

Zentrum für Nervenheilkunde,
Klinik für Neurologie und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. R. Benecke

Induktion timing-abhängiger Plastizität
im menschlichen primären somatosensiblen Kortex durch ein
externes Stimulationsprotokoll -
eine elektrophysiologische Untersuchung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Arne Schmidt
aus Schwerin

Rostock, 2008
Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger

urn:nbn:de:gbv:28-diss2010-0024-9

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Benecke, Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Köhling, Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Dengler, Medizinische Hochschule Hannover

Inhalt

1	Einleitung	
1.1	Die Methode der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)	7
1.1.1	Geschichte der TMS	11
1.1.2	Technische Grundlagen	11
1.1.3	Wirkung	11
1.1.4	Anwendung	12
1.1.5	Risiken und Nebenwirkungen	13
1.2	Spike-timing dependent plasticity (STDP)	13
1.2.1	Das Hebb'sche Modell	13
1.2.2	Das Modell der STDP	14
1.2.3	Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression von synaptischer Effizienz - LTP und LTD	14
1.2.3.1	Mechanismus der Generierung von LTP/LTD	14
1.2.3.2	Tierexperimentelle Untersuchungen der LTP/LTD am somatosensiblen Kortex	15
1.2.3.3	Neuere Untersuchungen zur Differenzierung von LTP und LTD	16
1.3	Somatosensibel evozierte Potentiale	16
1.3.1	Geschichte der evozierten Potentiale	16
1.3.2	Technische Grundlagen	17
1.3.2.1	Erzeugung somatosensibel evozierter Potentiale	17
1.3.2.2	Ableitung und Auswertung somatosensibel evozierter Potentiale	17
1.3.3	Anwendung der Befunde des SSEP	20

1.3.4	Plastizität im somatosensiblen Kortex und Einsatz des SSEP	21
2	Fragestellung und Ziel der Untersuchung	23
3	Methodik	24
3.1	Probanden	24
3.2	Stimulation	24
3.3	Aufzeichnung	24
3.4	Experimentelle Vorgehensweise	25
3.5	Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP)	26
3.6	Assoziative Paarstimulation (PAS)	27
3.6.1	Der PAS _{N20} -Effekt	28
3.6.2	Dauer und Rückbildungsfähigkeit des PAS _{N20} -Effektes	29
3.6.3	Topographische Spezifität des PAS _{N20} -Effektes	29
3.6.4	Effekte der Variation des Ortes der magnetischen Stimulation	30
3.6.5	Der Effekt verschiedener Zeitintervalle zwischen Medianus Stimulation und TMS	30
3.7	Datenanalyse	31
3.7.1	Offline-Analyse der N20-Amplitude und Bestimmung der Interventionsparameter	32
3.8	Über die Erhebung der Rohdaten	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Experiment: Assoziative Paarstimulation	33
4.2	Untersuchung des PAS _{N20} -Effektes	34
4.2.1	Dauer und Rückbildungsfähigkeit des Effektes	34
4.2.2	Topographische Spezifität	36
4.2.2.1	Vergleich der SNAP und P25-Amplituden	36
4.2.2.2	Vergleich der P14- und P25-Amplituden	37

	4.2.2.3	Vergleich verschiedener afferenter Stimuli	38
	4.2.2.4	Vergleich verschiedener magnetischer Stimulationsorte	39
	4.2.3	Auswirkungen verschiedener zeitlicher Intervalle zwischen Medianus-Stimulation und TMS	41
5		Diskussion	44
	5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	44
	5.2	Regionale und laminare Lokalisation der PAS-induzierten Veränderungen	45
	5.3	Die physiologischen Eigenschaften der PAS-induzierten SSEP-Veränderungen	47
	5.4	Afferente Signale interagieren möglicherweise mit späten TMS-induzierten neuronalen Erscheinungen	49
	5.5	Zeitgang der zeitabhängigen PAS-induzierte Plastizität im primär somatosensiblen Kortex im Vergleich zum primär motorischen Kortex	51
	5.6	Bidirektionale zeitabhängige PAS induzierte Plastizität im menschlichen primären somatosensibelen Kortex (S1)	52
6		Zusammenfassung	53
7		Literaturverzeichnis	57
8		Abkürzungen	66
9		Danksagung	67

1 Einleitung

Das Verstehen des Aufbaus und der Dynamik kortikaler somatosensibler Repräsentationen ist von großem klinischen und physiologischen Interesse. Dabei ist insbesondere das Phänomen der Plastizität des Kortex von Relevanz, also die Fähigkeit des menschlichen Neokortex zur Reorganisation der physiologischen Eigenschaften von Neuronen und neuronalen Netzwerken. In klinischer Hinsicht ist die Neuroplastizität vermutlich ein entscheidender Mechanismus, der das Gehirn befähigt, verlorengegangene Fähigkeiten wiederzugewinnen.

Plastizität tritt dabei physiologisch nach einem vorangegangenen Apoplex im Neokortex auf. Aber die Reorganisation des Kortex im Sinne einer Plastizität ist auch beim gesunden Menschen bis ins hohe Alter dauerhaft zu finden [Meintzschel et al, 2006] oder [Hickmott et al., 2006]. Durch ein verbessertes Verständnis der Funktionsweise und der Voraussetzungen der neuronalen Reorganisation des menschlichen Kortex könnte es eventuell gelingen, höhere kognitive Fähigkeiten, wie das Erinnern und das Lernen, besser zu verstehen.

Veränderungen der synaptischen Effizienz sind bekannt in Form der Langzeit-Potenzierung (engl.: long-term potentiation; LTP) und der Langzeit-Depression (engl.: long-term depression; LTD). Das Konzept der LTP beschreibt einen Mechanismus, durch den synaptische Verbindungen bei gleichzeitiger Aktivität zweier Neurone verstärkt werden können. Bei der LTP gibt es eine typische Ereignisfolge an der Synapse. Im Einzelnen laufen kurz zusammengefasst folgende Ereignisse ab: Zunächst entsteht eine Erregung der postsynaptischen Membran durch eine definierte Anzahl an Aktionspotentialen. Gleichzeitige Depolarisation durch mehrere konvergierende koinzidierende Synapsen führt zur Öffnung von N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren. Dies bedingt eine erhöhte intrazelluläre Ca-Konzentration in der Postsynapse. Schließlich erfolgt ein verstärkter Einbau von Glutamatrezeptoren und damit eine Sensitivierung der postsynaptischen Membran für

Glutamat [Miyamoto et al, 2006]. Wenn diese Verstärkung lange anhält, bezeichnet man sie als Langzeitpotenzierung. Bei schwacher Aktivierung der NMDA-Synapsen kommt es lediglich zu einem leichten Anstieg der Ca-Konzentration intrazellulär. Dies bewirkt genau das Gegenteil der LTP [Miyamoto E, 2006], nämlich LTD, eine Verringerung der synaptischen Effizienz.

Die Genese von LTP und LTD finden im Millisekundenbereich statt, die Effekte halten in bestimmten Formen wahrscheinlich lebenslang an. Sicher haben LTP und LTD daher einen Anteil an der Plastizität. Neben der synaptischen Plastizität existiert eine Reihe von physiologischen und strukturellen Formen der Neuroplastizität. So ist in jüngster Zeit auch die Reorganisation über die Transformation von adulten Stammzellen zu neuentwickelten Nervenzellen diskutiert worden. Diese Phänomene wurden jedoch bisher bei Gesunden nur im Hippokampus und im Bulbus olfactorius nachgewiesen [Lledo et al., 2006]. Kognitive Funktionen müssten daher von einer Vielzahl von neuronalen Mechanismen abhängig sein, möglicherweise auch von kurzzeitig wirkenden Mechanismen, die noch nicht vollständig verstanden sind.

Die elektrophysiologische Forschung zur Plastizität des Neokortex ist daher eine notwendige Grundlagenforschung. Auf längere Sicht könnte durch ihre Mithilfe eine Verbesserung des Therapieverlaufs neuronaler Erkrankungen erreicht werden. Bestimmte Erkrankungen, wie z.B. Residualzustände nach zerebralen Ischämien, bieten sich als hypothetische Anwendungsgebiete an. Deshalb ist die Zielstellung dieser Arbeit mitzuhelfen, das physiologische Phänomen der Plastizität weiter aufzuklären und zudem die Frage der externen Beeinflussbarkeit dieses Phänomens zu beurteilen.

Gelänge es, durch ein elektrophysiologisches Training, dessen Ziel die Optimierung und Modulierung plastischer Vorgänge in lokalisierten Arealen des Gehirns eines Patienten wäre, die Effizienz der synaptischen Verbindungen längerfristig zu verbessern, wäre eine solche Behandlung ein viel versprechendes Einsatzgebiet.

Die beiden physiologischen Mechanismen (LTP/LTD) sind Mechanismen der Veränderlichkeit der somatosensiblen kortikalen Repräsentationskarte beim Menschen oder beim Tier, welche im Falle von experimentell erzeugten oder auch zufällig aufgetretenen Verletzungen beobachtet wurden [Merzenich, 1983; Kaas et al., 1983; Di Russo et al., 2006]. Ebenfalls ist bekannt, dass LTP/LTD im somatosensiblen Kortex von Tieren in-vitro durch verschiedene Induktions-Protokolle erzeugt werden konnten [Castro-Alamancos et al.; 1995, Aroniadou-Anderjaska et al., 1995; Feldman, 2000; Heusler et al., 2000; Kitagawa et al., 1997; Castro-Alamancos et al., 1996; Urban et al., 2002]. Auch in-vivo konnten diese physiologischen Phänomene nachgewiesen werden [Glazewski et al., 1998; Werk et al., 2003; Froc et al., 2000; Keller et al., 1990; Allen et al., 2003]. Diese Protokolle unterscheiden sich jedoch erheblich in Bezug auf ihre Effektivität und ihren physiologischen Anwendungsbereich (siehe auch die Übersichten [Buonomano et al., 1998; Fox et al., 2002]).

Am Menschen wurde die Plastizität der sensorischen Repräsentation unter variierenden klinischen Bedingungen mit somatosensibel evozierten Potentialen (engl.: somatosensory evoked potentials; SSEP im Deutschen die gleichen Buchstaben) analysiert [Tinazzi et al., 1997; Tinazzi et al., 1998; Tinazzi et al., 2004; Knecht et al., 1996; Bara-Jimenez et al., 1998; Elbert et al., 1998; Flor et al., 1995; Flor et al., 1997; Elbert et al., 1995]. Unterschiedliche Komponenten des SSEP beschreiben dabei verschiedene anatomische Abschnitte der somatosensiblen Signalverarbeitung [Tinazzi et al., 1998]. Deshalb ermöglicht die Analyse des SSEP, den Ort der plastischen Veränderungen entlang der Neuroaxis zu lokalisieren [Tinazzi et al., 1998.]. SSEP wurden in der Vergangenheit genutzt, um Exzitabilitätsveränderungen zu untersuchen, welche durch verschiedene experimentelle Interventionen, beispielsweise durch direkte elektrische Stimulation, hervorgerufen wurden [Matsunaga et al., 2004]. Auch repetitive transkranielle magnetische Stimulation [Enomoto et al., 2001; Ragert et al., 2004; Tsuji et al., 2002] bzw. repetitive periphere taktile Stimulation [Pleger et al., 2001] wurden genutzt. Diese Protokolle sind zwar aussagekräftig, ermöglichen

jedoch keine exakte Untersuchung der zeitabhängigen Mechanismen der Plastizität im menschlichen primären somatosensiblen Kortex (S1).

Vom primären somatosensiblen Kortex ist bekannt, dass er die Eigenschaft hat, STDP (engl.: spike-timing-dependent plasticity) zu bilden. Kürzlich wurde in der Arbeitsgruppe von Claßen das Konzept der gepaarten assoziativen Stimulation (engl.: paired associative stimulation; PAS) beim Menschen entwickelt. Das Protokoll ist den tierexperimentellen Induktionsprotokollen von LTP/LTD nachgebildet. PAS besteht aus repetitiven elektrisch-afferenten Stimulationen der Extremitäten, gepaart mit transkraniellen magnetischen Stimulationen des zugehörigen kontralateralen primären motorischen Kortex [Stefan et al., 2002; Classen et al., 2000; Wolters et al., 2003].

Für die Magnetstimulation konnte gezeigt werden, dass dabei intrakortikale Fasern aktiviert werden, die in Bezug zur Kortexoberfläche horizontal verlaufen [Rothwell, 1997 et al.]. Eine periphere elektrische Stimulation erzeugt dagegen Aktivitäten in den vertikal verlaufenden kortiko-petalen Fasern (*thalamokortikal* oder *kortiko-kortikal*). Im Gegensatz zu ebenfalls Plastizität generierenden elektrophysiologischen Protokollen erlaubt das PAS-Protokoll die Kontrolle des relativen Zeitpunktes (engl.: timing) der neuronalen Ereignisse, welche durch zwei verschiedene Stimulations-Modalitäten (magnetisch und elektrisch) hervorgerufen werden. Wird PAS auf den primären motorischen Kortex (M1) angewendet, konnte in Abhängigkeit vom Intervall zwischen den zwei Stimulationsmodalitäten eine Verstärkung oder eine Unterdrückung der durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) evozierten motorischen Potentiale erzeugt werden, die an Muskeln der kontralateralen Hand ableitbar waren [Wolters et al., 2003]. Die physiologischen Eigenschaften der Plastizität, die in diesen Arbeiten nachgewiesen wurden, ähneln der aus Tierexperimenten bekannten STDP [Stefan et al., 2000; Stefan et al., 2002; Wolters et al., 2003].

1.1 Die Methode der Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.1.1 Geschichte der TMS

Magnetstimulationen des Kortex sind seit dem Ende des 19. Jahrhunderts bekannt. Jedoch erst durch die Verwendung leistungsfähiger Kondensatoren und vergleichsweise kleindimensionaler Kupferdrahtspulen durch Antony Barker 1985 an der Universität von Sheffield wurde ihr schonender Einsatz beim Menschen möglich. Als erste setzten Merten und Morton diese Magnetspulen am Menschen im National Hospital for Nervous Diseases 1991 in London ein [Marg, 1991]. Seitdem kann die transkranielle magnetische Stimulation ohne größere Unannehmlichkeiten für den Menschen durchgeführt werden und wird in zunehmendem Maße in der Forschung und Therapie in der Neurologie und der Psychiatrie eingesetzt. Große Hoffnungen, die sich nur zum Teil erfüllten, wurden besonders in die repetitive magnetische Stimulation gesetzt (engl.: repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) und hier insbesondere in die Behandlung von therapieresistenten depressiven Erkrankungen durch Stimulation des frontalen Kortex [George et al., 1995; Couturier, 2005]. Der Einsatz der TMS bei der Diagnostik neuronaler Erkrankungen ist heute in neurologischen Kliniken zur Standardanwendung geworden.

1.1.2 Technische Grundlagen

TMS beruht auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Eine tangential am Schädel angelegte Magnetspule erzeugt ein kurzes Magnetfeld mit der Dauer von 200-600 μ s und einer magnetischen Feldstärke von bis zu 3 Tesla. Es wird damit ein kurzzeitiges elektrisches Feld im stromleitenden Gewebe des Neokortex induziert. Der Einsatz nebeneinander positionierter kreisförmiger Magnetspulen ermöglicht die Überlagerung der magnetischen Felder am Rand und damit eine Verstärkung der Flussdichte.

1.1.3 Wirkung

Der induzierte kurzzeitige Strom im Kortex führt bei einer ausreichenden Größe des veränderlichen elektrischen Feldes zur Depolarisation der Axone kalottennaher Neurone. Da ein Axon bei anderer räumlicher Ausrichtung theoretisch auch hyperpolarisieren kann, sind die Folgen in den betroffenen Neuronenverbänden, also die Abgabe von Aktionspotentialen nach der magnetischen Stimulation, immer Summeneffekte [Kammer et al., 2003].

1.1.4 Anwendung

Die TMS bietet der neurologischen Forschung, Diagnostik und Therapie eine Vielzahl an nicht invasiven Möglichkeiten. So kann die Stimulation primär motorischer Areale in kontralateral zum stimulierten Kortex gelegenen Muskeln Kontraktionen auslösen. Dabei verläuft der Signaltransport über die direkte kortikospinale Bahn zu den Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks. Hier erfolgt eine Weiterleitung über efferente Nerven an den Muskel. Magnetisch evozierte motorische Potentiale (engl: motor evoked potentials: MEP) können dann von den Muskeln abgeleitet werden, die beispielsweise vom Nervus medianus, Nervus ulnaris oder Nervus tibialis innerviert werden. Diese Untersuchung dient der Diagnostik von Erkrankungen des motorischen Kortex. Ebenso kann anhand des MEP-Verlaufs auf Funktionseinschränkungen des kortikospinalen Trakts, der Motoneurone im Rückenmark sowie der peripheren motorischen Nerven geschlossen werden. Charakteristische Veränderungen der MEP treten beispielsweise bei einem Apoplex, der Multiplen Sklerose und der Amyotrophen Lateralsklerose auf. Durch die Untersuchung des Tractus corticospinalis in der neurophysiologischen Diagnostik erhält der Untersucher auch Aussagen über pathologische Veränderungen der Exzitabilität des motorischen Systems [Kurokawa et al., 2003]. MEP bieten also wertvolle Hinweise zum Nachweis neurologischer Erkrankungen. Mit Hilfe der TMS lassen sich auch Repräsentationsareale sowie deren plastische

Veränderungen nach Verlust von (motorischen) kortikalen Funktionen untersuchen [Butefisch et al., 2006].

1.1.5 Risiken und Nebenwirkungen

Seit Einführung der fokalen Magnetstimulation 1985 sind kaum Nebenwirkungen beobachtet worden. Die häufigste Nebenwirkung sind vorübergehende Kopfschmerzen (<10 %). Am gefürchtetsten ist das sehr seltene Auftreten eines epileptischen Anfalles. Dies wurde bisher nur in Einzelfällen beobachtet und hat zur Definition von internationalen Sicherheitskriterien im Umgang mit TMS geführt [Machii et al., 2006]. Absolute Kontraindikationen stellen elektronische Implantate wie Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate und Insulinpumpen dar. Vorsicht geboten ist auch bei intrakraniellen Metallpartikeln, erhöhtem intrakraniellen Druck und bekannter Anfallsneigung. Eindeutige Kontraindikationen stellen ein schweres Schädelhirntrauma, frische zerebrale Operationen sowie Kopfschmerzsyndrome oder eine Schwangerschaft dar [Wassermann, 1996].

1.2 Spike-timing dependent plasticity (STDP)

1.2.1 Das Hebb'sche Modell

Die Verbindung von psychischen Tätigkeiten mit neuronalen Prozessen ist noch weitgehend unklar. Die funktionelle Bildgebung zeigt zwar, welche Areale des Kortex während des Sehens, Sprechens, Denkens usw. aktiviert werden. Unbekannt ist aber, was in diesen Arealen, genauer in ihren neuronalen Netzwerken, passiert. Vor mehr als 50 Jahren hat der kanadische Psychologe Donald Hebb (1904-1985) eine Hypothese vorgeschlagen, die bis heute als Diskussionsgrundlage für ein suffizientes Erklärungsmodell dient. Nach diesem Modell entsteht in Gruppen von Nervenzellen, die durch positive Rückkopplung untereinander verbunden sind, eine zirkuläre Erregung. Nervenzellgruppierungen, von Hebb

als "Zellgesellschaften" bezeichnet, bilden sich durch Verstärkung von synaptischen Verbindungen zwischen gleichzeitig aktiven Nervenzellen bei fortwährender zirkulärer Aktivierung. Diese stabilen kreisenden Erregungszustände betrachtete Hebb als Grundlage komplexer psychischer Vorgänge, wie z.B. Ideen und Vorstellungen. [Hebb, 1949].

1.2.2 Das Modell der STDP

Hebb konnte sein Modell zu seiner Zeit nicht experimentell beweisen. Erst in den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden in verschiedenen Regionen des Gehirns Synapsen mit den von Hebb theoretisch postulierten Eigenschaften gefunden. Man bezeichnet sie heute als Hebb'sche Synapsen. Das Modell von Hebb wurde durch das Postulat der STDP weiterentwickelt und auf neuronaler Grundlage spezifiziert [Song et al., 2000]. Den Protokollen der zeitabhängigen Plastizität der synaptischen Effizienz [Song et al., 2000] ist gemeinsam, dass eine Verbesserung oder Verringerung der synaptischen Effizienz von der Sequenz der Erregung der prä- und postsynaptischen Neuronen abhängt. Im STDP-Protokoll konnte LTP immer dann erzeugt werden, wenn das postsynaptische Neuron ein Aktionspotential abgibt, nachdem ein exzitatorisches postsynaptisches Potential durch das präsynaptische Neuron aufgebaut worden war [Wang et al., 2002][Poo et.al., 2006]. Im Gegensatz dazu wird LTD erzeugt, wenn die o.g. Reihenfolge der Ereignisse genau umgekehrt erfolgt [Wang et al., 2002][Poo et al., 2006]. Weiterhin ist bekannt, dass STDP von der neuronalen Entladungsfrequenz größtenteils unabhängig ist.

1.2.3 Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression von synaptischer Effizienz

- LTP und LTD

1.2.3.1 Mechanismus der Generierung von LTP/LTD

LTP/LTD konnten im somatosensiblen Kortex von Tieren in-vitro durch verschiedene elektrische Induktionsprotokolle erzeugt werden. Beispielsweise konnte an Ratten gezeigt

werden, dass durch wiederholte Stimulation der oberflächennahen (oder oberen) Schichten des somatosensiblen Kortex LTP erzeugt werden kann. Das, war leichter möglich als in vergleichbaren Schichten des motorischen Kortex. Dabei wurde beobachtet, dass LTP auch in der granulären Schicht des somatosensiblen Kortex erzeugt werden konnte [Castro-Alamancos et al., 1995]. Weitere in-vitro Untersuchungen an Ratten, bei denen der Bulbus olfactorius mit hohen Frequenzen stimuliert wurde, unterstreichen die Bedeutung von LTP [Aroniadou-Anderjaska et al., 1995]. Am somatosensiblen Kortex von Katzen konnte gezeigt werden, dass durch Inaktivierung von auf niedrige Spannung reagierenden Kanälen, sogenannten LVA-Ca-Kanälen, (engl.: low voltage activated) die Bildung von LTP unterbrochen wird [Kitagawa et al., 2004].) Diese tierexperimentellen Untersuchungen unterstreichen die prinzipielle Möglichkeit der LTP-Induktion durch elektrische Stimulation im somatosensiblen Kortex.

1.2.3.2 Tierexperimentelle Untersuchungen der LTP/LTD am somatosensiblen Kortex

LTP und LTD beteiligen sich an der Regulierung der Effektivität der Signalverarbeitung des somatosensiblen Kortex. Im in-vitro Rattenexperiment konnte an elektrophysiologisch untersuchten thalamokortikalen Kortexschichten nachgewiesen werden, dass LTP ein Mechanismus ist, der sogenannte „stille“ Synapsen, also inaktive synaptische Verbindungen, in voll funktionsfähige Synapsen umwandelt, die entsprechende Auswirkungen auf das primär sensible Areal S1 haben [Feldman et al., 1999]. Der Arbeitsgruppe um Feldman gelang darüber hinaus der Nachweis für den somatosensiblen Kortex, dass LTP und LTD auch zwischen der Schicht 4 und der Schicht 2/3 im Areal S1 erzeugt werden kann und dass diese Veränderung ebenfalls einer NMDA-Rezeptorabhängigkeit unterliegt [Feldman et al., 1999][Glazewski et al., 1998]. Auch die Erzeugung von LTP in horizontalen Verbindungen in der kortikalen Schicht VI und V konnte bereits nachgewiesen werden [Urban et al., 2002].

Wiederholte Stimulierung ist in den weitaus meisten Fällen eine Voraussetzung für die Entstehung von LTP. Durch intrakortikale Mikrostimulation an der Ratte in vivo konnte im somatosensiblen Kortex neben LTP auch eine Veränderung der Repräsentationsareale für somatosensiblen Input gezeigt werden [Heusler et al., 2000].

1.2.3.3 Neuere Untersuchungen, die die physiologischen Mechanismen von LTP und LTD differenzieren

Untersuchungen an der Ratte, die eine Reduktion von LTP bei Blockierung von NMDA-Rezeptoren fanden, nicht jedoch eine Veränderung bei der Ausprägung des LTD-Effektes, lassen differente Signalkaskaden bei der Ausbildung von LTP und LTD erwarten [Froc et al., 2004]. Zumeist wurden in tierexperimentellen Untersuchungen in-vitro Mikrostimulationen mit Hochfrequenzstimulationen (HFS - 300 Hz) zur Erzeugung von LTP kombiniert. In-vitro Mikrostimulation mit einer niedrigen Frequenz (1 Hz) führte gewöhnlich zur Erzeugung von LTD. Diese unterschiedlichen Stimulationsprotokolle führen also zu einer bidirektionalen Modifikation der synaptischen Effizienz.

1.3 Somatosensibel evozierte Potentiale

1.3.1 Geschichte der evozierten Potentiale

Caton entdeckte 1875 erstmals elektrische Potentiale an der Schädeldecke von Hunden, aber erst Berger publizierte 1929 erste Befunde von Elektroenzephalogrammen am Menschen [Karbowski, 1995]. Die ersten SSEP wurden 1949 von Dawson beschrieben. Ab 1954 wurde die Mittelung (engl.: averaging) der gemessenen Potentiale zur Reduktion der Hintergrundaktivität eingeführt [Michl, 2005]. Neben der Messung von somatosensibel erzeugten Potentialen etablierte sich auch die Messung von visuell evozierten Potentialen (VEP) sowie den sogenannten (frühen) akustisch evozierten Potentialen (AEP).

1.3.2 Technische Grundlagen

1.3.2.1 Erzeugung somatosensibel evozierter Potentiale

Das somatosensorische System umfasst die sensorische Rezeption für Berührung, Druck, Schmerz, Temperatur und Juckreiz. Somatosensibel evozierte Potentiale lassen sich durch periphere elektrische Stimulation erzeugen. Dabei werden elektrische Reize gesetzt, die Aktionspotentiale auslösen. Beim klassischen SSEP z.B. des N. medianus werden am Handgelenk leichte und gesundheitlich unbedenkliche Stromreize appliziert. Diese Signale werden auf afferentem Weg über die peripheren Nerven, die Medulla spinalis, den Hirnstamm und den Thalamus in den postzentralen Neokortex fortgeleitet. Mit Hilfe von Elektroden, die auf der Körperoberfläche entlang der Afferenz platziert werden, lässt sich das ausgelöste evozierte Nervensignal des peripheren Nerven, aber auch der zentralen Verarbeitung, verstärken und damit verfolgen.

Die Analysen von SEP des Hirnstamms, Halsmarks und des Plexus brachialis dienen auch dazu, den Ort plastischer Veränderungen entlang der Neuroaxis zu lokalisieren [Tinazzi et al., 1998]. SSEPs wurden in der Vergangenheit genutzt, um Exzitabilitätsveränderungen zu untersuchen, welche durch verschiedene experimentelle Interventionen, beispielsweise durch direkte elektrische Stimulation [Matsunaga et al., 2004], durch repetitive transkranielle magnetische Stimulation [Enomoto et al., 2001; Ragert et al., 2004; Tsuji et al., 2002] und schließlich auch durch repetitive periphere taktile Stimulation [Pleger et al., 2001] hervorgerufen werden konnten.

1.3.2.2 Ableitung und Auswertung somatosensibel evozierter Potentiale

Die Ableitung solcherart evozierter Potentiale erfolgt klinisch über dem primären somatosensiblen Kortex, kann jedoch auch über Hirnstamm, Halsmark oder Plexus brachialis

erfolgen. Jeder Sinnesreiz löst in den sensorischen Arealen elektrische Potentialänderungen aus. Diese evozierten Potentiale sind mit der üblichen Technik, jedoch mit wesentlich kleineren Amplituden als das spontan ablaufende Elektroenzephalographie-Signal (EEG), zu erfassen (1–15 μV statt 10–100 μV). Evozierte Potentiale stellen volumengeleitete, extrazellulär abgeleitete elektrische Signale dar, die in erregbaren Nervenzellen auftreten. Um die evozierte Aktivität messen und darstellen zu können, wird die Mittelungstechnik (*engl.: averaging*) verwendet (siehe Abschnitt 1.3.1). Das EEG wird dabei als stochastisches Störsignal angesehen, das unabhängig vom Reiz ist und dessen Mittelwert Null ist. Das interessierende evozierte Potential ist dagegen zeitlich an den Reiz gekoppelt. Es zeigt nach jeder Stimulation denselben Verlauf. Durch die wiederholte Darbietung eines Reizes und die Mittelung des nachfolgenden EEG-Segments wird die reizunabhängige Aktivität des System vernachlässigbar, während das reizbezogene evozierte Potential aufsummiert werden kann. Die Anzahl der in der Praxis notwendigen bioelektrischen Antworten hängt vom Signal-Rausch-Verhältnis ab und ist je nach Sinnesmodalität und physikalischen Charakteristika verschieden. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses werden Filterung und Artefaktunterdrückung angewandt. Bei einem durch Lichtblitze ausgelösten Potential genügen etwa 50 Reize, während zur Messung der frühen akustischen Hirnstammpotentiale etwa 1000 bis 2000 Reize dargeboten werden müssen. Beim SSEP des N. medianus reichen etwa 250 Einzelreizungen für eine aussagekräftige Analyse.

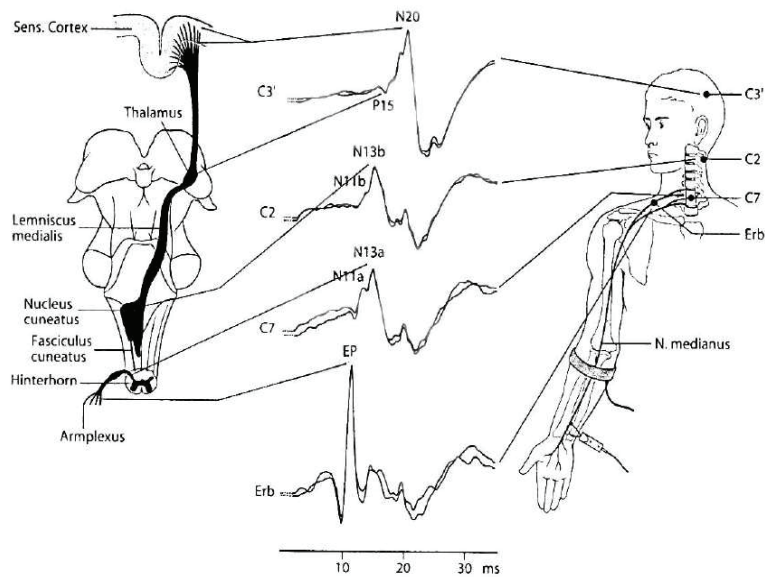


Abbildung 1: Ableitung des N. medianus SSEP und Ursprungsorte der untersuchbaren Wellen (aus Mauerer, Eckert, modifiziert nach Stöhr et al., 1986)

Wie auf der rechten Seite der Abbildung 1 sichtbar, erfolgt die Ableitung des N. medianus durch eine elektrische Stimulation am Handgelenk. Bei der Ableitung des N. tibialis erfolgt die Reizung am Malleolus medialis. Entsprechend dem Ort der Ableitung ergeben sich unterschiedliche Verläufe der gemittelten Potentiale. Gemeinsam ist den von der Stimulation von Armnerven ausgelösten Potentialen, dass die Signalverarbeitung in Form eines negativen Peaks, der in einen positiven Peak umschlägt, sichtbar wird. Der Zeitraum von der Reizung bis zum ersten negativen Peak in Millisekunden wird zur Bezeichnung des Peaks verwendet. Das N bzw. P steht hierbei für negative bzw. positive Messwerte, die Maßeinheit ist in der Regel Mikrovolt. In der Abbildung sind auf der linken Seite die Generierungsorte der dargestellten Wellen angegeben. C7, C2 und C3' bezeichnen nach einem standardisierten Positionierungsschema die Orte der extrazellulären Ableitung des elektrischen Signals von Elektroden auf der Schädelkalotte [aus Jörg, 1990].

1.3.3 Anwendung der Befunde des SSEP

Durch die Anwendung der SSEP in der klinischen Routine können periphere und zentrale Leitungsstörungen diagnostiziert werden, welche z.B. durch Multiple Sklerose oder andere neurologische Erkrankungen bedingt sind. SSEP-Untersuchungen sind ein hilfreiches Diagnostikum bei der Beurteilung des Vorhandenseins einer Schädigung und bei der Lokalisationsdiagnostik von Erkrankungsprozessen im Bereich der sensiblen Nervenbahnen, welche von den Hintersträngen bis zum parietalen Kortex verlaufen. Typisch veränderte SEP-Befunde ergeben sich bei spinalen Raumforderungen, Hinterstrangerkrankungen (Tabes dorsalis, Funikuläre Mylose, Friedreich-Ataxie), zervikalen Myelopathien, Radikulopathien, Plexus-brachialis-Paresen, Hirnstammprozessen, Thalamusprozessen, Hirninfarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media und kortikalen Läsionen. Auch zur Diagnostik psychogener Sensibilitätsstörungen ist der Einsatz hilfreich; in diesem Falle wäre das SSEP ohne pathologischen Befund.

Beurteilungsparameter des SSEP stellen Peak-Latenzen und Peak-to-Peak-Amplituden bzw. Baseline-to-Peak-Amplituden dar. Hierbei handelt es sich um die zeitlichen Messwerte vom Reizartefakt bis zum Peak (z.B. N20-Amplitude) oder um die elektrische Spannungsdifferenz von einem Peak (z.B. N20-Amplitude) zum anderen Peak (z.B. P25-Amplitude), siehe auch Abbildung 2 [aus Jörg, 1990].

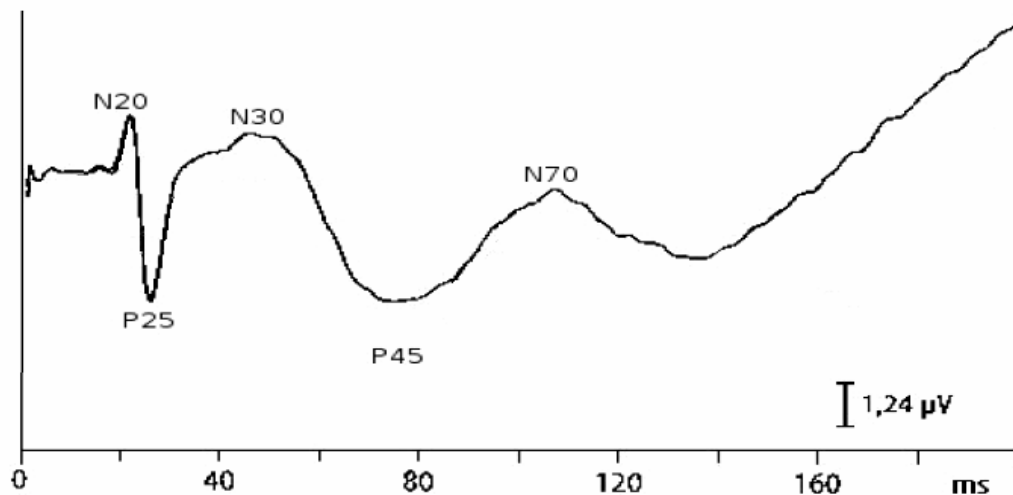


Abbildung 2: Nomenklatur eines N. medianus SSEP, Normalbefund nach Stöhr et al. (1986)

1.3.4 Plastizität im somatosensiblen Kortex und Einsatz des SSEP

Am Menschen wurde die Plastizität der sensorischen Repräsentation unter verschiedenen klinischen Bedingungen durch die Analyse von somatosensibel evozierten Potentialen (SSEP) untersucht. Plastische Veränderungen konnten nach partieller Deafferentierung (z.B. Carpaltunnelsyndrom) auf verschiedenen Ebenen (spinal, thalamisch und kortikal) nachgewiesen werden. Sie lassen sich durch Veränderungen der Exzitabilität der untersuchten Neuronenensemble nachweisen. Beispielsweise waren nach partieller Deafferentierung des N. medianus die vom N. ulnaris abgeleiteten evozierten Potentiale spinal (N13) und über dem Hirnstamm (N14) größer als kontralateral, während sich die parietale N20-Amplitude und P27-Amplitude verkleinerten [Tinazzi et al., 1998]. Auch auf der kontralateralen Seite ließen sich nach vollständiger schmerztherapeutischer Deafferentierung (engl.: unilateral percutaneous cervical cordotomy - PCC) kurzzeitige, also innerhalb von

wenigen Stunden ablaufende, Exzitabilitätsveränderungen des somatosensiblen Kortex durch Ableitung von SSEP nachweisen [Tinazzi et al., 2003]. Häufig ist auch schon der Nachweis von Veränderungen in den somatosensiblen Repräsentationsarealen gelungen. So konnte am Waschbären gezeigt werden, dass nach Digitotomie von digitus 4 (d4) die übrigbleibenden Finger d3 und d5 ihre Repräsentationsareale über das ehemalige Repräsentationsareal von d4 ausdehnen [Zarzecki et al., 1993]. Reorganisationsprozesse nach Amputation führen zu einer langanhaltenden Reduktion der primären SSEP-Amplitude, was auf eine Zunahme der Inhibition im betroffenen Kortexareal hinweist [Mackert et al., 2003].

Reorganisationsprozesse finden sich ebenso bei intensivem Training bestimmter sensorischer Fertigkeiten, wie beispielsweise bei blinden Lesern von Blindenschrift [Pacual-Leone et al., 1993]. Auch maladaptive Reorganisation ist beschrieben worden, beispielsweise nach exzessivem sensomotorischen Training von professionellen Musikern, die eine fokale Dystonie entwickeln [Lie-Nemeth, 2006]. Alle diese Reorganisationserscheinungen lassen sich mit Hilfe von SSEP nachweisen. Bezüglich der nachgewiesenen plastischen Veränderungen lassen sich folgende Prinzipien formulieren: 1. Zunehmende Stimulation eines sensorischen Gebietes vergrößert die kortikalen Repräsentationsareale. 2. Verringerung oder kompletter Verlust von afferentem Input führt zu einer Übernahme des nun ungenutzten kortikalen Raumes durch angrenzende Areale. 3. Synchrone und wiederkehrende Stimulation von benachbarten peripheren rezeptiven Arealen führt zur Integration der benachbarten kortikalen Repräsentationsareale. Auch das Gegenteil funktioniert: Asynchrone Stimuli eines peripheren rezeptiven Abschnittes können zur Aufspaltung von Repräsentationsarealen führen. 4. Der erste Tiefschlaf und die anschließende REM-Schlafphasen sind notwendige Voraussetzungen zur langfristigen Festigung der plastischen Veränderungen [Elbert et al., 2004].

Unterschiedliche Komponenten des SSEP beschreiben differente anatomische Abschnitte der somatosensorischen Signalverarbeitung [Tinazzi et al., 1998]. So wird im

Skalp-SEP der Dipol der N20/P25-Komponenten vorwiegend in dem Abschnitt generiert, der dem Sulcus centralis zugewandt ist, das im Gyrus postcentralis gelegene Areal 3b nach Brodmann. Zu einem kleineren Anteil wird möglicherweise der Dipol auch im Scheitel des Gyrus postcentralis, den Arealen 1 und 2 nach Brodmann, generiert [Namiki et al., 1996].

2 Fragestellung und Ziel der Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit sollte die Hypothese überprüft werden, ob im menschlichen primär somatosensiblen Kortex eine Erregbarkeitsveränderung zu erzeugen ist, indem zwei verschiedene zeitlich gekoppelte Stimulationsmodalitäten wiederholt mit niedriger Frequenz appliziert werden. Dazu wurde das etablierte PAS-Protokoll dahingehend verändert, dass statt über dem motorischen Kortex über dem somatosensiblen Kortex Magnetstimulation appliziert wurde. Um die Exzitabilitätsveränderungen des somatosensiblen Kortex zu erfassen, wurden SSEP eingesetzt.

Nach dem Nachweis einer solchen Erregbarkeitsveränderung wurde insbesondere untersucht, ob die Richtung dieser Erregbarkeitsveränderungen vom relativen zeitlichen Abstand der Stimulationsmodalitäten abhängig ist.

3 Methodik

3.1 Probanden

Das Protokoll wurde durch die Ethikkommissionen der Universitäten Rostock und Würzburg genehmigt und in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Helsinki-Deklaration an 62 gesunden neurologisch unauffälligen freiwilligen Probanden (30 Männer, 32 Frauen), im Alter von 20 – 48 Jahren (Durchschnitt 26,8 Jahre) durchgeführt. Von diesen 62 Probanden waren 4 Probanden linkshändig. Insgesamt wurden 104 einzelne Untersuchungssitzungen durchgeführt. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Untersuchung.

3.2 Stimulation

Die elektrische Stimulation wurde mit einem Grass-Stimulator durchgeführt (Type S88, Grass Instruments, West Warwick, Richmond, Virginia, USA). Dieser wurde zum Schutze der Probanden mit einer Stimulus-Isolationseinheit kombiniert (SIU 8T, Grass Instruments). Die transkranielle magnetische Stimulation (TMS) wurde mit Hilfe einer 8-förmigen, flachen magnetischen Spule durchgeführt. Diese auch in der klinischen Routine verwendete Spule wurde von einem dafür gebräuchlichen Kondensator, dem Magstim 200 (Magstim, Whitland, Dyfed, UK), angesteuert. Die Magnetspule wurde stets tangential zur Kopfhaut und zu einer mitt-sagittalen Ebene in einem Winkel von 45° gehalten.

3.3 Aufzeichnung

Elektroenzephalographische (EEG) Signale wurden von der Kopfhaut unter Benutzung von Nadel-Elektroden (Modell 9013R0312, Medtronic, Skovlunde, Denmark) aufgezeichnet. Die Montage erfolgte bipolar nach dem international gebräuchlichen 10/20 System. Als Referenzelektrode wurde der Punkt Fz gewählt [Klem et al., 1999]. Auch die elektromyographische Aktivität der Oberfläche des rechten M. abductor pollicis brevis (APB)

wurde zur Überwachung aufgezeichnet. Dafür wurden Ag-AgCl Oberflächenelektroden genutzt (Neuroline Modell 725 01-SC, Medicotest, Olstykke, Denmark). Die aktive Elektrode wurde auf dem Muskelbauch des M. abductor pollicis brevis appliziert, die inaktive Elektrode auf dem Grundgelenk des Daumens angebracht. EEG- und EMG Signale wurden mit Hilfe eines Verstärkers amplifiziert (Modell BF/IEC 601-1, Jaeger-Toennies, Freiburg, Germany). Zur graphischen Darstellung siehe Abbildung 2. Die EEG-Signale wurden zur Weiterverarbeitung Bandpass-gefiltert. Die Eckfrequenzen des Filters lagen bei 0,2 und 1500 Hz. Für die EMG-Signale wurde ein Bandpass zwischen 5 Hz und 2000 Hz gewählt. Die Daten wurden anschließend mit einer Abtast-Frequenz von 5000 Hz unter Benutzung eines Analog/Digital-Konverters (Model 1401 plus, Cambridge Electronics Design, Cambridge, UK) weiter verarbeitet. Letztlich erfolgte die Speicherung auf der Festplatte eines Labor-Computers.

3.4 Experimentelle Vorgehensweise

Die Experimente zielten darauf ab, Effekte des gepaarten assoziativen Stimulationsprotokolls (PAS) auf die aufgezeichneten SSEP aufzuzeigen. Dafür setzten sich die Probanden in einem individuell einstellbaren Stuhl in eine leicht nach dorsal geneigte und als komfortabel empfundene Sitzposition. Zu Beginn der Untersuchung wurde die optimale Position der magnetischen Spule für die Erzeugung von MEP des rechten M. abductor pollicis brevis (APB) ermittelt. Dies geschah, indem der exakte Ort über dem linken motorischen Kortex eruiert wurde, an dem mit der geringsten Stimulationsintensität ein eben noch messbares MEP ausgelöst werden konnte, also der Ort mit der niedrigstmessbaren Schwellenreizstärke. Dieser Ort wurde mit einem Permanent-Marker auf der Kopfhaut gekennzeichnet, um ihn sicher wieder auffinden zu können. Der so fixierte motorische "Hot Spot" wurde im Weiteren genutzt, um die Höhe der Stimulationsintensität festzustellen, bei welcher eine noch messbare motorische Antwort des APB auszulösen war. Es handelt sich

dabei um die sogenannte Ruhemotorschwelle (RMT, engl: resting motor threshold). Diese Schwelle war eindeutig definiert. Als Schwellenreizstärke galt, wenn in 5 von 10 Versuchen eine zumindest 50 μ V starke motorische Antwort zu erzielen war. Zur konkreten Eruiierung der Schwelle wurde der maximale Stimulatoroutput schrittweise jeweils um 1% abgesenkt [Rossini et al., 1994]. Im Laufe des gesamten Experiments wurde die vollständige Muskelrelaxation des Probanden mit einem audio-visuellen Feedback überwacht und für die Festlegung der RMT am „Hot Spot“ vorausgesetzt.

3.5 Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP)

Für das SSEP des Nervus medianus (engl.: MN-SSEP) wurden EEG-Signale aufgezeichnet. Die aktive Elektrode wurde an C3', die Referenz-Elektrode wurde an Fz nach dem internationalen 10-20-Schema appliziert [Mauguiere et al., 1999]. Als C3' Position wurde die Position aufgefasst, die sich 2 cm posterior der Position C3 befindet [Nuwer et al., 1994]. Die Abbildung 3 zeigt die Position C3' und Fz in Bezug auf den Nervus medianus und verdeutlicht die beschriebenen Ableitungen.

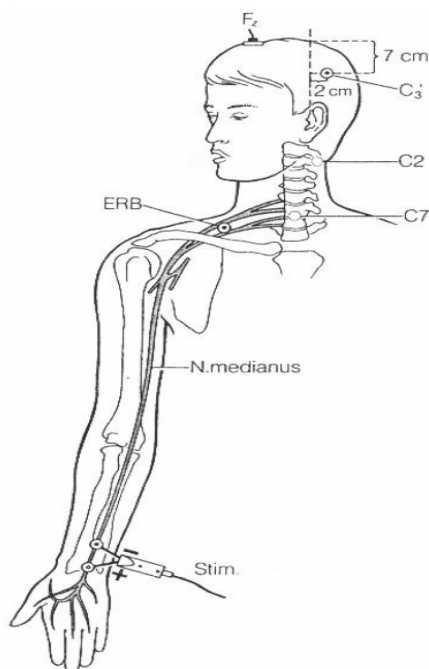


Abbildung 3: Ableitung der SSEP nach Riffel et al., Stör et al., modifiziert (1986); Die Bezeichnungen C2 und C7 stehen hier für die Wirbelkörper. Der Erbsche Punkt entspricht der Position des Plexus des Nervus medianus. Die Stimulation erfolgt am Handgelenk.

Der N. medianus wurde mit einem elektrischen Reiz stimuliert, der 300 μ s andauerte und durch einen Grass-Stimulator erzeugt wurde. Die Stimulationsintensität betrug immer 300 % der individuellen rezeptiven Reizschwelle. Zu Beginn der Untersuchung wurden die Haut am Reizort entfettet und die Filzstempel der Oberflächenelektroden angefeuchtet und dauerhaft fixiert. Für jeden einzelnen Durchlauf der Messung wurde, eine Aufzeichnung der Daten 30 ms vor dem Reizartefakt bis 70 ms (MN-SSEP) oder 120 ms (TN-SSEP) nach dem Reizartefakt vorgenommen. Für das SSEP des Nervus tibialis (engl: TN-SSEP) wurde die aktive Elektrode über Cz appliziert. Die Referenzelektrode wurde über Fz appliziert [Mauguiere et al., 1999], wie dies auch beim MN-SSEP durchgeführt wurde. In jedem Experiment wurden vor und nach der Intervention 4 SSEP aufgezeichnet, die aus 250 gemittelten Einzeldurchläufen bestanden. Die Berechnung des Averaging wurde automatisch unterbrochen, wenn das Signal einen Stimulusartefakt von $\pm 20 \mu$ V enthielt. Da leichte unwillkürliche Muskelaktivität des Probanden, besonders im Hals und Kopfbereich, zu deutlich messbaren Artefakten in der Messung führen können, war diese Form der objektiven Qualitätssicherung in der Aufzeichnungsphase notwendig. Die Probanden wurden auf diese Zusammenhänge vor Beginn der Messung hingewiesen und angewiesen, ihre Muskeln optimal zu entspannen. Zusätzlich wurden durch eine visuelle off-line Analyse alle Durchläufe mit Muskelartefakten entfernt.

3.6 Assoziative Paarstimulation (PAS)

Die PAS Intervention stellt eine Variante des Protokolls dar, welche von Stefan und Wolters und Mitarbeitern bereits publiziert wurde [Stefan et al., 2002; Wolters et al., 2003]. Dabei wurde das Grundprinzip vom primären motorischen auf den somatosensiblen Kortex übertragen (Abbildung 4). Für die PAS Intervention wurden repetitive elektrische Einzelreize in der Höhe des Handgelenkes am rechten N. medianus appliziert. Die dabei verwendete Reizstärke betrug 300% der perzeptiven Schwelle (10.4 ± 1.7 mA). Jedem elektrischen Reiz

folgte ein TMS-Reiz 2 cm posterior des motorischen „Hot-Spots“. Bisherige Ergebnisse [Okamoto et al., 2004] sowie unpublizierte Beobachtungen aus unserem Labor, die mit Hilfe eines Neuronavigations-Systems gewonnen wurden, bestätigten, dass diese Position dem postzentralen Gyrus weitgehend entspricht. Sie stimmt mit der von uns genutzten Position C3` überein. TMS wurde mit einer Intensität des 1,5-fachen der motorischen Ruhe-Schwelle (Resting Motor Threshold) appliziert ($SI_{1,5RMT}$). Die im Durchschnitt für alle Experimente angewandte Stärke für $SI_{1,5RMT}$ entsprach dem Betrag von $51 \pm 9 \%$ der maximalen Stimulator-Ausgangsleistung.

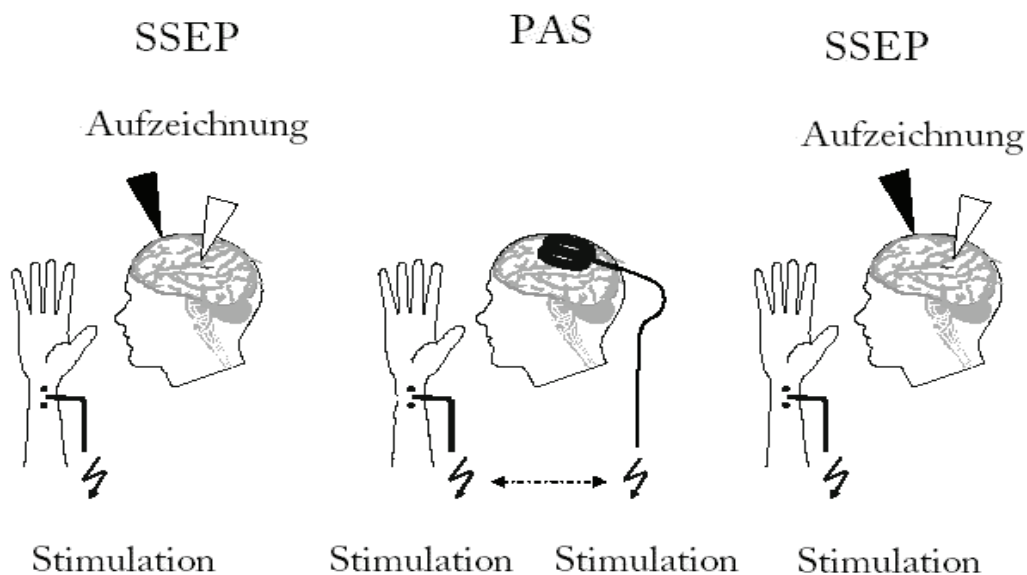


Abbildung 4 beschreibt den zeitlichen Verlauf des Grundexperimentes. Zunächst erfolgte die Aufzeichnung der SSEP. Im Anschluss wurde die PAS Intervention mit 180 repetitiven Einzelreizungen durchgeführt. Zum Abschluss erfolgte erneut die Aufzeichnung der SSEP.

3.6.1 Der PAS_{N20} -Effekt

Zur Bestimmung des Intervalls zwischen der N. medianus-Stimulation und anschliessendem TMS-Impuls wurde die individuelle N20-Latenz hinzugezogen. Die N20-

Latenz wurde definiert als die durchschnittliche Latenz der N20-Amplitude der 4 Basis-SSEP vor der Intervention. Die Latenz wurde von der Applikation des Reizes bis zum höchsten Einzelwert der N20-Amplitude aus gemessen. PAS erfolgte dann mit 180 elektromagnetischen Paaren, die innerhalb von 30 Minuten in einer Frequenz von 0,1 Hz appliziert wurden.

Nach PAS wurden 4 weitere MN-SSEP gemessen. Auch hier wurde ein Durchschnitt der 4 SSEP gebildet. Damit die SSEP vor und nach PAS miteinander in Beziehung gesetzt werden konnten, mussten die Stimulations-Parameter für die abgeleiteten SSEP immer identisch sein. Der prinzipielle experimentelle Aufbau ist in Abbildung 4 dargestellt. Für PAS mit dem ISI, das der individuellen N20-Latenz entspricht, wurde die Nomenklatur: PAS_{N20} verwendet. Es wurde darauf geachtet, dass die Probanden in einem ähnlichen Aufmerksamkeitszustand während der PAS-Intervention und bei den SSEP-Messungen waren, da das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) neuronale Aktivität moduliert.

3.6.2 Dauer und Rückbildungsfähigkeit des PAS_{N20} -Effektes

Bei 10 Probanden (MN-SSEP) wurde nach der Intervention (PAS_{N20}) ein Monitoring des zeitlichen Verlaufs durchgeführt. 4 MN-SSEP wurden direkt nach PAS, 30 min. später, 60 min. und 90 min. später durchgeführt.

3.6.3 Topographische Spezifität des PAS_{N20} -Effektes

Es erfolgte auch ein Vergleich des PAS_{N20} Effektes zwischen MN-SSEP und TN-SSEP. Bei 9 Probanden wurde der Effekt von PAS_{N20} auf MN-SSEP verglichen mit dem Effekt auf Tibialis-SSEP (TN-SSEP) nach Stimulation des rechten N. tibialis. Die Messung von MN-SSEP und TN-SSEP geschah abwechselnd in der gleichen experimentellen Sitzung.

Die Sequenzen MN-SSEP und TN-SSEP oder TN-SSEP-MN-SSEP, vor und nach der PAS-Intervention, waren ausgeglichen. In einer weiteren Serie mit 6 Probanden erfolgte PAS_{N20} am N. ulnaris und TMS 2 cm über dem motorischen „Hot Spot“ des M. abductor digiti minimi.

3.6.4 Effekte der Variation des Ortes der magnetischen Stimulation

An 8 Probanden wurden die Effekte von PAS_{N20}-Intervention untersucht, wenn die Magnet-Spule direkt über dem postzentralen Gyrus positioniert war. Die Ergebnisse wurden verglichen mit der PAS_{N20} Intervention, bei welcher die Magnet-Spule über dem motorischen „Hot-Spot“ des M. abductor pollicis brevis lokalisiert war, welcher mit M1 korrespondiert. Der zeitliche Abstand dieser Experimente betrug mindestens 2 Tage.

3.6.5 Der Effekt verschiedener Zeitintervalle zwischen N. medianus-Stimulation und TMS

Die Zeit der Applikation des TMS-Reizes unter Berücksichtigung der N. medianus Stimulation wurde ebenfalls variiert. Dabei wurden 10 verschiedene TMS-ISI's (Inter Stimulus Intervalle) in 87 separaten experimentellen Sitzungen mit 47 verschiedenen Probanden bestimmt. Die untersuchte ISI wurde jeweils zuvor festgelegt, indem die individuelle N20-Latenz des Probanden mit einem Zeitfaktor x addiert wurde. Der Zeitfaktor x betrug -40, -30, -20, -10, -5, -2.5, 0, +5, +10, +20 ms. nach der Formel: $ISI = N20 + x$.

Wurde bei PAS eine ISI verwendet, die der N20 entsprach, wurde die Nomenklatur PAS_{N20} benutzt. Im Falle einer kürzeren oder längeren ISI wurden wie oben beschrieben ausgehend von der individuellen Zeit bis zum Peak der N20 entsprechend der Zeitwert x Millisekunden addiert oder abgezogen, wenn es sich um eine positive, natürliche oder eben

eine negative, reelle Zahl handelte. Die Nomenklatur bei $x =$ individuelle N20-Latenz +5 ms sähe dann zum Beispiel so aus: PAS_{N20+5} .

Für jede ISI mit einem Zeitwert wurden mindestens 5 Experimente durchgeführt. In Fällen, in denen ein Proband mehr als einmal an einem Experiment teilnahm, wurden mindestens 2 Tage Abstand zum nächsten Termin eingehalten.

3.7 Datenanalyse

Die SSEP wurden off-line analysiert. Als Baseline wurde der Durchschnittswert 30 ms vor dem Stimulus festgelegt. Die N20-Amplitude wurde ausgemessen, indem der Betrag zwischen Baseline und dem ersten negativen Peak im Bereich zwischen 17 und 21ms nach der elektrischen Stimulation des N. medianus bestimmt wurde

Die Amplitudendifferenz der N20/P25 wurde definiert als Differenz zwischen dem N20-Amplituden-Höchststand und dem darauffolgenden positiven Tiefststand. In einigen Experimenten wurde zusätzlich die P14 Komponente von der Baseline bis zum Höchstwert, etwa im Bereich von 12-15 ms, gemessen.

Die Ausmessung der N20/P25-Amplitude ergab sich aus der langgestrichelten bis zur durchgezogenen Linie. Die P25-Amplitude wurde berechnet, indem die N20-Amplitude von der N20/P25-Amplitude subtrahiert wurde. Sie entspricht damit der Amplitude von der kurzgestrichelten zur durchgezogenen Linie. Die Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SigAvg (CCD Soft). Siehe Abbildung 5.

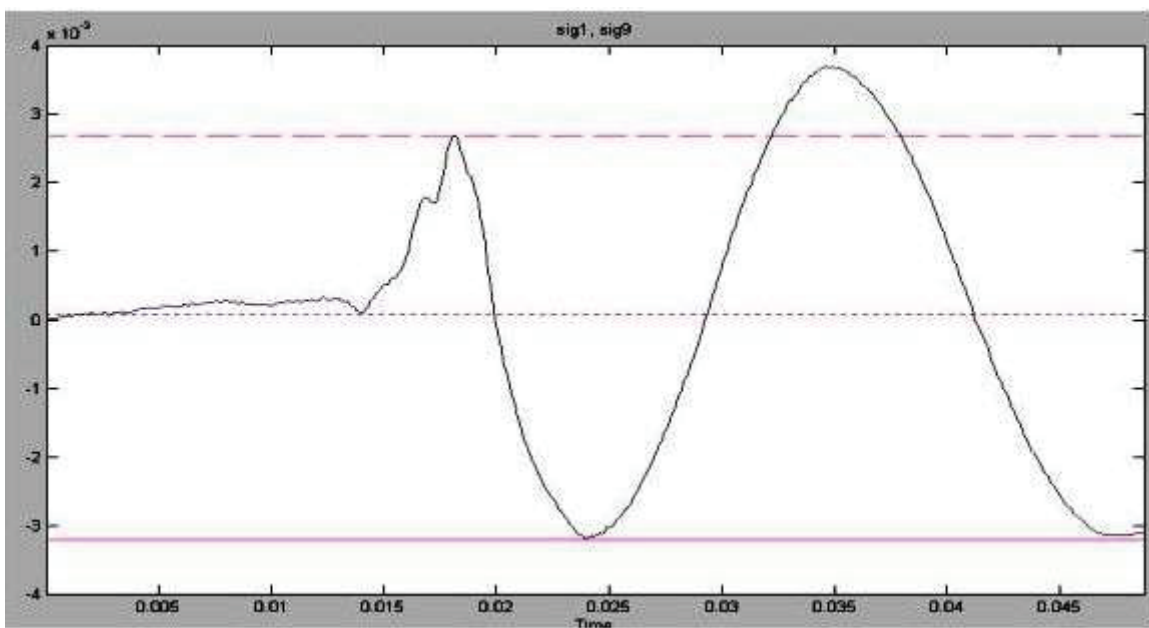


Abbildung 5: In der Abbildung ist ein typisches SSEP, wie es bei den Untersuchungen mit dem Programm SigAvg gewonnen wurde, dargestellt. Die Ausmessung der N20-Amplitude erfolgte von der kurzgestrichelten bis zur langgestrichelten Linie.

3.7.1 Off-line-Analyse der N20-Amplitude und Bestimmung der Interventionsparameter

Die N20-Latenz stellt den Zeitpunkt dar, an dem die erste kortikale Verarbeitung der Medianusreizung erfolgt. TMS wurde über dem somatosensiblen Kortex genau zu diesem Zeitpunkt appliziert. Da die N20-Latenz individuell variiert, wurde das ISI (Interstimulusintervall) ebenso individuell angepasst. Dafür wurden vor jeder PAS die evozierten Potentiale des N. medianus nach sensorischer Stimulation off-line analysiert und die N20-Latenz notiert.

3.8 Über die Erhebung der Rohdaten

Die weitaus meisten Experimente wurden allein oder mit Hilfe von Dr. Alexander Wolters oder Frau Antje Schlottmann durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Experiment: Assoziative Paarstimulation

Das MN-SSEP, das der PAS (in der Folge PAS_{N20} genannt) folgte, zeigte eine signifikante Erhöhung der P 25-Amplitude an einem Einzelbeispiel (Abbildung 6) und für die Summe von 40 Probanden (Abbildung 7).

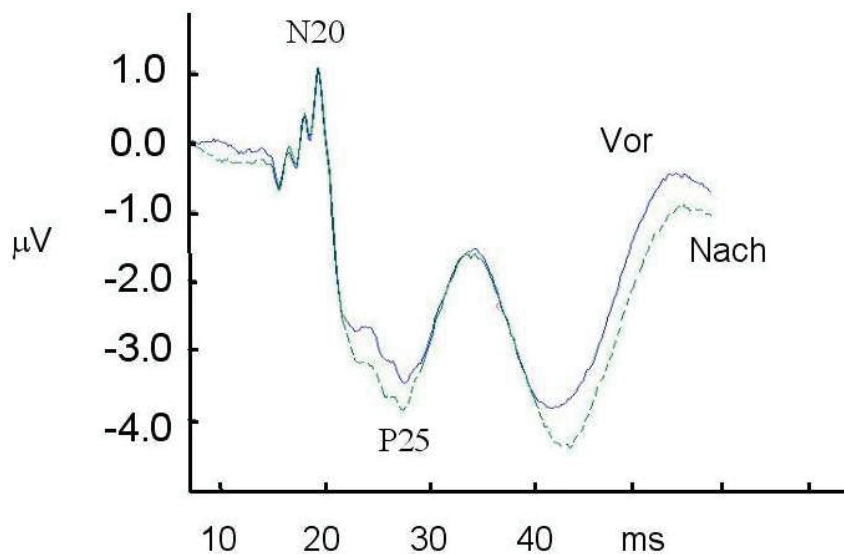


Abbildung 6: 2 SSEP eines Probanden. Die durchgezogene Linie wurde vor, die gestrichelte Linie kurz nach Anwendung von PAS_{N20} aufgezeichnet.

Im Prä-Post-Vergleich zeigte sich als Ergebnis ein hochsignifikanter Anstieg. Konkret erhöhte PAS_{N20} die N20/P25-Amplitude von einem Durchschnitt von $m=5.6 \mu V$; s.d. ± 2.9 auf $m=6.0 \mu V$; s.d. ± 3.1 ($p=0.001$, gepaarter zweiseitiger t-Test) hochsignifikant. Oder anders ausgedrückt, im Mittel stieg die N20/P25-Amplitude um 6,3 %. Im Ganzen wurden mit 35 freiwilligen Probanden 40 Experimente durchgeführt.

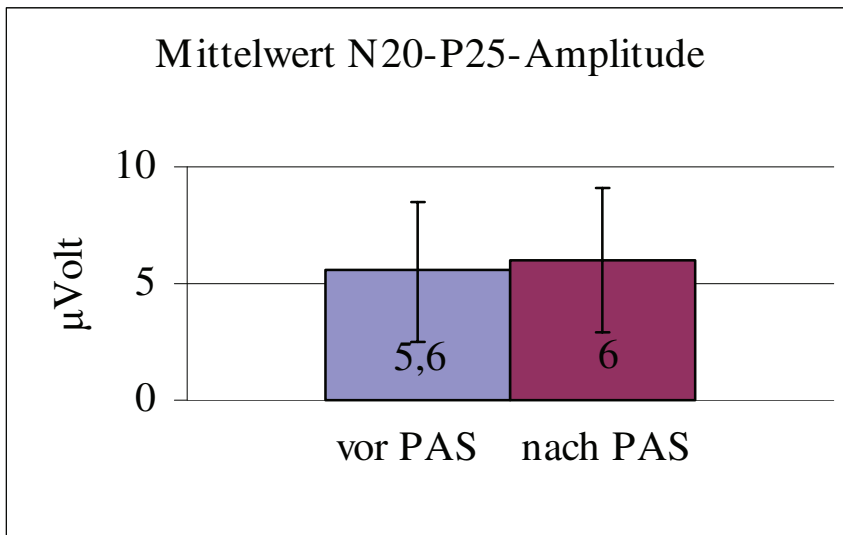


Abbildung 7: N20/P25-Amplitude für 35 Probanden und 40 Experimente

Die Untersuchung der Rohdaten ergab, dass sich der Verlauf der MN-SSEP Kurve nach PAS_{N20} etwa 3 ms vor dem Höhepunkt der N20-Amplitude vom Kurvenverlauf des zuvor erzeugten SSEP trennte. Diese Beobachtung legt eine unterschiedliche Wirkung von PAS auf die N20- und die P25-Komponente nahe. Um dies genauer zu untersuchen, wurden die N20-Amplitude und die P25-Amplitude nach PAS getrennt bestimmt. Es zeigte sich, dass die Amplitude der N20-Komponente im Mittel bei 35 Probanden nach PAS_{N20} konstant blieb (Prä PAS $m=2.1 \mu\text{V}$; $s.d.\pm 1.3$ Post $m=2.0$; $s.d.\pm 1.1$, $p=0.270$, gepaarter, zweiseitiger t-Test; Abbildung 8) bei einer nur diskreten Veränderung des Durchschnitts um 0,6 %.

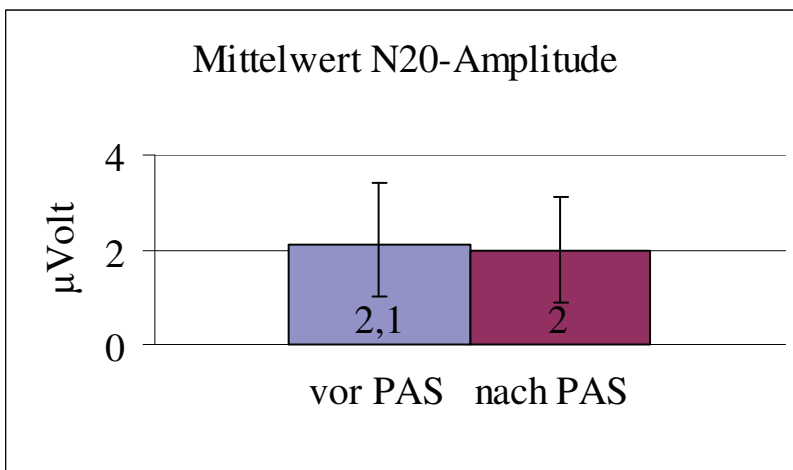


Abbildung 8: N20-Amplitude bleibt nach PAS im Durchschnitt konstant

Im Vergleich dazu zeigte die Amplitude der P25-Komponente einen deutlichen Zuwachs von $m=3.5 \mu\text{V}$; $s.d.\pm 2.0$ zu $m=3.9 \mu\text{V}$; $s.d.\pm 2.2$ ($p<0.001$, gepaarter, zweiseitiger t-Test; *Abbildung 9*), oder anders ausgedrückt eine Zunahme im Mittel um 11.5 %.

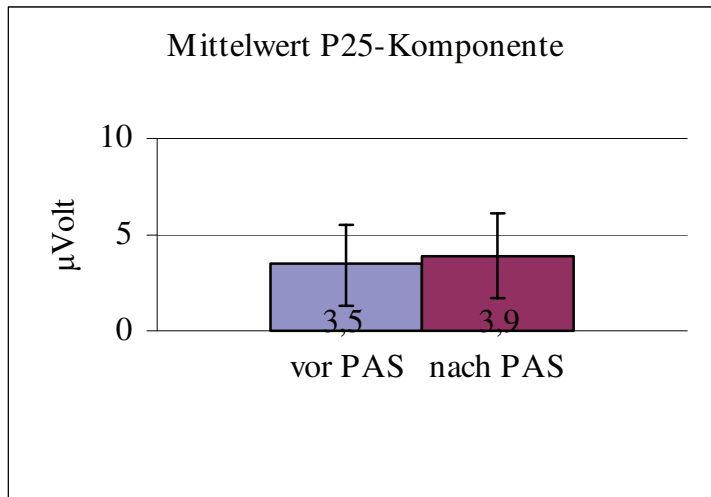


Abbildung 9: Die P25-Amplitude zeigt nach PAS einen Zuwachs

4.2 Untersuchung des PAS_{N20}-Effektes

4.2.1 Dauer und Rückbildungsfähigkeit des Effektes

Bei 10 weiteren Probanden wurde untersucht, wie lange der Effekt anhält. Nach PAS_{N20} konnte ein Zuwachs des Mittelwertes der P25-Amplitude von 12,1% beobachtet werden, der etwa 30 Minuten anhält. Weitere 60 bzw. 90 Minuten nach PAS_{N20} fiel der Mittelwert der P25-Amplitude mit 4,5% und 1,2% auf die Grundlinie zurück. Wiederholte Messungen sowie Auswertungen mit ANOVA zeigten einen hochsignifikanten Effekt der Zeit (Grundlinie, 0 min., 30 min., 60 min., 90 min.). Die P25-Amplitude war nach PAS bei 0 min ($p=0.006$) hochsignifikant um +12,1% verändert. Im Vergleich dazu war sie nach 30 min ($p=0.020$) lediglich um +8,0% signifikant verändert. Nach 60 bzw. 90 Minuten konnte keine signifikante Veränderung mehr nachgewiesen werden, wie in *Abbildung 10* dargestellt (einfacher einseitiger t-Test).

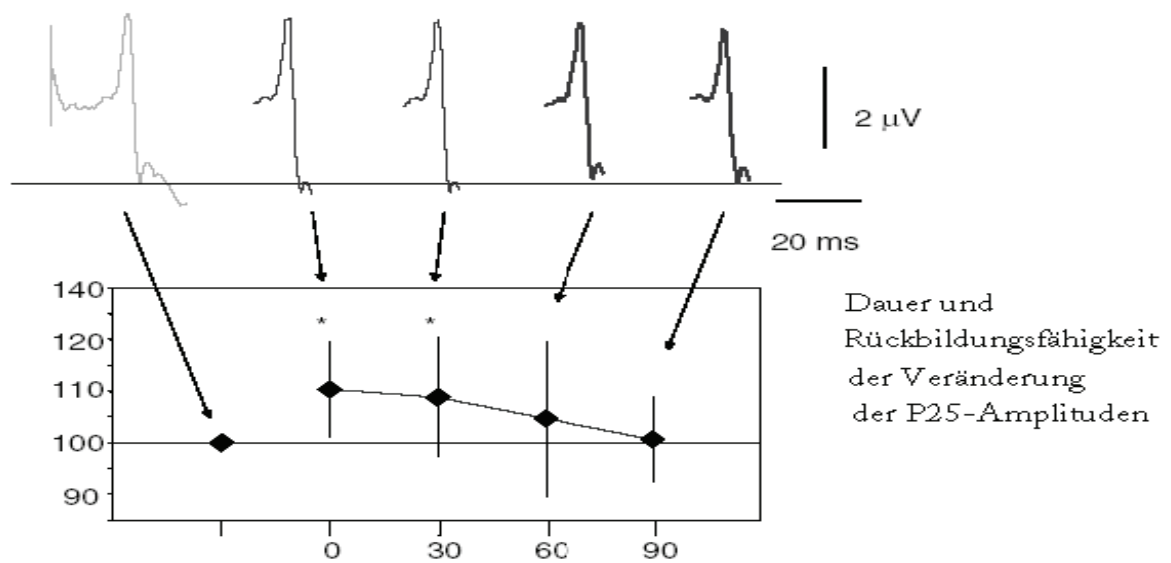


Abbildung 10: Visualisiert die Veränderung der P25-Amplitude des N. medianus SSEP direkt nach PAS sowie im Verlauf der anschließenden 90 min. für ein einzelnes Experiment (oben) und für $n=10$ (unten). Die durchgestrichene Linie verbindet hier die 4 Messzeitpunkte nach PAS zur Illustration des Verlaufes.

4.2.2 Topographische Spezifität

4.2.2.1 Vergleich der SNAP und P25-Amplituden

Um sicher auszuschließen, dass der Zuwachs der P25-Amplitude eine Folge der verbesserten Exzitabilität der peripheren Nerven nach PAS_{N20} ist, wurden zeitgleich N. medianus sensible Summenaktionspotentiale (eng.: sensory nerve action potentials; SNAP) bei 10 weiteren Probanden aufgezeichnet. Damit konnten die zentralen und die peripheren Anteile der gemessenen Exzitabilitätsänderung unterschieden werden. Die Amplituden von P25-Amplitude nach PAS_{N20} wichen auch hier signifikant von den vor PAS erhobenen Werten ab ($p=0.035$, einfacher einseitiger t-Test; Abbildung 11a). Die P25-Amplitude erhöhte sich von $m=4.6\mu V$; s.d. ± 1.9 vor PAS auf $m=5.2\mu V$; s.d. ± 2.1 nach-PAS ($p=0.001$), oder im Mittel um 14.1 %. Im Vergleich dazu blieb die Amplitude des SNAP nach PAS_{N20} konstant

(vor-PAS: $m=19.0\mu\text{V}$; s.d. ± 10.5 ; nach PAS: $19.9\mu\text{V}$ s.d. ± 13.1 ; $p=0.504$) bei einem durchschnittlichen Zuwachs von 1.4 % (Abbildung 11b).

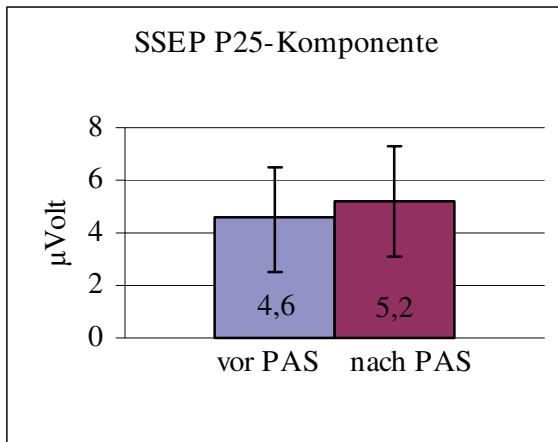


Abbildung 11a: Veränderung der P25-Amplitude um 14.1 %.

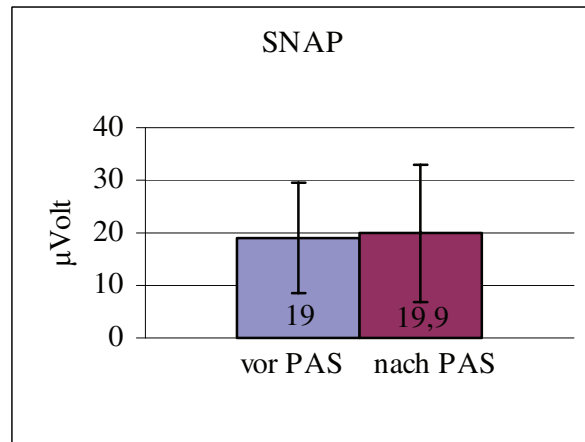


Abbildung 11b: Im Vergleich dazu blieb die Amplitude des SNAP nach PAS N_{20} konstant.

4.2.2.2 Vergleich der P14- und P25-Amplituden

Des weiteren wurden die Amplituden der subkortikal generierten P14-Komponente analysiert, um auch hier durch PAS induzierte Veränderungen aufzuspüren. Nach der PAS-Intervention und dem Grundlinienabgleich zeigten sich hochsignifikante Veränderungen der P25-Amplitude. Die P25-Amplitude erhöhte sich dabei im Mittel von $m=3.6\mu\text{V}$; s.d. ± 2.0 vor PAS zu $m=4.0\mu\text{V}$; s.d. ± 2.1 nach PAS ($p=0.001$), bzw. um 11.1 % (Abbildung 12a). Im Unterschied dazu veränderte sich die P14-Komponente kaum (vor PAS: $0.4\mu\text{V}$; s.d. ± 0.1 ; nach PAS: $0.38\mu\text{V}$; s.d. ± 0.1 ; $p=0.107$; prozentuale Veränderung im Mittel -4.8 % (Abbildung 12b). Werden die prozentualen Amplitudenveränderungen der P14 mit der P40-Amplitude verglichen, ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($N=15$; $p<0.001$, gepaarter einseitiger t-Test; Abbildung 12c)

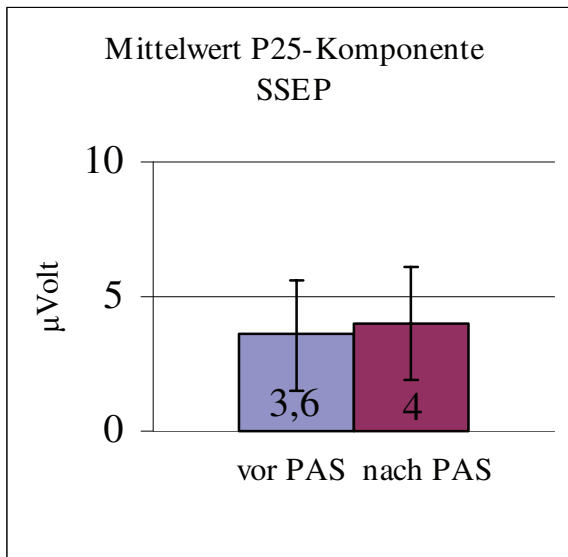


Abbildung 12a: P25-SSEP im Vorher/
Nachher-Vergleich

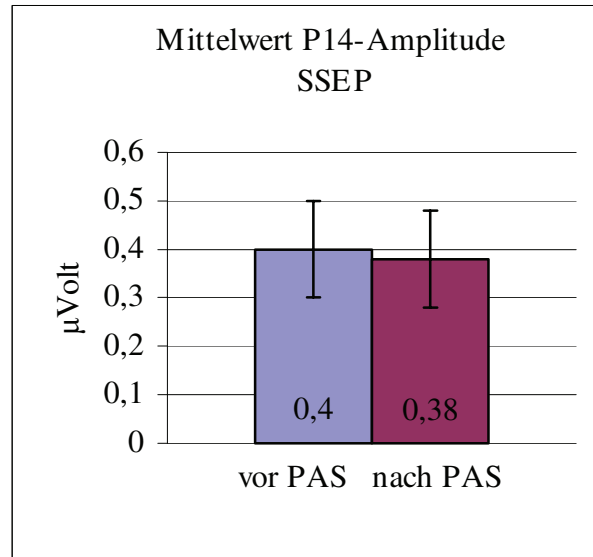


Abbildung 12b: P14-SEP Komponente im
Vorher-Nachher-Vergleich

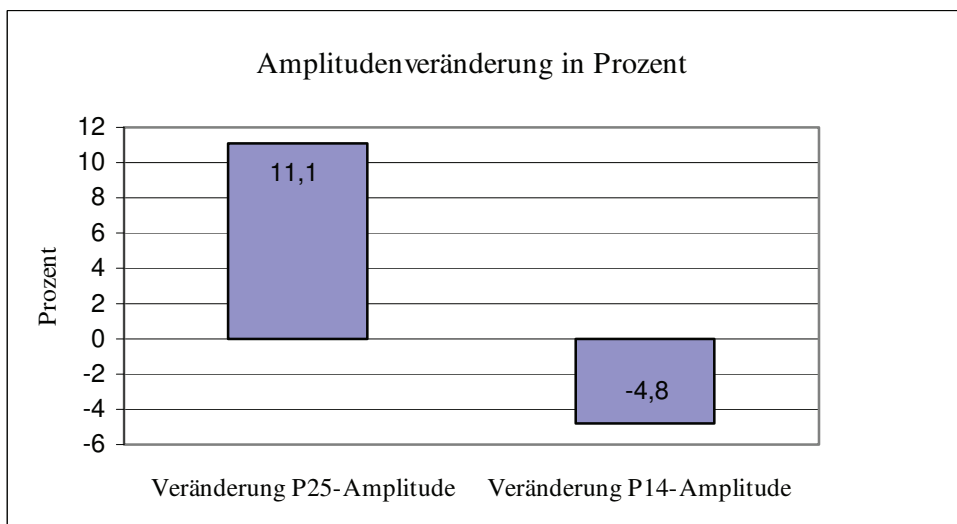


Abbildung 12c: Vergleich der prozentualen Veränderung der P25-Amplitude und der P14-Amplitude des Nervus medianus nach PAS _{N20}

4.2.2.3 Topographische Spezifität – Vergleich verschiedener afferenter Stimuli

Um die räumliche Spezifität des Effektes zu untersuchen, wurde die Auswirkung von TMS über dem Repräsentationsareal des Nervus medianus (MN-SSEP) mit dem des Nervus tibialis (TN-SSEP) verglichen, welches der kortikalen Repräsentation der unteren Extremität entspricht. Dieses Repräsentationsareal befindet sich einige Zentimeter vom

Handrepräsentationsareal entfernt. PAS_{N20} führte zu unterschiedlichen Effekten bei MN-SSEP und TN-SSEP (Abbildung 13). Die P25-Amplitude stieg im Durchschnitt von 3,9 μ V; s.d. \pm 2,1 vor PAS auf 4,2 μ V; s.d. \pm 2,2 nach PAS ($p=0.007$, gepaarter einseitiger t-Test), während die Amplitude des P40-Komplexes sich nicht signifikant veränderte (vor PAS: 2.7 μ V; s.d. \pm 0.8, nach PAS: 2.5 μ V; s.d. \pm 0.9 , $p=0.221$).

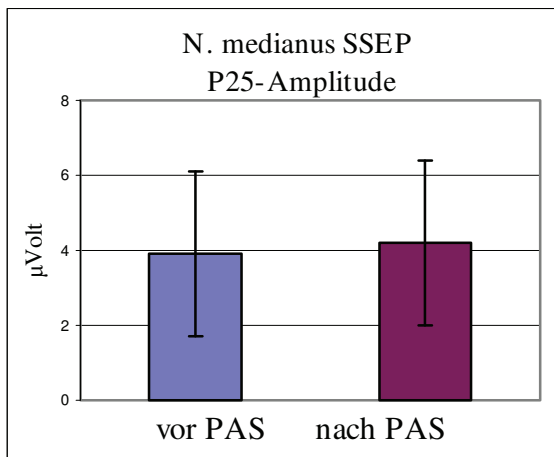


Abbildung 13a: Veränderung des N. medianus SSEP (P25-Amplitude)

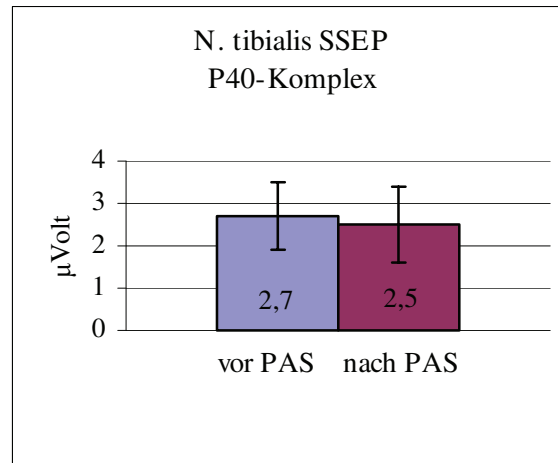


Abbildung 13b: Veränderung des N. tibialis SSEP (N40-Amplitude)

Die auf den Ausgangswert normalisierten SSEP's der P25-Amplitude und des P40-Komplexes unterschieden sich signifikant ($p=0.043$, gepaarter zweiseitiger t-Test). Diese Beobachtung legt den Schluß nahe, dass die durch PAS_{N20} induzierten Veränderungen sich nicht auf andere somatosensorische Informationen verarbeitende Repräsentationsareale übertragen.

4.2.2.4 Topographische Spezifität - Vergleich verschiedener magnetischer Stimulationsorte

Um zu untersuchen, ob PAS in der Lage ist, Veränderungen in den anderen somatosensorischen kortikalen Repräsentationen zu induzieren, wurde der N. ulnaris elektrisch stimuliert, wobei ein SSEP des Nervus ulnaris (engl.: UN-SSEP) abgeleitet wurde.

Die magnetische Stimulation erfolgte in einer Region die 2 cm posterior vom motorischen „hotspot“ des M. abductor digiti minimi liegt. In diesen Versuchen stieg der Mittelwert der P25-Amplitude der UN-SSEP von 2.6 μV ; s.d. ± 0.9 auf 2.9 μV ; s.d. ± 0.8 ($p=0.012$) an, oder anders ausgedrückt nahm um 11.4 % zu (Abbildung 14 a und b).

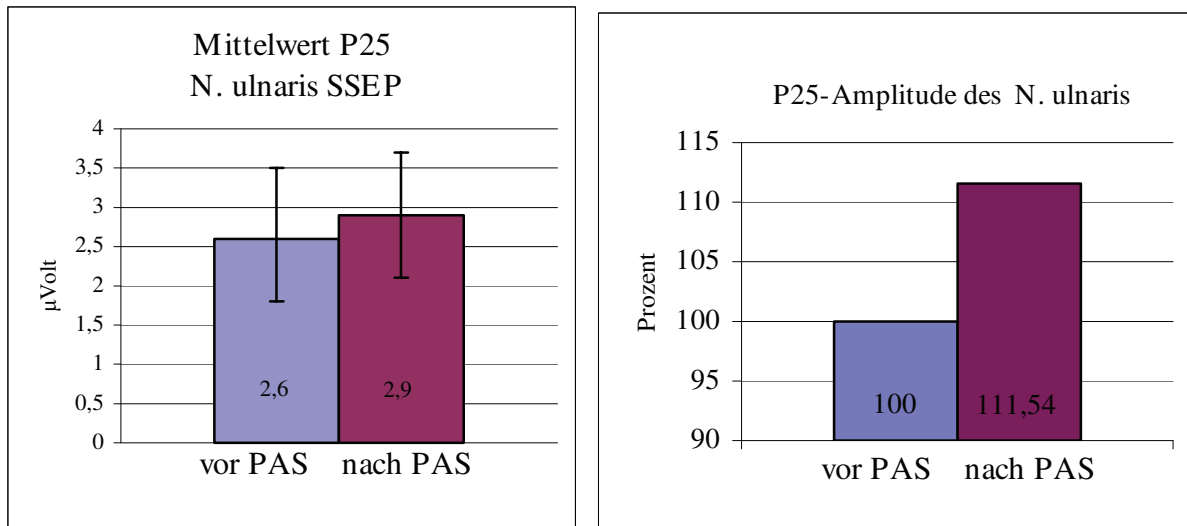


Abbildung 14a und b: PAS des N. ulnaris im Vergleich

Um auszuschließen, dass die Veränderungen der P25-Amplitude ein Ergebnis der Aktivierung neuronaler Elemente infolge fehlgeleitender induzierter Ströme in das Areal M1 durch die magnetische Stimulation sind, wurde die Paarstimulation über dem Areal S1 mit der Paarstimulation über M1 verglichen. Eine Varianzanalyse ANOVA (2*2, STIMULATION_SITE(M1,S1), PERIOD (vor PAS, nach PAS) zeigte einen signifikanten Unterschied der Interaktion der Faktoren "STIMULATION SITE" und "PERIOD" ($F=26.636$; $p=0.001$). Das legt den Schluss nahe, dass der Effekt von $\text{PAS}_{\text{N}20}$ auf das MN-SSEP von der Positionierung der magnetischen Spule während der Intervention abhängt. Wurde die Magnetspule über S1 positioniert, erhöhte sich die P25-Amplitude im Mittel signifikant um 4.2 μV ; s.d. ± 1.5 vor PAS auf 5.0 μV ; s.d. ± 1.9 nach PAS ($p<0,01$), oder um 18,6 % (Abbildung 15a). Im Unterschied dazu blieb die P25-Amplitude weitgehend konstant, wenn

die magnetische Stimulation über M1 appliziert wurde (vor PAS: 4.3 μ V; $s\pm 1.5$; nach PAS: 4.3 μ V; $s.d.\pm 1.6$; $p=0.969$; durchschnittlicher Zuwachs -0.3 %; Abbildung 15b).

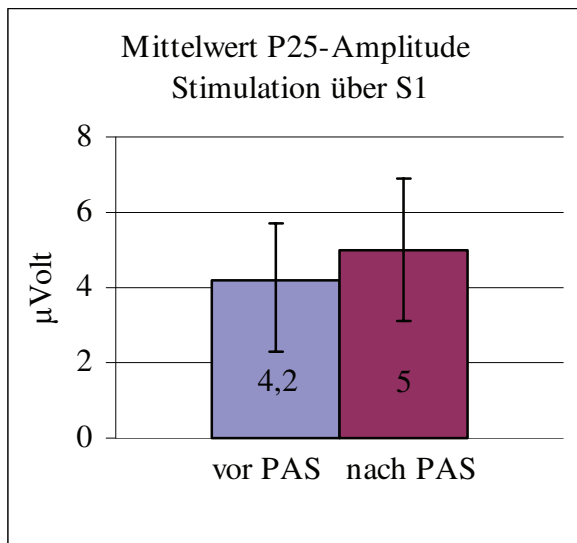
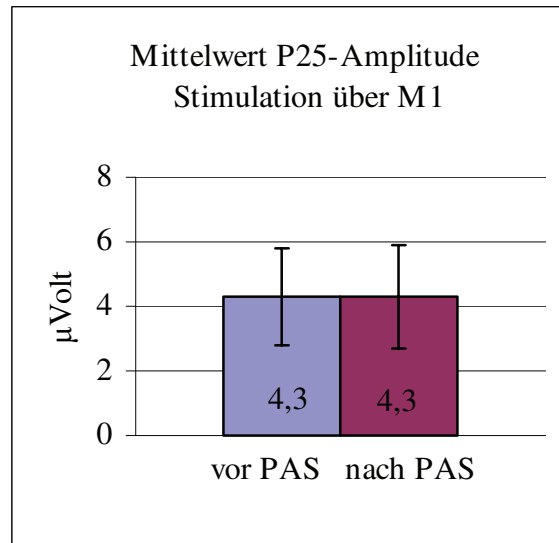


Abbildung 15a: Einfluss des Ortes der magnetischen Stimulation. PAS mit Stimulation von S1.



15b: Einfluss des Ortes der magnetischen Stimulation. PAS mit Stimulation von M1.

4.2.3 Auswirkungen unterschiedlicher Zeitintervalle zwischen N. medianus - Stimulation und TMS

Zur Überprüfung der Hypothese, dass die gepaarte N. medianus Stimulation mit TMS in einem entsprechenden zeitlichen Intervall zwischen der Stimulation des N. medianus und der magnetischen Stimulation über S1 bidirektionale Veränderungen im Areal S1 erzeugt, wurden die zeitlichen Abstände zwischen den beiden Stimulationen über ein ausreichend großes zeitliches Fenster variiert. Eine Varianzanalyse (ANOVA 10*2, Zwischensubjekt Faktor ISI [-40,...20], Innensubjektfaktor PERIOD [vor PAS, nach PAS]) zeigten eine hochsignifikante Beziehung zum zeitlichen Abstand (ISI*PERIOD; $F=5.109$; $p<0.001$). Diese Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass eine Abhängigkeit zwischen P25-Amplitude und der ISI besteht. Es zeigten sich signifikante Zunahmen der P25 Amplitude für $PAS_{N20-5ms}$ ($p=0.036$, gepaarter zweiseitiger t-Test) und $PAS_{N20-2.5ms}$ ($p=0.023$) and PAS_{N20} ($p<0.001$),

während sich der Mittelwert der P25-Amplitude bei $PAS_{N20-20ms}$ signifikant erniedrigte ($p=0.007$).

PAS-induzierte Veränderung der P25-Amplitude in Bezug auf das gewählte Interstimulusintervall

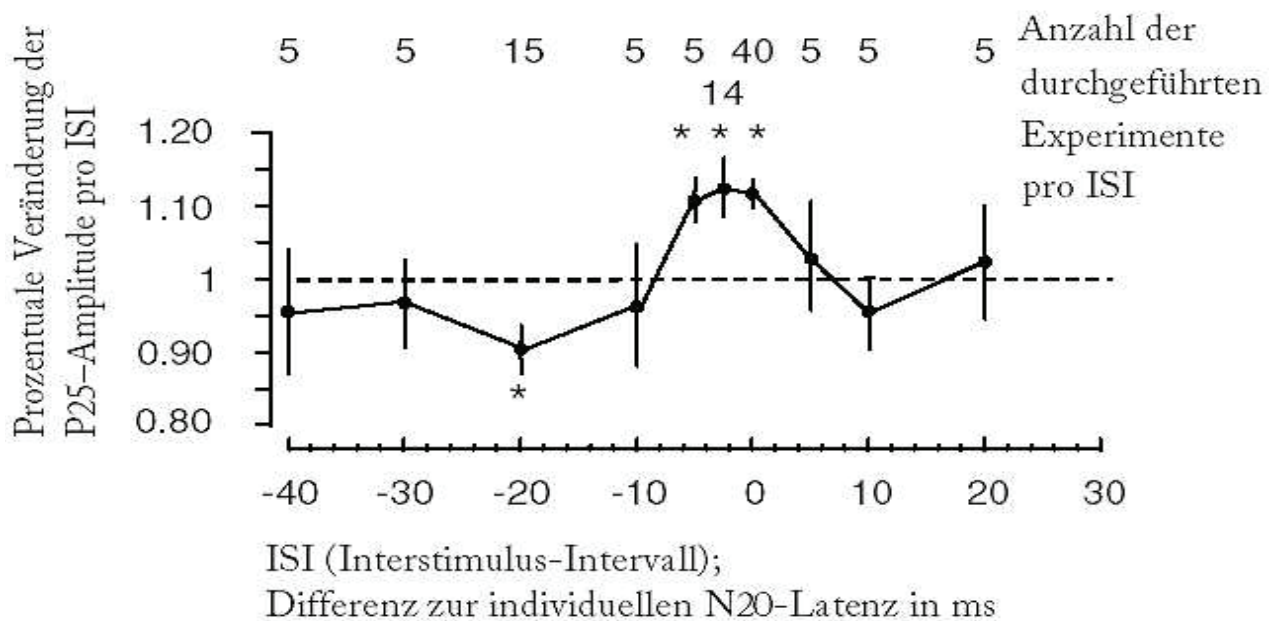


Abbildung 16: Abhängigkeit des PAS-Effektes von der verwendeten ISI

Die Abbildung 16 zeigt die gefundenen Amplitudenveränderungen für die verschiedenen ISI. Der zeitliche Umschlagpunkt zwischen faszilitierendem und deprivierendem Effekt ist von besonderem Interesse. Um diesen Umschlagpunkt zu bestimmen, wurden 2 Regressionsmodelle (mit 3 bzw. 4 Regressionsvariablen) berechnet. Die Modelle erzeugten eine passende Deutung mit einer Varianz von - 91,6 % (Modell 1) und -86,4 % (Modell 2). Für beide Modelle lag der Umschlagpunkt bei $N20 - 9,2$ ms.

In ähnlicher Weise waren in den Untersuchungen von Wolters und Mitarbeitern, in welchen PAS über dem Areal M1 angewendet wurde, Veränderungen der motorisch evozierten Potentiale des M. abductor pollicis brevis nach PAS gezeigt worden. Auch hier konnte eine Funktion dargestellt werden, deren y-Achse aus dem Intervall zwischen N.

medianus Stimulation und magnetischer Stimulation des Areals M1 bestand [Wolters et al., 2003]. Es wurde die hier gefundene Abhängigkeit des ISI mit dem magnetischen Stimulationsort M1 mit den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit verglichen. Um dies zu ermöglichen, wurden alle individuellen ISI's der vorliegenden Studie rekali­briert. Dafür wurde eine durchschnittliche ISI von 18,8 ms. genutzt, welche in einer repräsentativen Subgruppe von Probanden gefunden wurde [Wolters et al., 2003]. Damit waren die beiden Funktionen miteinander vergleichbar geworden. Wieder wurde EQN.1 für die Datenanalyse herangezogen. Als initiale Parameter wurden die Regressionsvariablen der vorliegenden Arbeit genutzt. EQN.1 erzeugte eine passende Deutung mit einer Varianz von 86,3% (Modell 1) und 74,3 % (Modell 2). Der Umschlagpunkt lag für M1 bei N20-Latenz $-2,4$ ms (Modell 1) und bei N20-Latenz $-2,7$ ms (Modell 2.) Unter Benutzung dieses Umschlagpunktes für das Areal S1 und das Areal M1 wurde eine Differenz zwischen den beiden Umschlagpunkten von 6,8 ms (Modell 1) bzw. 6,5 ms (Modell 2) gefunden. In Tabelle 1 sind beide Funktionen dargestellt. Die Umschlagpunkte sind in der Abbildung 17 visualisiert. Deutlich werden die Ähnlichkeiten der PAS-Effekte bei Anwendungen am motorischen und somatosensiblen Kortex. Dabei fällt eine Verschiebung der Kurven auf der zeitlichen Achse auf.

Regressionsvariable	SSEP	SSEP	MEP	MEP
	Modell 1	Modell 2	Modell 1	Modell 2
a	0,981	1	1,074	1
b	5,270	5,204	8,659	8,278
c	-1,738	-1,770	-0,277	-0,333
d	5,987	7,022	2,072	2,165
R ²	0,874	0,825	0,781	0,658
F -Quotient	F3,6=21,822	F2,7=22,245	F3,5=10,492	F2,6=8,686
Wahrscheinlichkeit	0,001	0,001	0,013	0,017

Tabelle 1: Für das Modell 1 wurden 3 und für das Modell 2 wurden 4 Regressionsvariablen verwendet.

Vergleich der ISI Abhängigkeit der PAS-induzierten Exzitabilitätsveränderungen zwischen Areal S1 und Areal M1

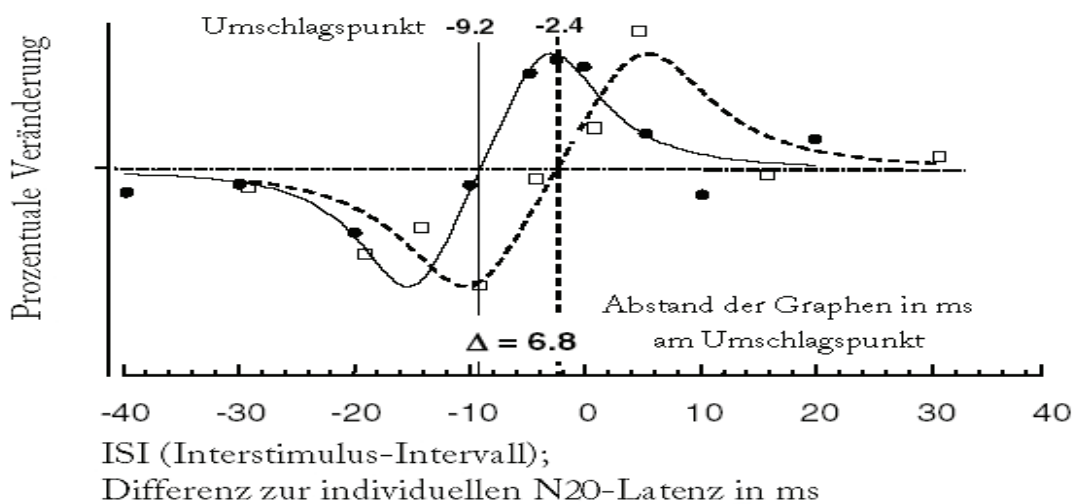


Abbildung 17: Vergleich der gefundenen ISI Funktion mit der von Wolters und Mitarbeitern für den motorischen Kortex (Wolters et al., J Neurophysiol., 2003)

5 Diskussion

Die Untersuchungen zeigen, dass die assoziative Stimulation des menschlichen somatosensiblen Kortex bidirektionale Veränderungen der Exzitabilität erzeugen kann. Diese Veränderungen sind möglicherweise in den oberflächlichen kortikalen Schichten lokalisiert, wie die folgenden Überlegungen zeigen. Weiterhin werden enge Bezüge zu den zeitabhängigen Phänomenen der Langzeitpotenzierung (Long Term Potentiation und Long Term Depression) neuronaler Synapsen deutlich gemacht.

5.1 Regionale und laminare Lokalisation der PAS-induzierten Veränderungen

Plastizität des somatosensiblen Kortex gibt es vermutlich auf jeder anatomischen Ebene des zentralen somatosensorischen Systems [Nicoletis et al., 1998; Jones, 2000; Florence et al., 1995; Tinazzi et al., 1998; Chung et al., 2002]. Der Generator der P14 Komponente des MN-SSEP's ist höchstwahrscheinlich subkortikalen Ursprungs. Möglicherweise entsteht die P 14- Komponente im terminalen Abschnitt des aufsteigenden lemniskalen Systems beim Erreichen des ventroposterioren lateralen Thalamus [Desmedt et al., 1981; Moller et al., 1986; Sonoo et al., 1997; Lee et al., 1998]. Messungen nach PAS_{N20} bestätigen eine Stabilität der Amplitude der P14. Daher müssten die gefundenen PAS-induzierten Veränderungen der P25-Amplitude kranial des Ncl. cuneatus lokalisiert sein.

Bei der Betrachtung der zweiten SSEP-Amplitude und deren Zerlegung in einzelne Komponenten fällt auf, dass die Veränderungen nach PAS ausschließlich die P25-Komponente betrafen, während die N20-Amplitude unverändert blieb. Der laminare und regionale Ursprung der ersten Komponente des MN-SSEP wurde intensiv Anfang der 90er Jahre untersucht (Allison et al., 1991]). Heute geht man übereinstimmend davon aus, dass beide Komponenten posterior des Sulcus centralis in einem Areal, welches dem Brodmann Areal 3b entspricht, generiert werden [Allison et al., 1991; Allison et al., 1989; Balzamo et al., 2004; Legatt et al., 2000; McLaughlin et al., 1993; Manguiere et al., 1999; Lee et al.,

1998; Urbano et al., 1997]. Demnach weisen die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Veränderungen in der P25-Komponente auf Exzitabilitätsveränderungen im Areal S1 hin. Allerdings ist es auch möglich, dass die gefundenen Exzitabilitätsveränderungen durch den aufsteigenden Abschnitt des anterioren Abschnittes des Sulcus centralis mitbedingt sind, welcher dem Brodmann Areal 4 entspräche [Huang et al., 2000; Balzamo et al., 2004]. Theoretisch könnte es sich auch um einen Summierungseffekt anteriorer Veränderungen im Areal 4 oder um die Summierung radial gelegener Veränderungen im Areal 1 handeln. Eine Klärung dieser Fragestellung könnte mit Hilfe von Multikanal-Aufzeichnungen gelingen [Huang et al., 2000; Balzamo et al., 2004]. Tatsächlich haben kürzlich erschienene Experimente mit Mehrkanalableitungen diese Hypothese unabhängig voneinander bestätigt [Litvak et al., 2007]

Die N20-Komponente des MN-SSEP spiegelt die passiven Ströme wider, die entstehen, wenn eine absteigende aktive Depolarisierung innerhalb der Schicht 4 von Pyramidenzellkörpern zu den proximal gelegenen apikalen Dendriten stattfindet. Allgemein nimmt man an, dass die Signale zuerst in dieser kortikalen Schicht ankommen (Input-Layer) [Allison et al., 1991]. Die P25-Komponente entspricht der Depolarisation der superfizialen Anteile der apikalen Dendriten der Pyramidenzellen, welche in den weiter an der Oberfläche gelegenen kortikalen Schichten 2 und 3 lokalisiert sind [Allison et al., 1991; Peterson et al., 1995; Mitzdorf, 1985; McLaughlin et al., 1993]. Dieser Vorstellung liegen elektrische Messungen im Tierversuch zugrunde, die in der Tiefe des somatosensiblen Kortex durchgeführt wurden. Sie legen nahe, dass eine serielle Signalverarbeitung von der Schicht 4 zur Schicht 2 und 3 stattfindet und etwa 2-4 ms dauert [Armstrong-James et al., 1992; Ahissar et al., 2001]. Diese theoretischen Annahmen führen zu der Überlegung, dass die gemessene Modulation im Areal S1 eine exzitatorische Veränderung der neuronalen Aktivität der oberflächlichen kortikalen Schichten darstellt.

Denkbar ist auch, dass die Veränderungen der kortikalen Exzitabilität Folgen einer Veränderung der tonischen Inhibition der Pyramidenzellen sind. Da ein Teil der Inhibition der Pyramidenzellen einer subkortikalen thalamischen Kontrolle unterliegt, muss auch an die Möglichkeit gedacht werden, dass die gemessenen Exzitabilitätsveränderungen ursprünglich subkortikalen Charakters sind. Nach [Kakiqi et al., 1986] terminieren alle thalamokortikalen Projektionen des Areals 3b in der Schicht 4 und in den darunter liegenden Schichten. Wenn es nun tatsächlich zu einer thalamischen Veränderung unter PAS_{N20} gekommen wäre, so hätten diese wegen der oben angesprochenen seriellen Verarbeitung der Signale sowohl einen Einfluss auf die N20-Amplitude als auch auf die P25-Amplitude haben müssen. Dies war jedoch nicht der Fall. Die unterschiedlich ausgeprägte Modulationsfähigkeit der N20-Amplitude und der P25- lässt daher einen subkortikalen Ursprung des gemessenen Phänomens unwahrscheinlich erscheinen.

Unsere Untersuchungen stimmen mit Untersuchungen von Tsuji und Rothwell überein, in denen ebenfalls periphere und kortikale Stimulation miteinander verbunden wurde. Auch in diesen Untersuchungen konnte anschließend eine Fazilitierung des MN-SSEP gemessen werden [Tsuji et al., 2002]; außerdem konnte eine SSEP-Veränderung erzeugt werden, die ohne Veränderung der subkortikalen P14-Komponente stattfand. Faszinierend ist, dass eine genaue Analyse der Abbildung 2 dieser Untersuchung ebenfalls eine selektive Modulation der P25-Amplitude annehmen lässt [Tsuji et al., 2002].

5.2 Die physiologischen Eigenschaften der durch PAS induzierten SSEP-Veränderungen

Mehrere Argumente sprechen für eine lokale durch PAS induzierte Veränderung in den oberflächlichen kortikalen Schichten des Brodmann-Areals 3b. Es stellt sich die Frage, welcher zelluläre Mechanismus dieser Veränderung zugrundeliegt. Ein möglicher zellulärer

Mechanismus erschließt sich aus der Betrachtung der physiologischen Eigenschaften der Veränderungen. Diese Eigenschaften lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die durch PAS induzierte Plastizität der P25-Komponente entwickelt sich schnell (nach der Intervention innerhalb von 30 min.), bleibt dann über eine Zeitspanne von mehr als 30 min. stabil und bildet sich schließlich zurück. Weiterhin wurde die topographische Spezifität des Effektes anhand der Beeinflussbarkeit des MN-SSEP und gleichzeitiger Unbeeinflussbarkeit des TN-SSEP gezeigt (obwohl das TN-SSEP grundsätzlich auch wie das MN-SSEP modulierbar ist, wie Untersuchungen von Tinazzi gezeigt haben [Tinazzi et al., 1997]). Somit ist die fehlende Beeinflussbarkeit des TN-SSEP nicht einfach Folge einer allgemeinen Unbeeinflussbarkeit durch experimentelle Manipulationen.

Zudem erwies sich die durch PAS induzierte Plastizität als abhängig von dem zeitlichen Intervall der gepaarten Stimulation. Die deutlichsten Veränderungen des MN-SSEP traten in einem sehr kleinen ISI-Zeitfenster von nur 5 ms auf. Schließlich zeigte eine diskrete Änderung des Zeitintervalles von N20-Latenz -20ms bis N20-Latenz -5ms sogar eine Veränderung der PAS-induzierten Plastizität in die entgegengesetzte Richtung. Diese physiologischen Eigenschaften der PAS-induzierten Plastizität in S1 ähneln dem Phänomen der STDP, das bereits im Tierexperiment von Feldman im Jahr 2000. beschrieben wurde (vgl. Kapitel 1.2.2.). Feldman untersuchte Hirnschnittpräparate des Rattenkortex. Er kombinierte einzelne exzitatorische postsynaptische Potentiale (engl.: excitatory postsynaptic potential; EPSP) mit einzelnen postsynaptischen Aktionspotentialen und gleichzeitiger Stromapplikation. Mit einer Elektrode, die sowohl stimulierte wie auch aufzeichnete, erzeugte er reproduzierbar und konsistent LTP. Wenn das EPSP dem postsynaptischen Aktionspotential 3 bis 15 ms vorausging, konnte bei gepaarter Stimulation LTP erzeugt werden. Im Gegensatz dazu wurde LTD beobachtet, wenn das Aktionspotential dem EPSP 0 bis 50 ms vorausging. Lediglich 40 Paarstimulationen waren ausreichend, um eine deutliche und stabile LTP zu erzeugen. Während LTP/LTD durch vertikale Stimulation in den

Schichten 2/3 der Pyramidenzellen plastische Veränderungen hervorrief, fand sich keine Ausbildung synaptischer plastischer Veränderungen in der neuronalen Schicht 4.. Somit kann davon ausgegangen werden, dass durch PAS erzeugte plastische Veränderungen nicht nur in Bezug auf ihre zeitlichen, sondern auch ihre örtlichen (laminaren) Eigenschaften mit dem Phänomen LTP/LTD übereinstimmen.

Die vorliegende Untersuchung lässt in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Arbeiten den Schluss zu, dass Synapsen in den oberen kortikalen Schichten eine besondere Rolle bei der schnell induzierten Plastizität der synaptischen Repräsentation [Glazewski et al., 1996; Huang et al., 1998] spielen, während die Modulation der synaptischen Plastizität der Schicht 4 bei der frühen Entwicklung (Wachstumsphase) des Kortex involviert ist [Fox et al., 1992]. Diese Modulation der Schicht 4 unterliegt weniger stark der Reihenfolge der Exzitation der prä- und postsynaptischen Aktivierung [Egger et al., 1999]. Obwohl die physiologischen Eigenschaften der PAS induzierten Plastizität eher synaptischen Ursprungs zu sein scheinen, ist nicht sicher auszuschließen, dass Veränderungen intrinsischer zeitabhängiger neuronaler Exzitabilität aufgrund prä- und postsynaptischer Mechanismen synergistisch an der Entstehung der somatosensiblen Plastizität mitwirken [Li et al., 2004; Daoudal et al., 2003; Zhang et al., 2003].

5.3 Afferente Signale interagieren möglicherweise mit späten TMS induzierten neuronalen Erscheinungen

Damit STDP wirksam werden kann, d.h. eine Verstärkung der synaptischen Effizienz induziert wird, muss das postsynaptische Signal der präsynaptischen Erregung folgen. . Eine gegenläufige Sequenz bewirkt eine Verminderung (Depression) der synaptischen Effizienz. In der vorgelegten Arbeit war das kürzeste Intervall, das zu einer Verstärkung der P25-Amplitude führte, 5 ms kürzer als die individuelle N20-Latenz. Bei diesem Interstimulusintervall hat das afferente Signal den somatosensiblen Kortex aber noch nicht

erreicht. Es ist also zu bedenken, dass der Ort der Interaktion zwischen den TMS-induzierten physiologischen Ereignissen und den durch N.medianus-Stimulation hervorgerufenen Ereignissen subkortikal z.B. im somatosensorischen Thalamus angesiedelt ist. Wie oben ausgeführt, betraf die durch PAS-induzierte Veränderung des MN-SSEP lediglich die Amplitude der P25-Komponente, nicht aber die ebenfalls kortikal lokalisierte N20-Komponente. Wie lässt sich dieser scheinbare Widerspruch auflösen?

Vorstellbar ist, dass selbst bei einer ISI-N20-Latenz – 5ms eine Sequenz der neuronalen Ereignisse zustande kommt, bei der im Kortex die durch TMS ausgelösten Ereignisse den durch N.medianus Stimulation ausgelösten Reizen folgen und zuvorkommen. Eine solche prä > post -synaptische Sequenz ist dann anzunehmen, wenn späte (und nicht schon frühe) TMS-induzierte polysynaptische (und nicht schon monosynaptische) Aktivität mit N.medianus-induzierter Aktivität interagiert. Für diese Überlegung bietet sich das Modell von Amassian an, nach welchem TMS kortikale Elemente auf diese Art aktiviert [Amassian et al., 1987; Ziemann, 2000]. Zum Verständnis dieses Modells müssen die physiologischen Ereignisse betrachtet werden, die nach Applikation eines Magnetpulses über dem Kortex ablaufen. Solche Modellvorstellungen sind bereits nach Magnetreizung des motorischen Kortex entwickelt worden. Nachdem ein einzelner TMS Impuls über M1 appliziert wurde, sendet der Kortex eine mehr als 10 ms andauernde Abfolge von mehreren deszendierenden Aktionspotentialen, die sogenannten D-wave und I-wave, aus [Di Lazzaro et al., 2004]. Es wird angenommen, dass die frühe Komponente dieser Aktionspotentialabfolge in der unteren kortikalen Schicht generiert wird, während die späteren I-waves einer Aktivierung einer Interneuronenkette in den oberen kortikalen Schichten entsprechen. Wir nehmen an, dass TMS auch bei der Stimulation des somatosensiblen Kortex, ähnlich wie bei der Stimulation von M1 eine späte Aktivierung in den oberen kortikalen Schichten induziert, während die unteren Schichten zuerst erregt werden. Es ist denkbar, dass diese späte Form der Signalverarbeitung der oberen kortikalen Schichten in S1 mit den afferenten Signalen, die in

diese Schichten eintreffen, interagiert. Diese Hypothese steht auch mit der Beobachtung im Einklang, dass PAS über dem primär motorischen Kortex die MEP-Amplituden deutlich erhöht, auch wenn die ISI zwischen MN-Stimulation und TMS „zu kurz“ (kürzer als die individuelle Latenz) gewählt ist [Ziemann, 2004]. Denn nur bei diesem Intervall ist es denkbar, dass sehr späte durch TMS induzierte Signale, nicht aber die in den unteren kortikalen Schichten entstehenden frühen Signale, der afferenten Aktivierung von M1 nachfolgen. Diese Betrachtung impliziert, dass durch PAS über M1 späte I-waves moduliert werden.

5.4 Zeitgang der zeitabhängigen PAS-induzierten Plastizität im primär somatosensiblen Kortex im Vergleich zum primär motorischen Kortex

Die gefundene Abhängigkeit durch PAS ausgelöste Modulation der P25-Amplitude vom gewählten Interstimulusintervall zwischen der MN-Stimulation und der TMS Stimulation ähnelt der Funktion, welche Wolters und Mitarbeiter in einer Untersuchung zur Modulation der MEP-Amplitude durch PAS beschrieben haben [Wolters et al., 2003]. Als einziger Unterschied zwischen beiden Funktionen fällt eine zeitliche Verschiebung von 6,8 ms. auf. Diese Beobachtung stimmt mit mehreren tierexperimentellen Arbeiten am Primatenkortex und am menschlichen Kortex überein, nach denen das somatosensorische Signal den primären motorischen Kortex ebenfalls einige Millisekunden später als S1 erreicht [Goldring, 1970; Gow et al., 2004; Balzamo et al., 2004]. Da keine direkte anatomische Verbindung zwischen Areal 3b und Areal 4 existiert, muss ein somatosensibles Signal von S1 mit dem Ziel M1 zwei Relaisstationen (Areal 1 und 2) passieren [Kakigi et al., 1986]. Ein Zeitraum von 6,8 ms. erscheint für die Übermittlung des Signals entlang des beschriebenen Weges ausreichend. Allerdings sind alternative Wege zu M1, z.B. durch direkte thalamische Eingänge, nicht auszuschließen [Silkis, 2001; Asanuma et al., 1980].

5.5 Bidirektionale zeitabhängige PAS induzierte Plastizität im menschlichen primären somatosensiblen Kortex

Experimentelle oder krankheitsbedingte Deafferentierungen von S1 führen beim Menschen zu Veränderungen der kortikalen somatosensorischen Repräsentation, welche mit evozierten Potentialen nachgewiesen wurden [Tinazzi et al., 1997; Tinazzi et al., 1998; Tinazzi et al., 2003]. Diese Veränderungen könnten auf dem Hebb'schen Prinzip im Sinne von LTP/LTD beruhen. Noch ist jedoch unbekannt, inwieweit auch auf STDP beruhende Veränderungen der synaptischen Effizienz mitbeteiligt sind. Beispielsweise ist bislang unklar, inwieweit eine periphere Deafferentierung eine Veränderung des Feuerverhaltens der Neurone bewirkt, sodass entweder LTP oder LTD entstehen. Da diese Frage aus ethischen Gründen nicht direkt am Menschen untersucht werden kann, ist sie nur im Tierexperiment überprüfbar. Celikel und Mitarbeiter fanden bei Ratten, deren Barthaare nach dem Modell der partiellen Deafferentierung entfernt wurden, eine Veränderung der Reihenfolge der Aktivierung verschiedener kortikaler Schichten [Celikel et al., 2004]. Diese tierexperimentelle Arbeit verband Deafferentierung mit neuronalen Aktivierungsmustern, welche bei den zeitabhängigen Effekten LTP/LTD vorherrschen. Während die zeitabhängigen Effekte LTP/LTD bisher nur in-vitro und im Tierversuch mit Ratten demonstriert werden konnten [Feldman, 2000], war bisher unklar, inwieweit im menschlichen Kortex in vivo Mechanismen der zeitabhängigen bidirektionalen Modulation der lokalen Exzitabilität vorliegen. Die vorliegende Arbeit zeigt eine STDP-ähnliche zeitabhängige bidirektionale Modulation der lokalen Exzitabilität und schließt damit eine relevante Wissenslücke. Es ist denkbar, dass dieser Mechanismus bei taktiler Deafferentierung beteiligt ist und so Veränderungen im Repräsentationsareal des somatosensiblen Kortex erzeugt. Analoge Schlussfolgerungen gelten für die Betrachtung von plastischen Veränderungen von S1, welche durch taktile Koaktivierung beim Menschen [Pleger et al., 2001; Pleger et al., 2003] [Diamond et al., 1993] hervorgerufen wurden. In diesen Untersuchungen ist eine LTP-ähnliche Plastizität

anzunehmen. Ausgehend vom Nachweis eines zeitabhängigen LTP/LTD Effektes im somatosensiblen Kortex sind weitere Experimente zur Beantwortung der Frage notwendig, ob eine zeitabhängige Form der bidirektionalen Modulation kortikaler Exzitabilität verhaltensrelevante Auswirkungen hat.

Eine solche mögliche Verbindung zwischen dem Prinzip der STDP und dem Verhalten wurde kürzlich am visuellen Kortex gezeigt. Gepaarte Stimuli verschiedener asynchroner Stimuli änderten rapide intrakortikale Neuronenverbindungen und führten zu nachweisbaren Verschiebungen von Repräsentationsarealen. Das Ausmaß der kortikalen Veränderung stand in Zusammenhang zur zeitliche Reihenfolge der wahrgenommenen Präsentation und dem Abstand zwischen den einzelnen visuellen Stimuli. Die Autoren führten das Ergebnis auf Prozesse im Sinne der STDP zurück [Fu et al., 2002; Yao et al., 2001]. Somit kann angenommen werden, dass eine auf einer zeitabhängigen Beziehung beruhende Plastizität ein generelles Prinzip der mnestischen Repräsentationen im Neokortex darstellt. Verschiedene Regionen des menschlichen Kortex scheinen diese Form der Plastizität zu nutzen. Die bekannten kortikalen Regionen reichen vom visuellen [Fu et al., 2002; Yao et al., 2001] über den somatosensiblen (diese Arbeit) bis zum motorischen Kortex [Wolters et al., 2003].

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine auf einem exakten Timing beruhende assoziative Methodik, mit welcher zeitweilig eine plastische Veränderung im menschlichen somatosensiblen Kortex erzeugt wurde. Der Nachweis gelang mit Hilfe der Aufzeichnung von SSEP. Generell spiegeln SSEP-Komponenten neuronale Aktivität aus subkortikalen Regionen (P14-Komponente), aus tiefer gelegenen kortikalen Schichten (N20-Komponente) oder aus oberflächlicher gelegenen kortikalen Schichten (P25-Komponente) wider. SSEP-Komponenten eignen sich daher vorzüglich, um plastische Veränderbarkeit des

Neokortex/Thalamus zu überprüfen. Tierexperimentelle Untersuchungen der letzten Jahre bestätigen die Vermutung, dass auch menschliche kortikale sensorische Repräsentationen veränderlich sind. Die Modulation der synaptischen Effizienz in diesen tierexperimentellen Untersuchungen wurde durch eine assoziative Aktivierung hervorgerufen, deren Richtung vom relativen Zeitpunkt (Timing) der verschiedenen neuronalen Ereignisse abhängig war.

Die vorliegende experimentelle Untersuchung nutzte ebenfalls das Konzept der assoziativen Aktivierung, um plastische Veränderungen zu generieren: die gepaarte assoziative Stimulation (PAS). Das Konzept besteht aus der Kombination repetitiver elektrischer Stimulation des Nervus medianus mit repetitiver transkranieller magnetischer Stimulation über dem postzentralen Areal in der Nähe des Sulcus centralis. Dabei wurden die verschiedenen Modalitäten zeitlich so miteinander verknüpft, dass die kortikale Verarbeitung zusammenfällt. Wurde PAS appliziert, erhöhte sich innerhalb von 30 Minuten ausschließlich die Amplitude der P25-Amplitude der somatosensiblen evozierten Potentiale des Nervus medianus SSEP. Andere Amplituden erschienen unbeeinflusst. Die P25-Amplitude wird hauptsächlich in den superfizialen Kortex-Schichten des Areals 3b im primären somatosensiblen Kortex generiert.

Es wurden verschiedene Parameter des Paradigmas variiert. So konnte die topographische Spezifität des Effektes gezeigt werden. PAS veränderte bei Reizung des N. medianus die Repräsentationsareale des N. ulnaris nicht. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen auf der kortikalen Ebene ablaufen müssen. Zusätzlich gelang ein Nachweis der topografischen Spezifität. Wenn nicht das somatosensible, sondern das motorische Areal gereizt wurde, und es in diesen Experimenten nicht zur zeitgleichen Assoziation der verschiedenen Reize kommen konnte, waren keine Amplitudenänderungen nach Intervention nachweisbar. Dagegen ließ sich die P25-Amplitudenänderung nach PAS reproduzieren. Gleichzeitig aufgezeichnete SNAP zeigten, dass sich nur die P25-Amplitude verändert. Diese Experimente ließen eine kortikale Entstehung des gefundenen faszinierenden

Effektes annehmen. Noch genauer konnte die Frage nach dem Ort der Veränderung durch den Vergleich thalamischer und neokortikaler SSEP-Amplituden beantwortet werden. In weiteren Experimenten traten Veränderungen nach PAS in neokortikalen generierten Amplituden, nicht aber in thalamisch generierten Amplituden auf. Eine thalamische Beteiligung erscheint daher unwahrscheinlich. Hinsichtlich der zeitlichen Ausprägung des Effektes konnte gezeigt werden, dass nach 30 min. noch signifikante Erhöhungen der P25-Amplitude messbar waren. Nach 90 min. entsprach die Stärke der P25-Amplitude wieder dem Ausgangsniveau. Damit ist von einer raschen zeitlichen Begrenzung der Veränderung auszugehen, die in ihrem zeitlichen Ausmaß etwa den Veränderungen der LTP entsprechen. Schließlich erscheint das Ausmaß der Veränderung der P25-Amplitude vom Abstand der gewählten Interstimulus-Intervalle (ISI) für die PAS abhängig zu sein. Zwischen N. medianus Reizung und TMS-Auslösung sind einerseits Abstände denkbar, in denen der TMS Reiz vor Eintreffen der Medianusreizung im primären somatosensiblen Kortex verarbeitet wird. Andererseits sind Konstellationen denkbar, in denen die TMS Reizung erst nach der sensorischen Verarbeitung des Medianusreizes eintritt. In diesen Experimenten konnte eine grafische Beziehung zwischen ISI und PAS-Interventionseffekt erarbeitet werden. Dabei wurden auch gegenläufige, also hemmende Effekte auf die P-25-Amplitude bei -20ms ISI gefunden. Diese Kurve beschreibt einen ähnlichen Verlauf wie die bereits von [Wolters et al., 2003] und [Stefan et al., 2002] für den motorischen Kortex gefundene Beziehung. Der Effekt erscheint um etwa 6,8ms. verschoben, was sich mit neuroanatomischen Überlegungen in Einklang bringen ließ.

Insgesamt lässt sich der Schluß ziehen, dass die Erhöhung der P25-Amplitude durch PAS eine topographische sowie eine zeitliche Spezifität aufweist. Diese Beobachtungen legen nahe, dass ein relativ einfaches nichtinvasives Modell der bidirektionalen Modulation die Exzitabilität im menschlichen primären somatosensiblen Kortex verändern kann.

Möglicherweise ist die Veränderung in der oberen kortikalen Schicht lokalisiert und durch zeitabhängige Mechanismen bedingt.

7 Literaturverzeichnis

Acosta MT; Leon-Sarmiento FE: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): new tool, new therapy and new hope for ADHD. In: *Curr Med Res Opin.* 2003;19(2):125-30.

Ahissar E; Sosnik R; Bagdasarian K; Haidarliu S: Temporal frequency of whisker movement. II. Laminar organization of cortical representations. In: *J Neurophysiol.* 2001 Jul;86(1):354-67.

Allen CB; Celikel T; Feldman DE: Long-term depression induced by sensory deprivation during cortical map plasticity in vivo. In: *Nat Neurosci.* 2003 Mar;6(3):291-9

Allison T; McCarthy G; Wood CC; Jones SJ: Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. In: *A review of scalp and intracranial recordings.* *Brain.* 1991 Dec;114 (Pt 6):2465-503

Allison T; McCarthy G; Wood CC; Darcey TM; Spencer DD; Williamson PD: Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. I. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. In: *J Neurophysiol.* 1989 Sep;62(3):694-710.

Amassian VE; Stewart M; Quirk GJ; Rosenthal JL: Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. In: *Neurosurgery.* 1987 Jan;20(1):74-93.

Aroniadou-Anderjaska V; Keller: LTP in the barrel cortex of adult rats. In: *A Neuroreport* 1995 Nov 27;6(17):2297-300

Bara-Jimenez W; Catalan MJ; Hallett M; Gerloff C: Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. In: *Ann Neurol.* 1998 Nov;44(5):828-31

Armstrong-James M; Fox K; Das-Gupta A: Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa. In: *J Neurophysiol.* 1992 Oct;68(4):1345-58

Asanuma C; Thach WT; Jones EG: Nucleus interpositus projection to spinal interneurons in monkeys. In: *Brain Res.* 1980 Jun 2;191(1):245-8

Balzamo E; Marquis P; Chauvel P; Regis J. Short-latency components of evoked potentials to median nerve stimulation recorded by intracerebral electrodes in the human pre- and postcentral areas. In: *Clin Neurophysiol.* 2004 Jul;115(7):1616-23.

Bender VA; Bender KJ; Brasier DJ; Feldman DE: Two coincidence detectors for spike timing-dependent plasticity in somatosensory cortex. In: *J Neurosci.* 2006 Apr 19;26(16):4166-77

Bestmann S; Baudewig J; Siebner HR; Rothwell JC; Frahm J: Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. In: *Eur J Neurosci.* 2004 Apr;19(7):1950-62

Bi GQ; Wang HX: Temporal asymmetry in spike timing-dependent synaptic plasticity. In: *Physiol Behav.* 2002 Dec;77(4-5):551-5

Buonomano DV; Merzenich MM: Cortical plasticity: from synapses to maps. In: *Annu Rev Neurosci.* 1998;21:149-86

Butefisch CM; Kleiser R; Seitz RJ: Post-lesional cerebral reorganisation: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. In: *J Physiol Paris.* 2006 Jun;99(4-6):437-54. Epub 2006 May 24

Celikel T; Szostak VA; Feldman DE: Modulation of spike timing by sensory deprivation during induction of cortical map plasticity. In: *Nat Neurosci.* 2004 May;7(5):534-41. Epub 2004 Apr 4

Chung S; Li X; Nelson SB: Short-term depression at thalamocortical synapses contributes to rapid adaptation of cortical sensory responses in vivo. In: *Neuron.* 2002 Apr 25;34(3):437-46

Classen J; Steinfelder B; Liepert J; Stefan K; Celnik P; Cohen LG; Hess A; Kunesch E; Chen R; Benecke R; Hallett M: Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task dependent. In: *Exp Brain Res.* 2000 Jan;130(1):48-59

Daoudal G; Debanne D: Long-term plasticity of intrinsic excitability: learning rules and mechanisms. In: *Learn Mem.* 2003 Nov-Dec;10(6):456-65

Di Lazzaro V; Oliviero A; Pilato F; Saturno E; Dileone M; Meglio M; Cioni B; Colosimo C; Tonali PA; Rothwell JC: Direct recording of the output of the motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation in a patient with cerebral cortex atrophy. In: *Clin Neurophysiol.* 2004 Jan;115(1):112-5

Di Russo F; Committeri G; Pitzalis S; Spitoni G; Piccardi L; Galati G; Catagni M; Nico D; Guariglia C; Pizzamiglio L: Cortical plasticity following surgical extension of lower limbs; *Neuroimage.* 2006 Mar;30(1):172-83. In: Epub 2005 Nov 8

Castro-Alamancos MA; Connors BW: Short-term synaptic enhancement and long-term potentiation in neocortex. In: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Feb 6;93(3):1335-9

Castro-Alamancos MA; Donoghue JP; Connors BW: Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. In: *J Neurosci.* 1995 Jul;15(7 Pt 2):5324-33

Cohen SN; Potvin A; Syndulko K; Pettler-Jennings P; Potvin JH; Tourtellotte WW: Multimodality evoked potentials: clinical applications and assessment of utility. In: *Bull Los Angeles Neurol Soc.* 1982;47:55-61.

Couturier JL: Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. In: *J Psychiatry Neurosci.* 2005 Mar;30(2):83-90

Dan Y; Poo MM: Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. In: *Physiol Rev.* 2006 Jul;86(3):1033-48.

Desmedt JE; Cheron G: Prevertebral (oesophageal) recording of subcortical somatosensory evoked potentials in man: the spinal P13 component and the dual nature of the spinal generators. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981 Oct;52(4):257-75

- Egger V; Feldmeyer D; Sakmann B: Coincidence detection and changes of synaptic efficacy in spiny stellate neurons in rat barrel cortex. In: *Nat Neurosci.* 1999 Dec;2(12):1098-105
- Elbert T; Sterr A; Flor H; Rockstroh B; Knecht S; Pantev C; Wienbruch C; Taub E: Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. In: *Exp Brain Res.* 1997 Oct;117(1):161-4
- Elbert T; Flor H; Birbaumer N; Knecht S; Hampson S; Larbig W; Taub E: Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. In: *Neuroreport.* 1994 Dec 20;5(18):2593-7
- Elbert T; Rockstroh B: Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. In: *Neuroscientist.* 2004 Apr;10(2):129-41
- Enomoto H; Ugawa Y; Hanajima R; Yuasa K; Mochizuki H; Terao Y; Shiio Y; Furubayashi T; Iwata NK; Kanazawa I: Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. In: *Clin Neurophysiol.* 2001 Nov;112(11):2154-8
- Feldman DE: Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. In: *Neuron.* 2000 Jul;27(1):45-56
- Feldman DE; Nicoll RA; Malenka RC: Synaptic plasticity at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex: LTP; LTD; and silent synapses. In: *J Neurobiol.* 1999 Oct;41(1):92-101.
- Flor H; Elbert T; Knecht S; Wienbruch C; Pantev C; Birbaumer N; Larbig W; Taub E: Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. In: *Nature.* 1995 Jun 8;375(6531):482-4
- Flor H; Braun C; Elbert T; Birbaumer N: Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. In: *Neurosci Lett.* 1997 Mar 7;224(1):5-8.
- Florence SL; Kaas JH: Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. In: *J Neurosci.* 1995 Dec;15(12):8083-95
- Fox K; Wallace H; Glazewski S: Is there a thalamic component to experience-dependent cortical plasticity? In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2002 Dec 29;357(1428):1709-15
- Fox K: The cortical component of experience-dependent synaptic plasticity in the rat barrel cortex. In: *J Neurosci.* 1994 Dec;14(12):7665-79.
- Frasson E; Priori A; Bertolasi L; Mauguiere F; Fiaschi A; Tinazzi M: Somatosensory disinhibition in dystonia. In: *Mov Disord.* 2001 Jul;16(4):674-82
- Fregni F; Pascual-Leone A: Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression in neurologic disorders. In: *Curr Psychiatry Rep.* 2005 Oct;7(5):381-90

Froc DJ; Chapman CA; Trepel C; Racine RJ: Long-term depression and depotentiation in the sensorimotor cortex of the freely moving rat. In: *J Neurosci*. 2000 Jan 1;20(1):438-45

Froc DJ; Racine R: N-methyl-D-aspartate receptor-independent long-term depression and depotentiation in the sensorimotor cortex of the freely moving rat. In: *J. Neuroscience*. 2004;129(2):273-81

Fu YX; Djupsund K; Gao H; Hayden B; Shen K; Dan Y: Temporal specificity in the cortical plasticity of visual space representation. In: *Science*. 2002 Jun 14;296(5575):1999-2003

George MS; Wassermann EM; Williams WA; Callahan A; Ketter TA; Basser P; Hallett M; Post RM: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. In: *Neuroreport*. 1995 Oct 2;6(14):1853-6.

Glazewski S; Herman C; McKenna M; Chapman PF; Fox K.: Long-term potentiation in vivo in layers II/III of rat barrel cortex. In: *Neuropharmacology*. 1998 Apr-May;37(4-5):581-92.

Glazewski S; McKenna M; Jacquin M; Fox K: Experience-dependent depression of vibrissae responses in adolescent rat barrel cortex. In: *Eur J Neurosci*. 1998 Jun;10(6):2107-16.

Goldring S; Aras E; Weber PC: Comparative study of sensory input to motor cortex in animals and man. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970 Dec;29(6):537-50

Gow D; Hobson AR; Furlong P; Hamdy S: Characterising the central mechanisms of sensory modulation in human swallowing motor cortex. In: *Clin Neurophysiol*. 2004 Oct;115(10):2382-90

Hebb D: *The organization of behavior*. Wiley; New York; 1949

Heusler P; Cebulla B; Boehmer G; Dinse HR: A repetitive intracortical microstimulation pattern induces long-lasting synaptic depression in brain slices of the rat primary somatosensory cortex.; In: *Exp Brain Res*. 2000 Dec;135(3):300-10

Heusler P; Boehmer G: The superoxide anion is involved in the induction of long-term potentiation in the rat somatosensory cortex in vitro. In: *Brain Res*. 2004 Oct 22;1024(1-2):104-12

Hickmott PW; Ethell IM: Dendritic plasticity in the adult neocortex. In: *Neuroscientist*. 2006 Feb;12(1):16-28

Huang W; Armstrong-James M; Rema V; Diamond ME; Ebner FF: Contribution of supragranular layers to sensory processing and plasticity in adult rat barrel cortex. In: *J Neurophysiol*. 1998 Dec;80(6):3261-71

Huang CL; Winer JA: Auditory thalamocortical projections in the cat: laminar and areal patterns of input. In: *J Comp Neurol*. 2000 Nov 13;427(2):302-31.

Jones EG: Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. In: *Ann Rev Neurosci*. 2000;23:1-37

- Justesen DR; Guy AW : Arsene Jacques d'Arsonval: a brief history. In: Bioelectromagnetics. 1985;6(2):111-4
- Jörg J: Evozierte Potentiale in der Klinik und Praxis – Eine Einführung in VEP; SEP; AEP; MEP; Springer-Verlag; Berlin Heidelberg; NewYork; 2. Auflage 1990
- Kaas JH; Merzenich MM; Killackey HP: The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. In: Ann Rev Neurosci. 1983;6:325-56..
- Kakigi R; Jones SJ: Influence of concurrent tactile stimulation on somatosensory evoked potentials following posterior tibial nerve stimulation in man. In: Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1986 Mar;65(2):118-29
- Karbowski K: Electroencephalography and epileptology in the 20th century. Schweizer In: Rundschau Med. Prax. 1995 Dec 5;84(49):1465-73.
- Kammer T; Thielscher A: Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. In: Nervenheilkunde 4/2003; 22:168-176
- Kammer T; Puls K; Erb M; Grodd W: Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. Characterization of induced phosphenes and scotomas. In: Exp Brain Res. 2005 Jan;160(1):129-40
- Keller A; Pavlides C; Asanuma H: Long-term potentiation in the cat somatosensory cortex. In: Neuroreport. 1990 Sep;1(1):49-52
- Kitagawa H; Nishimura Y; Yoshioka K; Lin M; Yamamoto T: Long-term potentiation and depression in layer III and V pyramidal neurons of the cat sensorimotor cortex in vitro. In: Brain Res. 1997 Mar 21;751(2):339-43
- Kitagawa H; Inoue K; Nishida A; Nishimura Y; Yamamoto T; Nishimura Y: NMDA receptor-dependent long-term potentiation is dependent on low-voltage-activated calcium currents in the sensorimotor cortex of cats. In: Brain Res. 2004 May 15;1008(1):116-9.
- Klem GH; Luders HO; Jasper HH; Elger C: The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography. In: Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52:3-6.
- Knecht S; Kunesch E; Schnitzler A: Parallel and serial processing of haptic information in man: effects of parietal lesions on sensorimotor hand function. In: Neuropsychologia. 1996 Jul;34(7):669-87
- Kurokawa T; Kira J; Tobimatsu S: Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis In: Nippon Rinsho. 2003 Aug;61(8):1347-54.
- Lee EK; Seyal M: Generators of short latency human somatosensory-evoked potentials recorded over the spine and scalp. In: J Clin Neurophysiol. 1998 May;15(3):227-34

Legatt AD; Kader A: Topography of the initial cortical component of the median nerve somatosensory evoked potential. Relationship to central sulcus anatomy. In: *J Clin Neurophysiol*. 2000 May;17(3):321-5

Li CY; Lu JT; Wu CP; Duan SM; Poo MM: Bidirectional modification of presynaptic neuronal excitability accompanying spike timing-dependent synaptic plasticity. In: *Neuron*. 2004 Jan 22;41(2):257-68.

Lledo PM; Alonso M; Grubb MS: Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. In: *Nat Rev Neurosci*. 2006 Mar;7(3):179-93.

Lie-Nemeth TJ: Focal dystonia in musicians. In: *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2006 Nov;17(4):781-7. Review.

Liepert J; Classen J; Cohen LG; Hallett M: Task-dependent changes of intracortical inhibition. In: *Exp Brain Res*. 1998 Feb;118(3):421-6

Machii K; Cohen D; Ramos-Estebanez C; Pascual-Leone A: Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. In: *Clin Neurophysiol*. 2006 Feb;117(2):455-71.

Mackert BM; Sappok T; Grusser S; Flor H; Curio G: The eloquence of silent cortex: analysis of afferent input to deafferented cortex in arm amputees. In: *Neuroreport*. 2003 Mar 3;14(3):409-12.

Marg E: Magnetostimulation of vision: direct noninvasive stimulation of the retina and the visual brain. In: *Optom Vis Sci*. 1991 Jun;68(6):427-40.

Matsunaga K; Nitsche MA; Tsuji S; Rothwell JC: Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. In: *Clin Neurophysiol*. 2004 Feb;115(2):456-60.

Mauguiere F; Allison T; Babiloni C; Buchner H; Eisen AA; Goodin DS; Jones SJ; Kakigi R; Matsuoka S; Nuwer M; Rossini PM; Shibasaki H: Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:79-90.

Merzenich MM; Kaas JH; Wall JT; Sur M; Nelson RJ; Felleman DJ: Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. In: *Neuroscience*. 1983 Nov;10(3):639-65.

Meintzschel F; Ziemann U: Modification of practice-dependent plasticity in human motor cortex by neuromodulators. In: *Cereb Cortex*. Aug 2006 ; 1106-15.

McLaughlin DF; Kelly EF: Evoked potentials as indices of adaptation in the somatosensory system in humans: a review and prospectus. In: *Brain Res Brain Res Rev*. 1993 May-Aug;18(2):151-206.

Michl M: Bedeutung klinischer und elektrophysiologischer Befunde bei Patienten mit klinischer Hirschädigung; Dissertation Medizinische Fakultät Tübingen 2005

Mitzdorf U: Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. In: *Physiol Rev.* 1985 Jan;65(1):37-100.

Miyamoto E: Molecular mechanism of neuronal plasticity: induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampus. In: *J Pharmacol Sci.* 2006;100(5):433-42.

Moller AR; Jannetta PJ; Burgess JE: Neural generators of the somatosensory evoked potentials: recording from the cuneate nucleus in man and monkeys. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986 Jul;65(4):241-8.

Namiki J; Takase M; Ohira T; Goto K; Ishikawa M; Ajimi Y; Toya S: The neural origin generating early cortical components of SEP: topographical analysis using temporal-second-order-differentiation of cortical SEPs. In: *Brain Topogr.* 1996 Spring;8(3):229-32.

Nicolelis MA; Katz D; Krupa DJ: Potential circuit mechanisms underlying concurrent thalamic and cortical plasticity. *Rev Neurosci.* 1998 Jul-Dec;9(3):213-24. Review.

Nuwer MR; Aminoff M; Desmedt J; Eisen AA; Goodin D; Matsuoka S; Mauguiere F; Shibasaki H; Sutherling W; Vibert JF: IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995 Feb;94(2):151-3.

Okamoto M; Dan H; Sakamoto K; Takeo K; Shimizu K, Kohno S, Oda I; Isobe S; Suzuki T; Kohyama K; Dan I: Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. In: *Neuroimage.* 2004 Jan;21(1):99-111.

Pascual-Leone A; Torres F: Plasticity of sensorymotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. In: *Brain.* 1993 Feb; 116 (Pt1): 39-52

Peterson NN; Schroeder CE; Arezzo JC: Neural generators of early cortical somatosensory evoked potentials in the awake monkey. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995 May;96(3):248-60.

Pleger B; Dinse HR; Ragert P; Schwenkreis P; Malin JP; Tegenthoff M: Shifts in cortical representations predict human discrimination improvement. In: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Oct 9;98(21):12255-60. Epub 2001 Oct 2.

Pleger B; Foerster AF; Ragert P; Dinse HR; Schwenkreis P; Malin JP; Nicolas V; Tegenthoff M: Functional imaging of perceptual learning in human primary and secondary somatosensory cortex. In: *Neuron.* 2003 Oct 30;40(3):643-53

Ragert P; Becker M; Tegenthoff M; Pleger B; Dinse HR: Sustained increase of somatosensory cortex excitability by 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation studied by paired median nerve stimulation in humans. In: *Neurosci Lett.* 2004 Feb 12;356(2):91-4.

Rossini PM; Barker AT; Berardelli A; Caramia MD; Caruso G; Cracco RQ; Dimitrijevic MR; Hallett M; Katayama Y; Lucking CH; et al.: Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain; spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine

clinical application. Report of an IFCN committee. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Aug;91(2):79-92. Review

Rothwell JC: Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. In: *J Neurosci Methods*. 1997 Jun 27;74(2):113-22.

Sakai KL; Noguchi Y; Takeuchi T; Watanabe E. Neuron: Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnetic stimulation of Broca's area. In: *Neuron* 2002 Sep 12;35(6):1177-82

Silkis I: The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. In: *Biosystems*. 2001 Jan;59(1):7-14.

Song S; Abbott LF: Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity. In: *Neuron*. 2001 Oct 25;32(2):339-50.

Song S; Miller KD; Abbott LF: Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. In: *Nat Neurosci*. 2000 Sep;3(9):919-26.

Song S; Miller KD; Abbott LF: Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. In: *Nat Neurosci*. 2000 Sep;3(9):919-26.

Sonoo M; Genba-Shimizu K; Mannen T; Shimizu T: Detailed analysis of the latencies of median nerve somatosensory evoked potential components; 2: Analysis of subcomponents of the P13/14 and N20 potentials. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997 Jul;104(4):296-311.

Stefan K; Kunesch E; Benecke R; Cohen LG; Classen J: Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. In: *J Physiol*. 2002 Sep 1;543(Pt 2):699-708.

Tinazzi M; Zanette G; Volpato D; Testoni R; Bonato C; Manganotti P; Miniussi C; Fiaschi: Neurophysiological evidence of neuroplasticity at multiple levels of the somatosensory system in patients with carpal tunnel syndrome. In: *Brain* 1998 Sep;121 (Pt 9):1785-94.

Tinazzi M; Zanette G; Polo A; Volpato D; Manganotti P; Bonato C; Testoni R; Fiaschi A: Transient deafferentation in humans induces rapid modulation of primary sensory cortex not associated with subcortical changes: a somatosensory evoked potential study. In: *A Neurosci Lett*. 1997 Feb 14;223(1):21-4

Tinazzi M; Zanette G; Volpato D; Testoni R; Bonato C; Manganotti P; Miniussi C; Fiaschi A: Neurophysiological evidence of neuroplasticity at multiple levels of the somatosensory system in patients with carpal tunnel syndrome. In: *Brain*. 1998 Sep;121 (Pt 9):1785-94

Tinazzi M; Rosso T; Zanette G; Fiaschi A; Aglioti SM: Rapid modulation of cortical proprioceptive activity induced by transient cutaneous deafferentation: neurophysiological evidence of short-term plasticity across different somatosensory modalities in humans. In: *Eur J Neurosci*. 2003 Dec;18(11):3053-60

Tinazzi M; Zanette G; Polo A; Volpato D; Manganotti P; Bonato C; Testoni R; Fiaschi A: Transient deafferentation in humans induces rapid modulation of primary sensory cortex not associated with subcortical changes: a somatosensory evoked potential study. In: *Neurosci Lett*. 1997 Feb 14;223(1):21-4

Tsuji T; Rothwell JC: Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs; SEPs and transcortical reflex excitability in humans. In: *J Physiol*. 2002 Apr 1;540(Pt 1):367-76

Werk CM; Chapman CA: Long-term potentiation of polysynaptic responses in layer V of the sensorimotor cortex induced by theta-patterned tetanization in the awake rat. In: *Cereb Cortex*. 2003 May;13(5):500-7.

Urban J; Kossut M; Hess G: Long-term depression and long-term potentiation in horizontal connections of the barrel cortex. In: *Eur J Neurosci*. 2002 Nov;16(9):1772-6

Urbano A; Babiloni F; Babiloni C; Ambrosini A; Onorati P; Rossini PM: Human short latency cortical responses to somatosensory stimulation. A high resolution EEG study. *Neuroreport*. 1997 Oct 20;8(15):3239-43. Erratum in: *Neuroreport* 1998 Jun 1;9(8):inside back cov.

Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; June 5-7; 1996. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Jan;108(1):1-16.

Wolters A; Sandbrink F; Schlottmann A; Kunesch E; Stefan K; Cohen LG; Benecke R; Classen J: A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. In: *J Neurophysiol*. 2003 May;89(5):2339-45. Epub 2003 Jan 22. et al.42.et al.139

Yao H; Dan Y: Stimulus timing-dependent plasticity in cortical processing of orientation. In: *Neuron*. 2001 Oct 25;32(2):315-23

Zarzecki P; Witte S; Smits E; Gordon DC; Kirchberger P; Rasmusson DD: Synaptic mechanisms of cortical representational plasticity: somatosensory and corticocortical EPSPs in reorganized raccoon SI cortex. In: *J Neurophysiol*. 1993 May;69(5):1422-32.

Zhang K; Sejnowski TJ: Neuronal tuning: To sharpen or broaden? In: *Neural Comput*. 1999 Jan 1;11(1):75-84.

Zhang JJ; Okutani F; Inoue S; Kaba H: Activation of the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase signaling pathway leading to cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation is required for the long-term facilitation process of aversive olfactory learning in young rats. In: *Neuroscience*. 2003;121(1):9-16.

Ziemann U; Rothwell JC: I-waves in motor cortex. In: *J Clin Neurophysiol*. 2000 Jul;17(4):397-405.

Ziemann U: LTP-like plasticity in human motor cortex. In: *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:702-7.

8 Abkürzungen

APB	musculus abductor pollicis brevis
EEG	Elektroenzephalogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
LTD	long term depression
LTP	long term potentiation
M1	primärer motorischer Kortex
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MN-SSEP	SSEP des N. medianus
PAS	paired assoziative Stimulation
PAS _{N20}	PAS mit ISI=individuelle N20-Latenz des Probanden
RMT	resting motor treshold
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
S1	primärer somatosensibler Kortex
SSEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SNAP	sensory nerve action potentials
SSI	suprathreshold stimulation intensity
STDP	short term dependent plasticity
SWS	slow wave sleep
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TN-SSEP	SSEP des N. tibialis

9 Danksagung

Herrn Professor Dr. R. Benecke danke ich für die Überlassung des Themas und für die ausführliche Korrektur. Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Joseph Claßen und Herrn Professor Dr. Erwin Kunesch für die hervorragende Betreuung und kontinuierliche Unterstützung bedanken. Herr Professor Dr. Claßen stand mir bei allen auftretenden Problemen hilfreich, freundlich und geduldig zur Seite und hat mir damit die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht. Er ist für mich ein Vorbild hinsichtlich der Begeisterung und Motivation für die hier bearbeiteten neurophysiologische Fragestellungen. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Oberarzt Dr. Alexander Wolters bedanken, der mich in die Feinheiten der neurophysiologischen Laborarbeit einführte und der eine unterstützende Rolle in der praktischen Umsetzung der Datenerhebung hatte. In ähnlicher Weise standen mir auch Dr. Katja Stefan und Dr. Friedhelm Sandbrink mit Rat und Tat zur Seite. Auch den technischen Assistentinnen des klinischen neurophysiologischen Labors, besonders Frau Antje Schlottmann, gilt hier meine Dankbarkeit, denn durch sie und ihre praktischen Erfahrungen bin ich erst in die Lage versetzt worden, artefaktfreie Messergebnisse kontinuierlich zu sammeln. Zudem bin ich Herrn Dipl. Ing. Olaf Hasselwander zu großem Dank verpflichtet, denn seine Kenntnisse im Umgang mit Computern haben die Arbeit sehr erleichtert. Zum Abschluß gebührt besonderer Dank Frau Dr. Brigitte Greim, die die sprachliche Korrektur der Arbeit unermüdlich und wohlwollend vorangetrieben hat.

