

**Untersuchung der Exzitabilität des motorischen Kortex
bei Patienten mit fokaler Epilepsie
mittels transkranieller Magnetstimulation**

JUSTUS LIEBER

2003

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
(Prof. Dr. med. T. Brandt)

**Untersuchung der Exzitabilität des motorischen Kortex
bei Patienten mit fokaler Epilepsie
mittels transkranieller Magnetstimulation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

Vorgelegt von
Justus Lieber
aus
Essen
2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. K. J. Werhahn

Mitberichterstatter: PD Dr. med. A. Winkler

Prof. Dr. J. Herms

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: _____

Dekan: Prof. Dr. med: Dr. H. c. K. Peter

Tag der mündlichen
Prüfung: 27.02.2003

Druck: _____

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	S. 6
	1. Epilepsie Syndrome	S. 6
	2. Pathogenese und Ätiologie	S. 7
	3. Die transkranielle magnetische Stimulation des motorischen Kortex (TMS)	S. 10
	3.1. Technik	S. 10
	3.2. Physiologische Grundlagen	S. 11
	3.3. Sicherheitsaspekte der TMS	S. 13
	3.4. Variablen der Exzitabilität des motorischen Kortex	S. 15
	3.5. TMS bei Epilepsie. Bisherige Studien	S. 17
	3.5.1. Reizschwelle	S. 17
	3.5.2. Amplitudengröße motorisch evozierter Potentiale	S. 18
	3.5.3. Kortikale Innervationspause	S. 18
	3.5.4. Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung	S. 19
	3.5.5. Veränderungen der TMS Variablen kortikaler Exzitabilität durch antiepileptische Medikamente	S. 20
	4. Fragestellung und Hypothesen	S. 22
II	METHODIK	S. 24
	1. Gesunde Probanden und Patienten	S. 24
	2. EMG – Ableitung und Spulenpositionierung	S. 28
	3. Stimulationsparameter	S. 29

3.1. Motorische Reizschwelle in Ruhe	S. 30
3.2. Kortikale Innervationspause	S. 31
3.3. Intrakortikale Exzitabilität	S. 31
4. Auswertung	S. 32
5. Statistik	S. 33
III ERGEBNISSE	S. 34
1. Vergleich der Testantworten	S. 34
2. Schwellenreizstärke	S. 34
3. Kortikale Innervationspause	S. 35
4. Intrakortikale Exzitabilität	S. 35
4.1. Vergleich Patienten gegen gesunde Probanden	S. 35
4.2. Vergleich der Hemisphären der Patienten	S. 36
4.3. Vergleich extratemporale versus temporale Syndrome	S. 36
IV DISKUSSION	S. 38
1. Schwellenreizstärke	S. 38
2. Innervationspause	S. 39
3. Intrakortikale Exzitabilität	S. 39
V ZUSAMMENFASSUNG	S. 45
VI ABBILDUNGEN	S. 47
VII LITERATUR	S. 57
VIII DANKSAGUNG	S. 75
IX LEBENS LAUF	S. 76

I EINLEITUNG

1. Epilepsie - Syndrome

Epilepsien zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems (HAUSER et al, 1975). Epileptische Anfälle entstehen durch die plötzliche, synchrone Entladung einer großen Anzahl kortikaler Neurone. Diese pathologische Übererregung von Nervenzellpopulationen kann sich rasch ausbreiten. Umfasst diese Steigerung der Exzitabilität größere Kortexanteile, so wird sie klinisch in Form von epileptischen Anfällen bemerkbar. Bei einem einzelnen epileptischen Anfall liegt noch keine Epilepsie vor (BENBADIS S.R., LÜDERS H.O. 1996). Hiervon spricht man erst, wenn epileptische Anfälle spontan, das heißt ohne Provokation durch anfallsauslösende Faktoren rezidivieren. Je nachdem welcher Kortexanteil von der pathologischen Erregungssteigerung betroffen ist, kann die klinische Ausprägung der Anfälle sehr unterschiedlich sein. Epileptische Übererregungen im visuellen Kortex können z.B. zu Lichtblitzen, Aktivität im senso-motorischen Kortex dagegen zu Kribbelparästhesien führen. Die epileptische Übererregung kann nahezu gleichzeitig generalisiert in beiden Hemisphären auftreten, was zumeist mit einem Verlust des Bewusstseins verbunden ist.

Zur Einteilung epileptischer Anfälle und Syndrome ist kürzlich eine Klassifikation vorgestellt worden, bei der die Anfallsklassifikation auf der klinischen Semiologie der Anfälle (NOACHTAR et al, 1998) basiert. Die Syndrombestimmung erfolgt auf der Grundlage aller verfügbaren klinischen Informationen: den Anfallsformen, dem klinischen Befund, und den technischen Zusatzuntersuchungen (Elektroenzephalogramm (EEG), funktionelle und anatomische Bildgebung wie Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT), Positronenemissionstomographie (PET) oder Magnetresonanztomographie (MRT)).

2. Pathogenese und Ätiologie der Epilepsien

Erste Erkenntnisse zur Ätiologie der Epilepsien wurden von dem englischen Neurologen John Hughlings Jackson (1835-1911) gewonnen. Er folgerte aus klinischen Beobachtungen, dass den epileptischen Erscheinungen eine plötzliche, übermäßige, ungeordnete Entladung des Gehirns zu Grunde liege. Diese wurde von ihm als eine pathologische Ausprägung eines normalen physiologischen Prozesses interpretiert.

Durch die Entwicklung von Mikroelektroden, mit deren Hilfe Vorgänge an den Membranen einzelner Neurone untersucht werden können, erweiterten sich die Kenntnisse der experimentellen Epilepsieforschung. Speckmann und Caspers wiesen 1973 das für die epileptische Aktivität charakteristische Entladungsmuster, die paroxysmale Depolarisation, im isolierten Einzelneuron einer Weinbergschnecke nach, nachdem es mit der epileptogenen Substanz Pentylentetrazol in Kontakt gebracht worden war.

Intrazelluläre Ableitungen von epileptischen Neuronen haben gezeigt, dass zum Zeitpunkt eines interiktalen Spikes im EEG eine hochamplitudige Membrandepolarisation auftritt, welche mit hochfrequenten Serien von Aktionspotenzialen einhergeht. Diese Veränderung wird für gewöhnlich mit einer Hyperpolarisation beendet. Das elektrische Phänomen wird als „Paroxysmaler Depolarisationsshift“ (PDS) bezeichnet. Die PDS (MATSUMOTO et AJMONO-MARSAN, 1964) wird von vielen Forschern als grundlegendes elektrophysiologisches Phänomen fokaler interiktaler Entladungen auf zellulärer Ebene betrachtet. Der PDS liegen vermutlich exzitatorische, postsynaptische Potenziale (EPSP) zu Grunde. Im Verlauf der Entstehung der EPSP strömen Kalzium und Natrium in die Zelle. Dies führt zu einer Potenzialumkehr (Depolarisation). Hiernach kommt es zu einem aktiven Kaliumtransport vom Zellinneren in das Zelläußere. Die Folge ist eine Hyperpolarisation des Membranpotenzials. Die Depolarisationsphase entspricht der Erregung und die Hyperpolarisation der Refraktärphase der Zellmembran. Während Erregung und Hemmung

bei der physiologischen Erregung der Zellmembran geordnet ablaufen, kommt es im Falle der epileptischen Entladungen zu einer prolongierten Depolarisation (PDS). Es wird angenommen, dass eine progressive Verminderung der der PDS folgenden Hyperpolarisation zu ictaler Aktivität führt (AVOLI et GLOOR, 1987). Die exzitatorischen Aminosäuren (Glutaminsäure, Asparaginsäure, Quinolinsäure) spielen hierbei eine wichtige Rolle. NMDA- (n-methyl-D-Aspartat) Rezeptoren binden Glutaminsäure. Magnesium blockiert die NMDA-kontrollierten Ionenkanäle. Da dieser Block spannungsabhängig ist, kann er im Fall einer starken Depolarisation der Zelle, zum Beispiel bei Kaliumanhäufung, aufgehoben werden und in der Folge zur Öffnung der Ionenkanäle führen. Daraus resultieren eine Vergrößerung des synaptischen Potenzials und - durch eine relativ hohe Kalziumpermeabilität der Ionenkanäle - ein starker Kalziumeinstrom (HEINEMANN et al., 1986). Hierdurch wird die Depolarisation zusätzlich verstärkt. Weitere endogene Vorgänge tragen zur Initiierung der Depolarisation bei. Hierzu gehören eine verminderte Hemmung in Folge herabgesetzter Wirkung des inhibitorisch wirkenden Transmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) sowie ein Verlust von Neuronen, die Glutaminsäure-Decarboxylase, ein Enzym der GABA Synthese enthalten. Dieser Mechanismus wurde an Hand tierexperimenteller Untersuchungen epileptischer Foci, die durch Aluminiumgel oder Cobalt verursacht waren, nachgewiesen (AVOLI et GLOOR, 1987). GABA wird an einem presynaptischen terminalen Axon eines inhibitorischen Interneurons ausgeschüttet. Sein Effekt ist von der Interaktion mit dem Rezeptortyp der postsynaptischen Membran abhängig: Wird ein GABA_A – Rezeptor aktiviert, so führt dies zu einer Öffnung spezifischer Chloridkanäle und zur Induktion eines kurz andauernden inhibitorischen postsynaptischen Potenzials (IPSP). Bei der Aktivierung von GABA_B – Rezeptoren wird über Kaliumkanäle ein länger andauerndes IPSP induziert (McCORMICK, 1992). Dies wird jedoch nur bei starker Aktivierung inhibitorischer Interneurone beobachtet, was vermuten lässt, dass zur Aktivierung eines GABA_B – Rezeptors entweder eine höhere

GABA – Konzentration oder eine längere Expositionszeit benötigt werden (OTIS und MODY, 1992).

Pathologische Zelldepolarisationen können sich über interzelluläre Verbindungen rasch ausbreiten. Synaptische Verbindungen zwischen Nervenzellen können inhibitorische (IPSP) oder exzitatorische (EPSP) Wirkungen auf die postsynaptischen Membranen haben (ECCLES, 1964). Ergebnisse - erhoben mit elektrischer Hirnstimulation - zeigen, dass die Ausbreitungsmuster und die Geschwindigkeit der Ausbreitung vor allem von der Stärke und Anzahl synaptischer Verbindungen und weniger von exakten Bahnverbindungen abhängt (KUOLETA et al., 1998). Die Propagationsgeschwindigkeit epileptischer Aktivität in neokortikalem Gewebe beträgt 200-1500 mm/s. Es ist unwahrscheinlich, dass einzelne Neurone in der Lage sind, einen epileptischen Anfall auszulösen. Ein epileptischer Anfall entsteht erst bei der synchronen Entladung großer Neuronenzellpopulationen, die über eine rasche Erregungsausbreitung in den Anfall miteinbezogen werden. Es handelt sich um epileptogene Zellverbände, wobei angenommen wird, dass die Zellverbände durch positive Feedback-Schleifen zur synchronen Entladung gebracht werden. Als zusätzlicher Mechanismus kommt die Verminderung inhibitorischer Einflüsse durch einen Verlust inhibitorischer Interneurone in Betracht (TRACHTENBERG 1983). Durch die komplexe und ausgedehnte Verschaltung des Kortex über Assoziationsfasern und durch subkortikale Verbindungen kann sich die Erregung in nahezu alle Richtungen ausbreiten.

3. Die transkranielle magnetische Stimulation des motorischen Kortex (TMS)

3.1. Technik

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde 1985 von Barker und Mitarbeitern eingeführt (BARKER et al. 1985a,b). Diese Technik wird heute zur Untersuchung des motorischen Systems des Menschen eingesetzt (BARKER et al., 1987; MILLS, 1991; ROTHWELL et al., 1991; MURRAY, 1992; ROSSINI et al., 1994). Über ein Hochspannungsnetzteil wird ein Kondensator langsam aufgeladen (Stromstärke ~ 5000 A). Bei Auslösung eines Stimulus wird der Stromkreis zwischen Spule und Kondensator geschlossen und es kommt zu einem Stromfluss in der Kupferdrahtspule. Unter der Spule baut sich kurzzeitig (maximale Stromsteilheit ~ 100 μ s) und abhängig von der Spulenform, der Reizstärke und der im Gewebe zur Reizung notwendigen elektrischen Feldstärke, ein magnetisches Feld von bis zu 2.2 Tesla (T) auf. Da sich das Magnetfeld schnell verändert, induziert es Strömungen auch in anderen Leitern / Konduktoren, wie z.B. im menschlichen Gehirn. Strukturen mit hoher elektrischer Resistenz wie Kopfhaut und Schädeldecke werden von dem Magnetfeld ohne signifikante Abschwächung durchdrungen. Da das Magnetfeld mit zunehmender Entfernung von der Spule abnimmt, ist die Eindringtiefe der ausgelösten Erregung auf wenige Zentimeter limitiert (ROTH et al., 1991). Bei Stimulation über dem Kortex findet bei geringen Reizintensitäten eine effektive Exzitation neuronaler Elemente in einer Tiefe von 1.5 – 2 cm statt (EPSTEIN et al., 1990; RUDIAK und MARG, 1994). Dabei kommt eine achtförmige (sog. figure-of-eight) Spule zur Anwendung, die eine umschriebener Stimulation des Gehirns erlaubt (COHEN et al., 1990; COHEN und CUFFIN, 1991; ROTH et al., 1991) im Vergleich zu nicht-fokalen runden Spulen. Die räumliche Auslösung achtförmiger Spulen liegt bei 0,5 cm, worauf Kartierungsstudien der Muskelrepräsentation im menschlichen Motorkortex hinweisen (LEVY et al., 1991; BRASIL-

NETO et al., 1992b; WASSERMANN et al., 1992; WILSON et al., 1993b; MORTIFEE et al., 1994; PASQUAL-LEONE et al., 1994a; WASSERMANN et al., 1996c; KRINGS et al., 1997).

3.2. Physiologische Grundlagen

Bereits 1954 führten Patton und Amassian eine bipolare elektrische Stimulation am exponierten motorischen Kortex bei Katzen und Affen durch. Dabei zeigte sich, dass ein einziger Stimulus Erregung-Salven auslösen konnte, die in Intervallen von 1-2 Millisekunden (ms) an absteigenden Pyramidenbahnen im Rückenmark abgeleitet werden konnten. Angenommen wurde, dass die erste Salve durch direkte Stimulation der Pyramidenzellen selbst zu Stande kam und im Folgenden als D (direct) - Welle benannt wird. Die späteren Salven (I – Wellen), so wurde angenommen, entstanden durch transsynaptische Aktivierung der Pyramidenzellen über kortikale Interneurone (PATTON et al, 1954).

Später leitete Katayama et al. (1988) nach direkter elektrischer Stimulation des exponierten motorischen Kortex beim Menschen während neurochirurgischer Eingriffe Salven von Erregungen der Neurone bzw. der Nervenleitungen im Rückenmark ab, welche Ähnlichkeit mit den oben beschriebenen D - und I - Wellen hatten. Andere Autoren (BOYD et al., 1986; PELOSI et al., 1988; INGHILLERI et al., 1989; BURKE et al., 1990) berichteten über gleiche Ergebnisse nach transkranieller elektrischer Stimulation des motorischen Kortex beim Menschen. Bei niedrigen Reizintensitäten ließen sich im motorischen Kortex sowie in der darunter befindlichen weißen Substanz D – Wellen initiieren. Bei hohen Reizintensitäten ließen sich zusätzlich zu D – Wellen auch I – Wellen ableiten. Mit Zunahme der Reizintensität verringerte sich die Latenz der abzuleitenden D – Wellen, was annehmen ließ, dass oberhalb einer gewissen Schwellenreizstärke tiefer gelegene Anteile kortikospinaler Bahnen aktiviert werden.

Mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) lässt sich ebenfalls das kortikospinale System aktivieren. Hierbei zeigt sich im Vergleich zu der transkraniellen elektrischen Stimulation ein wichtiger Unterschied. Die Latenz der EMG – Antworten ist nach magnetischer Stimulation 1-2 ms länger als nach elektrischer Stimulation (ILES, 1990). Zwei Hypothesen wurden zur Erklärung des Unterschiedes herangezogen: (1) Nach magnetischer Stimulation werden Pyramidenzellen überwiegend transsynaptisch aktiviert, folglich ist an der Pyramidenbahn nur eine I – Welle ableitbar, während bei elektrischer Stimulation das Axon der Pyramidenzelle direkt aktiviert wird. Das daraufhin ableitbare Intervall zwischen D – und erster I – Welle ist vergleichbar mit dem Latenzunterschied zwischen der elektromyographischen (EMG) – Antwort nach elektrischer bzw. magnetischer Kortexstimulation. (2) Nach transkranieller elektrischer Stimulation werden tiefer im Gehirn liegende Strukturen erreicht als nach magnetischer Stimulation. Ein Latenzunterschied von 1-2 ms lässt vermuten, dass die elektrische Stimulation die Pyramidenbahn auf Höhe des Hirnstammes aktiviert, wohingegen die gleichen Neuronen nach magnetischer Stimulation direkt an der Gehirnoberfläche aktiviert werden. Edgley et al. (1990) vermutete die direkte Aktivierung kortikospinaler Neuronen in der Region des initial axonalen Segments.

Beide Hypothesen haben eine wichtige praktische Bedeutung. Bei niedrigen Reizstärken und unter Vorinnervation des Zielmuskels erregt eine elektrische Stimulation die korticospinalen Elemente direkt, vermutlich vom Axonhügel der Pyramidenbahnzelle. Hierdurch ist die evozierte EMG Antwort nur wenig vom Niveau der Exzitabilität des motorischen Kortex abhängig. Dagegen aktiviert ein magnetischer Stimulus die Pyramidenzelle transsynaptisch durch die Erregung von exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen, weswegen sich in der Amplitude der EMG Antwort das Gleichgewicht der kortikalen Inhibition und Fazilitation widerspiegelt (DAY et al., 1989; KUJIRAI et al., 1993; ROTHWELL et al., 1991). Die mittels TMS ausgelöste EMG Antwort ist somit in hohem Maße abhängig von der Erregbarkeit (Exzitabilität) des motorischen Kortex. Folglich ist die transkranielle

Magnetstimulation ein Mittel zur Untersuchung der Exzitabilität des motorischen Kortex in vivo beim Menschen. Die beschriebene intrakortikale Inhibition und Fazilitation kann insbesondere durch Medikamente, die in den GABA – Stoffwechsel eingreifen (WERHAHN et al., 1999; ZIEMANN et al., 1996a), verändert werden. Somit liegt mit der TMS eine Untersuchungstechnik vor, mit der GABA vermittelte Veränderungen der Erregbarkeit des menschlichen Kortex untersucht werden können.

Voraussetzungen für die Untersuchung mittels TMS sind jedoch eine geringe Reizintensität, eine flach über der Schädeldecke platzierte Magnetspule und eine im Gehirn induzierte Strömung, die annähernd rechtwinklig zur Linie des Sulcus centralis verläuft (DAY et al., 1989; BRASIL-NETO et al., 1992a; MILLS et al., 1992; WERHAHN et al., 1994; KANEKO et al., 1996; SAKAI et al., 1997). Bei höheren Reizintensitäten und einer Strömung, die lateromedial parallel zum Sulcus zentralis gerichtet ist (WERHAHN et al., 1994; KANEKO et al., 1996), oder beim Kippen der Spule in die vertikale Ebene (AMASSIAN et al., 1989) kommt es ebenfalls zu einer direkten Aktivierung kortikospinaler Neuronen in der Region des initial axonalen Segments. Eine mögliche Aktivierung kortikospinaler Axone tiefer in der weissen Substanz ließ sich nicht nachweisen (BERARDELLI et al., 1990; THOMPSON et al., 1991; BURKE et al., 1993).

3.3. Sicherheitsaspekte der TMS

Unter Beachtung der Ausschlusskriterien (Herzschrittmacher, intrakranielle elektronische Geräte, intrakranielle metallische Objekte, Schädeldeckendefekte) gilt die TMS als sichere Technik zur Untersuchung von Patienten und Probanden (BRIDGERS und DELANEY. 1989; DRESSLER et al., 1990; BRIDGERS. 1991; HAMANO et al., 1993; CHOKROVERTY et al., 1995).

Vereinzelt wurde über die akzidentielle Induktion von epileptischen Anfällen bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen des Gehirns berichtet (HÖMBERG und NETZ. 1989; KANDLER. 1990; FAUTH et al., 1992 ; CLASSEN et al., 1995). Hufnagel et al. (1990b und 1990a) berichtete über das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Patienten mit Epilepsie während oder im Anschluss an TMS Untersuchungen. In einer weiteren Studie (HUFNAGEL und ELGER, 1991) traten sechs Anfälle und zwei Auren bei insgesamt 140 mittels TMS untersuchten Patienten auf. Fünf Anfälle traten unmittelbar im Anschluss an die TMS-Untersuchung und in den fünf Minuten nach Beendigung der Untersuchung auf. In einer anderen Studie über verbal kodiertes Erinnerungsvermögen (verbal working memory) bei zwanzig Patienten mit fokaler Epilepsie wurden drei Auren und zwei automotorische Anfälle dokumentiert, die während einer Untersuchung mittels TMS auftraten (DÜZEL et al., 1996). Nur in einem dieser Fälle konnten epileptische Nachentladungen im Anschluss an den Krampfanfall nachgewiesen werden.

Die Rolle der TMS mit Einzelreizen als Ursache cerebraler Anfälle in beschriebenen Studien ist fraglich, da die Krampfanfälle mit zeitlicher Verzögerung zur Untersuchung mittels TMS auftraten. Einen sicheren Nachweis darüber, dass Anfälle reproduzierbar durch Einzelreiz-TMS ausgelöst werden können, erbrachte nur die Untersuchung eines Patienten mit einer epileptogenen Läsion direkt am Reizort (CLASSEN et al., 1995).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die TMS mit Einzelreizen ein sicheres Untersuchungsverfahren bei Normalpersonen ist. Auch bei Patienten mit Erkrankungen des ZNS kann die TMS mit Einzelreizen als sicher angesehen werden. So sind z.B. bei Patienten mit Epilepsie Anfallsinduktionen nur in Einzelfällen beschrieben worden (CLASSEN et al., 1995).

3.4. Variablen der Exzitabilität des motorischen Kortex

Die Variablen der Exzitabilität des motorischen Kortex sind die Reizschwelle (RS) und die Amplitudengröße der Muskelantwort (motorisch evoziertes Potenzial, MEP). Mit RS bezeichnet man die minimale Reizstärke, die benötigt wird, um in dem Zielmuskel ein MEP von einer bestimmten Größe hervorzurufen. Die RS kann in Muskelruhe (Ruhe-Reizschwelle, RRS) oder bei Vorinnervation des Zielmuskels bestimmt werden. Bei Vorinnervation der Zielmuskulatur sinkt die RS (HESS et al., 1987). Der interindividuelle Unterschied der Reizschwelle ist groß, der intraindividuelle Unterschied dagegen klein. Die Amplitudengröße steigt nicht nur durch Vorinnervation des Zielmuskels, sondern auch durch Erhöhung der Reizstärke (HESS et al., 1986, 1987).

Bei Applikation eines kortikalen Reizes bei tonischer Vorspannung des Zielmuskels kommt es nach der Reizantwort in Form eines MEPs im Muskel zu einer Innervationspause, die man im Englischen als ‚Silent Period‘ (SP) bezeichnet. Die Dauer der SP wird in der Regel vom Zeitpunkt des Reizes in Millisekunden gemessen (CANTELLO et al., 1992; WILSON et al., 1993). SPs ohne eine vorangegangene Muskelantwort sind ebenfalls beschrieben worden (DAVEY et al., 1994). Die Dauer der EMG - Innervationspause verlängert sich mit Zunahme der Reizstärke. Die erste Hälfte der SP reflektiert am ehesten spinale, die zweite Hälfte am ehesten kortikale Mechanismen (FUHR et al., 1991; INGHILLERI et al., 1993; ZIEMANN et al., 1993). Die bisher vorliegenden Untersuchungen (HALLETT, 1995; PRIORI, 1996; WERHAHN, 1999) deuten daraufhin, dass GABA- vermittelte inhibitorische Mechanismen die Dauer der SP beeinflussen und hierfür insbesondere eine GABA_B Rezeptor-Aktivierung eine Rolle spielt.

Bei der TMS Doppelreizung werden zwei TMS-Reize in kurzem zeitlichen Abstand hintereinander appliziert. Man untersucht die Auswirkungen des konditionierenden (ersten) Reizes auf die Größe der Muskelantwort, hervorgerufen durch den zweiten Reiz (Testreiz).

Zunächst wurden dabei beide Reize mit der gleichen Reizstärke appliziert (CLAUS et al., 1992; VALLS-SOLE et al., 1992; CLAUS und BRUNHÖLZL, 1994; VALZANIA et al., 1994; JENNUM et al., 1996). Diese Methodik konnte jedoch nicht differenzieren, ob der Effekt des konditionierenden Reizes auf die Muskelantwort des Testreizes spinaler, supraspinaler, kortikaler Ursache ist oder einer Kombination hiervon. Ein geeigneteres Paradigma der Doppelreizstimulation lässt einem unterschwelligen konditionierenden (ersten) Reiz einen überschwelligen Testreiz folgen (KUJIRAI et al., 1993; ZIEMANN et al., 1996). Die Intensität des konditionierenden Reizes wird so niedrig (80% der RRS, oder 5% unterhalb der Schwellenreizstärke, die eine Muskelantwort hervorruft) gewählt, dass dieser Reiz alleine keine kortikospinalen Salven auslöst. Der Effekt des konditionierenden Reizes auf die Amplitudengröße der Muskelantwort, die dem Testreiz folgt, wird intrakortikalen Mechanismen zugeschrieben (KUJIRAI, 1993; ZIEMANN, 1996; NAKAMURA, 1995, 1997). Der konditionierende Reiz führt bei kurzen (2-5 ms) Interstimulusintervallen (ISI) zu einer Inhibition und bei langen (7-20 ms) ISI zu einer Fazilitation der MEPs. Diese zwei Phänomene werden daher auch als intrakortikale Inhibition (ICI) und Fazilitation (ICF) bezeichnet. Aufgrund der Vielzahl von Untersuchungen wird angenommen (KUJIRAI et al., 1993; ZIEMANN et al., 1996; DI LAZZARO, 1998), dass ICI und ICF durch die Aktivierung von inhibitorischen und exzitatorischen interneuronalen Schaltkreisen im Motorkortex - ausgelöst durch den konditionierenden Reiz - zu Stande kommen.

3.5. TMS bei Epilepsie. Bisherige Studien

3.5.1 Reizschwelle

Eine Reihe von Studien fanden eine Erhöhung der Reizschwelle bei Patienten mit Epilepsie (HUFNAGEL et al., 1990; REUTENS und BERKOVIC, 1992; REUTENS et al., 1993; GIANELLI et al., 1994; BROWN et al., 1996; CARAMIA et al., 1996; CANTELLO et al., 1997; WISCHER et al., 1997). Da die Patienten größtenteils antiepileptische Medikamente einnahmen, die die RS beeinflussen, wurde die Erhöhung der RS als Medikamenteneffekt erklärt. Bei einer Gruppe von unbehandelten Patienten mit generalisierter Epilepsie konnte gezeigt werden, dass die RS gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe niedriger war (REUTENS et al., 1993). Durchschnittlich vier Monate nach Beginn einer Therapie mit dem Antiepileptikum Valproat hatte die Patientengruppe demgegenüber eine signifikant erhöhte RS. Die gleiche Studie ergab, dass Patienten, die eine Langzeittherapie mit Valproat erhalten hatten, eine höhere RS zeigten als die Kontrollgruppe und dass die RS mit dem Valproatplasmaspiegel korrelierte. Eine andere Studie von Hufnagel et al. (1990) zeigte, dass Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) eine höhere RS haben als eine Kontrollgruppe von Normalpersonen. Eine Untergruppe der Patienten, die nur mit einem einzigen antiepileptischen Medikament behandelt worden war, hatte eine signifikant niedrigere RS als die Gruppe, die mit mehreren antiepileptischen Medikamenten behandelt worden war. Die RS einer weiteren Untergruppe verringerte sich signifikant mit der Reduktion der antiepileptischen Medikation, eine Normalisierung wurde jedoch nicht erreicht (HUFNAGEL et al., 1990). Neben der Studie von REUTENS et al., (1993a) wurde die RS in einer großen Gruppe von unbehandelten Patienten nur in einer weiteren Studie untersucht, ebenfalls bei Patienten mit epileptischen Anfällen (GIANELLI et al., 1994). Im Gegensatz zu den

Ergebnissen von REUTENS et al., (1993a), war die RS der Patienten verglichen mit gesunden Probanden in der zuletzt genannten Studie erhöht. Der Grund für diese Diskrepanz ist unklar. Patienten mit kortikalen Myoklonien, die pathophysiologisch einer epileptischen Erregung ähneln und durch kurze Muskelkontraktionen charakterisiert sind (NOACHTAR et al., 1998), haben, ob medikamentös behandelt oder nicht, eine erhöhte RS (BROWN et al., 1996). Der Autor interpretiert die Erhöhung der RS durch eine geringere Anfallsfrequenz und Streuung myoklonischer Aktivität. Auch könnten hierin adaptive Prozesse eine Rolle spielen, um eine mangelnde Inhibition des Motorkortex zu kompensieren.

3.5.2. Amplitudengröße motorisch evozierter Potentiale (MEP-Größe)

Die Amplitudengröße der Muskelantwort auf einen TMS Einzelreiz war in verschiedenen Studien sowohl bei medikamentös behandelten Patienten mit motorischen Anfällen (HUFNAGEL et al., 1990b) als auch bei Patienten mit myoklonischer Epilepsie (CANTELLO et al., 1997) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen normal. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einer idiopathischen generalisierten Epilepsie eine Verkleinerung der Amplitude, wenn der TMS Reiz zum Zeitpunkt der Slow Wave des Slow-and-Wave EEG-Komplexes appliziert wurde. Dies stimmt mit dem gängigen pathophysiologischen Modell der Slow-Wave als einem Zustand der Hyperpolarisation von neokortikalen Pyramidenzellen überein (GIANELLI et al., 1994).

3.5.3. Kortikale Innervationspause (SP)

Es gibt nur Studien mit einem kleinen Patientenkollektiv. In einer Untersuchung von Cinotta et al. (1997) war die SP bei acht Patienten mit einer fokalen Epilepsie mit motorischen Anfällen bilateral verlängert. Erklärt wurde dies mit einer interiktal vermehrten Aktivierung

inhibitorischer Mechanismen im Motorkortex. Classen et al. (1995) konnte bei einem Patienten mit einer supplementärsensomotorischen Epilepsie links eine verlängerte SP nachweisen. Die Verlängerung der SP bei diesem Patienten ist vermutlich auf die Läsion im supplementärsensomotorischen Kortex zurückzuführen. Diese Beobachtung stimmt überein mit TMS-Studien bei Schlaganfallpatienten, die ebenfalls eine verlängerte SP aufweisen, wenn die ischämische Läsion außerhalb des primären Motorkortex lag (VON GIESSEN et al., 1994; CLASSEN et al., 1997). Die Verlängerung der SP wurde bei diesen Patienten auf eine Reduktion exzitatorischer Afferenzen zum Motorkortex zurückgeführt.

3.5.4. Intrakortikale (kortiko-kortikale) Inhibition und Fazilitation

In Studien, in denen die kortikale Exzitabilität mittels TMS-Doppelpulsverfahren bei Patienten mit epileptischen Anfällen oder epileptischen Syndromen gemessen wurde, fand sich eine Verminderung der ICI. Dies galt für Patienten mit kortikalen Myoklonien (BROWN et al., 1996), Temporallappenepilepsie (WISCHER et al., 1997), Epilepsia partialis continua (HERRENDORF et al., 1997) und nicht weiter klassifizierten fokalen Epilepsien (FONG et al., 1993).

Die oben genannte Studie von Brown et al. (1996) zeigte jedoch keinen Unterschied in der Reduktion der ICI bei Patienten mit kortikalen Myoklonien, die zusätzlich epileptische Anfälle hatten im Vergleich zu denen, die keine zusätzlichen Anfälle hatten. Da die Verminderung der ICI in diesem Patientenkollektiv nicht mit dem Vorhandensein von epileptischen Anfällen korrelierte, kamen die Autoren zum Schluss, dass eine Reduktion von ICI nicht eine vermehrte Neigung zu epileptischen Anfällen zur Folge hat.

Bei Patienten mit Temporallappenepilepsie (oder TLE) zeigte sich eine Verminderung der ICI in beiden Hemisphären und zwar in etwa gleich häufig sowohl ipsi- als auch kontralateral zum Anfallursprung (WISCHER et al., 1997). Die meisten Patienten zeigten eine deutlich

asymmetrische ICI mit normalen Werten in der einen Hälfte des Motorkortex und wiederum deutlich verminderter Inhibition in der anderen. Der Grund für diese Heterogenität ist unklar. Eine weitere Studie zeigte eine gesteigerte ICI bei zwei Patienten mit automotorischen Anfällen (CARAMIA et al., 1996). Der Grund liegt wahrscheinlich in der medikamentösen Behandlung beider Patienten mit Phenobarbital, welches als GABAerges Medikament zu einem Anstieg der ICI führt.

Bezüglich der intrakortikalen Fazilitation fand sich in bisher veröffentlichten Studien bei Patienten mit Epilepsie in den meisten Fällen (FONG et al., 1993; BROWN et al., 1996; CARAMIA et al., 1996; WISCHER et al., 1998) eine Reduktion.

3.5.5. Veränderungen der TMS - Variablen kortikaler Extitabilität durch antiepileptische Medikamente.

Alle im folgenden genannten TMS-Studien wurden an gesunden Probanden durchgeführt. Die Durchführung der Studien war hierbei vergleichbar: Vor Applikation einer Einzeldosis antiepileptischer Medikation wurden die Parameter der Motor Exzitabilität bestimmt. Die Parameter wurden zeitlich versetzt erneut bestimmt, abhängig von der Pharmakokinetik der verabreichten Medikamente.

Antiepileptische Medikamente mit Wirkung an spannungsabhängigen Natriumkanälen (Carbamazepin (CBZ), Phenytoin (PHT), Lamotrigin (LTG)) erhöhen die Reizschwelle (MAVROUDAKIS et al., 1994; ZIEMANN et al., 1996d; CHEN et al., 1997c). Medikamente, die die Wirkungsweise von GABA_A unterstützen, wie Lorazepam (LRZ), Diazepam (DZP), Vigabatrin (VGB), Baclofen (BAC) und Ethanol, haben keinen signifikanten Einfluss auf die Reizschwelle (ZIEMANN et al., 1995, 1996a,d; INGHILLERI et al., 1996; MAVROUDAKIS et al., 1997). Ob die Valproinsäure (VPA), die als multimodales Mittel neben einer GABAergen Wirkung auch über eine Blockierung von

Natriumkanälen wirkt (MACDONALD und MCLEAN, 1986), die Reizschwelle beeinflusst ist in Studien kontrovers (ZIEMANN et al., 1997a) berichtet worden.

Die kortikale Innervationspause verlängert sich nach Gabe von CBZ (SCHULZE-BONHAGE et al., 1996; ZIEMANN et al., 1996b), LRZ (ZIEMANN et al., 1996c), Gabapentin (GBP) (ZIEMANN et al., 1996d), Tiagabin (WERHAHN et al., 1999), das über prä- und postsynaptische GABA_B Rezeptoren wirkt und Ethanol (ZIEMANN et al., 1995). Sie verkürzt sich nach Gabe von DZP (INGHILLERI et al., 1996).

Keines der getesteten den Natriumkanal blockierenden antiepileptischen Medikamente hat einen signifikanten Effekt auf die ICI gezeigt (SCHULZE-BONHAGE et al., 1996; ZIEMANN et al., 1996d; CHEN et al., 1997c). Im Gegensatz dazu verstärken die meisten GABA_A unterstützenden Medikamente (LRZ, BAC, GBP, Ethanol) die ICI (ZIEMANN et al., 1995, 1996c.d), während unter GABA_B Aktivierung eine Abnahme der ICI nachgewiesen werden konnte (WERHAHN et al., 1999).

Hinsichtlich der ICF zeigt kein den Natriumkanal blockierendes antiepileptisches Medikament einen signifikanten Effekt (ZIEMANN et al., 1996b; CHEN et al., 1997c), mit der Ausnahme, dass CBZ in einer Studie einer Verminderung der Fazillitierung führte (SCHULZE-BONHAGE et al., 1996). Bei dieser Studie wurden allerdings nur die Interstimulus Intervalle 10 und 17 ms untersucht. Die meisten GABA_A interagierenden Medikamente (LRZ, DZP, VGB, BAC, GBP, Ethanol) zeigten eine Suppression der intrakortikalen Fazillitierung.

4. Fragestellung und Hypothesen

In der vorliegenden Studie wurde die Exzitabilität des motorischen Kortex mittels transkranieller Magnetstimulation bei Patienten mit fokaler Epilepsie untersucht.

Hypothesen waren:

- Die Inhibition und Fazilitation im motorischen Kortex ist bei Patienten mit fokaler Epilepsie im Vergleich zu gesunden Probanden interiktal verändert.
- Eine „Fernwirkung“ der epileptischen Aktivität auf den motorischen Kortex ist existent, auch wenn der Anfallsursprung entfernt gelegen ist.
- Die TMS-Variablen kortikaler Exzitabilität können bei der Frage der Lateralisierung von fokalen Epilepsien hilfreich sein.

Die Untersuchung hatte folgende Fragestellungen:

- Gibt es Veränderungen der Inhibition und Fazilitation im motorischen Kortex bei Patienten mit fokaler Epilepsie ?
- Lassen sich Veränderungen der TMS-Variablen kortikaler Exzitabilität auch dann nachweisen, wenn der Anfallsursprung entfernt vom motorischen Kortex gelegen ist ?
- Sind die TMS-Variablen kortikaler Exzitabilität bei der Frage der Lateralisierung von fokalen Epilepsien hilfreich ?

In den bisher veröffentlichten Studien waren die Epilepsie-Syndrome der Patienten zumeist nicht genau definiert und die Diagnose beruhte auf Anamnese und interiktalen EEG - Aufzeichnungen (BROTHMANN et al., 1999; CINCOTTA et al., 1998; BROWN et al., 1996; CARAMIA et al., 1996; FONG et al., 1993; REUTENS et al., 1993). Die vorliegende Studie ist die erste an Patienten, bei denen eine genaue Charakterisierung und Klassifikation

des epileptischen Syndroms mittels moderner Diagnostik mit dem Ziel erfolgte, den Anfallsursprung und das epileptische Syndrom möglichst genau zu definieren. Darüber hinaus waren alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten mit fokaler Epilepsie zum Untersuchungszeitpunkt medikamentös unbehandelt.

Ziel dieser Studie war es, interiktal Veränderungen der Inhibition und Fazilitation im motorischen Kortex bei Patienten mit fokaler Epilepsie darzustellen. Dazu fand der Vergleich der mittels TMS gesammelten Daten der „normalen“ und der „erkrankten“ Hemisphäre der Patienten statt, sowie der Vergleich mit den Ergebnissen gesunder Probanden. Eine weitere Fragestellung ging dahin, ob die TMS-Variablen kortikaler Exzitabilität bei der Frage der Lateralisierung von fokalen Epilepsien hilfreich sein können. Zuletzt wurden alle Patienten mit einer unilateralen Epilepsie (das sind die Patienten, bei denen die Anfälle von einer Hemisphäre ausgehen) unterteilt in eine Subgruppe mit TLE und eine Subgruppe mit Anfällen von außerhalb des Temporallappens, d.h. mit extratemporalen Epilepsie-Syndromen. Wiederum erfolgte der Vergleich der mittels TMS gesammelten Daten der „normalen“ und der „erkrankten“ Hemisphäre der entsprechenden Subgruppen. Diese Einteilung der Patienten zielte auf die Frage, ob sich Veränderungen der TMS-Variablen kortikaler Exzitabilität auch dann nachweisen lassen, wenn der Anfallsursprung entfernt vom motorischen Kortex dem Applikationsort der TMS-Reize, d.h. im Temporallappen gelegen ist.

II. METHODIK

1. Gesunde Probanden und Patienten

17 gesunde Probanden wurden nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission und unter Berücksichtigung der Richtlinien der Deklaration von Helsinki (World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Jama 277, 925-6. 1997) untersucht. Hierunter waren neun Männer und acht Frauen (Alter 29.24 ± 1.89 Jahre SE = Standardfehler; Spanne [23 bis 44 Jahre]).

Einschlusskriterium für die gesunden Probanden war ein ein Mindestalter von 18 Jahren.

Ausschlusskriterien für die gesunden Probanden waren:

- Epileptische Anfälle
- Andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Das Tragen von elektronischen Implantaten (z.B. Herzschrittmacher)
- Einnahme von ZNS-wirksamen Medikamenten

Probanden, die nach Einschätzung des Prüfarztes für die Untersuchung nicht geeignet waren, durften nicht an der Studie teilnehmen. Alle Probanden wurden über Durchführung, Risiken und Freiwilligkeit der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihr Einverständnis wurde schriftlich dokumentiert.

Mit Genehmigung der Ethikkommission wurden 15 Patienten mit fokaler Epilepsie in die Untersuchung eingeschlossen.

Einschlusskriterien für die Patienten waren:

- Ein Mindestalter von 18 Jahren
- Fokale Epilepsie – dokumentiert mittels Video und EEG
- Keine Antiepileptika Einnahme für mindestens 48 Stunden vor der Untersuchung
- Anfallsfreiheit innerhalb von vier Stunden vor Untersuchungsbeginn - dokumentiert durch EEG und Video.
- Das Fehlen einer wirksamen Antiepileptika - Konzentration für Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Primidon und Phenobarbital im Serum vor Durchführung der Experimente.

Ausschlusskriterium für die Patienten war:

- Das Tragen eines elektronischen Implantates (z.B. Herzschrittmacher)
- Schwere Allgemeinerkrankungen, kognitive Defizite, Demenz
- Einnahme von Barbituraten oder Primidon als Dauermedikation
- Einnahme von Benzodiazepinen im Vorfeld der Untersuchung – überprüft mittels Urinprobe

Alle Patienten wurden umfangreich über Ablauf, Nutzen und Risiken des Experiments aufgeklärt und hatten das Recht, die Untersuchung zu jeder Zeit abubrechen. Die Einverständniserklärung wurde schriftlich festgehalten.

Die Patientengruppe bestand aus acht Männern und sieben Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 35.4 ± 8.38 Jahre, [21 bis 53 Jahre], die mittlere Anfallsdauer lag bei 19.6 ± 12.37 Jahren und die Anzahl der vor der Untersuchung eingenommenen AED bei 1.63 ± 0.52 . Die

Details der klinischen Charakteristika der Patienten sowie die Ergebnisse der technischen Zusatzuntersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, deren Diagnose einer fokalen Epilepsie durch interiktales und iktales EEG, sowie Videoaufzeichnungen der Anfälle gesichert war. Alle Patienten wurden im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik mittels Video-EEG untersucht. Dafür wurde bei allen Patienten eine Video-EEG Telemetrie mittels Oberflächenelektroden und sphenoidalen Elektroden durchgeführt, um Anfälle und epilepsietypische Potenziale aufzuzeichnen.

Bei allen Patienten wurde darüberhinaus ein Magnetresonanztomogramm (MRT) des Schädels durchgeführt. 14 der 15 Patienten zeigten hierbei einen pathologischen Befund, der in der Lokalisation häufig mit dem EEG korrelierte. Das MRT eines Patienten (Patient 06) war ohne pathologischen Befund. Bei allen anderen Patienten wurde eine Läsion, eine Raumforderung, ein Substanzdefekt, eine Blutung oder eine Hippokampussklerose gesehen (Tab. 1). Fünf Patienten wurden mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) untersucht und bei zehn Patienten wurde eine iktales Single Photon Emissions Tomographie (SPECT) durchgeführt.

Die Einteilung der Epilepsie-Syndrome erfolgte hierbei nach einer semiologischen Anfalls- und Syndromklassifikation (NOACHTAR S. et al., 1998), d.h. sie beruhte auf den klinischen sowie den Daten der technischen Zusatzuntersuchungen. Danach hatten 2 Patienten eine Frontallappenepilepsie (eine FLE links, eine FLE beidseits), 7 Temporallappenepilepsien (4 mesial, 1 neokortikal und 2 nicht weiter klassifizierbare TLE), 5 eine nicht weiter klassifizierbare lateralisierte fokale Epilepsie und einer eine Temporal-Okzipitallappen Epilepsie links.

Zur Frage, ob es einen Unterschied gibt in der kortikalen Exzitabilität zwischen der betroffenen Hirnregion, d.h. derjenigen, in der die Anfälle entstehen, und der nicht-betroffenen Hirnregion, wurden die Daten der Patienten mit einer unilateralen Epilepsie (n =

11) in zweierlei Hinsicht gruppiert und verglichen: nach betroffener, d.h. epileptogenen Hirnhälfte, definiert unter Einbeziehung aller Untersuchungsergebnisse und der Gegenseite (im Weiteren als „erkrankte“ und „normale“ Hemisphäre bezeichnet) sowie in Patienten mit Temporallappen Epilepsie (n = 6) gegenüber solchen mit Anfällen von außerhalb des Temporallappens, d.h. mit extratemporalen Syndromen (n = 5).

Temporallappen Epilepsie n = 6, Patient 8 bis 13 in Tab. 1, M : W = 2 : 4, 33 ± 5.66 [24 – 40] Jahre, mittlere Anfallsdauer 15 ± 11.4 Jahre und Anzahl der AED 1.5 ± 0.55 .

Extratemporale Epilepsien n = 5, Patient 3 bis 7 in Tab. 1, M : W = 2 : 3, 35.4 ± 7.23 [25 – 43] Jahre, Anfallsdauer 22.2 ± 10.89 Jahre und Anzahl der AED 1.6 ± 0.55 .

In der Gruppe der extratemporalen Epilepsien waren drei nicht weiter lokalisierbare Syndrome, bzw. jeweils zwei Frontal- und Temporal-Okzipitallappen Epilepsien.

Während der Video-EEG-Untersuchung erfolgte routinemäßig das Absetzen oder die Reduktion der antiepileptischen Medikamente, da das Auftreten von epileptischen Anfällen zur diagnostischen Einordnung des jeweiligen Epilepsie - Syndroms erwünscht ist. Aus diesem Grunde wurden auch die Antiepileptika (AED) der Patienten wurden zu Beginn des Video-EEG-Monitorings sukzessive reduziert und abgesetzt. Das Fehlen einer wirksamen Antiepileptika - Konzentration wurde vor Durchführung der Experimente durch eine venöse Blutentnahme überprüft (Tab. 1). Patienten mit einem nachweisbaren Spiegel ihrer sog. Standard AED (die Antiepileptika, welche die Patienten vor Beginn der prächirurgischen Epilepsiediagnostik regelmäßig einnahmen; siehe Tab. 1), für die eine Wirkung auf die TMS-Variablen kortikaler Exzitabilität nachgewiesen ist oder mit positivem Nachweis von Barbituraten oder Benzodiazepinen im Urin wurden von der Studie ausgeschlossen. Um der Frage nachzugehen, ob die AED - Einnahme eine Langzeitwirkung auf die kortikale

Exzitabilität haben, unterteilten wir die Patienten außerdem retrospektiv in zwei Gruppen: solche mit einem kurzen (<100 Stunden [64 ± 20 , Spannbreite 48 bis 96 Std; $n = 6$]) und solche mit einem langen (>100 Stunden [195 ± 79 ; [120 – 288]; $n = 7$]) AED-einnahme-freien Intervall vor der Untersuchung. Im Durchschnitt der Gesamtgruppe lag die letzte AED-Einnahme 126.4 ± 75.6 (Spannweite 48 bis 288) Stunden vor dem Untersuchungsbeginn.

Weiterhin wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen innerhalb der letzten vier Stunden vor Untersuchungsbeginn - dokumentiert durch EEG und Video - keine epileptischen Anfälle mehr aufgetreten waren. Um einen Anhalt zu gewinnen, ob ein Zusammenhang besteht zwischen dem zeitlichen Abstand zum letzten Anfall und Veränderungen der kortikalen Exzitabilität, unterteilten wir die Patienten in zwei Gruppen, die eine mit Patienten, bei denen der letzte Anfall weniger als 14 Stunden her lag (9 ± 3.6 , [4.5 - 13.5]; $n = 6$) und solche, deren anfallsfreies Intervall mehr als 14 Stunden (64 ± 101 ; [14 – 312]; $n = 7$) betrug. Das durchschnittliche anfallsfreie Intervall aller Patienten zwischen der Untersuchung und dem letzten Anfall betrug 36.9 ± 76.9 (Spannweite 6 bis 312) Stunden.

2. EMG – Ableitung und Spulenpositionierung

Alle Probanden und Patienten saßen auf einem Untersuchungsstuhl und wurden angewiesen, entspannt und wach zu sein während des gesamten Experiments. Oberflächen-EMG wurde vom Musculus interosseus dorsalis I (FDI) auf beiden Körperseiten abgeleitet (Counterpoint, Fa. Dantec, Dänemark). Dazu wurden Silber/ Silber-Chlorid Oberflächenelektroden (Durchmesser 0.9 cm) angebracht, wobei die aktive Elektrode über dem Muskelbauch und die Referenzelektrode über dem Metacarpophalangealgelenk platziert wurde. Bei den Normal-Probanden wurde EMG nur vom linken FDI aufgezeichnet. Die EMG-Antworten wurden verstärkt, gefiltert (50-1000 Hz) und zur off-line Analyse mittels PC digitalisiert (12 bit, Aufzeichnungsfrequenz 5000 Hz).

Alle Untersuchungen bis auf die Messung der SP, wurden in Muskelruhe durchgeführt. Die Muskelruhe der Patienten wurde mittels audiovisueller Kontrolle der EMG-Hintergrundaktivität überwacht. Hierzu wurden die EMG - Signale parallel in einem zweiten Kanal mit hoher Empfindlichkeit auf einem Oszilloskop dargestellt und an einen Lautsprecher weitergeleitet. Darüber hinaus wurden sowohl während der Aufzeichnung als auch bei der offline - Auswertung alle Durchgänge, bei denen eine EMG Aktivität vor dem Reiz sichtbar war, von der Analyse ausgeschlossen.

Die TMS wurde mit Hilfe von zwei Magnetstimulatoren (Novamatrix Magstim 200) durchgeführt. Dazu wurde eine achtförmige Spule verwendet, deren einzelne Windungen einen Durchmesser von 9 cm (äußerer Durchmesser) haben und deren maximales Magnetfeld 2.2 Tesla beträgt. Für die Untersuchungen mit einem konditionierenden Reiz war die Magnetreizspule über eine Bistim - Einheit (The Magstim Company, Dyfed, UK) mit den beiden Magnetstimulatoren verbunden. Diese Vorrichtung macht es möglich, Reize über die gleiche Spule zu applizieren. Hierbei sinkt jedoch die Ausgangsleistung um 30 %. Deshalb beträgt die maximale Stärke des magnetischen Feldes unter der Spule etwa 1.54 Tesla. Die Untersuchungsspule wurde über dem Handareal des sensomotorischen Kortex am Ort der optimalen Erregbarkeit des Zielmuskels platziert, wobei der Stromfluss, der im Gehirn induziert wurde, in posteroanteriorer Richtung floss. Dabei wies der Spulengriff nach dorsal und parallel zur Sagittalnaht.

3. Stimulationen - Parameter

Vor der Datenaufzeichnung wurde bei allen Probanden und Patienten der Punkt der optimalen Erregbarkeit des Zielmuskels (Punktum optimum oder P.O.) bestimmt. Dazu wurde zunächst ein Punkt markiert, der 6 cm lateral und 3 cm anterior von Cz liegt. Cz wurde nach dem

internationalen 10-20 System bestimmt (American, Electroencephalographic Society, Guidelines for standard electrode position nomenclature, J Clin Neurophysiol 1991). Da für die Lage des Gyrus praecentralis im Verhältnis zum Vertex in anterioposteriorer Richtung eine interindividuelle Variabilität von etwa 2 cm besteht (STEINMETZ et al. 1989), muss der optimale Reizort individuell bestimmt werden. P.O. wurde als die Stelle auf der Kopfhaut definiert, von der die größten EMG-Antworten im Zielmuskel (FDI) bei einer festen überschwelligeren Reizstärke hervorgerufen werden konnte.

3.1. Motorische Reizschwelle in Ruhe (RRS)

Bei allen Patienten wurde die Schwellenreizstärke für mittels TMS evozierte MEPs über beiden Hemisphären über dem P.O. bestimmt. Die Schwellenreizstärke war definiert als die Reizstärke, bei der in mindestens fünf von zehn Versuchen eine EMG-Antwort von mehr als 50 μ V auftrat (ROSSINI et al., 1994). Dazu wurde die Reizstärke um 1% der maximalen Reizstärke variiert. Bei zwei Patienten (Patient Nummer 14 und 15) konnte in Ruhe auch bei einer Reizstärke von 100% keine EMG-Antwort ausgelöst werden. Die Reizspule war dafür an das Bistim Modul (The Magstim Company, Dyfed, UK) angeschlossen, das die beiden Magnetstimulatoren miteinander verbindet. Eine RS Bestimmung in Ruhe war bei diesen Patienten nur durch den direkten Anschluss der Spule an den Stimulator, d.h. unter Umgehung des Bistim Moduls, möglich. Um einen Gruppenvergleich durchführen zu können, wurden daher bei diesen Patienten zu dem Wert, der so ermittelten Schwellenreizstärke 30% addiert. Die Schwellenreizstärke wurde in Prozent der maximalen Ausgangsleistung des Stimulators angegeben.

3.2. Kortikal evozierte Innervationspause (Silent Period)

Unter tonischer Vorspannung des Zielmuskels von etwa 30% der maximalen Kraft wurde die EMG - Innervationspause, auch Silent Period (oder SP) genannt, ermittelt. Hierfür wurden 20 einzelne Reize am Ort der optimalen Erregbarkeit des Zielmuskels mit dem 1.3-fachen der zuvor ermittelten Schwellenreizstärke appliziert. Das Niveau der Vorinnervation wurde audiovisuell kontrolliert.

Als SP wurde das Intervall zwischen dem TMS – Reiz und dem Punkt definiert, an dem die tonische EMG - Aktivität nach der MEP erstmals wiederauftrat. Die Dauer dieses Intervalls wurde off-line in Millisekunden gemessen.

3.3. Intrakortikale Exzitabilität. TMS-Doppelpulsverfahren zur Messung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitation

Bei diesem Verfahren werden zwei TMS Reize durch eine Spule hintereinander über dem gleichen Reizort appliziert. Es wird der Einfluss des ersten, sog. konditionierenden Reizes auf den zweiten Reiz untersucht. Die Reizstärke des zweiten Reizes, auch Test - Stimulus genannt, wurde in der vorliegenden Untersuchung so eingestellt, dass die MEPs eine Größe von ca. 1 – 1.5 mV hatten. Der erste (konditionierende) Reiz erfolgte mit unterschiedlichen Intervallen vor dem Testreiz. Die Reizstärke des konditionierenden Reizes war unterschwellig und betrug 80 % der Schwellenreizstärke. Applikation des konditionierenden Reizes alleine löste somit keine Reizantworten aus. Die Intervalle zwischen konditionierendem und Test - Reiz betragen 2 bis 15 ms, die ich im Folgenden Interstimulus-Intervalle (ISI) nennen möchte. Die Auswahl der ISI von 2 bis 15 ms wurde auf Grund der in der Einleitung bereits erwähnten Voruntersuchungen von Kujirai (KUJIRAI et al., 1993) getroffen.

Für die Messung der intrakortikalen Exzitabilität wurde ein Blockverfahren verwendet. Jeder Block bestand aus vier verschiedenen Konditionen: einer, bei der der Testreiz alleine auftrat und drei, in denen ein konditionierender Reiz mit drei unterschiedlichen Intervallen dem Testreiz vorausging. Die Reihenfolge der Konditionen wurde von dem Computer randomisiert. Auch der zeitliche Abstand zwischen den Einzelmessungen wurde mit ISI zwischen 5 und 10 Sekunden zufällig gewählt. Für jede Kondition wurden zehn EMG-Antworten gesammelt.

Bei jedem Patienten wurden über beiden Hemisphären jeweils zwei Messdurchgänge durchgeführt. Im ersten Durchgang lagen die ISI bei 2, 7 und 15 ms und im zweiten bei 3, 4 und 10 ms. Die Auswahl der Intervalle erfolgte so, dass in jedem Block ein Intervall vorkam, bei dem eine Inhibition bei Normalpersonen zu erwarten war und mindestens ein Intervall, bei dem eine Fazilitation wahrscheinlich war.

Bei allen Normalpersonen wurden über der linken Hemisphäre insgesamt drei Messdurchgänge durchgeführt, wobei bei dem dritten Durchgang ISI von 6, 8 und 12 ms getestet wurden.

4. Auswertung

Bei der Auswertung wurde die Amplitude der Test- und der konditionierten MEPs im Falle der TMS-Doppelreizung vom größtmöglichen positiven bis zum größten negativen Umschlagpunkt der MEPs als sog. peak-to-peak Messung ermittelt. Dies erfolgte offline mit Hilfe eines automatisierten Amplituden - Messprogramms, das nach Angabe des Messintervalls die ‚peak-to-peak‘ Amplituden der MEPs ausgab. Hiernach wurde der Durchschnitt von 10 MEP-Amplituden bei einem bestimmten Reizintervall als Prozent des Durchschnitts der 10 Testreize ausgedrückt. Alle Durchgänge wurden auch einzeln durchgesehen, um solche mit Hintergrund EMG-Aktivität zu identifizieren und von der

Analyse auszuschließen. Die Messung der Dauer der SP erfolgte manuell durch Setzen eines Cursors. Amplitudengrößen im Ergebnisteil werden in mV angegeben.

5. Statistik

Unterschiede in der Schwellenreizstärke oder der Dauer der SP wurden mittels zweiseitigem, gepaarten oder ungepaarten Student t-Test auf statistische Signifikanz hin überprüft. Für den Vergleich der Kurven der TMS-Doppelpulsuntersuchung zwischen den Patienten und den Normalpersonen, zwischen den Syndromen bzw. den Hemisphären wurden Varianzanalysen (ANOVA für wiederholte Messungen) durchgeführt. Zum Vergleich von ICI und ICF wurden die Reizintervalle in zwei Gruppen unterteilt: ISI von 2 - 4 ms und ISI von 7 - 15 ms, um die inhibitorischen Effekte bei kurzen Intervallen von der Fazilitation bei längeren Intervallen zu trennen (KUIJIRAI et al. 1993). Zum Gruppenvergleich von ICI und ICF wurde hiernach wiederum eine Varianzanalyse mittels ANOVA durchgeführt. Unter der Bedingung eines signifikanten F-Ergebnisses im ANOVA wurden Unterschiede für einzelne Reizintervalle mit Student t-tests (nach Korrektur für multiple Vergleiche) nachgeprüft.

Ein Unterschied wurde als signifikant angesehen, wenn $p < 0.05$ war. Sofern nicht anders genannt wurden die Daten und Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardfehler (SE) wiedergegeben.

Um den linearen Zusammenhang zwischen zwei normal verteilten Variablen zu bestimmen (Z.B. Erkrankungsdauer, Zeitintervall zur letzten Medikamenteneinnahme) wurde ein linearer Korrelationskoeffizient (Pearson r) errechnet.

III. ERGEBNISSE

1. Vergleich der Testantworten

Die durchschnittliche Größe aller EMG-Testantworten in der Kontrollgruppe (n = 17) in mV betrug 1.63 ± 0.30 . Die durchschnittliche Größe alle Testantworten in der Patientengruppe (n = 12) betrug für die rechte Hemisphäre 1.21 ± 0.13 und für die linke Hemisphäre 1.19 ± 0.13 . Daraus resultiert eine durchschnittliche Größe aller Testantworten beider Hemisphären von mV 1.20 ± 0.10 . Dieser Unterschied in der MEP-Amplitude zwischen Patienten und Kontrollen war nicht signifikant.

2. Schwellenreizstärke

Die RRS war in der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant verändert (Kontrollgruppe: $54.5 \pm 12.2\%$, Patientengruppe: rechte Hemisphäre $58.8 \pm 17.8\%$, $p = 0.8$; linke Hemisphäre $59.2 \pm 20.45\%$, $p = 0.7$). Auch der Vergleich der RRS zwischen „erkrankter“ und „normaler“ Hemisphäre, sowie der Vergleich zwischen der Patientengruppe mit temporalen und extratemporalen Syndromen erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Die RRS bei den beiden Patienten (Nr. 14 und 15 in Tab 1), bei denen keine MEPs bei Verwendung des BiStim Moduls auslösbar waren, betragen 72% über der rechten und 83% über der linken Hemisphäre. Da diese Werte den Durchschnitt der Kontrollgruppe um mehr als 2.5 fache der Standardabweichung überschritten, wurde die Schwellenreizstärke bei diesen Patienten als pathologisch erhöht gewertet.

3. Kortikale Innervationspause

Die durchschnittliche Dauer der SP in der Patientengruppe war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant verändert (Kontrollgruppe (Kontrollen 178.9 ± 29.9 ms, Patientengruppe 164.8 ± 35 ms (rechte Hemisphäre, $p = 0.3$) und 163.9 ± 44.9 ms (linke Hemisphäre, $p = 0.2$). Vergleiche zwischen „erkrankter“ und „normaler“ Hemisphäre und den Gruppen mit temporalen und extratemporalen Syndromen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dauer der SP.

4. Intrakortikale Exzitabilität

4.1. Vergleich Patienten gegen gesunde Probanden

Beim Vergleich der Patienten- mit der Kontrollgruppe waren sowohl ICI als auch ICF signifikant vermindert (Abb.1). Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Unterschied der ICI und ICF für beide (linke und rechte) Hemisphären im Vergleich zu den Normalpersonen ($F(6,23)$, 4.9; $p < 0.01$). Besonders deutlich war die Reduktion der Fazilitation in der „erkrankten“ Hemisphäre der Patienten im Vergleich zu den Normalpersonen (F 4.5; $p < 0.01$). Die ICI dagegen war in der „erkrankten“ Hemisphäre im Vergleich zu den Normalpersonen nicht signifikant vermindert (F 2.7; $p = 0.069$). Im Gegensatz dazu ließ sich bei Stimulation der „normalen“ Hemisphäre eine sehr viel deutlichere Verminderung der ICI feststellen ($47.3 \pm 17.0\%$ gegenüber $25.6 \pm 12.3\%$; F 4.9; $p < 0.01$), während die ICF nicht signifikant ($107.9 \pm 30.5\%$ gegenüber $142.5 \pm 41.6\%$, F 1.8; $p = 0.18$) im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert war. Im Vergleich zu den Normalpersonen war die intrakortikale Inhibition bei den Patienten mit Epilepsie also auf

beiden Seiten deutlich verändert, wobei auf der Anfallsseite („erkrankte Seite“) vor allem die ICF reduziert war (Abb. 2).

Die Unterteilung der Patienten in Untergruppen nach der Dauer des anfallsfreien Intervalls vor der Ableitung und nach der Dauer des medikamentenfreien Intervalls vor Untersuchungsbeginn, ergab weder für die ICI noch für die ICF einen signifikanten Unterschied (Abb. 3). Ebenso zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen der ICI/ICF und der Erkrankungsdauer der Patienten sowie zwischen Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit und der Anzahl der vorher eingenommenen AEDs (Monotherapie versus Polytherapie) (Abb. 4).

4.2. Vergleich der Hemisphären der Patienten

Der Vergleich von ICI und ICF zwischen der rechten und linken Hemisphäre der Patienten ergab keinen signifikanten Unterschied ($F < 0.01$, $p > 0.5$).

Der Vergleich der Hemisphären der Patienten gruppiert nach Anfallsursprung („erkrankt“ bezeichnet die epileptogene Hemisphäre von der die Anfälle ausgehen und „normal“ bezeichnet die Hemisphäre der Gegenseite), zeigte eine signifikant verminderte ICF in der „erkrankten“ Hemisphäre verglichen mit der „normalen“ Hemisphäre (ANOVA bei ISI 7-15 ms: $F 7.8$; $p < 0.05$) (Abb. 2). Hinsichtlich der ICI ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (ANOVA für ISI 2-4 ms: nicht signifikant; t-test für ISI 2 ms: 0.056).

4.3. Vergleich der Patienten mit extratemporalen und temporalen Syndromen

Im Vergleich der Patienten mit temporalen und extratemporalen Syndromen war für beide (die linke und die rechte) Hemisphären weder ein Unterschied für die ICI noch für die ICF

nachzuweisen (Abb. 5). Bei der Betrachtung der Hemisphären nach Anfallsursprung ermittelten wir in der Patientengruppe mit temporalen Syndromen eine Verminderung der ICF in der „erkrankten“, verglichen mit der „normalen“ Hemisphäre (Abb. 6). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. In der Gruppe der Patienten mit extratemporalen Syndromen war im Vergleich zur „normalen“ Hemisphäre keine signifikante Verminderung der ICF in der „erkrankten“ Hemisphäre nachzuweisen (temporal: alle Intervalle $F 4.49$, $p = 0.088$ und Intervalle 7 – 15 ms $F 5.92$, $p = 0.059$; extratemporal: alle Intervalle $F 1.6$, $p = 0.3$) (Abb. 6).

Beim Vergleich der „erkrankten“ und „normalen“ Hemisphäre zwischen der Patientengruppe mit temporalen und der mit extratemporalen Syndromen, ließen sich keine Veränderungen in ICI oder ICF nachweisen (Abb. 7).

IV. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dokumentieren Veränderungen der intrakortikalen Exzitabilität des motorischen Kortex bei Patienten mit fokaler Epilepsie.

1. Schwellenreizstärke

Diese Studie konnte in den meisten Fällen keine pathologisch veränderte RRS nachweisen.

Die Schwellenreizstärke erwies sich bei Patienten mit Epilepsie in mehreren Studien als erhöht (REUTERS et al., 1993; CARAMIA et al., 1996). Diese Erhöhung der Schwellenreizstärke wurde auf den Effekt antiepileptischer Medikamente zurückgeführt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eingenommen wurden. Ob es Veränderungen der Schwellenreizstärke bei Patienten mit generalisierten epileptischen Syndromen gibt, ist unklar. In einer Studie ließ sich eine Erhöhung der RRS (GIANELLI et al., 1994), in einer anderen Studie keine Veränderung (BRODTMANN et al., 1999) und in wiederum einer anderen Studie eine Verminderung der Schwellenreizstärke nachweisen (REUTENS et al., 1993). Die vorliegende Arbeit ist der erste Bericht über die Schwellenreizstärke von medikamentös unbehandelten Patienten mit fokaler Epilepsie. Studien an gesunden Probanden zeigten, dass die Schwellenreizstärke eher durch Veränderungen der Membran - Exzitabilität beeinflusst wird und weniger das Erregungsniveau auf der Ebene der Synapsen widerspiegelt (INGHILLERI et al., 1996; ZIEMANN et al., 1996a; CHEN et al., 1997; WERHAHN et al., 1999). Die Tatsache, dass die meisten unserer Patienten keine veränderte Schwellenreizstärke aufwiesen, unterstützt die Schlussfolgerung, dass die Veränderungen der intrakortikalen Exzitabilität nach Doppelreizapplikation eher auf transsynaptische, d.h. indirekte Mechanismen an exzitatorischen oder inhibitorischen Interneuronen und nicht auf eine Alteration der Exzitabilität der Membran der Pyramidenzelle zurückzuführen ist.

2. Innervationspause

Veränderungen der Dauer der SP konnten nicht nachgewiesen werden. Dies widerspricht Ergebnissen früherer Studien bei Patienten mit Epilepsie (CLASSEN et al., 1997; CINCOTTA et al., 1998). Die Patienten beider Studien wiesen jedoch Läsionen in zum motorischen Kortex direkt afferenten Hirnarealen auf. Untersuchungen an Patienten mit ischaemischen Hirnläsionen legen jedoch nahe, dass es bei Wegfall von exzitatorischen Afferenzen zum Motorkortex zu einer Verlängerung der SP kommt (VON GIESEN et al., 1994). Dies könnte somit die Ursache für die Verlängerung der SP in anderen Studien und den Widerspruch zu unseren Ergebnissen erklären. Es wird angenommen, dass die SP die Aktivierung postsynaptischer GABA_B Rezeptoren widerspiegelt (ROICK et al., 1993; SIEBNER et al., 1998; WERHAHN et al., 1999). Eine normale SP Dauer lässt daher vermuten, dass unsere Ergebnisse bei ICI und ICF, welche im Anschluss diskutiert werden, nicht über GABA_B Rezeptoren vermittelt werden.

3. Intrakortikale Exzitabilität

Wie heute - bestätigt durch eine Vielzahl von Untersuchungen - angenommen wird, spiegeln ICI und ICF den durch GABA regulierten Anteil kortikaler Exzitabilität, d.h. von lokalen, neuronalen Schaltkreisen im sensomotorischen Kortex, wider (KUJIRAI et al., 1993; ZIEMANN et al., 1996b; WERHAHN et al., 1999). Bei Epilepsie ist GABA, der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter, vermindert, was ein grundlegender Mechanismus der Pathophysiologie von epileptischen Anfällen ist (FISCHER 1989). Veränderungen der ICI und ICF bei fokaler Epilepsie, wie in dieser Arbeit beschrieben, sind somit nahe liegend. Überraschenderweise fanden wir aber nicht nur Veränderungen bei Patienten mit

extratemporaler Epilepsie sondern auch bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. Mit anderen Worten, die pathologische Änderung des Gleichgewichts zwischen Inhibition und Fazilitation war auch bei Patienten nachweisbar, deren Anfallsursprung außerhalb des Kortexareals gelegen war, das untersucht wurde. Somit scheint die epileptische Aktivität im Temporallappen auch die Exzitabilität im Motorkortex zu beeinflussen. Dass die Dauer des medikamentenfreien Intervall unsere Ergebnisse nicht beeinflusste, spricht gegen die Annahme, dass die Veränderungen von ICI und ICF auf eine Langzeitmodulation synaptischer Erregung durch die langjährige Einnahme antiepileptischer Medikamente zurückzuführen sind, obwohl das letztlich mit der vorliegenden Untersuchung nicht ausgeschlossen werden kann. Gegen einen Langzeiteffekt der Medikamente spricht auch, dass es zu keiner Veränderung der RS zumindestens bei den Patienten kam, die Medikamente mit Aktivität an spannungsabhängigen Natriumkanälen einnahmen, wie zum Beispiel Carbamazepin (ZIEMANN et al., 1996a), obwohl diese Aussage durch die geringe Fallzahl der Untersuchung eingeschränkt ist. Das zeitliche Intervall bis zum letzten epileptischen Anfall korreliert ebensowenig mit dem Erregungsniveau des Kortex im Rahmen dieser Studie. Bei vielen Anfallstypen besteht aber eine lang andauernde postiktale Hirnleistungsminderung mit Bewusstseins- oder neurophysiologischen Ausfällen. Auch das postiktale EEG ist noch viele Minuten nach dem elektroenzephalographischen und klinischen Ende eines Anfalls verändert. Man muss daher annehmen, dass Erregungsveränderungen den Anfall überdauern, die entweder mit der verwendeten Methodik nicht erfasst werden können oder aus methodischen Gründen (kleine Fallzahl, nicht ausreichende anfallsnahe Ableitung) in der vorliegenden Studie nicht nachweisbar waren.

In bisher veröffentlichten Studien war die intrakortikale Exzitabilität bei Epilepsie in den meisten Fällen erhöht (FONG et al., 1993; BROWN et al., 1996; CARAMIA et al., 1996; WISCHER et al., 1998) bzw. es fand sich eine Reduktion von ICI und ICF. Darüber hinaus ließ sich auch eine erhöhte intrakortikale Exzitabilität bei Patienten mit generalisierten

Epilepsien nachweisen, wie bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie, bei generalisierten oder multifokalen kortikalen Myoklonien, oder der progressiven myoklonischen Epilepsie (BROWN et al., 1996; CARAMIA et al., 1996; HANAJIMA et al., 1996; INGHILLERI et al., 1998; BRODTMANN et al., 1999). Auch in der vorliegenden Studie war die intrakortikale Inhibition bei den Patienten mit epileptischen Syndromen im Vergleich zu Normalpersonen auf beiden Seiten verändert, wobei auf der Anfallsseite („erkrankte Seite“) vor allem die ICF, auf der kontralateralen („normale“) Seite vor allem die ICI reduziert war (Abb. 2). Im Hemisphärenvergleich der Patienten allein, gruppiert nach dem Anfallsursprung, zeigte sich eine signifikant verminderte ICF in der „erkrankten“ Hemisphäre verglichen mit der „normalen“ Hemisphäre, hinsichtlich der ICI ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zwei Faktoren könnten die Diskrepanz der Ergebnisse dieser Arbeit verglichen mit vorherigen Studien erklären. Zum einen wurde in den meisten Fällen die Diagnose des epileptischen Syndroms nicht mittels Video – EEG - Aufzeichnung gestellt, sondern die Diagnose beruhte auf Anamnese und interiktalen EEG - Aufzeichnungen (BROTHMANN et al., 1999; CINCOTTA et al., 1998; BROWN et al., 1996; CARAMIA et al., 1996; FONG et al., 1993; REUTENS et al., 1993). Ausnahme hierbei ist eine Untersuchung von Wischer et al. (1998), bei der die intrakortikale Exzitabilität bei 14 Patienten mit TLE prä- und postoperativ nach anteriorer Temporallappenresektion mittels TMS bestimmt wurde. Somit ist es denkbar, dass das Epilepsie-Syndrom in den erst genannten Studien falsch eingeordnet wurde oder bei Patienten mit bilateralem Anfallsfokus die Zuordnung des Anfallsursprungs zur einer Hemisphäre nicht zutreffend war. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten mittels Video - EEG und bildgebenden Verfahren untersucht und alle klinischen und elektroklinischen Befunde dazu verwandt, um möglichst genau den Anfallsursprung und das epileptische Syndrom zu definieren. Zum anderen waren die Patienten aus vorherigen Studien – eingeschlossen die Untersuchung von Wischer et al. (1998) - zum Zeitpunkt der

Untersuchung mit antiepileptischer Medikation behandelt. Hierunter waren auch die Medikamente, die die Excitation (ZIEMANN et al., 1996a) oder die Anfallsausbreitung (FEDERICO und MAC VICAR 1996) beeinflussen können, was möglicherweise zu einer Veränderung der Ergebnisse geführt hat.

Aufgrund von methodischen Überlegungen könnten folgende Faktoren zu Veränderungen der ICI und ICF führen, so wie sie bei den Patienten zu beobachten waren. Ridding et al. (1995) zeigten, dass eine mangelnde Relaxation in der Zielmuskulatur zu einer Reduktion von ICI und ICF führt. Mehrere Gründe sprechen jedoch gegen diese Annahme als Erklärung unserer Ergebnisse. Während der Untersuchung kontrollierten wir die Hintergrundaktivität mit Hilfe von audio-visuellem Feedback. Darüber hinaus wurden Aufzeichnungen mit Hintergrundaktivität in der EMG - Aufzeichnung vor dem TMS - Reiz offline von der Analyse ausgeschlossen. Außerdem war die Reduktion der ICI und ICF, die von Ridding et al. (RIDDING et al., 1995) beschrieben wurden, viel kleiner als die Veränderungen, die sich bei unseren Patienten zeigten, was wiederum nicht den Unterschied zwischen „normaler“ und „erkrankter“ Hemisphäre erklärt. Wird die Zunahme der MEP - Amplitude gegen eine zunehmende Reizstärke aufgetragen, dann ergibt sich ein sigmoider Kurvenverlauf, d.h. bei Reizstärken nahe der RS verläuft die Kurve flach, um dann im mittleren Reizstärkenbereich steil anzusteigen, bevor es zu einer Plateaubildung bei hohen Reizstärken kommt (DEVANNE et al., 1997). In Abhängigkeit von der Steilheit der Kurve im mittleren Bereich kann – bei einer gegebenen Reizstärke – die MEP - Antwort im mittleren Bereich daher klein oder gross sein. Da die MEP Amplituden mit Einzelreizen bei den Patienten kleiner waren, kann man hypothetisch annehmen, dass die Zunahme der MEP – Größe bei den Patienten, verglichen mit der Kontrollgruppe weniger steil ansteigt. Somit könnte ein vergleichbarer starker konditionierender Reiz einen größeren Effekt auf den Testreiz in der Kontrollgruppe haben und somit eine höhere Inhibition und Fazilitierung verglichen mit den Patienten (DEVANNE et al., 1997) verursachen. Diese Erklärung erscheint aber unwahrscheinlich, da

die Größe der Test-MEPs sich zwischen Patienten und Kontrollgruppe nicht unterschied, obwohl bei beiden Gruppen in etwa gleich hohe Reizintensitäten gewählt wurden. Im Gegenteil, der Mittelwert der Test-MEP Amplituden war in der Patientengruppe sogar etwas kleiner als in der Kontrollgruppe. Die MEP Größe beeinflusst aber, wie gut eine MEP-Antwort unterdrückt werden kann; kleinere MEPs ergeben somit eine Steigerung der ICI und eine Reduktion von ICF und umgekehrt (KUJIRAI et al., 1993). Unsere Untersuchungen kamen aber genau zu dem umgekehrten Ergebnis, nämlich einer Verminderung von ICI und ICF bei Patienten mit fokaler Epilepsie.

Was könnten der physiologische Mechanismus und die funktionelle Relevanz der beobachteten Veränderungen der Exzitabilität sein? Neben einer wichtigen Rolle in der Regulation der lokalen Exzitabilität beeinflusst GABA auch wesentlich die horizontale Ausbreitung epileptischer Erregung innerhalb des Kortex (CHAGNAC-AMITAI und CONNORS 1989; TELFEIAN und CONNORS 1998). Diese epileptischen Entladungen breiten sich entlang kortiko-kortikaler Bahnen aus (BIELLA et al., 1999) und verändern dabei möglicherweise die Exzitabilität entfernter Neurone (CROWELL 1970), oder aber führen zu Veränderungen synaptischer Verbindungen, die ein Ungleichgewicht zwischen Exzitation und Inhibition zur Folge haben (JAKOBS et al., 1999). Solche Mechanismen wurden angenommen, um die Pathophysiologie der sekundären Epilepsie in klinischen (MORRELL 1985) und experimentellen Studien (SZENTE und BODA 1994) zu erklären. Anatomische Verbindungen zwischen frontalen und temporalen Kortexarealen, die einen solchen Effekt weiterleiten könnten, bestehen. Assoziative afferente kortiko-kortikale Verbindungen projizieren zum Frontallappen, hauptsächlich von prämotorischen und parietalen Hirnarealen, wobei wiederum die prämotorischen Areale assoziative Fasern aus temporalen Strukturen empfangen (CREUTZFELDT 1995). Zusätzlich haben Studien an Tieren dichte anatomische Verbindungen zwischen temporalen und frontalen Kortexarealen gezeigt. Diese sind durch

zwischengeschaltete Strukturen wie dem Corpus amygdaloideum (KAPP et al., 1985; MASCAGNI et al., 1993; MCDONALD et al., 1996) oder dem perirhinalen Kortex (MCINTYRE et al., 1996), denen eine Beteiligung am Anfallsursprung im Temporallappen zugesprochen werden (KELLY et al., 1999), miteinander verbunden. Auf diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der von uns untersuchten Variablen kortikaler Exzitabilität mit einem Ferneffekt der epileptischen Aktivität auf den Motorkortex vereinbar. Dieser Effekt könnte durch GABA_A abhängige Interneurone vermittelt sein, da die SP und bei den meisten Patienten auch die RS normal waren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie wurde die Exzitabilität des motorischen Kortex mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) bei 15 Patienten mit fokaler Epilepsie im Vergleich zu einem Normalkollektiv (n=17) untersucht. Die Daten der Patienten mit einer fokalen Epilepsie, die von einer Hemisphäre ausging (n = 11), wurden in zweierlei Hinsicht gruppiert und verglichen: nach „erkrankter“ und „normaler“ Hemisphäre, sowie in Patienten mit temporalen (n=6) und extratemporalen Epilepsie-Syndromen (n=5).

Alle Patienten hatten 48 Stunden vor der Untersuchung keine antiepileptischen Medikamente eingenommen und waren mindestens 4 Stunden vor der Untersuchung - nach Video- und EEG Kriterien - anfallsfrei. Mittels TMS Einzel- und Doppelreizung bestimmten wir folgende Variablen, die eine Quantifizierung der Erregbarkeit des motorischen Kortex erlauben: die Schwellenreizstärke in Ruhe (RRS), die Dauer der kortikal-evozierten Innervationspause (SP) und die kortiko-kortikale Inhibition (ICI, Intervalle von 2-4 ms) sowie Fazilitation (ICF, 7-15ms).

RRS und die Dauer der SP der Patienten unterschieden sich nicht von den Normalpersonen. Die Messung der intrakortikalen Exzitabilität mittels TMS-Doppelreizung zeigte eine Reduktion der ICI bei Patienten in beiden Hemisphären, die auf der Anfallsseite („erkrankte Seite“) deutlicher war. Die ICF war in ähnlicher Weise signifikant auf der Anfallsseite reduziert. Hierbei unterschieden sich Patienten mit temporalen oder extratemporalen Epilepsie-Syndromen nicht. Bei beiden Gruppen fand sich eine Reduktion von ICI und ICF, die auf der Seite des Anfallsursprungs deutlicher war.

Die Studie zeigt, dass die kortikale Inhibition und Fazilitation im motorischen Kortex bei Patienten mit fokaler Epilepsie im Vergleich zu gesunden Probanden interiktal verändert ist. Diese Veränderungen waren auch nachweisbar, obwohl sich der epileptische Anfallsfokus entfernt vom sensomotorischen Kortex befand. Diese Ergebnisse lassen daher die Vermutung

einer „Fernwirkung“ der epileptischen Aktivität auf den motorischen Kortex zu, die zu einer Veränderung der Aktivität lokaler inhibitorischer Verschaltungen führt, die in der Hemisphäre des Anfallsursprungs deutlicher sind. Die Variable der TMS- Doppelpuls Fazilitation, die auf der Anfallsseite der Patienten deutlicher als auf der Gegenseite verändert war, könnte bei der Frage der Lateralisierung, d.h. von welcher Hemisphäre die Anfälle bei fokaler Epilepsie ausgehen, von Bedeutung sein. Zukünftige Untersuchungen könnten daher der Frage nachgehen, ob diese Variable zur Identifizierung der Hemisphäre des Anfallsursprungs – zum Beispiel im Rahmen der prächirurgischen Epilepsie Diagnostik - hilfreich ist.

VI ABBILDUNGEN und TABELLEN

Abb. 1	Seite 48
Abb. 2	Seite 49
Abb. 3	Seite 50
Abb. 4	Seite 51
Abb. 5	Seite 52
Abb. 6	Seite 53
Abb. 7	Seite 54
Tab. 1	Seite 55-56

Abb.1

Konditionierte MEP Amplitude (% des Testreizes)

Inhibition und Fazilitation
nach Doppelreizstimulation

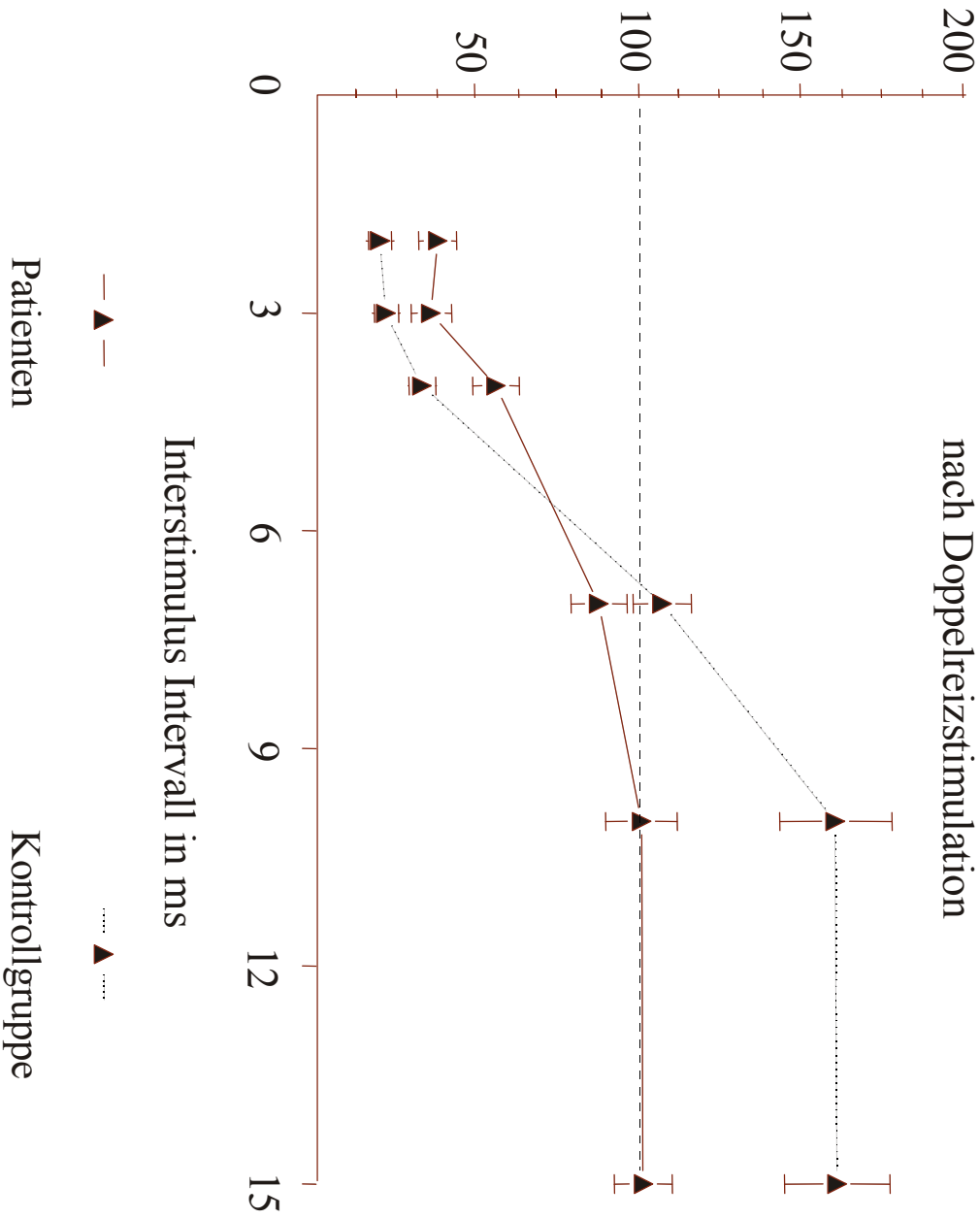


Abb.2

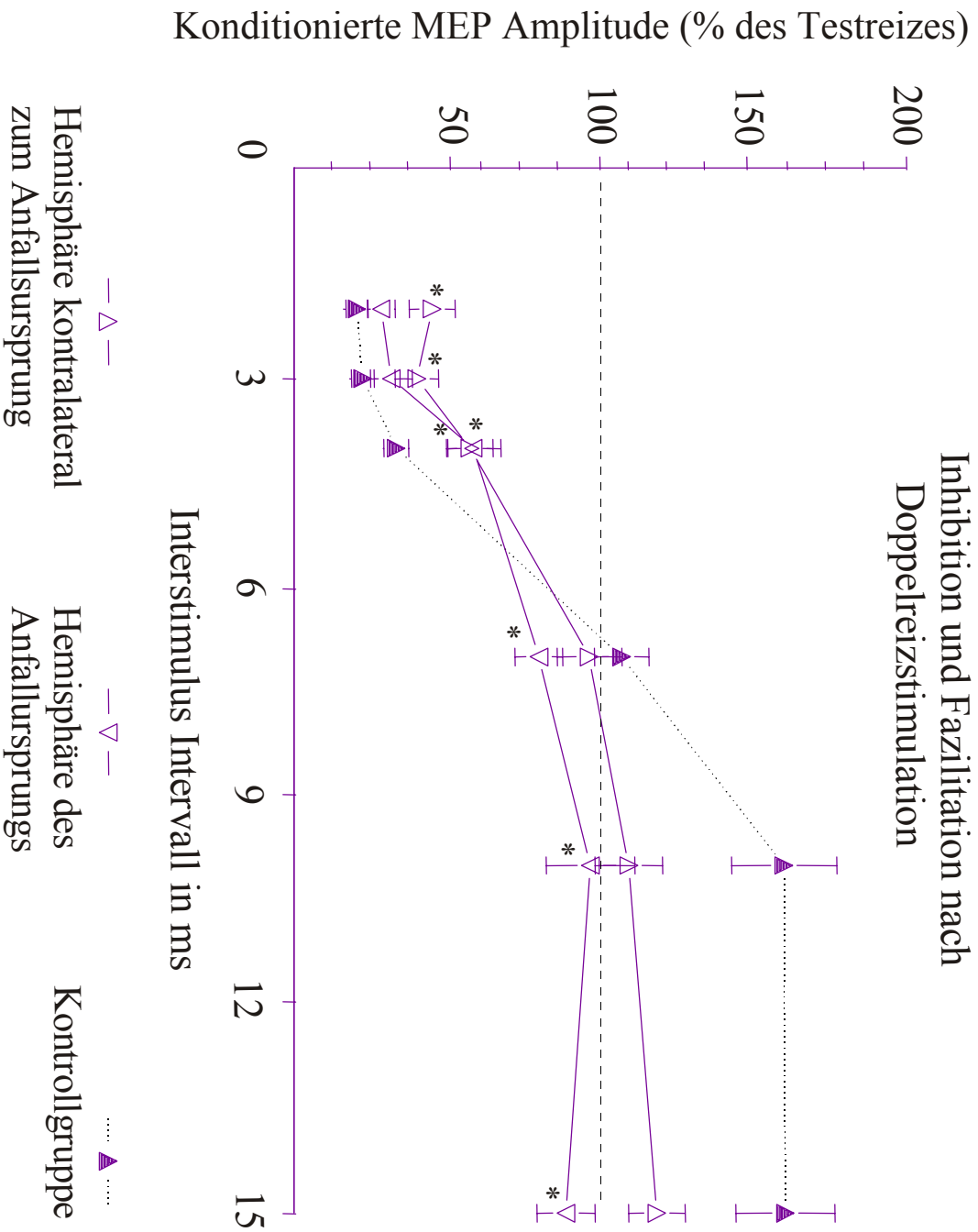


Abb.3

Zeitintervall zum letzten Krampfanfall

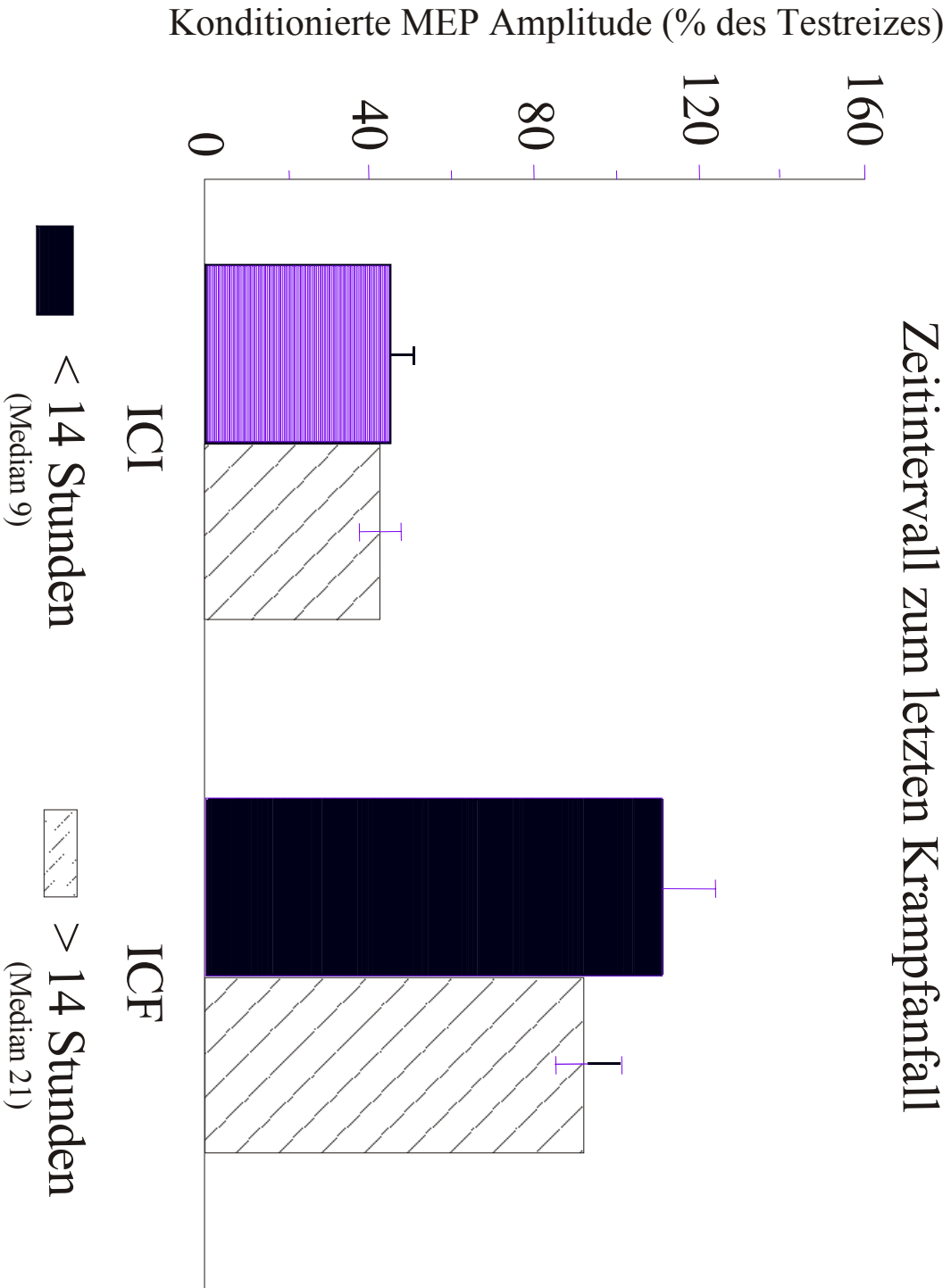


Abb.4

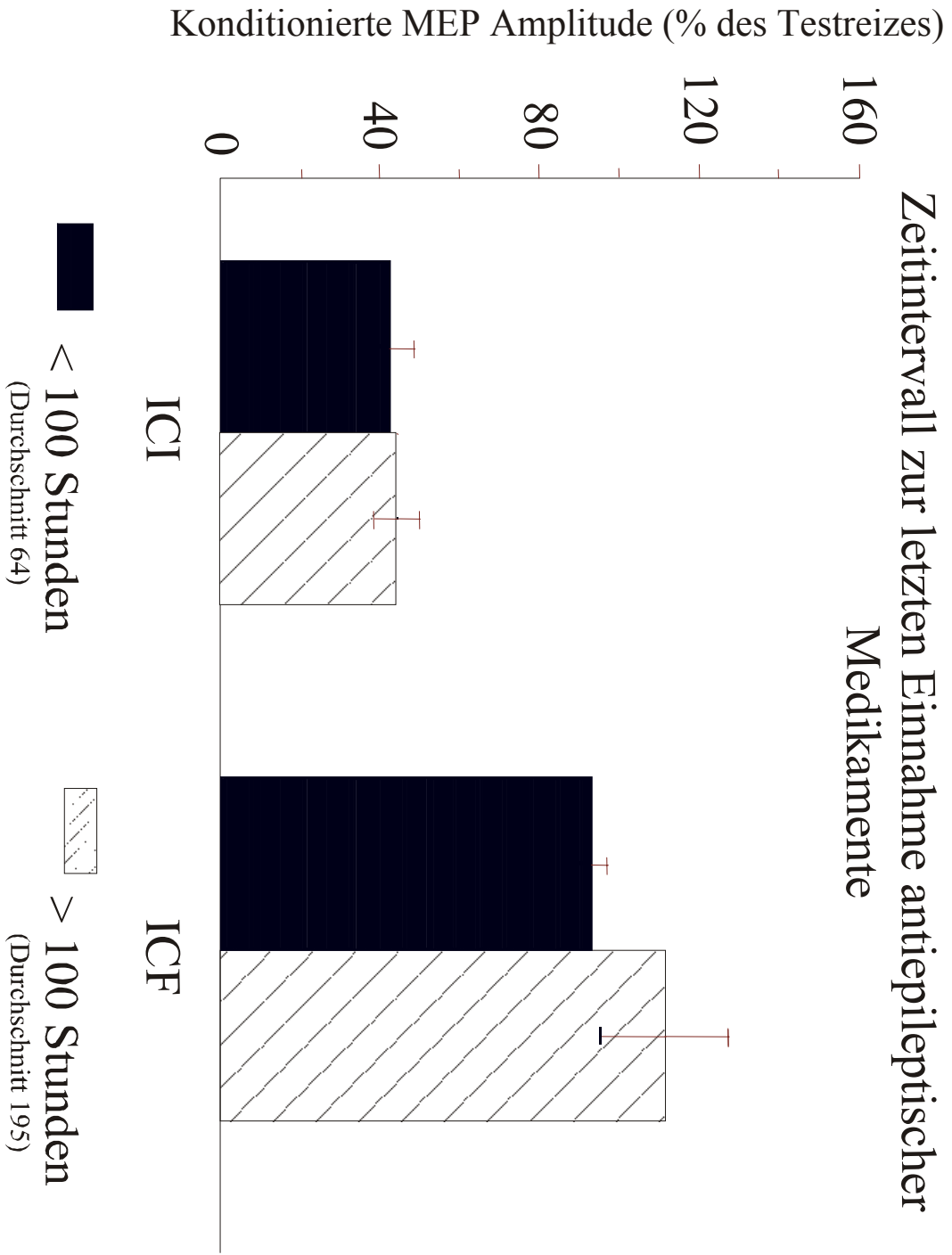


Abb.5

Inhibition und Fazilitation nach Doppelreizstimulation Vergleich der Patienten

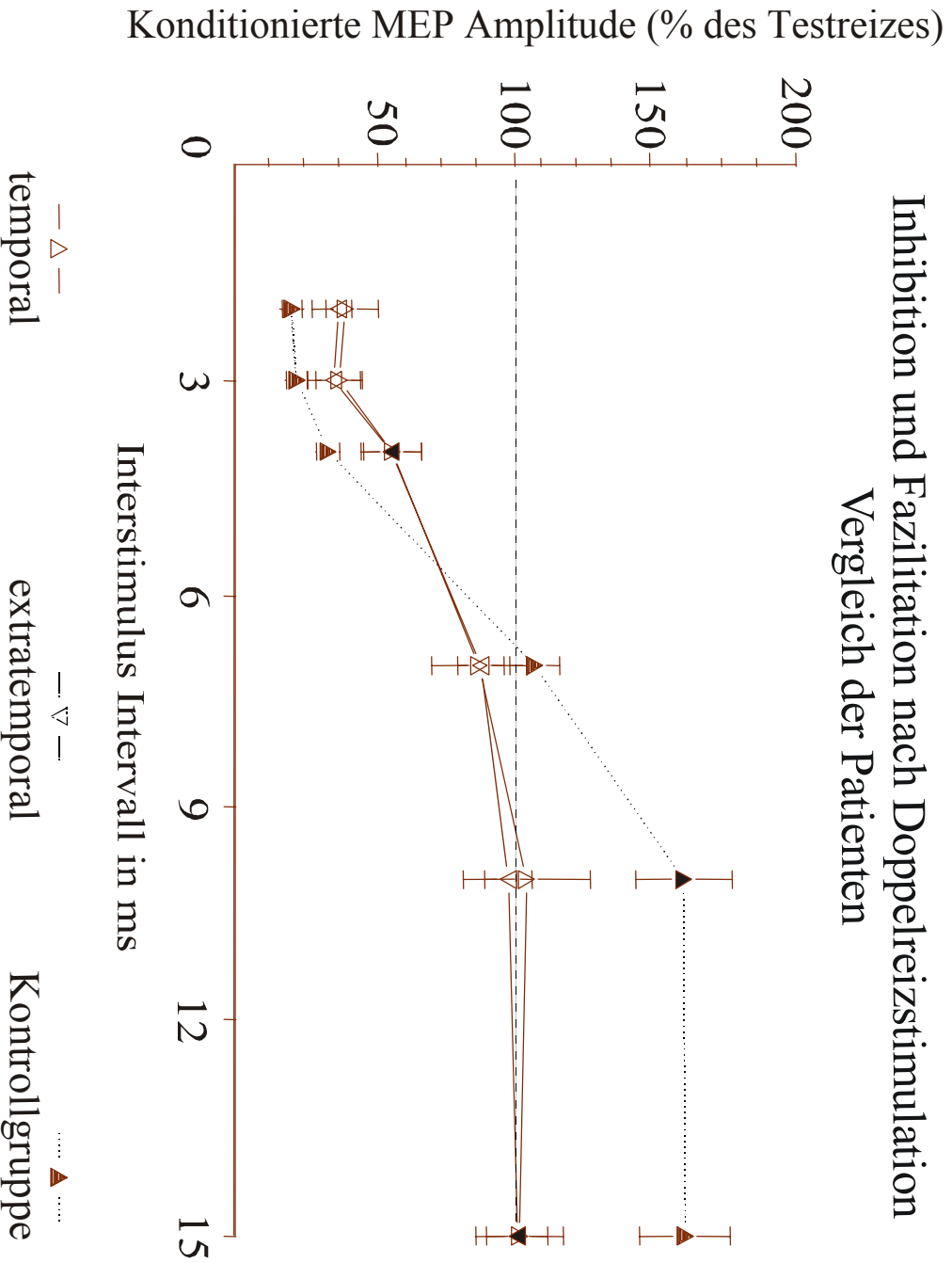


Abb.6

Inhibition und Fazilitation nach Doppelreizstimulation Vergleich der Patienten

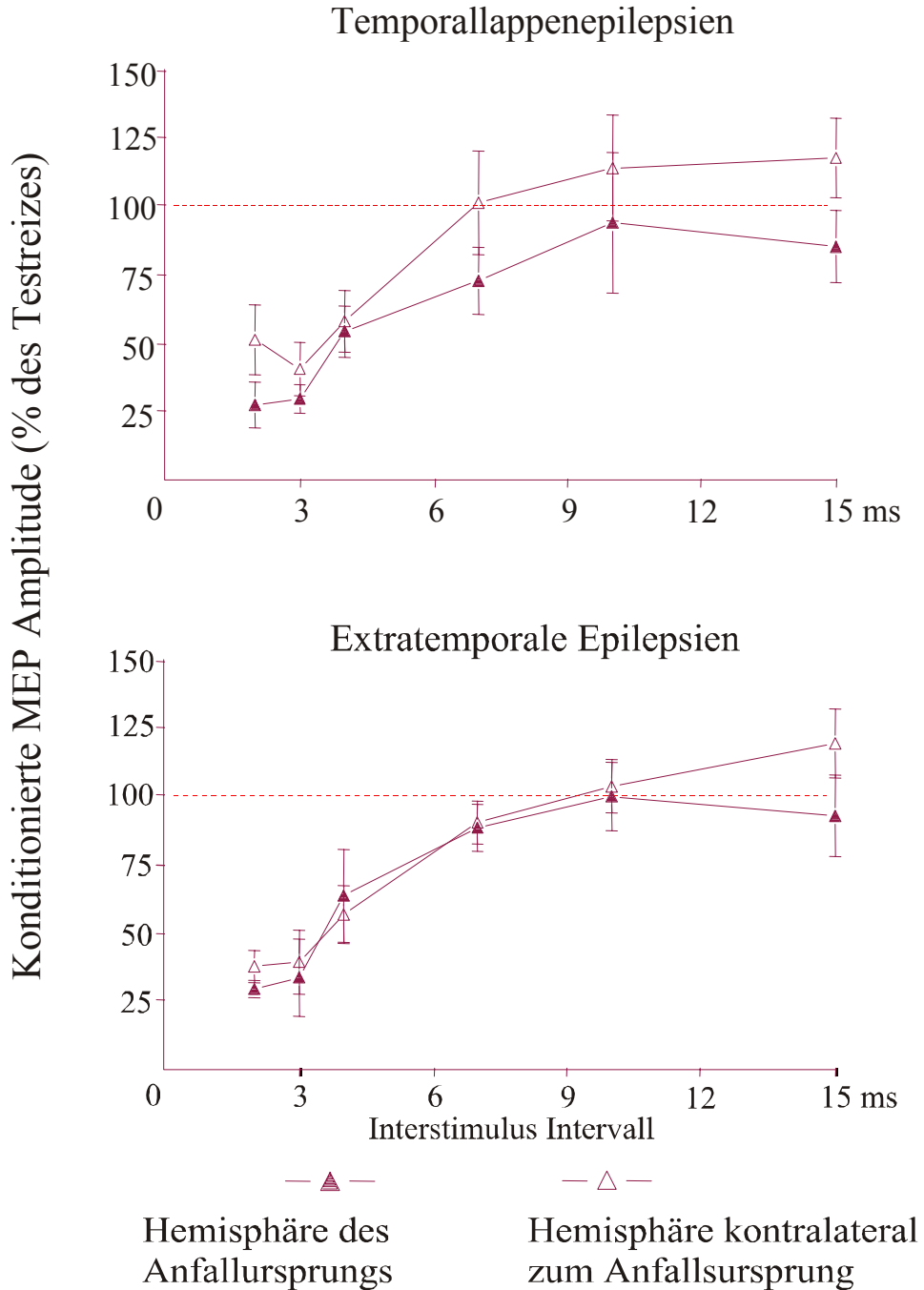
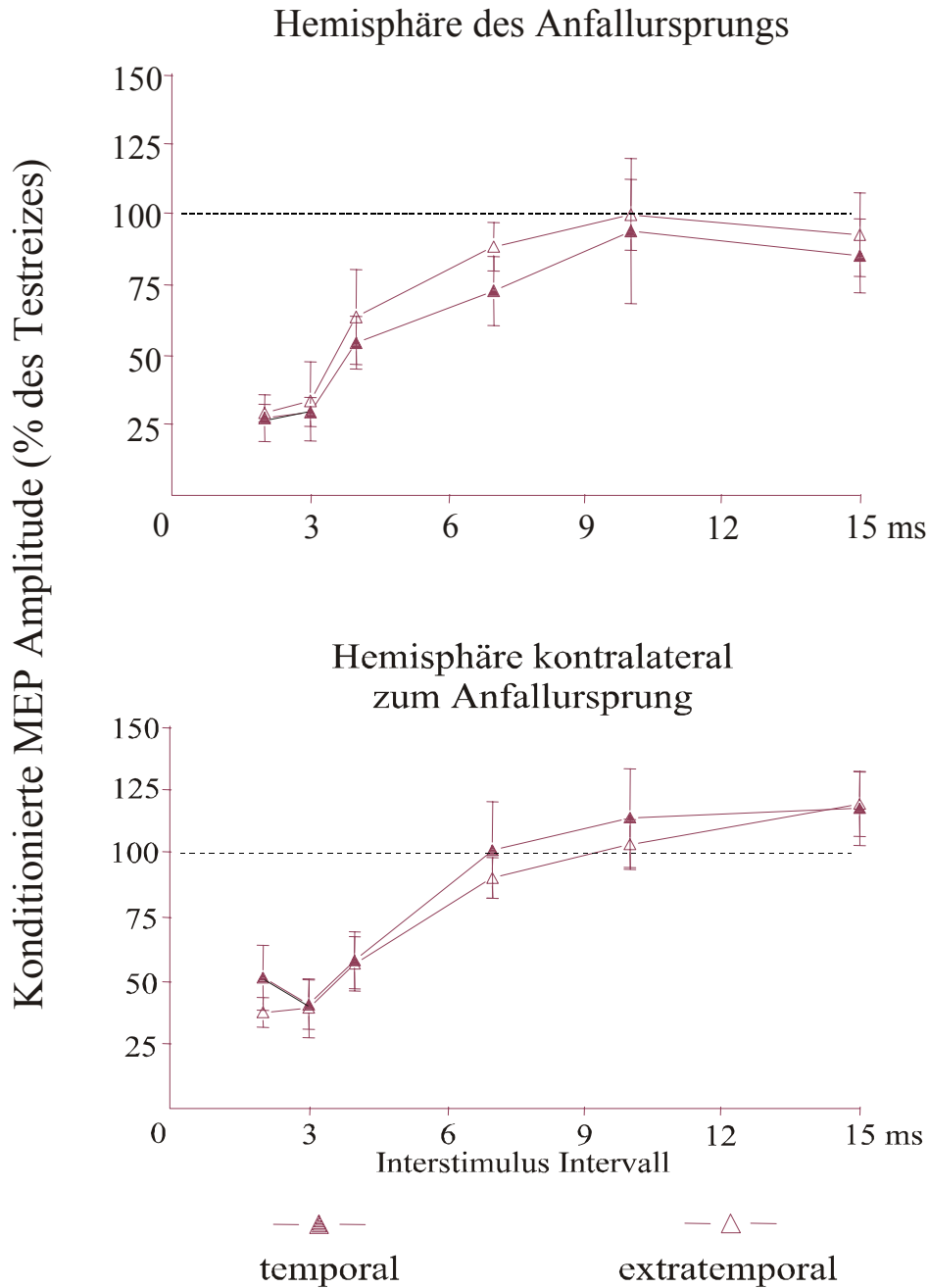


Abb.7

Inhibition und Fazilitation nach Doppelreizstimulation Vergleich der Patienten



Tab. 1

Pat.-Nr.	Alter	Geschlecht	Epi-Dauer (in J.)	Epilepsie- Syndrom	Ätiologie	EEG
1	53	M	34	Fok. Epi	R temp Blutung, Trauma	Sp: R+L temp Sz: L Hem
2	21	M	21	FLE		Sp: L+R fronto-zentral, L temp Sz: fronto-zentral
3	36	M	11	Fok. Epi L	Enzephalitis	Sp: L front Sz: L front
4	43	M	37	Fok. Epi L	unklare HCS L	Sp: R+L temp Sz: L front + temp
5	41	W	30	Fok. Epi L	L fronto-temp. zystischer Tumor	Sp: L temp Sz: L front + temp
6	32	W	15	FLE L	unbekannt	Sp: fronto-zentral Sz: keine
7	25	W	18	TOLE L	Astrozytom II R occip. Resektion 1991	Sp: R+L temp R temp-parietal Sz: L temp + L parieto-occipital
8	36	W	21	nTLE L	Tumor	Sp: L temp Sz: L temp
9	24	W	4	TLE L	Tumor	Sp: L temp Sz: L temp
10	35	M	2	TLE R	unklare Gefäßläsion R temp	Sp: R+L temp, L fronto-zentral Sz: R temp
11	40	M	27	mTLE R	HCS R	Sp: R temp+ fronto-parietal Sz: R temp
12*	29	W	27	mTLE L	HCS L	Sp: R+L temp Sz: R temp
13	34	W	9	mTLE R	HCS R	Sp: R+L temp Sz: R temp
14	41	M	37	mTLE L	HCS L	Sp: R+L mtemp Sz: L temp
15	41	M	1	Fok. Epi R	AVM R temp, Blutung	Sp: R+L temp Sz: R temp

L: links; R: rechts; M: männlich; W: weiblich; Nd: nicht durchgeführt; Fok. Epi: fokale Epilepsie; FLE: Frontallappenepilepsie; TOLE: Temporal-Occipitallappenepilepsie; nTLE: neokortikale Temporallappenepilepsie; mTLE: mesiale Temporallappenepilepsie; TLE: Temporallappenepilepsie; front: frontal; temp: temporal; mtemp: mesial-temporal; HCS: Hippokampussklerose;

Pat.-Nr.	MRT	PET	SPECT	Letzte Med (mg/Tag)	Letzter Anfall (Std)	Letzte AED-E (Std)
1	CCT: Defekt R temp	Nd	Nd	CBZ 1200	15	72
2		L>R frontal, L temp 16-19%, Flu-PET normal	Normal	CBZ 1500 VPA 1200	14	48
3	Defekt L temp, L temp-parietal	L front 21%	Normal	CBZ 2400 TPM 600	4.5	72
4	HCS L	L temp 35%	L temp 17%	CBZ 250	13.5	288
5	Tumor L fronto-temp	L front-temp 25%	L Striatum 20%	CBZ 600 LTG 100	15.5	72
6	Normal	Nd	Nd	CBZ 1350 LTG 400	312	192
7	Defekt L temp-occipital	Normal	Normal	CBZ 1500	12.5	96
8	Läsion L temp medial Gyrus	L temp 17-28%	L temp 17-28%	CBZ 1500 VPA 1200	14	216
9	Tumor L temp (kalzifizierend)	L temp 34-40%	Nd	CBZ 800 LTG 200	6	120
10	Läsion R temp medial Gyrus	R temp 20%	Normal	CBZ 1800	30	192
11	HCS R	R temp lat 25%, R mtemp 14%, R fronto-parietal 19%	Normal	VPA 3000 GBP 2400	40	192
12*	HCS L	L temp 20%	L temp 17%	CBZ 2000	21	48
13	HCS R	R mtemp 14%	Nd	VPA 2600	6	168
14	HCS L	L temp 20%	L temp 12-16%	CBZ 1600 VPA 2000	38	48
15	Defekt R temp	Nd	Nd	LTG 400	12	72

Sp: Areal interaiktaler Spikes im EEG; Sz: Anfallsbeginn im EEG; Hem: Hemisphäre; % zeigt den Prozentsatz an Hypometabolismus (PET), oder Hyperperfusion (SPECT); Flu-PET: Flumazenil- PET; AED: antiepileptische Medikation; CBZ: Carbamazepin; VPA: Valproat; TPM: Topiramat; LTG: Lamotrigin; * = Z.n. Temporallappenresektion links anterior, postoperativ anfallsfrei (follow-up nach 6 Monaten).

VII LITERATUR

- Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee, P.J. 1995. Some positive effects of transcranial magnetic stimulation. *Advances in Neurology* 67, 79-106.
- Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee, P.J. 1989. Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: A comparison with electrical stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 74, 401-416
- American, Electroencephalographic Society, Guidelines for standard electrode position nomenclature, *J Clin Neurophysiol* 1991
- Barker, A.T., Freeston, I.L., Jalinous, R., et al. 1985a. Magnetic stimulation of the human brain. *J. Physiol. (Lond.)* 369, 3P.
- Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L., et al. 1985b. Non-invasive magnetic stimulation of human cortex (letter). *Lancet* 1, 1106-1107.
- Barker, A.T., Freeston, I.L., Jalinous, R., et al. 1987. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: An introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20, 100-109.
- Benbadis, S.R., Lüders, H.O., 1996. Epileptic syndromes: an underutilized concept. *Epilepsia* 37: 1029-1034.
- Berardelli, A., Inghilleri, M., Cruccu, G., et al., 1990. Descending volleys after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci. Lett.* 112, 54-58.

- Biella, G., Forti, M., de Curtis, M. 1996. Propagation of epileptiform potentials in the guinea-pig piriform cortex is sustained by associative fibres. *Epilepsy Res* 24, 137-146.
- Biella G., Salvadori, G., Sotgiu, M.L., 1999. Multifractal analysis of wide dynamic range neuron discharge profiles in normal rats and in rats with sciatic nerv constriction. *Somatosens Mot. Res.* 16 (2), 89-102.
- Boyd, S.G., Rothwell, J.C., Cowan, J.M.A., et al., 1986. A method of monitoring function in cortical pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 49, 251-257.
- Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., Panizza, M., et al., 1992. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human cortex: Effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulation intensity. *J. Clin. Neurophysiol.* 9, 132-136.
- Bridgers, S.L., Delany, R.C., 1989. Transcranial magnetic stimulation: An assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 39, 417-419.
- Bridgers, S.L., 1991. The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: Evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Suppl.* 43, 170-179.
- Brodthmann, A., Macdonell, R.A.L., Gilligan, A.K., Curatolo, J., Berkovic, S.F. 1999. Cortical excitability and recovery curve analysis in generalized epilepsy. *Neurology* 53, 1347-1349.
- Brown, P., Ridding, M.C., Werhahn, K.J., Rothwell, J.C., Marsden, C.D. 1996. Abnormalities of the balance between inhibition and excitation in the motor cortex of patients with cortical myoclonus. *Brain* 119, 309-317.

- Burke, D., Hicks, R.G., Stephen, J.P.H. 1990. Coricospinal volleys evoked by anodal and cathodal stimulation of the human cortex. *J Physiol* 425, 283-299.
- Burke, D., Hicks, R., Gandevia, S.C., et al., 1993. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electric stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* 470, 383-393.
- Cantello, R., Gianelli M., Civardi, C., et al., 1997. Focal subcortical reflex myoclonus. A clinical and neurophysiological study. *Arch. Neurol.* 54, 187-196.
- Cantello, R., Gianelli, M., Civardi, C., et al., 1992. Magnetic brain stimulation: The silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 42, 1951-1959.
- Caramia, M.D., Gigli, G., Iani, C., Desiato, M.T., Diomedi, M., Palmieri, M.G., Bernardi, G. 1996. Distinguishing forms of generalized epilepsy using magnetic brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98, 14-19.
- Castro-Alamancos, M.A., Donoghue, J.P., Connors, B.W., 1995. Different forms of synaptic plasticity in sensosensory, and motor areas of the neocortex. *J. Neurosci.* 15, 5324-5333.
- Chagnac-Amitai, Y., Connors, B.W. 1989. Horizontal spread of synchronized activity in neocortex and its control by GABA-mediated inhibition. *J Neurophysiol* 61, 747-758.
- Chen, R., Samii, A., Canos, M., Wassermann, E.M., Hallett, M. 1997. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 49, 881-883.
- Chokroverty, S., Hening, W., Wright, D., et al., 1995. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 97, 36-42.

- Cincotta, M., Borgheresi, A., Lori, S., Fabbri, M., Zaccara, G. 1997. Interictal inhibitory mechanisms in patients with cryptogenic motor cortex epilepsy: a study of the silent period following transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107, 1-7.
- Classen, J., Schnitzler, A., Binkofski, F., Werhahn, K.J., Kim, Y.S., Kessler, K.R., Benecke, R. 1997. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic stroke. *Brain* 120, 605-619.
- Classen, J., Witte, O.W., Schlaug, G., et al. 1995. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 94, 19-25.
- Claus, D., Weis, M., Jahnke, U., et al., 1992. Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human. *J. Neurol. Sci.* 111, 180-188
- Claus, D., Brunhölzl, C., 1994. Facilitation and disfacilitation of muscle responses after repetitive transcranial cortical stimulation and electrical peripheral nerve stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93. 417-420.
- Cohen, D., Cuffin, B.N., 1991. Developing a more focal magnetic stimulator. Part I: Some basic principles. *J. Clin. Neurophysiol.* 8, 102-111.
- Cohen, L.G., Roth, B.J., Nilsson, J., et al., 1990. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75. 350-357.
- Creutzfeldt, O.D., 1995. *Cortex cerebri*, Oxford University Press, Oxford.
- Crowell, R.M. 1970. Distant effects of a focal epileptogenic process. *Brain Res* 18, 137-154.

- Davey, N.J., Romaguere, P., Maskill, D.W., et al., 1994. Suppression of voluntary motor activity revealed using magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J. Physiol. (Lond.)* 477, 223-235.
- Day, B.L., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C.D., Nakashima, K., Rothwell, J.C., Thompson, P.D. 1989. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol (Lond)* 412, 449-473.
- Day, B.L., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., et al. 1987. Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain* 110. 1191-1209.
- Devanne, H., Lavoie, B.A., Capaday, C. 1997. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 114, 329-338.
- Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., et al., 1998. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Experimental Brain Research* 119, 265-268.
- Donoghue, J.P., 1995. Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 749-754.
- Dressler, D., Voth, E., Feldmann, M., et al., 1990. Safty aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography. *Neurosci. Lett.* 119, 153-155.
- Düzel, E., Hufnagel, A., Helmstaedter, C., Elger, C., 1996. Verbal working memory components can be selectively influenced by transcranial magnetic stimulation in patients with left temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 34, 775-783.

- Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N. et Miller, S., 1990. Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *Journal of Physiology* 425, 301-320.
- Epstein, C.M., Schwartzberg, D.G., Davey, K.R., et al., 1990. Localizing the site of magnetic brain stimulation in human. *Neurology* 40, 666-670.
- Fauth, C., Meyer, B.U., Prosiegel, M., et al., 1992. Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke (letter) *Lancet* 339, 362.
- Federico, P., MacVicar, B.A. 1996. Imaging the induction and spread of seizure activity in the isolated brain of the guinea pig: the roles of GABA and glutamate receptors. *J Neurophysiol* 76, 3471-3492.
- Fischer, R.S. 1989. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev* 14, 245-278.
- Fong, J.K., Werhahn, K.J., Rothwell, J.C., Shorvon, S.D., Thompson, P.D., Day, B.L., Marsden, C.D. 1993. Motor cortex excitability in focal and generalized epilepsy (abstract). *J Physiol (Lond)* 459, -468P.
- Fuhr, P., Agostino, R., Hallett, M., 1991. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 81, 257-262.
- Gianelli, M., Cantello, R., Civardi, C., Naldi, P., Bettucci, D., Schiavella, M.P., Mutani, R. 1994. Idiopathic generalized epilepsy: magnetic stimulation of motor cortex time-locked and unlocked to 3-Hz spike-and-wave discharges. *Epilepsia* 35, 53-60.
- Hallett, M. 1995. Transcranial magnetic stimulation. Negative effects. *Advances in Neurology* 67. 107-113.

- Hamano, T., Kaji, R., Fukuyama, H., et al., 1993. Lack of prolonged cerebral blood flow change after transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 89, 207-210.
- Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Ogata, K., Kanazawa, I. 1996. Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 140, 109-116.
- Hauser, W.A., Kurland, C.T. 1975. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967, *Epilepsia* 16, 1-66.
- Heinemann, U., Köhr, G., Rausche, H.G. 1988. Erregende Transmitter und Epilepsie. In: Walden, J., Speckmann E.-J. *Elementarprozesse epileptischer Anfälle und Grundlagen der medikamentösen Epilepsitherapie.* Zuckschwerdt Verlag, München, 13-29.
- Heinemann, U., Konnerth, A., Pumain, R., et al., 1986. Extracellular calcium and potassium concentration changes in chronic epileptic brain tissue. *Adv Neurol.* 44, 641-661.
- Heinemann, U., Hamon, B., 1986. Calcium and epileptogenesis. *Exp. Brain. Res.* 55 (1), 1-10.
- Herrendorf, G., Ziemann, U., Kurth, C., et al., 1997. Ictal cerebrovascular near infra-red spectroscopy (NIRS) and motor cortex excitability in a patient with *epilepsia continua* (Abstract). *Epilepsia* 38 (Suppl. 3), 226-227.
- Hess, C.W., Mills, K.R., Murray, N.M., 1987. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J. Physiol. (Lond.)* 388, 397-419.
- Hess, C.W., Mills, K.R., Murray, N.M., 1986. Magnetic stimulation of the human brain: Facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci. Lett.* 71, 235-240.

- Hömberg, V., Netz, J., 1989. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex (letter) *Lancet* 2, 1223.
- Hufnagel, A., Elger, C.E., 1991. Induction of seizures by transcranial magnetic stimulation in epileptic patients (letter). *J. Neurol.* 238, 109-110.
- Hufnagel, A., Elger, C.E., Durwen, H.F., 1990a. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann. Neurol.* 27, 49-60.
- Hufnagel, A., Elger, C.E., Marx, W., et al., 1990b. Magnetic motor-evoked potentials in epilepsy : effects of the disease and of anticonvulsant medication. *Ann. Neurol.* 28, 680-686.
- Iles, J.F., 1990. Use of magnetic brain stimulation in the study of corticospinal action on spinal motor mechanisms in man. *Journal of Physiology* 429, 39p.
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., et al., 1989. Corticospinal potentials after transcranial stimulation in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 52, 970-974.
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., et al., 1993. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J. Physiol. (Lond.)* 466, 521-534.
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Marchetti, P., Manfredi, M. 1996. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res* 109, 467-472.

- Inghilleri, M., Mattia, D., Berardelli, A., Manfredi, M. 1998. Asymmetry of cortical excitability revealed by transcranial magnetic stimulation in a patient with focal motor epilepsy and cortical myoclonus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109, 70-72.
- Jackson, J.H. 1958. On epilepsy and epileptiform convulsions. In: Taylor, J., Holmes, G., Walshe, F.M.R. Selected writings of John Hughlings Jackson, Vol. 1, Basic Books, Inc., New York. 1.
- Jacobs, K.M., Hwang, B.J., Prince, D.A. 1999. Focal epileptogenesis in a rat model of polymicrogyria. *J Neurophysiol* 81, 159-173.
- Jennum, P., Winkel, H., Fuglsang-Frederiksen, A., 1996. Paired transcranial magnetic stimulations and motor evoked potentials. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 36, 341-348.
- Jung, M.J., Lippert, B., Metcalf, B.W., Bohlen, P., Schechetr, P.J. 1977. Gamma-Vinyl GABA (4-Amino-Hex-5-Enoic Acid). A New Selective Irreversible Inhibitor of GABA-T: Effects on Brain GABA Metabolism in Mice. *J. Neurochem* 29, 797-802.
- Kandler, R., 1990. Safety of transcranial magnetic stimulation (letter). *Lancet* 335, 469-470.
- Kaneko, K., Kawai, S., Fuchigami, Y., et al., 1996. The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 101, 478-482.
- Kapp, B.S., Schwaber, J.S., Discroll, P.A. 1985. Frontal cortex projections to the amygdaloid central nucleus in the rabbit. *Neuroscience* 15, 327-346.

- Katayama, Y., Tsubokawa, T., Maejima, S., et al., 1988. Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 51, 50-59.
- Kelly, M.E., Battye, R.A., McIntyre, D.C. 1999. Cortical spreading depression reversibly disrupts convulsive motor seizure expression in amygdala-kindled rats. *Neuroscience* 91, 305-313.
- Krings, T., Buchbinder, B.R., Butler, W.E., et al., 1997. Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation: complementary approaches in the evaluation of cortical motor function. *Neurology* 48, 1406-1416.
- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C.D. 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 471, 501-519.
- Lance, J.W. et Manning, R.L., 1954. Origin of the pyramidal tract in the cat. *Journal of Physiology* 124, 385-399.
- Lehmenkühler, A., Richter, A., Kersting, U. 1988. Änderungen der extrazellulären Ionenkonzentration bei fokalen und generalisierten epileptischen Anfällen. In: Walden, J., Speckmann E.J. *Elementarprozesse epileptischer Anfälle und Grundlagen der medikamentösen Epilepsitherapie*. Zuckerschwerdt Verlag, München, 30-42.
- Levy, W.J., Amassian, V.E., Schmid, U.D., Jungreis, C., 1991. Mapping of motor cortex gyral sites non-invasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 43, 51-75.
- MacDonald, R.L., McLean, M.J., 1986. Anticonvulsant drugs: mechanism of action. *Adv. Neurol.* 44, 713-736.

- MacDonald, R.L., Kelly, K.M. 1993. Antiepileptic Drug Mechanisms of Action. *Epilepsia* 34 (Suppl.5), 1-8.
- MacDonald, R.L., Kelly, K.M. 1994. Mechanisms of Action of Currently Prescript and Newly Developed Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 35 (Suppl.4), 41-50.
- Mascagni, F., McDonald, A.J., Coleman, J.R. 1993. Cortico-amygdaloid and cortico-cortical projections of the rat temporal cortex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *Neuroscience* 57, 697-715.
- Mavroudakis, N., Caroyer, J.M., Brunko, E., et al., 1994. Effects of diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93, 428-433.
- McCormick, D.A., 1992. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology* 9, 212-223.
- McDonald, A.J., Mascagni, F., Guo, L. 1996. Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *Neuroscience* 71, 55-75.
- McIntyre, D.C., Kelly, M.E., Staines, W.A. 1996. Efferent projections of the anterior perirhinal cortex in the rat. *J Comp Neurol* 369, 302-318.
- Meldrum, B. 1983. Pharmacological Considerations in the Search for New Antikonvulsant Drugs. In: Pedley, A.P., Meldrum, B., Hrsg. *Recent Advances in Epilepsy*. Number One. Edinburgh: Churchill Livingstone, 75-92.
- Meldrum, B. 1984. Amino Acid Neurotransmitters and New Approaches to Anticonvulsant Drug Action. *Epilepsia* 25,2, 140-149.

- Meldrum, B.S. 1990. Anatomy, physiology, and pathology of epilepsy. *Lancet* 336, 231-234.
- Mills, K.R., 1991. Magnetic brain stimulation: a tool to explore the action of the motor cortex on single human spinal motoneurons. *Trends Neurosci.* 14, 401-405.
- Mills, K.R., Boniface, S.J., Schubert, M., 1992. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85, 17-21.
- Morrell, F. 1985. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 42, 318-335.
- Mortifee, P., Stewart, H., Schulzer, M., Eisen, A., 1994. Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93, 131-137.
- Murray, N.;F., 1992. The clinical usefulness of magnetic cortical stimulation (editorial). *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85, 81-85.
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y, et al 1997. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 498.3, 817-823.
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., et al., 1995. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans under anesthesia. *Neurosci. Lett.* 199, 155-157.
- Noachtar, S., Rosenow, F., Arnold, S., et al., 1998. Semiologic classification of epileptic seizures. *Nervenarzt* 69 (2), 117-126.
- Otis, T.S. et Mody, I., 1992. Differential activation of GABAA and GABAB receptors by spontaneously released transmitter. *Journal of Neurophysiology* 67, 227-235.

- Pascual-Leone, A., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., et al., 1994. Non-invasive differentiation of motor cortical representation of hand muscles by mapping of optimal current directions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93, 42-48.
- Patton, H.D. et Amassian, V.E., 1954. Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology* 17, 345-363.
- Pelosi, L., Caruso, G., Balbi, P., 1988. Characteristics of spinal potentials to transcranial motor cortex stimulation: Intraoperative recording. In *Non-invasive Stimulation of Brain and Spinal Cord*, ed. Rossini, P. et Marsden, C.D., pp. 297-304. Alan R. Liss, New York.
- Priori, A., 1996. Clinical applications of silent period measurements. In: Nilsson, J., Panizza, M., Grandori, F. (Eds.), *Advances in Magnetic Stimulation. Mathematical Modelling and Clinical Applications*. PI-ME Press, Pavia. Pp. 91-97.
- Reutens, D.C., Berkovic, S.F., 1992. Increased cortical excitability in generalised epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation (letter). *Lancet* 339, 362-363.
- Reutens, D.C., Berkovic, S.F., Macdonell, R.A., Bladin, P.F. 1993. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann Neurol* 34, 351-355.
- Ridding, M.C., Taylor, J.L., Rothwell, J.C. 1995. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 487, 541-548.
- Roick, H., Giesen, H.J., Benecke, R. 1993. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 94, 489-498.

- Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., 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 ICFN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91, 79-91.
- Roth, B.J., Saypol, J.M., Hallett, M., et al., 1991. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 81, 47-56.
- Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Day, B.L., Boyd, S., Marsden, C.D. 1991. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76, 159-200.
- Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Day, B.L., et al. 1987. Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* 110. 1173-1190.
- Rudiak, D., Marg, E., 1994. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re- evaluation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93, 358-371.
- Sakai, K., Ugawa, Y., Terao, Y., et al., 1997. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight shaped coil. *Exp. Brain Res.* 113, 24-32.
- Schulze-Bonhage, A., Knott, H., Ferbert, A., 1996. Effects of carbamazepine on cortical excitatory and inhibitory phenomena: a study with paired transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 99, 267-273.
- Schwartzkroin, P.A., 1993. Basic mechanisms of epileptogenesis. In: Wyllie E. (Ed.), *The treatment of epilepsy: Principles and practise.* Lea & Febiger, Philadelphia: pp. 83-98.

- Siebner, H.R., Dressnandt, J., Auer, C., Conrad, B. 1998. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21, 1209-1215.
- Speckmann, E.J., Casper, H. 1973. Paroxysmal depolarisation and changes in action potentials induced by pentylenetetrazol in isolated neurons of *Helix pomatia*. *Epilepsia* 14, 397-408.
- Steinmetz, H., Furst, G., Meyer, B.U., 1989. Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 72 (6), 499-506.
- Szente, M.B., Boda, B. 1994. Cellular mechanisms of neocortical secondary epileptogenesis. *Brain Res* 648, 203-214.
- Telfeian, A.E., Connors, B.W. 1998. Layer-specific pathways for the horizontal propagation of epileptiform discharges in neocortex. *Epilepsia* 39, 700-708.
- Thompson, P.D., Day, B.L., Crockard, H.A., et al., 1991. Intraoperative recording of motor tract potentials at the cervico-medullary junction following scalp electrical and magnetic stimulation of the motor cortex. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54, 618-623.
- Trachtenberg, M.C., Packey, D.J., 1983. Rapid isolation of mammalian Muller cells. *Brain Res.* 261 (1), 43-52.
- Valls-Sole, J., Pascual-Leone, A., Wassermann, E.M., Hallett, M., 1992. Human cortex evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85, 355-364.

- Valzania, F., Quatralo, R., Strafella, A.P., et al., 1994. Pattern of motor evoked response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93, 312-317.
- von Giesen, H.J., Roick, H., Benecke, R. 1994. Inhibitory actions of motor cortex following unilateral brain lesions as studied by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 99, 84-96.
- Wassermann, E.M., McShane, L.M., Hallett, M., et al., 1992. Noninvasive mapping of muscle representation in human motor cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85, 1-8.
- Wassermann, E.M., Wang, B., Zeffiro, T.A., et al., 1996c. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *Neuroimage* 3, 1-9.
- Werhahn, K.J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., Classen, J. 1999. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol (Lond)* 517, 591-597.
- Werhahn, K.J., Meyer, B.U., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D. 1994. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseus muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93, 138-146.
- Wilson, C.L., Khan, S.U., Engel, J.J., Isokawa, M., Babb, T.L., Behnke, E.J. 1998. Paired pulse suppression and facilitation in human epileptogenic hippocampal formation. *Epilepsy Res* 31, 211-230.
- Wilson, S.A., Lockwood, R.J., Thickbroom, G.W., et al., 1993a. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J. Neurol. Sci.* 114, 216-222.

- Wilson, S.A., Thickbroom, G.W., Mastaglia, F.L., 1993b. Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *J. Neurol. Sci.* 118, 134-144.
- Wischer, S., Ziemann, U., Bittermann, H.J., Paulus, W., Tergau, F., Steinhoff, B.J. 1998. Prä- und postoperative Exzitabilität des Motorkortex bei Temporallappenepilepsie (TLE): Eine Follow-up Studie mit transcranieller Magnetstimulation (TMS) (abstract). *Akt Neurol* 25, S215.
- Ziemann, U., Netz, J., Szelenyi, A., et al., 1993. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci. Lett.* 156, 167-171.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Paulus, W., 1995. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 118, 1437-1446.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W. 1996a. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40, 367-378.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W. 1996b. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109, 127-135.
- Ziemann, U., Rothwell, J.C., Ridding, M.C. 1996c. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 496, 873-881.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W., 1996d. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann. Neurol.* 40, 367-378.

Ziemann, U., Steinhoff, B.J., Tergau, F., Paulus, W. 1998. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Res* 30, 11-30.

VIII DANKSAGUNG

Ich danke PD Dr. med. K. J. Werhahn für die Ermöglichung und Förderung dieser Arbeit. Insbesondere danke ich Ihm für die Einführung in die Thematik, die konstant gute und freundliche Betreuung sowie fachliche Unterstützung und immer engagierte Mithilfe bei der Durchführung dieser Studie sowie für das sorgfältige Lesen dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt PD Dr. med. S. Noachtar und allen Mitarbeitern des EEG-Labors für die unermüdliche Hilfestellung bei der Rekrutierung der Patienten. Für die Entwicklung der Software zur Datenaufzeichnung danke ich J. Dietrich.

IX LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Justus Lieber
Geburtsdatum: 06.10.1971
Geburtsort: Essen
Adresse: Zum Rossbachweiher 9, 93333 Mühlhausen

Schulbildung:

1978-1982 Grundschule Schmidtstraße, Bremen
1982-1984 Orientierungsstufe Brokstraße, Bremen
1984-1991 Gymnasium Hamburger Straße, Bremen

Studium:

1993 Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München im
Fachbereich Humanmedizin
1995 Ärztliche Vorprüfung
1996 I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1999 II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1999-2000 Praktisches Jahr an den Univesitätskliniken Melbourne, Sydney, Brisbane und
München; Wahlfach Pädiatrie
2000 III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruf:

06/00-12/01 AiP in der Kinderchirurgie im Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU
München (Direktor: Prof. Dr. I. Joppich)
seit 02.02 Assistenzarzt in der Kinderchirurgie Klinik St. Hedwig, Regensburg
(Direktor: Prof. Dr. F.-J. Helmig)