	26	w
5	31	w	3	RRMS	IF	1,5	5*	26	w
6	33	w	9	RRMS	IF	2,5	6**	26	w
7*	36	w	9	RRMS	IF	1,5	7	28	w
8*	41	w	17	RRMS	INF	2,0	8	30	w
9	46	w	12	RRMS	GA	4,5	9	33	w
10	49	w	20	SPMS	MIT	6,0	10	45	w
11	22	m	4	ED	MP	2,0	11	46	w
12*	23	m	4	ED	IF	1,0	12*	26	m
13	32	m	6	RRMS	GA	1,0	13	27	m
14*	34	m	4	RRMS	NAT	3,5	14	33	m
15*	48	m	3	RRMS	IF	2,0	15**	35	m
16*	54	m	17	SPMS	MIT	6,5	16**	45	m
							17*	50	m
Median	34,4		8,4			1,5		32,3	
Mittelwert									
SD	9,3		4,8			1,6		10,2	

Tabelle 4: Stichprobe für TBS

3.5.1 Analyse der Exzitabilität bei TBS über M1 links

Vor Intervention mittels TBS-600 betrug die Höhe der MEP-Amplituden bei den Probanden $1,17 \pm 0,72$ mV, bei den Patienten $1,44 \pm 10,98$ mV ($P=0,42$). Diese Ausgangsparameter befinden sich auf einem vergleichbaren Niveau. Nach Intervention wurde anschließend die Post 1 – Messung erhoben. Diese zeigte bei den Probanden eine Exzitabilitätsminderung an. In Relation zur Ausgangsmessung betrug die Post 1 – Messung bei den Probanden $69\% \pm 20\%$ (Mittelwert \pm Standardfehler) und bei den Patienten $76\% \pm 16\%$ (Mittelwert \pm Standardfehler). Bei der statistischen Analyse der Exzitabilität wurde ein explorativer t-test durchgeführt. Die Abnahme der Exzitabilität war sowohl bei den MS-Patienten ($P < 0,001$) als auch bei den Probanden ($P < 0,001$) hoch signifikant. Im Gruppenvergleich war die Exzitabilitätsminderung aber nicht signifikant verschieden ($P = 0,66$). Die Post 2 – Messung erfolgte nach den vier Blöcken zur Kraftfenster-Aufgabe. Es konnte bei beiden Gruppen im Vergleich zur Post1-Messung ein Anstieg der Exzitabilität ($P = 0,58$) beobachtet werden. So stieg im Vergleich zur Post1-Messung die Exzitabilität weder bei den MS-Patienten ($P = 0,67$) noch bei den Probanden ($P = 0,79$) signifikant an. In Bezug auf die Prae-Messung konnte bei der Post2-Messung ein MEP-Anstieg auf $83\% \pm 29\%$ (Mittelwert \pm Standardfehler) bei den Patienten keine Signikanz ($P = 0,07$) beobachtet werden. Bei den Probanden hielt die Exzitabilitätsminderung in Bezug auf den Ausgangswert bei $78\% \pm 22\%$ (Mittelwert \pm Standardfehler) signifikant ($P = 0,003$) an.

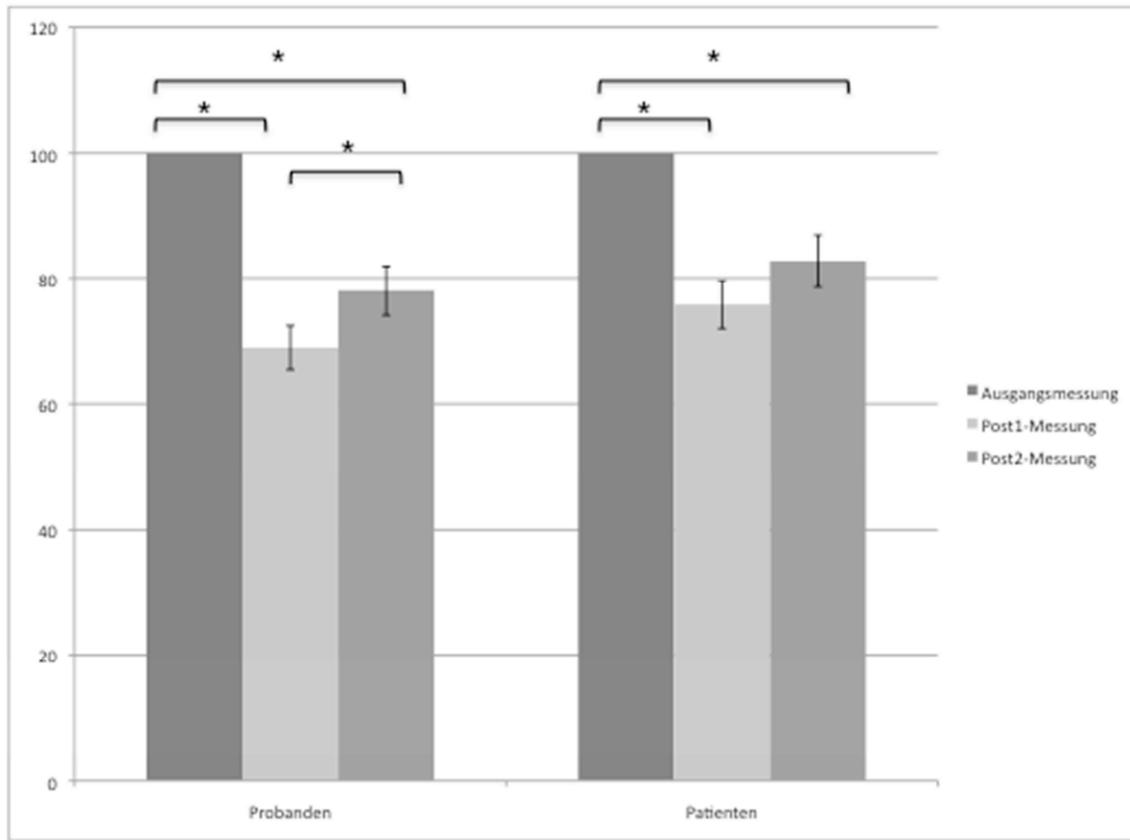


Abb. 10: Verlauf der Exzitabilität der Probanden bzw. der Patienten : Ausgangsmessung, Post1-Messung und Post2-Messung (MEP in %).
* Signifikanter Unterschied

3.5.2 Analyse der Exzitabilität bei TBS über MO (Kontrollstimulation)

Es folgte zur Kontrolle eine Kontrollstimulation über MO in der Gruppe der Probanden. Die Ausgangsmessung der Exzitabilität vor der TBS-600-Intervention betrug $1,18 \pm 0,73$ mV (Mittelwert \pm Standardfehler). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der TBS-Stimulation über M1 links, Patienten sowie Probanden, kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg nach Intervention. In Bezug auf die Ausgangsmessung stieg die Exzitabilität bei der Post1-Messung auf $107\% \pm 33\%$ (Mittelwert \pm Standardfehler) ($P = 0,47$), bei der Post2-Messung auf $116\% \pm 41\%$ ($P = 0,19$).

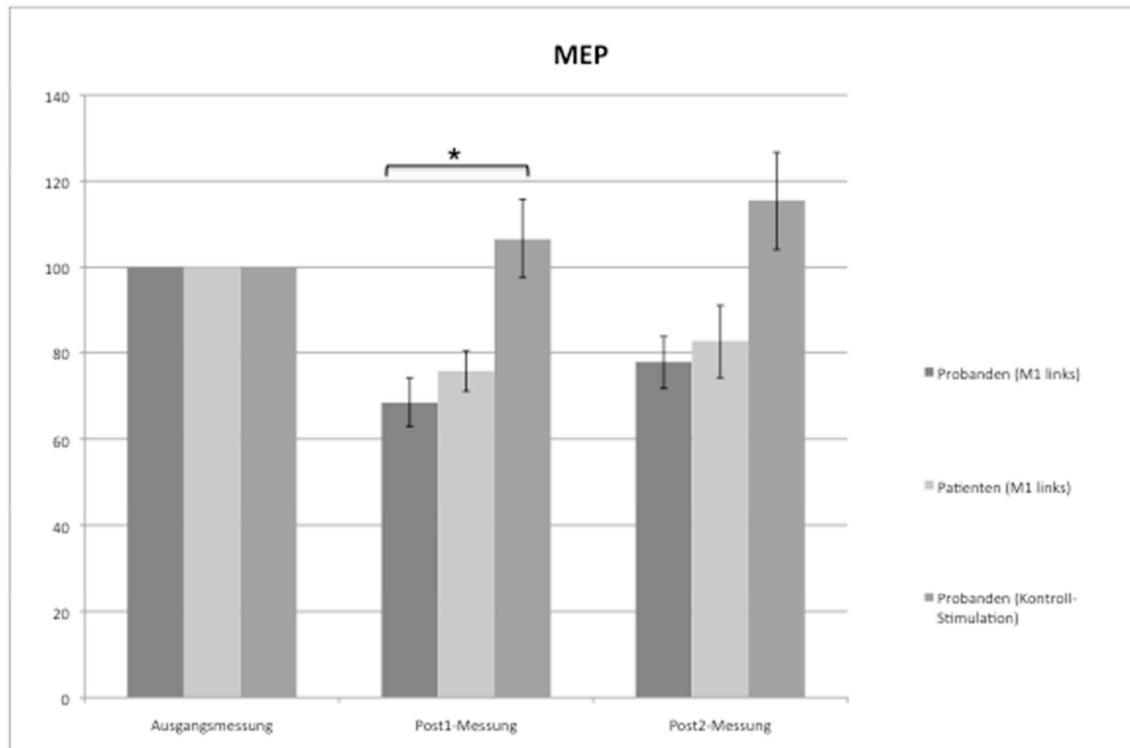


Abb. 11: Vergleich der Exzitabilität (MEP in %) Probanden (nach TBS-600-Stimulation über M1 links und Kontrollstimulation über MO) und Patienten (nach TBS-600-Stimulation). * Signifikanter Unterschied

3.5.3 Analyse des motorischen Verhaltens bei TBS über M1 links

Zunächst wurde ein Ausgangswert aus den Mittelwerten der ersten beiden Trainingsblöcke (V1 + V2) gebildet. Die Probanden erzielten im Mittel $17,5 \pm 4,6$ Treffer aus 30 Versuchen, während die Patienten eine mittlere Trefferquote von $15,3 \pm 4,3$ hatten. Ziel des Trainings war ein stabiles Plateau der Trefferquote der motorischen Leistungsfähigkeit bei beiden Gruppen zu erreichen. Als Referenzwert vor der TBS-600-Intervention wurden die Mittelwerte von den Trainingsblöcken V7 + V8 genommen. Bei den Probanden betrug die Referenztrefferquote 20,5 ($P = 0,003$), bei den Patienten 19,7 ($P = 0,002$). Beide Gruppen stabilisierten sich auf im Vergleich zu dem Ausgangswert auf einem signifikant höheren Niveau. Verlauf der Verhaltensleistung siehe Abb. 12.

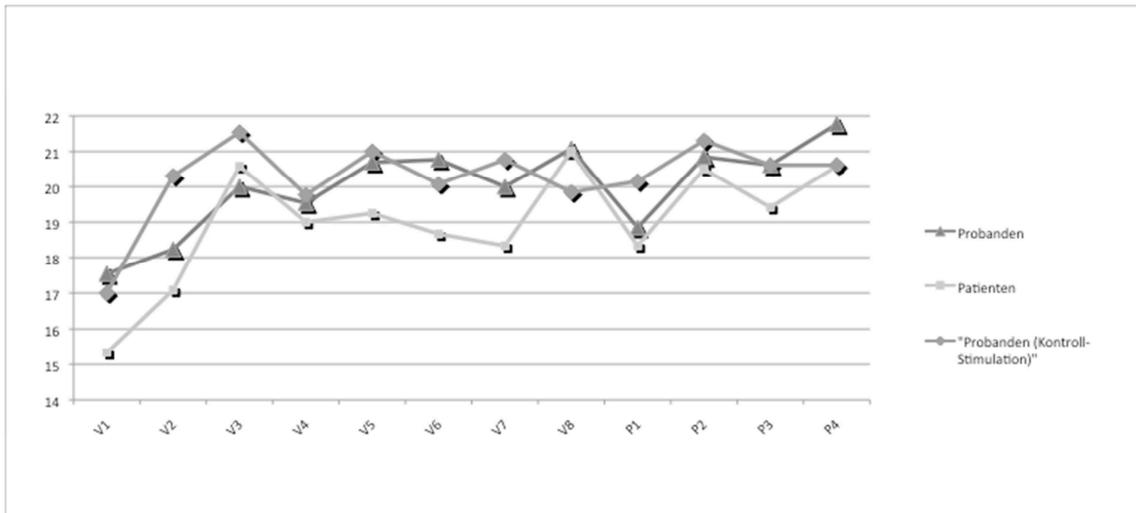


Abb. 12: Verhaltensleistung im Verlauf

Trainingskurve: V1-V8: Trainingsblöcke vor TBS-600-Intervention

P1- P4: Blöcke nach TBS-600-Intervention

Nach der Intervention wurde erneut die motorische Leistung ermittelt. In der Gruppe der Probanden sank der Mittelwert der Trefferquote direkt nach der TBS-600 Intervention, auf $18,8 \pm 3,3$ Treffer. Im Verlauf stieg er wieder auf $20,8 \pm 4,2$ Treffer nach 10 Minuten an. Nach weiteren 10 Minuten verblieb die motorische Leistung bei $20,6 \pm 3,4$ Treffern. Nach 30 Minuten post Interventionen erzielten die Probanden im Mittel $21,8 \pm 3,9$ Treffer. In der Gruppe der Patienten kam es mit $18,3 \pm 4,8$ Treffern ebenfalls zu einer Verminderung nach Intervention. Im Verlauf betrug die mittlere Trefferquote $20,5 \pm 3,3$ (15 min), $19,4 \pm 3,6$ (25 min) und $20,6 \pm 4,8$ (35 min).

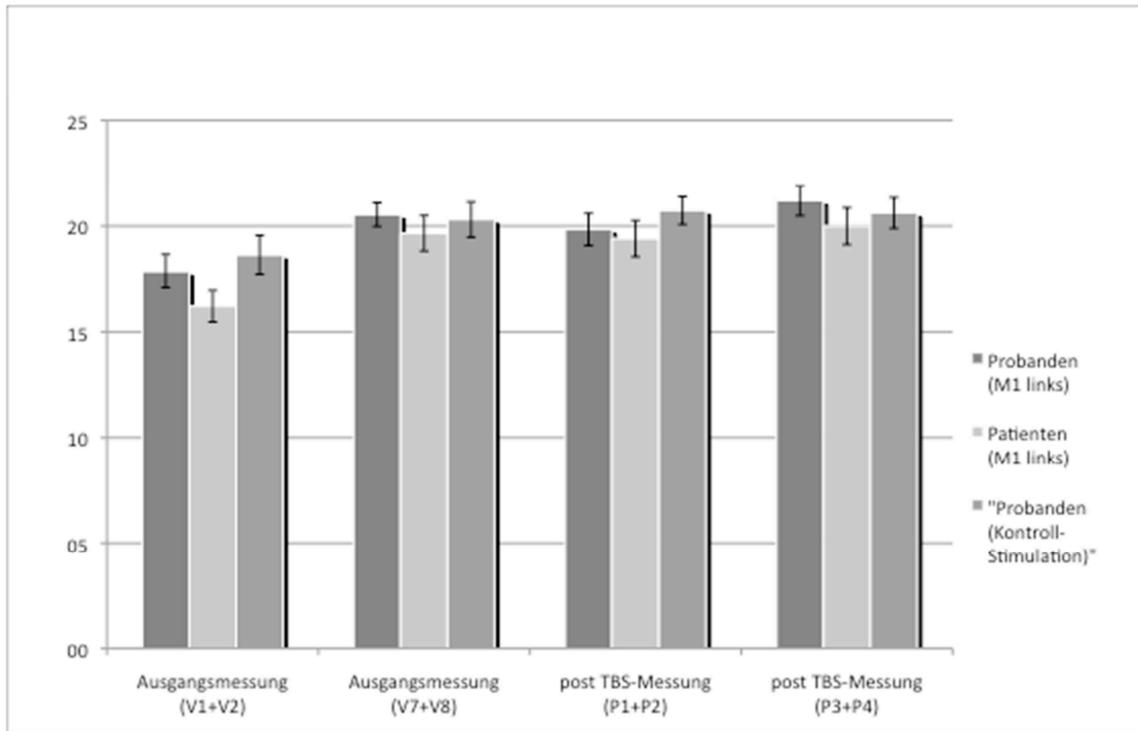


Abb. 13: Verhaltenskurve: Darstellung der motorischen Leistungsfähigkeit Ausgangsmessung (V1+V2), Ausgangsmessung nach Training (V7+V8); Messung nach Intervention (P1+P2), spätere Messung nach Intervention (P3+P4)

Um die motorische Leistungsfähigkeit nach Intervention mit der Ausgangsmessung vergleichen zu können, wurden die Blöcke der post TBS-Messung paarweise zusammengefasst (P1+P2 und P3+P4). Anschließend wurde ein explorativer t-test durchgeführt.

Bei den Probanden betrug die erste post TBS-Messung (P1+P2) $19,8 \pm 3,8$ Treffer und in der Zweiten (P3+P4) $21,2 \pm 3,6$ Treffer. Im Vergleich zur zweiten Ausgangsmessung (V7+V8) liegen die Signifikanzniveaus bei $P=0,48$ (P1+P2), bzw. bei $P=0,43$ (P3+P4).

Bei den Patienten betrug die erste post TBS-Messung (P1+P2) $19,4 \pm 4,1$ Treffern und in der Zweiten (P3+P4) $20,0 \pm 4,2$. Im Vergleich zur zweiten Ausgangsmessung (V7+V8) liegen die Signifikanzniveaus bei $P=0,79$ (P1+P2), bzw. bei $P=0,6$ (P3+P4).

Bei der Kontrollstimulation in der Gruppe der Probanden betrug die erste Ausgangsmessung $18,7 \pm 4,6$ Treffer. In der zweiten Ausgangsmessung waren $20,3 \pm 4,2$ Treffer zu verzeichnen ($P=0,007$). Im Vergleich zur zweiten Ausgangsmessung betragen die erste post TBS-Messung (P1+P2) $20,7 \pm 3,3$ Treffer ($P=0,51$) und die zweite post TBS-Messung (P3+P4) $20,6 \pm 3,7$ Treffer ($P=0,59$).

4. Diskussion

4.1 Klinisch-radiologisches Paradox der MS

Bisherige MRT-Studien mit MS-Patienten zeigten, dass die im T2-gewichteten MRT dargestellten Pathologien nur mäßig mit den krankheitsbedingten motorischen Defiziten korrelieren (Filippi et al. 1995; Li et al. 2006; Fisniku et al. 2008). Diese Diskrepanz zwischen klinischem und radiologischem Befund wird in der Literatur als klinisch-radiologisches Paradox beschrieben.

4.2 Indirekte Nachweise einer Kompensation

Das Phänomen des klinisch-radiologischen Paradoxes kann durch die Annahme erklärt werden, dass die durch die Krankheit verursachten Schäden durch Kompensationsmechanismen ausgeglichen werden. Es liegen mehrere Mechanismen der Adaption vor, die Gehirnläsionen zu kompensieren vermögen. In diesem Rahmen entwickeln sich plastische Veränderungen. Neben der Verlagerung des Gleichgewichts zwischen Inhibition und Exzitation sowie der Veränderung der synaptischen Effizienz (siehe 1.5), existieren weitere erfassbare Veränderungen. So kann es auch bei Erwachsenen zur Genese von Neuronen, hippocampal und kortikal, kommen (Cameron and McKay 1998; Gerloff et al. 2006). Neben der Synaptogenese (Klintsova and Greenough 1999), kommt es ebenso zu Wachstum von Axonen und Axonverzweigungen (Jones and Schallert 1994) und zur Ausbildung neuer Nervenendigungen, das sogenannte Sprouting (Kerschensteiner et al. 2004). Zur weiteren Kompensation werden kollaterale Bahnen, welche Läsionen in den deszendierenden Motortrakten umgehen, gebildet. Die Fähigkeit des Gehirns latente, redundante neuronale Verbindungen zu aktivieren, wenn die ursprünglichen Verschaltungen nicht mehr zur Verfügung stehen, wird unter dem Begriff der Redundanz oder Unmasking zusammengefasst. Sie ist die wahrscheinlichste Ursache für funktionelle Verschiebung und somit Plastizität von kortikalen Repräsentationsfeldern. Diese beschriebenen adaptiven Veränderungen können die Reorganisation der kortikalen Repräsentation beeinflussen. Hierzu liefern fMRI – Studien einen indirekten jedoch wichtigen Beitrag um diesen Befund zu stützen (Reddy et al. 2000; Rocca et al. 2002; Pantano et al. 2006). So zeigen fMRI-Studien mit MS-

Patienten bei willkürlichen Bewegungen zusätzlich zum ipsilateralen PMd eine verstärkte regionale Aktivierung im ipsilateral zur bewegenden Hand gelegenen primär motorischer Kortex (ipsilateraler M1) (Reddy et al. 2002). Ebenso wird von einer erhöhten Aktivierung im ipsilateralen sensomotorischen Kortex während einfachen motorischen Aufgaben berichtet (Lee et al. 2000; Rocca et al. 2002; Morgen et al. 2004; Rocca et al. 2004). Weitere Studien zeigen eine Aktivierung in beiden kontralateralen und ipsilateralen M1 und bilateral im prämotorischen Kortex bei Kraftproduktionsaufgaben, insbesondere wenn visuomotorische Transformationen beteiligt sind. (Dettmers et al. 1995; Vaillancourt et al. 2003). Die Erkenntnisse, die aus fMRT-Studien gewonnen werden, können jedoch nicht beweisen, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen den Veränderungen des motorischen Kortex und der Funktion gibt. So könnten die registrierten Veränderungen im motorischen Kortex Ausdruck einer anderen lokalen Veränderung sein.

4.3 Neurophysiologische Nachweise zur Plasizität

Es existieren neben dem primär motorischen Kortex nicht-kanonische, d.h. an der Aufgabe in funktionellen Aktivierungsstudien nicht erkennbar beteiligte, motorische Areale. Bei den parietalen und prämotorischen Arealen wird der linken Hemisphäre eine dominantere Rolle bei motorischer „attention“ und Selektionsaufgaben zugeschrieben (Rushworth et al. 2003). Nach Studien mit Makkaken ließ sich der lateral gelegene prämotorische Kortex in einen ventralen und dorsalen Anteil unterteilen und ebenso auf das menschliche Gehirn übertragen (Fink et al. 1997; Kansaku et al. 2004). Es gibt Hinweise auf anatomische Verbindungen zwischen homologen Teilen des primären Motokortex, ebenso zwischen dem PMd und ipsilateralen bzw. kontralateralen M1 (Marconi et al. 2003; Gerloff et al. 2006). Der ipsilaterale Motorkortex und der ipsilaterale PMd spielen eine wichtige funktionelle Rolle bei der Neuroplastizität (Weiller et al. 1992; Seitz et al. 1998; Johansen-Berg et al. 2002; O'Shea et al. 2007). Durch zahlreiche Studien über Schlaganfallpatienten konnten Erkenntnisse über prämotorische Motorareale gesammelt werden (Rossini et al. 2007). fMRT-Studien legen nahe, dass eine erhöhte Aktivität in ipsilateralen Motorregionen die Kontrolle über die regenerierte motorische Funktion fördern könnte. Die Tatsache, dass aus

ipsilateralen Regionen ungekreuzte kortikospinale Projektionen die spinalen Motoneurone erreichen, könnte als Erklärung für die Mehraktivierung herangezogen werden. Mehrere jüngere Studien zeigen jedoch, dass dies unzutreffend ist und die Aktivierung ipsilateraler motorischer Regionen nicht auf eine Rekrutierung ipsilateraler spinaler Projektionen zurückzuführen ist, sondern auf eine funktionelle Rolle in einem ausgedehnten neuronalen Netzwerk hinweist (Gerloff et al. 2006; Lotze et al. 2006; Braun et al. 2007).

Im folgenden Abschnitt wird auf die neurophysiologischen Erkenntnisse zur Plastizität eingegangen. Diese liefern im Vergleich zu den fMRT-Studien zusätzliche Information bezüglich der funktionellen Plastizität. Johansen-Berg und Mitarbeiter (2002) verwendeten in ihrer Studie an Patienten mit subakutem unilateralem Schlaganfall eine TMS-Technik, die der hier verwendeten ähnlich ist. Bei TMS über dem kontraläsionalen PMd verlängerte sich die SRT bei den Patienten. Wurde jedoch bei den Probanden über dem ipsilateralen PMd der bewegten Hand TMS appliziert, wurde keine Verlängerung der Reaktionszeit beobachtet. Dies deutete daraufhin, dass der ipsilaterale PMd kontraläsionale ischämische Läsionen von kortikospinalen Projektionsarealen kompensieren könnte. Die Analyse der ipsilateralen funktionellen Gehirnaktivierung und der motorischen Leistung der betroffenen Hand ergab stärker beeinträchtigende TMS-Effekte bei schwerer betroffenen Patienten (Johansen-Berg, Rushworth et al. 2002). Dies lässt vermuten, dass der ipsilaterale PMd kontralaterale ischämische Läsionen zu kompensieren vermag. Dies geschieht, indem der ipsilaterale PMd die Bewegungskontrolle für beide Seiten übernimmt (Rushworth et al. 2003; Fridman et al. 2004).

4.3.1 SRT

Durch die Hilfenahme der TMS ist eine direkte Aussage zur Funktion bestimmter Gehirnareale möglich. Diese Arbeit hat die Rolle der ipsilateralen Motorareale bei mild bis moderat betroffenen MS-Patienten untersucht. Dies wurde mittels einer Aufgabe zur einfachen Reaktionsgeschwindigkeit der rechten Hand analysiert.

Bei dieser Arbeit wurde nach einem akustischem Go-Signal 100 ms später ein überschwelliger (130%) TMS-Einzelreiz appliziert. Bei Stimulation des kontralateralen Motorkortex zu der bewegenden Hand (kontralateraler M1) war die einfache Reaktionszeit in Vergleich ohne Stimulation sowohl bei Patienten als auch bei Kontrollpersonen signifikant (jeweils $P < 0,001$) verlangsamt. Eine Studie von Pascual-Leone beschreibt Effekte auf die SRT nach akustischen, visuellen und somatosensorischen Stimuli bei fokaler TMS. Diese Studie bestätigt, dass eine Verlängerung der Reaktionszeit bei gesunden Probanden nach überschwelliger TMS zustande kommt, wenn der Stimulus nahe zum willkürlichen EMG-Beginn appliziert wird. Bei zeitlicher Verspätung ab +50ms und einem überschwelligen Reiz ab 15% der maximalen Spulenleistung kommt es zu einer Verlängerung der Reaktionszeit, unabhängig davon, welche Art von Go-Signal verwendet wird (Pascual-Leone et al. 1992). Das Ergebnis der Stimulation über dem kontralateralen M1 macht zunächst die prinzipielle Wirksamkeit der virtuellen Läsionstechnik durch TMS deutlich.

Baseline

Im Vergleich hierzu wurde als Kontrollbedingung die Reaktionsaufgabe ohne TMS gestellt. Bei Betrachtung der absoluten Reaktionszeiten ohne TMS war die SRT bei den Patienten im Vergleich zu den zugeordneten Kontrollpersonen signifikant länger. Es wurde eine zweite Kontrollbedingung in Form einer Kontrollstimulation mit Einzelpuls-TMS über MO gestellt. Es waren hier leicht gegenläufige relative SRT-Veränderungen bei MS-Patienten und Kontrollen zu verzeichnen. Die einfache Reaktionszeit stieg bei den gesunden Kontrollen im Vergleich zur Baseline an, während sie bei den Patienten sogar leicht abnahm. Es ist denkbar, dass die beschleunigte Reaktionsfähigkeit nach TMS durch eine Verkürzung der Zeit für die Identifizierung zustande kommt. Dies ist durch eine sogenannte intersensorische Fazilitierung möglich. Dazu zählen das akustische Artefakt der sich entladenden Magnetspule, die Kontraktion der Schädelmuskulatur und die Stimulation der sensorischen Rezeptoren am Schädel. Ebenso ist ein direkter Effekt auf das Gehirn möglich. Dieser könnte bei den Patienten eine Verkürzung der Zeit für die Initiation der Reaktionsbewegung fördern (Pascual-Leone et al. 1992). So wurde als Referenz eine Kontrollstimulation über MO durchgeführt. Da MO keine Bedeutung im Prozess der Reaktionszeitaufgabe hat, legt

der Anstieg der Reaktionszeit bei den gesunden Kontrollen einen unspezifischen Effekt nahe. Eine Möglichkeit ist abgelenkte Aufmerksamkeit (Stoquart-Elsankari et al.). Dies konnte ausgeschlossen werden, nachdem kein signifikanter Unterschied anhand der Versuche ohne Reaktion festgestellt werden konnte. In der Gruppe der Patienten korrelierte die SRT negativ mit der Baseline SRT. Das bedeutet: je langsamer die Reaktion bei der Baseline, desto stärker war sie bei Stimulation über MO verkürzt. Dieser Beschleunigungseffekt lässt sich durch begünstigende Auswirkungen der TMS-Spule erklären. Warum aber ist dieser Effekt nur bei Patienten zu beobachten? Es ist denkbar, dass eine intersensorische Fazilitierung nur bei verlängerten Reaktionszeiten (Patienten), aber nicht bei normalen Reaktionszeiten (gesunde Kontrollen) erkennbar werden kann, was einen sogenannten Testuntergrenzeneffekt (floor Effekt) nahelegt. Um diese Effekte zu kontrollieren, wurden alle Daten auf MO als Ausgangspunkt normiert. Die SRT war nun bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen bei einer Stimulation über dem kontralateralen M1 ($P = 0,03$) weniger verlängert.

Die Rolle des ipsilateralen M1 und PMd bei MS

In dieser Studie sollte die funktionelle Rolle ipsilateraler motorischer Regionen untersucht werden. Zur Ausführung einer Aufgabe zur SRT werden verschiedene Komponenten zur Vorbereitung und Ausführung der Antwort benötigt. Diese lassen sich in drei Prozesse einteilen: ein System, welches das Go-Signal wahrnimmt, interpretiert und bewertet, ein aufgabenspezifischer Schaltkreis, welches das motorische Programm für die angeforderte Antwort vorbereitet und ein erwidernendes System, welche alle Strukturen beinhaltet um die Antwort auszuführen (Pascual-Leone et al. 1992). Neben dem primären Kortex spielt auch ein neuronales Netzwerk eine Rolle, welches für mehrere auszuführende Bewegungen zur Verfügung steht. Zu diesem Netzwerk zählt unter anderem der prämotorische Kortex, dem man einen selektierenden, vorbereitenden und teilweise ausführenden Charakter beimisst (Kansaku et al. 2004).

In dieser Studie wurden der ipsilaterale primärmotorische Kortex (ipsilateraler M1) sowie der ipsilaterale dorsale prämotorische Kortex (ipsilateraler PMd) untersucht. Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigte sich, dass TMS die SRT nur bei Patienten signifikant verlängerte, wenn sie gezielt entweder über dem ipsilateralen M1 oder über dem

ipsilateralen PMd stattfand. Die Stimulation über dem ipsilateralen M1 und über dem ipsilateralen PMd erhöhte die SRT signifikant bei MS-Patienten, jedoch nicht bei den Kontrollpersonen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen SRT-Veränderungen nach TMS über dem ipsilateralen M1 oder ipsilateralen PMd ermittelt werden.

Ebenso konnte eine Korrelation zwischen einen der motorischen Funktionstests oder dem NAA/Cr-Verhältnis gefunden werden (vgl. Tabelle 3). Im Gegensatz dazu korrelierten die SRT-Veränderungen nach TMS über dem ipsilateralen M1 invers mit der CML. Dies bedeutet, je mehr die Pyramidenbahn der dominanten Hand bei MS-Patienten betroffen war, umso weniger verlängerte sich die SRT nach TMS appliziert über den ipsilateralen M1. Wenn man die Erkenntnisse der vorher beschriebenen Studien an Schlaganfallpatienten bedenkt, ist dieses Ergebnis zunächst überraschend. Es ist anzunehmen, dass die inverse Korrelation der CML und die fehlende Korrelation der motorischen Funktionstests und des NAA/Cr-Verhältnisses zu den SRT-Veränderungen auf einen wichtigen Unterschied zwischen Schlaganfall und der Multiplen Sklerose beruhen. Die pathologischen Veränderungen sind bei der MS im gesamten Gehirn nachweisbar. Im Gegensatz zum Schlaganfall sind deshalb bei der MS die kompensierenden Gehirnregionen selbst strukturell von der krankheitsbedingten Pathologie betroffen. Die Daten dieser Arbeit stellen einen direkten Anhalt für eine funktionelle Rolle des ipsilateralen PMds bei der Multiplen Sklerose dar und dies lässt annehmen, dass eine regionale Kompensation nicht nur bei Gehirnschädigungen auftritt, die plötzlich eintreten. Es zeigt, dass die regionale Kompensation stattdessen neurologische Störungen mit ziemlich verschiedenartige Pathologien und sehr viel langsamere zeitlicher Entwicklung beinhaltet. Die Kapazität des ipsilateralen M1, welche die Dysfunktion des kontralateralen kortikospinalen Outputsystems zu kompensieren vermag, kann nicht steigen, jedoch bei größerer regionaler Schädigung sogar sinken.

In einer Studie über MS-Patienten mit neu aufgetretener Hemiparese nach einem Schub normalisierte sich die bihemisphärische Aktivierung des Motorkortex mit einer einfachen Handbewegung durch eine fortschreitende Abnahme der ipsilateralen sensormotorischen Aktivierung. Das Ausmaß der Aktivierung des ipsilateralen

sensomotorischen Kortex während einfachen Fingerbewegungen korrelierte mit der Läsionslast der weißen Substanz der kontralateral zur bewegenden Extremität gelegenen Hemisphäre oder zur NAA-Verringerung (Lee et al. 2000; Reddy et al. 2000; Mader et al. 2008). Reddy et. al. haben beispielsweise gezeigt, dass größere diffuse zentrale Hirnschädigung mit vermehrten Hinweisen auf regionale Aktivierung einhergeht, sogar mit übereinstimmender Leistungsfähigkeit (Reddy et al. 2002). Folglich kann die Rekrutierung von Gehirnregionen, als ein Zeichen schwerer Beeinträchtigung, welches einen größeren Bedarf benötigt, ausgedehnter sein. Alternativ kann man die Korrelationen interpretieren, dass die akkumulierende Läsionslast zu einer geringeren Leistungsfähigkeit der kompensierenden Strukturen führt. Dies würde sich in der Bildgebung ebenso in einer erhöhten Aktivierung widerspiegeln. Diese zwei Möglichkeiten müssen sich nicht gegenseitig ausschließen, jedoch führen sie zu gegensätzlichen Vorhersagen zu Ergebnissen von virtuellen Läsionsstudien.

Eine größere Rekrutierung aufgrund vermehrten Bedarfs würde voraussagen, dass eine virtuelle Läsion die Verhaltensleistung einer vorgegebenen Aufgabe im Verhältnis zum Schweregrad der entfernten fokalen Gehirnschädigung beeinträchtigt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass der Effekt der experimentellen Unterbrechung einer kompensierenden Gehirnregion mit seiner eignen neuronalen Läsionslast abnimmt. Im letzterem Fall würde die Region nicht desto trotz eine erhöhte fMRI Aktivierung zeigen, jedoch aus einem Mangel an funktionellen Potential. Die vorliegende inverse Korrelation zwischen SRT-Veränderungen nach TMS über dem ipsilateralen M1 und CML bei MS-Patienten ist besser mit der letzteren Hypothese in Einklang zu bringen. Somit könnte die Rekrutierung des rechten PMd eine lateralisierte adaptive Antwort auf eher der rechten Hemisphäre als auf den ipsilateralen PMd sein (Rushworth et al. 2003). Während eine dominante Rolle für Aktionsselektion von dem linken PMd bekannt ist, scheint es in der hier angewandten SRT-Aufgabe keine solche Lateralisierung zu geben (Martino 2004).

Bei dieser Aufgabenstellung fehlt die direkte Information über die Rolle des linken M1 und des PMd ausgeführt mit der linken Hand. Die Interpretation der Daten dieser SRT-Studie ist durch die Tatsache eingeschränkt, dass nur die rechte Handfunktion der

Probanden und Patienten untersucht wurde. Bei dieser Arbeit kam es aufgrund einer virtuellen Läsion zu einer signifikanten Verlängerung der SRT nach applizierter TMS über ipsilateralem M1 und PMd. Als Referenzwert diente die SRT bei TMS über MO. Im Gegensatz konnte bei den Kontrollpersonen keine SRT-Verlängerung beobachtet werden. Die festgestellte SRT-Verlängerung nach applizierter TMS über dem ipsilateralen M1 bestätigt, dass auch diese Region zur funktionellen Aktivität bei MS beiträgt.

4.3.2 Thetaburst Studie

Es existiert eine Reihe von bestimmten TMS-Protokollen, die eine gezielte Regulation der Exzitabilität im motorischen System induzieren können. Bei Thetaburst-Stimulation konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei kontinuierlicher Applikation der Magnetreize, es zu einer Veränderung der Exzitabilität kommt (Huang et al. 2005). Bei den TBS-Experimenten dieser Arbeit verminderte sich die kortikospinale Exzitabilität nach TBS-600 über M1. Diese Exzitabilitätsminderung steht im Einklang mit den Resultaten anderer TBS-Studien (Strens et al. 2003; Huang et al. 2005; Stefan et al. 2008). Wie man auf der Verhaltensebene feststellen konnte, führt TBS über dem motorischen Kortex bei MS-Patienten zu einer ähnlichen vorübergehenden Funktionsminderung wie bei Kontrollprobanden. Im Rahmen der mehrgliedrigen MS-Studie wurde die schnell rekrutierbare Exzitabilität und ihre Beziehung zur motorischen Behinderung und zentralnervösen Schädigung mittels assoziativen Paarstimulation bei 22 MS-Patienten und gesunden Probanden untersucht. Es wurde hierbei die motorische Plastizität durch eine Kombination von repetitiver elektrischer Nervstimulation und einer transkraniellen Magnetstimulation des kontralateralen motorischen Kortex analysiert. Auf der Verhaltensebene wurde eine motorische Lernaufgabe, identisch zu dieser Arbeit, gestellt. Das Ergebnis zeigt eine vergleichbare Zunahme der trainingsinduzierten motorischen Leistungsfähigkeit und eine durch die assoziative Paarstimulation induzierte vergleichbare Steigerung der kortikospinalen Exzitabilität bei MS-Patienten und Kontrollen (Zeller et al.). Die Befunde der TBS-Experimente und der Studie zur assoziativen Paarstimulation lassen schließen, dass die schnell rekrutierbare motorische Plastizität in beiden Gruppen vergleichbar ist, obwohl eine

signifikante Beeinträchtigung der motorischen Leistungsfähigkeit sowie eine signifikante ZNS-Schädigung bei den MS-Patienten vorliegen. Somit kann man annehmen, dass die synaptische Plastizität bei mild bis moderat betroffenen MS-Patienten nicht beeinträchtigt ist und für die Kompensation ausreichend rekrutiert werden kann. Langzeitiges motorisches Lernen beinhaltet wahrscheinlich Reorganisationsvorgänge im motorischen Kortex durch Bildung von nicht nur effizienteren, sondern auch von neuen synaptischen Verbindungen (Classen et al. 2009).

4.4 Schlussfolgerung

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit kann man folgern, dass nicht-kanonische motorische Areale nicht in der Lage sind den primär motorischen Kortex soweit zu kompensieren, dass seine funktionelle Störung ausgeglichen werden könnte. Es ist denkbar, dass bei der Kraftfensteraufgabe zur Reaktionszeit die Funktionsbereiche der beiden PMDs verstärkt asymmetrisch verteilt sind. Eine vielversprechende Hypothese könnte sein, dass das neuronale System, welches für die Leistungsfähigkeit der Kraftausübung zuständig ist, zu einem bestimmten Grad mit Redundanz ausgestattet ist (Stefan et al. 2008). Damit Redundanz auftreten kann, muss zunächst die Möglichkeit für den redundanten Gebrauch von strukturellen Elementen gegeben sein (Friston and Price 2003). Grundlage hierfür ist die Degeneracy, die Fähigkeit von strukturell verschiedenen Elementen, dieselbe Funktion auszuführen bzw. Leistung erbringen zu können (Price and Friston 2002). Die Degeneracy kann als neuronaler Mechanismus für die Erholung oder Aufrechterhaltung einer Funktion nach fokalem kortikalem Schaden angesehen werden (Price and Friston 2002; Friston and Price 2003; Noppeney et al. 2004). Eine Möglichkeit könnte sein, dass diese Areale bei motorischen Kraftaufgaben aktiviert werden, jedoch speziell für diese motorische Kapazität funktionell irrelevant sind (Dettmers et al. 1995; Vaillancourt et al. 2003). Dies könnte erklären, weshalb TBS über PMD bei einer Auswahlreaktionsaufgabe nicht zu einer erhöhten Fehlerrate führte, trotz ihres Effektes auf die Reaktionszeit (Mochizuki et al. 2005). Die in der Arbeit vorgestellten Resultate lassen den Schluss zu, dass die funktionelle Rekrutierung ipsilateraler Motorareale eine adaptive Antwort auf die chronische ZNS-Schädigung bei MS-Patienten ist. Allerdings sprechen die Befunde auch dafür, dass die Fähigkeit zur Kompensation in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eingeschränkt ist. Die weitestgehend unbeeinträchtigte synaptische Plastizität bei MS-Patienten stärkt die Auffassung, dass sich die Neurorehabilitation auf Mechanismen fokussieren sollte, welche eher die späteren als die früheren Stufen der zentralmotorischen Plastizität unterstützen (Zeller et al.; Mezzapesa et al. 2008; Classen et al. 2009). Interventionen, welche darauf abzielen, eine langfristige kortikale Plastizität zu fördern, könnten ein viel versprechendes Ziel sein. Weitere Untersuchungen werden erforderlich sein, um geeignete therapeutische Konzepte für MS-Patienten entwickeln zu können.

5. Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine chronische neurologische Erkrankung, welche in der industrialisierten Welt einen der häufigsten Gründe für eine bleibende Behinderung bei jungen Erwachsenen darstellt. Obwohl die ZNS-Schädigung, charakterisiert durch Demyelinisierung und axonale Schädigung im Rahmen entzündlicher Vorgänge, durch verschiedene Reparaturmechanismen reduziert wird, akkumuliert die Läsionslast im zentralen Nervensystem mit der Zeit. T2-gewichtete MRT-Studien zeigen, dass die dargestellten Pathologien nur mäßig mit den motorischen Defiziten korrelieren. Diese Diskrepanz wird unter anderem auf Vorgänge der Neuroplastizität zurückgeführt, als deren Basismechanismen Langzeitpotenzierung (LTP) und –depression (LTD) gelten. In verschiedenen fMRT-Studien haben sich Hinweise ergeben, dass diese adaptiven Veränderungen zur Reorganisation kortikaler Repräsentationmuster führen können, so dass bei MS-Patienten eine ausgedehntere Aktivierung ipsilateraler sensomotorischer Areale bei motorischen Aufgaben zu beobachten ist. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) bietet die Möglichkeit, mittels virtueller Läsionstechniken eine direkte Aussage über die kausale Beziehung zwischen Struktur und Funktion zu liefern.

Die funktionelle Rolle ipsilateraler Motorareale wurde an 26 MS-Patienten, in Relation zu ihrer motorischen Beeinträchtigung und ZNS-Schädigung, und an nach Alter, Geschlecht und Händigkeit zugeordneten Kontrollprobanden, untersucht. Die motorische Leistungsfähigkeit wurde durch verschiedene Tests zur Handfunktion erhoben. Die ZNS-Schädigung wurde mittels MR-Spektroskopie als NAA/Cr Quotient sowie durch die CML erhoben. Die Aufgabe zur einfachen Reaktionszeit (SRT) bestand aus einer isometrischen Abduktionsbewegung des rechten Daumens gegen einen Kraftaufnehmer auf ein akustisches Go-Signal. Mit TMS-Einzelreizen wurde mit Hilfe einer Neuronavigation eine reversible virtuelle Läsion über bestimmten Gehirnarealen, kontralateraler M1, ipsilateraler M1 und ipsilateraler PMd, erzeugt. Es wurde eine Kontrollstimulation über MO durchgeführt. Die TMS-Einzelreize wurden 100ms nach dem Go-Signal appliziert. Als SRT wurde der Zeitraum zwischen dem Go-Signal und EMG-Beginn im APB definiert.

Die signifikanten SRT-Verlängerungen bei TMS über dem ipsilateralen M1 und dem ipsilateralen PMd zeigen, dass diese Regionen eine Rolle bei der motorischen Funktion

bei MS spielen. Die fehlenden Korrelationen zwischen motorischen Funktionstest und NAA/Cr-Verhältnis sowie die inverse Korrelation zur kortikomuskulären Latenz sind durch strukturell von der krankheitsbedingten Pathologie betroffenen kompensierenden Gehirnregionen erklärbar. Bei dem Theta burst Experiments (TBS) wurde ein virtueller Läsionseffekt durch eine repetitive TMS-Intervention über dem ipsilateralen M1 induziert. Die Ergebnisse zeigen ähnliche Veränderungen der Exzitabilität bei MS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden, was schließen lässt, dass die LTD bei mild bis moderat betroffenen MS-Patienten weitestgehend unbeeinträchtigt ist. MS-Patienten zeigen im Vergleich zu den Kontrollen eine ähnliche Minderung der Verhaltensleistung, Trefferquote in ein Kraftfenster, der MS-Patienten im Kontrollvergleich. Die Ergebnisse zeigen, dass ipsilaterale motorische Areale in der Lage sind den primär motorischen Kortex soweit zu kompensieren, jedoch die Fähigkeit zur Kompensation in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eingeschränkt ist.

Abschließend kann man zusammenfassen, dass die funktionelle Rekrutierung von ipsilateralen Motorarealen eine adaptive Antwort auf chronische Gehirnschädigung bei MS-Patienten sein kann, allerdings mit Einschränkung der Kapazität in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Nachdem die synaptische Plastizität weitestgehend intakt scheint, sollte man besonders Mechanismen der späten Phase der Plastizität fördern, welche auf eine langfristige kortikale Plastizität abzielen. Weitere Studien in diesem Forschungszweig könnten einen Beitrag zur Entwicklung therapeutischer Konzepte der Neurorehabilitation bei Multipler Sklerose leisten.

6. Literaturverzeichnis

- Amassian, V. E., M. Stewart, G. J. Quirk and J. L. Rosenthal (1987). "Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex." Neurosurgery **20**(1): 74-93.
- Andersen, P. and A. F. Soleng (1998). "Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses." Brain Res Brain Res Rev **26**(2-3): 353-9.
- Barker, A. T., R. Jalinous and I. L. Freeston (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet **1**(8437): 1106-7.
- Barkhof, F. (2002). "The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited." Curr Opin Neurol **15**(3): 239-45.
- Bassett, D. S. and E. T. Bullmore (2009). "Human brain networks in health and disease." Curr Opin Neurol **22**(4): 340-7.
- Beer, S., K. M. Rosler and C. W. Hess (1995). "Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria." J Neurol Neurosurg Psychiatry **59**(2): 152-9.
- Bestmann, S., K. V. Thilo, D. Sauner, H. R. Siebner and J. C. Rothwell (2002). "Parietal magnetic stimulation delays visuomotor mental rotation at increased processing demands." Neuroimage **17**(3): 1512-20.
- Bliss, T. V. and T. Lomo (1973). "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." J Physiol **232**(2): 331-56.
- Borojerdi, B., U. Ziemann, R. Chen, C. M. Butefisch and L. G. Cohen (2001). "Mechanisms underlying human motor system plasticity." Muscle Nerve **24**(5): 602-13.
- Brassington, J. C. and N. V. Marsh (1998). "Neuropsychological aspects of multiple sclerosis." Neuropsychol Rev **8**(2): 43-77.
- Braun, C., M. Staudt, C. Schmitt, H. Preissl, N. Birbaumer and C. Gerloff (2007). "Crossed cortico-spinal motor control after capsular stroke." Eur J Neurosci **25**(9): 2935-45.
- Bruck, W. (2005). "The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage." J Neurol **252** **Suppl 5**: v3-9.
- Cameron, H. A. and R. McKay (1998). "Stem cells and neurogenesis in the adult brain." Curr Opin Neurobiol **8**(5): 677-80.

- Chen, R., J. Classen, C. Gerloff, P. Celnik, E. M. Wassermann, M. Hallett and L. G. Cohen (1997). "Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation." Neurology **48**(5): 1398-403.
- Chen, R., B. Corwell, Z. Yaseen, M. Hallett and L. G. Cohen (1998). "Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees." J Neurosci **18**(9): 3443-50.
- Classen, J., J. Liepert, S. P. Wise, M. Hallett and L. G. Cohen (1998). "Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice." J Neurophysiol **79**(2): 1117-23.
- Classen, J., D. Zeller, K. aufm Kampe and S. Dang (2009). "[Plasticity of the motor system in multiple sclerosis]." Fortschr Neurol Psychiatr **77 Suppl 1**: S45-8.
- Cohen, J. A., F. Barkhof, G. Comi, H. P. Hartung, B. O. Khatri, X. Montalban, J. Pelletier, R. Capra, P. Gallo, G. Izquierdo, K. Tiel-Wilck, A. de Vera, J. Jin, T. Stites, S. Wu, S. Aradhye and L. Kappos "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis." N Engl J Med **362**(5): 402-15.
- Cohen, L. G., S. Bandinelli, T. W. Findley and M. Hallett (1991). "Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation." Brain **114 (Pt 1B)**: 615-27.
- Comi, G., M. Filippi and J. S. Wolinsky (2001). "European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group." Ann Neurol **49**(3): 290-7.
- Curran-Everett, D. (2000). "Multiple comparisons: philosophies and illustrations." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **279**(1): R1-8.
- De Stefano, N., M. Filippi, D. Miller, P. J. Pouwels, A. Rovira, A. Gass, C. Enzinger, P. M. Matthews and D. L. Arnold (2007). "Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies." Neurology **69**(20): 1942-52.
- Dettmers, C., G. R. Fink, R. N. Lemon, K. M. Stephan, R. E. Passingham, D. Silbersweig, A. Holmes, M. C. Ridding, D. J. Brooks and R. S. Frackowiak (1995). "Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain." J Neurophysiol **74**(2): 802-15.
- Di Lazzaro, V., A. Oliviero, F. Pilato, E. Saturno, M. Dileone, P. Mazzone, A. Insola, P. A. Tonali and J. C. Rothwell (2004). "The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans." Clin Neurophysiol **115**(2): 255-66.
- Donoghue, J. P., S. Suner and J. N. Sanes (1990). "Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions." Exp Brain Res **79**(3): 492-503.

- Elbert, T., C. Pantev, C. Wienbruch, B. Rockstroh and E. Taub (1995). "Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players." Science **270**(5234): 305-7.
- Fancy, S. P., M. R. Kotter, E. P. Harrington, J. K. Huang, C. Zhao, D. H. Rowitch and R. J. Franklin "Overcoming remyelination failure in multiple sclerosis and other myelin disorders." Exp Neurol.
- Feldman, D. E. (2000). "Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex." Neuron **27**(1): 45-56.
- Filippi, M., D. W. Paty, L. Kappos, F. Barkhof, D. A. Compston, A. J. Thompson, G. J. Zhao, C. M. Wiles, W. I. McDonald and D. H. Miller (1995). "Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study." Neurology **45**(2): 255-60.
- Filippi, M., M. A. Rocca, D. M. Mezzapesa, A. Falini, B. Colombo, G. Scotti and G. Comi (2004). "A functional MRI study of cortical activations associated with object manipulation in patients with MS." Neuroimage **21**(3): 1147-54.
- Filippi, M., J. S. Wolinsky and G. Comi (2006). "Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study." Lancet Neurol **5**(3): 213-20.
- Fink, G. R., R. S. Frackowiak, U. Pietrzyk and R. E. Passingham (1997). "Multiple nonprimary motor areas in the human cortex." J Neurophysiol **77**(4): 2164-74.
- Fisniku, L. K., P. A. Brex, D. R. Altmann, K. A. Miszkiel, C. E. Benton, R. Lanyon, A. J. Thompson and D. H. Miller (2008). "Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis." Brain **131**(Pt 3): 808-17.
- Fitzgerald, P. B., T. L. Brown, Z. J. Daskalakis, R. Chen and J. Kulkarni (2002). "Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability." Clin Neurophysiol **113**(7): 1136-41.
- Flachenecker, P., K. Stuke, W. Elias, M. Freidel, J. Haas, D. Pitschnau-Michel, S. Schimrigk, U. K. Zettl and P. Rieckmann (2008). "Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006." Dtsch Arztebl Int **105**(7): 113-9.
- Flor, H., T. Elbert, S. Knecht, C. Wienbruch, C. Pantev, N. Birbaumer, W. Larbig and E. Taub (1995). "Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation." Nature **375**(6531): 482-4.
- Fridman, E. A., T. Hanakawa, M. Chung, F. Hummel, R. C. Leiguarda and L. G. Cohen (2004). "Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke." Brain **127**(Pt 4): 747-58.

- Friston, K. J. and C. J. Price (2003). "Degeneracy and redundancy in cognitive anatomy." Trends Cogn Sci **7**(4): 151-152.
- Gerloff, C., K. Bushara, A. Sailer, E. M. Wassermann, R. Chen, T. Matsuoka, D. Waldvogel, G. F. Wittenberg, K. Ishii, L. G. Cohen and M. Hallett (2006). "Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke." Brain **129**(Pt 3): 791-808.
- Goodin, D. S. (2009). "The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis." PLoS One **4**(2): e4565.
- Goodin, D. S., E. M. Frohman, G. P. Garmany, Jr., J. Halper, W. H. Likosky, F. D. Lublin, D. H. Silberberg, W. H. Stuart and S. van den Noort (2002). "Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines." Neurology **58**(2): 169-78.
- Haase, A., J. Frahm, W. Hanicke and D. Matthaei (1985). "1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging." Phys Med Biol **30**(4): 341-4.
- Hauser, S. L. and J. R. Oksenberg (2006). "The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration." Neuron **52**(1): 61-76.
- Henze, T., P. Rieckmann and K. V. Toyka (2006). "Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society." Eur Neurol **56**(2): 78-105.
- Hess, G. and J. P. Donoghue (1994). "Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps." J Neurophysiol **71**(6): 2543-7.
- Huang, Y. Z., M. J. Edwards, E. Rounis, K. P. Bhatia and J. C. Rothwell (2005). "Theta burst stimulation of the human motor cortex." Neuron **45**(2): 201-6.
- Jacobs, L. D., R. W. Beck, J. H. Simon, R. P. Kinkel, C. M. Brownschidle, T. J. Murray, N. A. Simonian, P. J. Slasor and A. W. Sandrock (2000). "Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group." N Engl J Med **343**(13): 898-904.
- Jahanshahi, M. and J. Rothwell (2000). "Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field." Exp Brain Res **131**(1): 1-9.
- Johansen-Berg, H., M. F. Rushworth, M. D. Bogdanovic, U. Kischka, S. Wimalaratna and P. M. Matthews (2002). "The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(22): 14518-23.
- Jones, T. A. and T. Schallert (1994). "Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage." J Neurosci **14**(4): 2140-52.

- Kansaku, K., T. Hanakawa, T. Wu and M. Hallett (2004). "A shared neural network for simple reaction time." Neuroimage **22**(2): 904-11.
- Kappos, L., J. Antel, G. Comi, X. Montalban, P. O'Connor, C. H. Polman, T. Haas, A. A. Korn, G. Karlsson and E. W. Radue (2006). "Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis." N Engl J Med **355**(11): 1124-40.
- Karni, A. (1996). "The acquisition of perceptual and motor skills: a memory system in the adult human cortex." Brain Res Cogn Brain Res **5**(1-2): 39-48.
- Kaufman, D. I., J. D. Trobe, E. R. Eggenberger and J. N. Whitaker (2000). "Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **54**(11): 2039-44.
- Keegan, M., F. Konig, R. McClelland, W. Bruck, Y. Morales, A. Bitsch, H. Panitch, H. Lassmann, B. Weinshenker, M. Rodriguez, J. Parisi and C. F. Lucchinetti (2005). "Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange." Lancet **366**(9485): 579-82.
- Kerschensteiner, M., F. M. Bareyre, B. S. Buddeberg, D. Merkler, C. Stadelmann, W. Bruck, T. Misgeld and M. E. Schwab (2004). "Remodeling of axonal connections contributes to recovery in an animal model of multiple sclerosis." J Exp Med **200**(8): 1027-38.
- Kesselring, J. (2004). "Neurorehabilitation in multiple sclerosis--what is the evidence-base?" J Neurol **251** Suppl 4: IV25-9.
- Klintsova, A. Y. and W. T. Greenough (1999). "Synaptic plasticity in cortical systems." Curr Opin Neurobiol **9**(2): 203-8.
- Klose, U. (1990). "In vivo proton spectroscopy in presence of eddy currents." Magn Reson Med **14**(1): 26-30.
- Koch, G., M. Franca, M. F. Del Olmo, B. Cheeran, R. Milton, M. Alvarez Saucó and J. C. Rothwell (2006). "Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection." J Neurosci **26**(28): 7452-9.
- Kolb, B. and G. C. Teskey "Age, experience, injury, and the changing brain." Dev Psychobiol.
- Krupp, L. B. and S. A. Rizvi (2002). "Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis." Neurology **58**(8 Suppl 4): S32-9.
- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." Neurology **33**(11): 1444-52.

- Lassmann, H., W. Bruck and C. Lucchinetti (2001). "Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy." Trends Mol Med **7**(3): 115-21.
- Lassmann, H., W. Bruck and C. F. Lucchinetti (2007). "The immunopathology of multiple sclerosis: an overview." Brain Pathol **17**(2): 210-8.
- Lee, C. S., A. Samii, V. Sossi, T. J. Ruth, M. Schulzer, J. E. Holden, J. Wudel, P. K. Pal, R. de la Fuente-Fernandez, D. B. Calne and A. J. Stoessl (2000). "In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease." Ann Neurol **47**(4): 493-503.
- Li, D. K., U. Held, J. Petkau, M. Daumer, F. Barkhof, F. Fazekas, J. A. Frank, L. Kappos, D. H. Miller, J. H. Simon, J. S. Wolinsky and M. Filippi (2006). "MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability." Neurology **66**(9): 1384-9.
- Lotze, M., J. Markert, P. Sauseng, J. Hoppe, C. Plewnia and C. Gerloff (2006). "The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion." J Neurosci **26**(22): 6096-102.
- Mader, I., S. Rauer, P. Gall and U. Klose (2008). "(1)H MR spectroscopy of inflammation, infection and ischemia of the brain." Eur J Radiol **67**(2): 250-7.
- Manganotti, P., M. Acler, G. P. Zanette, N. Smania and A. Fiaschi (2008). "Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke." Neurorehabil Neural Repair **22**(4): 396-403.
- Marconi, B., A. Genovesio, S. Giannetti, M. Molinari and R. Caminiti (2003). "Callosal connections of dorso-lateral premotor cortex." Eur J Neurosci **18**(4): 775-88.
- Marrie, R. A. and G. Cutter (2009). "Relapses in multiple sclerosis: important or not?" Neurology **73**(20): 1612-3.
- Martino, G. (2004). "How the brain repairs itself: new therapeutic strategies in inflammatory and degenerative CNS disorders." Lancet Neurol **3**(6): 372-8.
- Mezzapesa, D. M., M. A. Rocca, M. Rodegher, G. Comi and M. Filippi (2008). "Functional cortical changes of the sensorimotor network are associated with clinical recovery in multiple sclerosis." Hum Brain Mapp **29**(5): 562-73.
- Milligan, N. M., R. Newcombe and D. A. Compston (1987). "A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects." J Neurol Neurosurg Psychiatry **50**(5): 511-6.
- Mills, K. R., S. J. Boniface and M. Schubert (1992). "Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **85**(1): 17-21.

- Milo, R. and E. Kahana (2009). "Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment." Autoimmun Rev.
- Mochizuki, H., M. Franca, Y. Z. Huang and J. C. Rothwell (2005). "The role of dorsal premotor area in reaction task: comparing the "virtual lesion" effect of paired pulse or theta burst transcranial magnetic stimulation." Exp Brain Res **167**(3): 414-21.
- Morgen, K., N. Kadom, L. Sawaki, A. Tessitore, J. Ohayon, J. Frank, H. McFarland, R. Martin and L. G. Cohen (2004). "Kinematic specificity of cortical reorganization associated with motor training." Neuroimage **21**(3): 1182-7.
- Morris, R. G. (1999). "D.O. Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949." Brain Res Bull **50**(5-6): 437.
- Noppeney, U., K. J. Friston and C. J. Price (2004). "Degenerate neuronal systems sustaining cognitive functions." J Anat **205**(6): 433-42.
- Nudo, R. J., G. W. Milliken, W. M. Jenkins and M. M. Merzenich (1996). "Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys." J Neurosci **16**(2): 785-807.
- O'Shea, J., H. Johansen-Berg, D. Trief, S. Gobel and M. F. Rushworth (2007). "Functionally specific reorganization in human premotor cortex." Neuron **54**(3): 479-90.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.
- Pantano, P., C. Mainiero and F. Caramia (2006). "Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies." J Neuroimaging **16**(2): 104-14.
- Pascual-Leone, A., D. Bartres-Faz and J. P. Keenan (1999). "Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **354**(1387): 1229-38.
- Pascual-Leone, A., J. P. Brasil-Neto, J. Valls-Sole, L. G. Cohen and M. Hallett (1992). "Simple reaction time to focal transcranial magnetic stimulation. Comparison with reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli." Brain **115 Pt 1**: 109-22.
- Pascual-Leone, A., D. Nguyet, L. G. Cohen, J. P. Brasil-Neto, A. Cammarota and M. Hallett (1995). "Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills." J Neurophysiol **74**(3): 1037-45.
- Pascual-Leone, A., V. Walsh and J. Rothwell (2000). "Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity." Curr Opin Neurobiol **10**(2): 232-7.

- Pearce, J. M. (2005). "Historical descriptions of multiple sclerosis." Eur Neurol **54**(1): 49-53.
- Pelletier, J., B. Audoin, F. Reuter and J. Ranjeva (2009). "Plasticity in MS: from Functional Imaging to Rehabilitation." Int MS J **16**(1): 26-31.
- Pittock, S. J., W. T. Mayr, R. L. McClelland, N. W. Jorgensen, S. D. Weigand, J. H. Noseworthy, B. G. Weinshenker and M. Rodriguez (2004). "Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study." Neurology **62**(1): 51-9.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, G. Edan, M. Filippi, H. P. Hartung, L. Kappos, F. D. Lublin, L. M. Metz, H. F. McFarland, P. W. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A. J. Thompson, B. G. Weinshenker and J. S. Wolinsky (2005). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"." Ann Neurol **58**(6): 840-6.
- Price, C. J. and K. J. Friston (2002). "Degeneracy and cognitive anatomy." Trends Cogn Sci **6**(10): 416-421.
- Provencher, S. W. (1993). "Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra." Magn Reson Med **30**(6): 672-9.
- Reddy, H., S. Narayanan, R. Arnoutelis, M. Jenkinson, J. Antel, P. M. Matthews and D. L. Arnold (2000). "Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis." Brain **123** (Pt 11): 2314-20.
- Reddy, H., S. Narayanan, M. Woolrich, T. Mitsumori, Y. Lapierre, D. L. Arnold and P. M. Matthews (2002). "Functional brain reorganization for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effects of injury and disability." Brain **125**(Pt 12): 2646-57.
- Rico, A., W. Zaaraoui, J. Franques, S. Attarian, F. Reuter, I. Malikova, S. Confort-Gouny, E. Soulier, J. Pouget, P. J. Cozzone, J. Pelletier, J. P. Ranjeva and B. Audoin "Motor cortical reorganization is present after a single attack of multiple sclerosis devoid of cortico-spinal dysfunction." MAGMA.
- Rocca, M. A., A. Falini, B. Colombo, G. Scotti, G. Comi and M. Filippi (2002). "Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage." Ann Neurol **51**(3): 330-9.
- Rocca, M. A., A. Gallo, B. Colombo, A. Falini, G. Scotti, G. Comi and M. Filippi (2004). "Pyramidal tract lesions and movement-associated cortical recruitment in patients with MS." Neuroimage **23**(1): 141-7.
- Rosati, G. (2001). "The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update." Neurol Sci **22**(2): 117-39.

- Rosler, K. M., C. W. Hess, R. Heckmann and H. P. Ludin (1989). "Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex." Neurosci Lett **100**(1-3): 347-52.
- Rossini, P. M., C. Altamura, F. Ferreri, J. M. Melgari, F. Tecchio, M. Tombini, P. Pasqualetti and F. Vernieri (2007). "Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke." Eura Medicophys **43**(2): 241-54.
- Rossini, P. M., A. T. Barker, A. Berardelli, M. D. Caramia, G. Caruso, R. Q. Cracco, M. R. Dimitrijevic, M. Hallett, Y. Katayama, C. H. Lucking and et al. (1994). "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 **91**(2): 79-92.
- Roth, B. J. and P. J. Basser (1990). "A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction." IEEE Trans Biomed Eng **37**(6): 588-97.
- Rothwell, J. C. (1997). "Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex." J Neurosci Methods **74**(2): 113-22.
- Rothwell, J. C., M. Hallett, A. Berardelli, A. Eisen, P. Rossini and W. Paulus (1999). "Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **52**: 97-103.
- Ruprecht, K., E. Klinker, T. Dintelmann, P. Rieckmann and R. Gold (2004). "Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients." Neurology **63**(6): 1081-3.
- Rushworth, M. F., H. Johansen-Berg, S. M. Gobel and J. T. Devlin (2003). "The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection." Neuroimage **20 Suppl 1**: S89-100.
- Sadovnick, A. D. (2009). "European Charcot Foundation Lecture: the natural history of multiple sclerosis and gender." J Neurol Sci **286**(1-2): 1-5.
- Sadovnick, A. D., G. C. Ebers, R. W. Wilson and D. W. Paty (1992). "Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics." Neurology **42**(5): 991-4.
- Sawcer, S. (2008). "The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects." Brain **131**(Pt 12): 3118-31.
- Schilling, S., R. A. Linker, F. B. Konig, M. Koziolk, M. Bahr, G. A. Muller, W. Paulus, J. Gartner, W. Bruck, A. Chan and R. Gold (2006). "[Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]." Nervenarzt **77**(4): 430-8.
- Schonfeldt-Lecuona, C., A. Thielscher, R. W. Freudenmann, M. Kron, M. Spitzer and U. Herwig (2005). "Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation." Brain Topogr **17**(4): 253-9.

- Seitz, R. J., P. Hoflich, F. Binkofski, L. Tellmann, H. Herzog and H. J. Freund (1998). "Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction." Arch Neurol **55**(8): 1081-8.
- Siebner, H. R. and J. Rothwell (2003). "Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity." Exp Brain Res **148**(1): 1-16.
- Sowell, E. R., P. M. Thompson and A. W. Toga (2004). "Mapping changes in the human cortex throughout the span of life." Neuroscientist **10**(4): 372-92.
- Stadelmann, C., M. Albert, C. Wegner and W. Bruck (2008). "Cortical pathology in multiple sclerosis." Curr Opin Neurol **21**(3): 229-34.
- Stefan, K., R. Gentner, D. Zeller, S. Dang and J. Classen (2008). "Theta-burst stimulation: remote physiological and local behavioral after-effects." Neuroimage **40**(1): 265-74.
- Stoquart-Elsankari, S., C. Bottin, M. Roussel-Pieronne and O. Godefroy "Motor and cognitive slowing in multiple sclerosis: an attentional deficit?" Clin Neurol Neurosurg **112**(3): 226-32.
- Strens, L. H., N. Fogelson, P. Shanahan, J. C. Rothwell and P. Brown (2003). "The ipsilateral human motor cortex can functionally compensate for acute contralateral motor cortex dysfunction." Curr Biol **13**(14): 1201-5.
- Thompson, S. M. (2000). "Synaptic plasticity: Building memories to last." Curr Biol **10**(6): R218-21.
- Toga, A. W. and P. M. Thompson (2001). "Maps of the brain." Anat Rec **265**(2): 37-53.
- Toni, N., P. A. Buchs, I. Nikonenko, C. R. Bron and D. Muller (1999). "LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite." Nature **402**(6760): 421-5.
- Tremlett, H., Y. Zhao, J. Joseph and V. Devonshire (2008). "Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(12): 1368-74.
- Vaillancourt, D. E., K. R. Thulborn and D. M. Corcos (2003). "Neural basis for the processes that underlie visually guided and internally guided force control in humans." J Neurophysiol **90**(5): 3330-40.
- Walsh, V. and A. Cowey (2000). "Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience." Nat Rev Neurosci **1**(1): 73-9.
- Wang, J. and D. B. Hier (2007). "Motor reorganization in multiple sclerosis." Neurol Res **29**(1): 3-8.

- Wang, L., C. Yu, H. Chen, W. Qin, Y. He, F. Fan, Y. Zhang, M. Wang, K. Li, Y. Zang, T. S. Woodward and C. Zhu "Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke." Brain **133**(Pt 4): 1224-38.
- Wegner, C., M. Filippi, T. Korteweg, C. Beckmann, O. Ciccarelli, N. De Stefano, C. Enzinger, F. Fazekas, F. Agosta, A. Gass, J. Hirsch, H. Johansen-Berg, L. Kappos, F. Barkhof, C. Polman, L. Mancini, F. Manfredonia, S. Marino, D. H. Miller, X. Montalban, J. Palace, M. Rocca, S. Ropele, A. Rovira, S. Smith, A. Thompson, J. Thornton, T. Yousry and P. M. Matthews (2008). "Relating functional changes during hand movement to clinical parameters in patients with multiple sclerosis in a multi-centre fMRI study." Eur J Neurol **15**(2): 113-22.
- Weiller, C., F. Chollet, K. J. Friston, R. J. Wise and R. S. Frackowiak (1992). "Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man." Ann Neurol **31**(5): 463-72.
- Weise, D., A. Schramm, K. Stefan, A. Wolters, K. Reiners, M. Naumann and J. Classen (2006). "The two sides of associative plasticity in writer's cramp." Brain **129**(Pt 10): 2709-21.
- Wiendl, H., K. V. Toyka, P. Rieckmann, R. Gold, H. P. Hartung and R. Hohlfeld (2008). "Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations." J Neurol **255**(10): 1449-63.
- Wolinsky, J. S., P. A. Narayana, P. O'Connor, P. K. Coyle, C. Ford, K. Johnson, A. Miller, L. Pardo, S. Kadosh and D. Ladkani (2007). "Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial." Ann Neurol **61**(1): 14-24.
- Yousry, T. A., U. D. Schmid, H. Alkadhi, D. Schmidt, A. Peraud, A. Buettner and P. Winkler (1997). "Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark." Brain **120** (Pt 1): 141-57.
- Zeller, D., K. aufm Kampe, A. Biller, K. Stefan, R. Gentner, A. Schutz, A. Bartsch, M. Bendszus, K. V. Toyka, P. Rieckmann and J. Classen "Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis." Neurology **74**(9): 728-35.
- Ziemann, U. and J. C. Rothwell (2000). "I-waves in motor cortex." J Clin Neurophysiol **17**(4): 397-405.
- Siebner, H.R., Ziemann, U. (2009). „Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation“. Springer Medizin Verlag.
- Vogel, P. (2006). „Kursbuch klinische Neurophysiologie“. Georg Thieme Verlag.

7. Anhang

7.1 Abkürzungen

ANOVA	Varianzanalyse („Analysis of variance“)
CHESS	(„Chemical-shift-effect“)
cMRT	Cervikale Kernspintomographie
Cr	Kreatin
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie („Disease modifying therapy“)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMG	Elektromyogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
Fmax	Maximale Kraft
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FTY	Fingolimod
GABAB	γ -Amino-Buttersäure B
GLAT	Glatirameracetat
Hz	Hertz
IFN-beta	Interferon-beta
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KML	Kortikomuskuläre Latenz
LDP	Langzeitdepression („long-term depression“)
LTP	Langzeitpotenzierung („long-term potentiation“)
M1 _{CONTRA}	Kontralateraler primär motorischer Kortex
M1 _{IPSI}	Ipsilateraler primär motorischer Kortex
M. APB	Musculus abductor pollicis brevis
MEP	Magnetisch evoziertes motorisches Potential
MO	Occipitaler Kortex
MRS	Magnetresonanz - Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie

MS	Multiple Sklerose
NAA	N-Acetyl-Aspartat
PMd _{IPSI}	Ipsilateraler dorsaler prämotorischer Kortex
PP-MS	Primär-progrediente Form der Multiplen Sklerose
PRESS	Point resolved spectroscopy
RMT	Motorische Ruheschwelle („resting motor threshold“)
RR-MS	Schubförmig-remittierende Form der Multiplen Sklerose („relapsing-remitting Multiple Sclerosis“)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung
s.e.m.	Standardfehler („Standard Error of the Mean“)
SP-MS	Sekundär-progrediente Form der Multiplen Sklerose
SRT	Einfache Reaktionszeit („Simple reaction time“)
TBS	Thetaburst Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: Immunmodulatorisches Stufenschema
- Abbildung 2: Schematisierte Darstellung von 9-Loch-Stecktest (A) und maximaler Beschleunigung (B)
- Abbildung 3: Dosierte Kraftproduktion (A), typische Kraftkurven eines Probanden (B)
- Abbildung 4: Versuchsaufbau SRT
- Abbildung 5: Schematisierte Darstellung der mit Trackern ausgestatteten TMS-Spule, Brille (A) und Pointer (B); Gehirnoberfläche mit festgelegten Stimulationspunkten (C); Darstellung der cMRT-Bilder während Neuronavigation (D)
- Abbildung 6: Versuchsablauf SRT
- Abbildung 7: Versuchsablauf TBS-Experiment
- Abbildung 8: Relative SRT-Veränderungen
- Abbildung 9: Korrelationsgerade
- Abbildung 10: Verlauf der Exzitabilität der Probanden bzw. der Patienten
- Abbildung 11: Vergleich der Exzitabilität (MEP in %) Probanden (nach TBS-600-Stimulation über M1 links und Kontrollstimulation über MO) und Patienten (nach TBS-600-Stimulation)
- Abbildung 12: Verhaltensleistung im Verlauf
- Abbildung 13: Verhaltenskurve: Darstellung der motorischen Leistungsfähigkeit Ausgangsmessung (V1+V2), Ausgangsmessung nach Training (V7+V8); Messung nach Intervention (P1+P2), spätere Messung nach Intervention (P3+P4)
-
- Tabelle 1 : Stichprobe SRT
- Tabelle 2: Motorische Leistung bei MS-Patienten und Kontrollen
- Tabelle 3: Korrelationsmatrix
- Tabelle 4: Stichprobe TBS

Danksagung

Diese Arbeit entstand an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg. Ich danke Herrn Prof. Dr. K.-V. Toyka und Herrn Prof. J. Volkmann für die Bereitstellung der technischen Hilfsmittel und des Arbeitsplatzes.

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. J. Claßen, ganz herzlich bedanken. Für die Vergabe des Themas, seine geduldige Überwachung und Betreuung der Arbeit.

Vielen herzlichen Dank an Herrn Dr. D. Zeller, für seine kontinuierliche Unterstützung und Betreuung bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Curriculum vitae

Name Su-Yin Judith Dang
Geburtsdatum 15.08.1983
Geburtsort Erlenbach am Main

Schulbildung

1990 – 1994 Dr.-Vits Grundschule, Erlenbach am Main
1994 – 2003 Hermann-Staudinger Gymnasium, Erlenbach am Main
2003 Allgemeine Hochschulreife

Studium der Humanmedizin

2003 – 2010 Julius- Maximilians Universität Würzburg
04/06 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

02/09 – 06/09 1. Tertial des Praktischen Jahres: Spital Zimmerberg, Horgen, Schweiz
06/09 – 10/09 2. Tertial des Praktischen Jahres: Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Würzburg
10/09 – 01/10 3. Tertial des Praktischen Jahres: Chirurgische Klinik I, Universität Würzburg
1. Hälfte Kinderchirurgie, 2. Hälfte Intensivmedizin
10/10 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

11.11.2010 Approbation als Ärztin

01/11 – 12/11 Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Würzburg

Seit 01.01.2012 Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Kinder – und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie