

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. habil. R. Benecke

**Untersuchung kortikaler Inhibitionsphänomene mittels
transkranieller Magnetstimulation als Prädiktor für das
Auftreten symptomatischer epileptischer Anfälle nach
zerebralen Ischämien**



Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

„Doktor der Medizin“

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Jan Böhmert

geboren in Stralsund

Rostock, 2013

Dekan: Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Benecke
Klinik für Neurologie und Poliklinik;
Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Köhling
Oscar Langendorff Institut für Physiologie
Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. U. Ziemann
Neurologische Klinik
Universität Tübingen

Datum der Verteidigung: 28.01.2014

Datum der Einreichung: 01.03.2013

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	DER ZEREBRALE SCHLAGANFALL	1
1.2	EPILEPTISCHER ANFALL UND EPILEPSIE	3
1.2.1	<i>Definitionen</i>	3
1.2.2	<i>Pathophysiologie des epileptischen Anfalles</i>	5
1.2.2.1	Neurophysiologische Grundlagen der Epileptogenese	5
1.2.2.2	Epileptogene Veränderungen an der Synapse	6
1.2.3	<i>Schlaganfall als Ursache eines epileptischen Anfalles</i>	8
1.2.3.1	<i>Epileptischer Frühfall versus Spätanfall</i>	10
1.2.4	<i>Elektroenzephalographie</i>	12
1.2.5	<i>Therapie des epileptischen Anfalles</i>	12
1.2.6	<i>Prognose nach postischämischem epileptischen Anfallereignis</i>	13
1.3	DIE TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION	14
1.3.1	<i>Historischer Abriss der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)</i>	14
1.3.2	<i>Mechanismen der TMS</i>	15
1.3.3	<i>Parameter der TMS</i>	18
1.3.3.1	Die motorische Ruheschwelle	18
1.3.3.2	Routine – Parameter der TMS	19
1.3.3.3	Die kortikale Innervationsstille	20
1.3.4	<i>Sicherheitsaspekte der transkraniellen Magnetstimulation</i>	22
1.4	STAND DER LITERATUR UND FRAGESTELLUNG	23
2	METHODEN	26
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND KONTROLLPROBANDEN	27
2.1.1	<i>Klinische und paraklinische Parameter</i>	27
2.1.2	<i>Ein – und Ausschlusskriterien</i>	28
2.2	STUDIENPROTOKOLL	30
2.3	DATENAKQUISITION MIT DER TMS	31
2.4	TMS – UNTERSUCHUNG	31
2.5	STATISTIK	33
3	ERGEBNISSE	34
3.1	KLINISCHE DATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVES	34
3.1.1	<i>Altersverteilung und zerebrovaskuläres Risikoprofil</i>	35
3.1.2	<i>Lokalisation des Hirninfarktes unter topographischen Gesichtspunkten</i>	36
3.1.3	<i>Ätiologische Zuordnung des Hirninfarktes</i>	37
3.1.4	<i>Epileptische Anfälle</i>	38
3.2	RESULTATE DER TRANSKRANIELLEN MAGNETSTIMULATION	39
3.2.1	<i>Kontrollprobanden</i>	39
3.2.2	<i>Patientenkollektiv</i>	40
3.2.2.1	<i>Die Ruhemotorschwelle</i>	40
3.2.2.2	<i>Die kortikale Innervationsstille</i>	40
3.3	ANALYSE VON WEITEREN RISIKOFAKTOREN FÜR DAS AUFTRETEN EINES POSTISCHÄMISCHEN EPILEPTISCHEN ANFALLES	47
4	DISKUSSION	48
4.1	EXZITABILITÄT UND INHIBITION DES MOTORISCHEN KORTEX NACH HIRNINFARKT	50
4.1.1	<i>Hirninfarkt mit Lokalisation außerhalb des Motorkortex</i>	50
4.1.2	<i>Hirninfarkt unter Einschluss des primär motorischen Kortex bei Patienten ohne epileptisches Ereignis</i>	52
4.1.3	<i>Pathophysiologische Ansätze „postischämischer Epilepsie“ in Korrelation zur kortikalen Innervationsstille</i>	53
4.2	ZEREBROVASKULÄRES RISIKOPROFIL UND EPILEPSIE	55
4.3	EINFLUSS ANTIKONVULSIVER MEDIKAMENTE AUF DIE CSP	56
4.4	HÄUFIGKEIT VON FRÜH – UND SPÄTANFÄLLEN	56

4.5	THERAPIE VON FRÜH – BZW. SPÄTANFÄLLEN UND ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE	57
4.6	EIGNUNG DES PARAMETER CSP ZUR DETEKTION EPILEPSIE – GEFÄHRDETER PATIENTEN...	58
5	ZUSAMMENFASSUNG	60
6	LITERATURVERZEICHNIS	63
7	ANHANG	79
7.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	79
7.2	LEBENS LAUF	81
7.3	SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG / EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG NACH § 4 ABS. 2.5.....	82
7.4	DANKSAGUNG.....	82
8	THESEN	83

Abbildungen und Tabellen:

Abbildungen

Abbildung 1-1 Darstellung der Beziehung zwischen der Reizintensität und der MEP Amplitude.....	17
Abbildung 1-2 Ableitung eines Oberflächen-EMG vom M. abductor pollicis brevis (a)	20
Abbildung 1-3 Ableitung eines Oberflächen-EMG vom M. abductor pollicis brevis (b).....	21
Abbildung 1-4 Illustration des schematischen Ablaufes zur Bestimmung der cSP und Abbildung der cSP	22
Abbildung 3-1 MRT des Kopfes mit transversaler Darstellung der Hirnregionen	36
Abbildung 3-2 Verteilung der ätiologischen Zuordnung zum ischämischen Schlaganfall.....	37
Abbildung 3-3 cSP der betroffenen Seite aller Patienten versus der dominanten Hemisphäre der Probanden	41
Abbildung 3-5 Darstellung der cSP eines Patienten mit postischämisch epileptischem Anfall.....	44
Abbildung 3-6 Ischämischer Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media rechts unter Einschluss des motorischen Handareals	46

Tabellen

Tabelle 2-1 Kraftgrade nach dem British Medical Research Council	29
Tabelle 2-2 Rankin Skala	29
Tabelle 3-1 Altersverteilung und zerebrovaskuläres Risikoprofil	35
Tabelle 3-2 Gesamtkohorte mit topographischer Zuordnung des Hirninfarktes in Prozent.....	36
Tabelle 3-3 phänomenologische Zuordnung der Patienten mit epileptischem Anfall in Bezug zur Topographie des Hirninfarktes	39
Tabelle 3-4 Ermittlung des Risikos eines postischämischen epileptischen Anfalles nach Geschlecht	43
Tabelle 3-5 Darstellung der cSP der gesamten Kohorte und Untergliederung nach fehlendem – und epileptischem Anfall unter Beachtung der topographischen Zuordnung des Hirninfarktes	45
Tabelle 3-6 Abhängigkeit eines postischämisch epileptischen Anfalles von Faktoren des zerebrovaskulären Risikoprofils	48

1 Einleitung

1.1 Der zerebrale Schlaganfall

Nach den Analysen des statistischen Bundesamtes war der Schlaganfall eine der zehn häufigsten Todesursachen im Jahr 2010 [Statistisches Bundesamt-Statistisches Jahrbuch 2012]. Persistierende neurologische Ausfälle stellen demnach die häufigste Ursache einer erworbenen Behinderung im Erwachsenenalter dar.

Die aktuelle Datenlage zur Häufigkeit des Schlaganfalles ist begrenzt. Die Daten der Inzidenz des in Deutschland auftretenden Schlaganfalles variieren zwischen jährlich 104.000 [van den Bussche 2010], 196.000 [Heuschmann 2010] und 250.000 (Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe 2010) [Günster 2011].

Dabei sind ischämische zerebrale Schlaganfälle gegenüber der ätiologisch eher heterogenen Gruppe der hämorrhagischen Schlaganfälle vier Mal häufiger [Herrmann 2010].

Neurologische Ausfallmuster können sich in der Gegenüberstellung dieser beiden Schlaganfallgruppen sehr ähneln oder sogar identisch sein. Angesichts der therapeutischen Konsequenzen ist in der Erstversorgung dieser Patienten mit apoplektiformen neurologischen Ausfällen eine zerebrale Bildgebung für die Zuordnung der Schlaganfallpatienten in die beiden großen grundsätzlichen ätiologischen Gruppen unerlässlich.

Da in der hier vorgestellten Arbeit Befunde von Patienten mit ischämischem Hirninfarkt mit weiterführenden Fragestellungen untersucht werden sollen, wird sich im Weiteren auf die Patienten mit einem ischämischen zerebralen Schlaganfall konzentriert.

Dieser kann nach den sogenannten TOAST-Kriterien (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [Adams 1993] in seiner Ätiologie weiter unterteilt werden in kardioembolische ischämische Infarkte, makroangiopathische arterio-arterielle ischämische Infarkte, mikroangiopathisch- ischämische Hirninfarkte, Infarkte mit anderen bestimmten Ursachen, z.B. hämatologische Erkrankungen, etwaige Vaskulopathien und unbestimmte Ursachen. Je nach Lokalisation und Größe der Infarkte manifestieren sich diese mit typischen neurologischen Ausfällen und / oder mit psychopathologischen Symptomen. So können klinisch neurologische Ausfälle nach einem Hirninfarkt u.a. durch eine sensomotorische Hemisymptomatik, Bewusstseinsstörung, Aphasie bzw. Dysarthrie gekennzeichnet sein. Diese können transient sein wie bei der transitorisch-ischämischen Attacke (**TIA**) oder persistierend als definitiver ischämischer Schlaganfall („Stroke“ oder „progressive Stroke“) mit einer unterschiedlichen langfristigen Erholung vom Defizit, wenn wie in den weit überwiegenden Fällen die Akutsituation überlebt wird.

Wichtig im Zusammenhang mit der hier vorgestellten Arbeit ist dabei die gut beschriebene Situation, dass unabhängig von der Zeitdauer der Durchblutungsstörung und der Ausprägung eines Parenchymdefektes bei supratentoriellen zerebralen Ischämien symptomatische epileptische Anfälle auftreten können [Tettenborn 2004]. Die plötzliche Minderdurchblutung des supratentoriellen Gehirns bedingt ein Versorgungsdefizit mit Sauerstoff und Glukose. Dies scheint bei einigen Patienten mit zerebraler Ischämie neben den neurologischen Ausfallsmustern der symptomatischen Epilepsie Vorschub zu leisten. Schätzungen gehen davon aus, dass ca. 10 bis 15 % aller Patienten mit einer zerebralen Ischämie symptomatische epileptische Anfälle erleiden [Tettenborn 2004].

1.2 Epileptischer Anfall und Epilepsie

1.2.1 Definitionen

Nach der internationalen Fachgesellschaft gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy) (**ILAE**) ist ein epileptischer Anfall durch eine abnorme exzessive oder synchrone Entladung zentraler Neurone gekennzeichnet [Fisher 2005], ohne dass ein einzelner spezieller Mechanismus zugrunde liegen muss.

Eine weitere übergeordnete Einteilung epileptischer Anfälle kann bezüglich der klinischen Ausprägung in fokale (partielle) symptomatische/idiopathische Anfallsformen mit Störung des Bewusstseins (komplex-fokal) oder ohne Störungen des Bewusstseins vorgenommen werden. Zusätzlich kann es zu einer Entwicklung von sekundär generalisierten Verläufen kommen. Davon unterscheidet man die idiopathischen generalisierten epileptischen Anfälle und spezielle epileptische Syndrome, ausgelöst z.B. durch bestimmte Arzneimittel, Drogen oder Schlafentzug. [Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Neurologie; **DGN** 2012]. Von großer klinischer Bedeutung ist die Abgrenzung eines einzelnen epileptischen Anfalles gegen die Krankheitsentität der Epilepsie, da Behandlungsbedürftigkeit und Prognose davon abhängig sind. Prinzipiell müssen für die Diagnosestellung einer Epilepsie mehrere Kriterien erfüllt sein.

Für epileptische Krankheitsbilder wird der Begriff einer idiopathischen Epilepsie verwendet, wenn weder klinisch noch apparativ eine nachweisbare zerebrale Läsion, ein Stoffwechseldefekt oder eine andersartig nachvollziehbare Ursache vorliegt [O. Steinlein 1999]. Dieser Entität werden demnach auch entsprechend genetisch determinierte Ursachen zugeordnet. Zu den häufigen idiopathischen Epilepsien gehören u.a. die juvenile myoklonische Epilepsie und die Aufwach-Grand-mal-Epilepsie.

Unabhängig von der Ätiologie kann sich als Maximalkomplikation aus einem epileptischen Anfall ein Status epilepticus entwickeln. Dabei besteht definitionsgemäß eine fortwährende fokale oder generalisierte zerebrale epileptische Aktivität über einen längeren Zeitraum.

Von einem tonisch-klonischen Status epilepticus wird gesprochen, wenn die diesbezügliche Anfallsaktivität einen Zeitraum von fünf Minuten überschreitet bzw. wenn bei fokalen Anfällen die klinische Symptomatik mindestens 20 Minuten anhält [DGN 2012]. Wenn klinisch oder elektroenzephalographisch bei einzelnen epileptischen Anfällen über den gleichen Zeitraum keine Wiederherstellung der normalen Hirnaktivität eintritt, ist auch von einem Status epilepticus zu sprechen [DGN 2012]. Diese Situation ist besonders beim klinisch nicht immer eindeutig abzugrenzenden non-convulsiven Status epilepticus von Bedeutung.

Gegenstand dieser Arbeit sind symptomatische Anfälle nach ischämischem zerebralem Schlaganfall. In dieser Situation ist die Festlegung einer definitiven Epilepsie nicht in allen Fällen eindeutig. Übereinstimmung besteht jedoch darin, dass in diesem Zusammenhang von einer symptomatischen Epilepsie gesprochen wird, wenn es zu rezidivierenden Anfallsereignissen kommt [Tettenborn 2004].

Eine gewisse Unschärfe besteht dahingehend, dass das Risiko einer sich entwickelnden Epilepsie bereits nach einem ersten postischämischen epileptischen Anfall deutlich erhöht sein kann, wobei entsprechende Risikofaktoren noch nicht ausreichend untersucht sind.

Wenn nach einem ersten epileptischen Anfall im Rahmen der Zusatzdiagnostik in der Elektroenzephalographie (**EEG**) (z. B. 3/s Spike-Waves) oder einem MRT-Befund folgend (z. B. bei einer Ammonshornsklerose) eine erhöhte Epileptogenität angenommen werden kann, ist nach der ILAE die Diagnose einer Epilepsie bereits nach einem ersten Anfall möglich [DGN Leitlinien 2012]. Hinsichtlich einer Therapie wurde in vorangegangenen Studien das Risiko weiterer epileptischer Anfälle nach einem ersten nicht provozierten Anfall als relativ gering eingeschätzt. Daher wurde eine antikonvulsive Therapie vormals erst nach einem zweiten Anfall empfohlen [Hauser 1990].

1.2.2 Pathophysiologie des epileptischen Anfalles

1.2.2.1 Neurophysiologische Grundlagen der Epileptogenese

Die komplexe pathophysiologische Epileptogenese soll im folgenden Abschnitt näher erläutert werden, um potentielle epileptogene Einflussfaktoren der zu untersuchenden Schlaganfall-Patienten besser identifizieren zu können. So wurden in der Vergangenheit Befunde der kortikalen Innervationsstille (engl. cortical Silent Period, cSP) mit Verlängerung bzw. Verkürzung in Abhängigkeit eines epileptischen Anfalles beschrieben, die wie auch in der Epileptogenese auf Änderungen der kortikalen Exzitabilität zurückgeführt werden können (s. Abschn. 1.3.3.3).

Grundsätzlich sind an der Bildung von sowohl physiologischen neuronalen Entladungen als auch an jener verlängerten Entladungen, sog. „Bursts“ sowie „paroxysmalen Depolarisationen“ (*paroxysmal depolarisation shifts* **PDS**) spannungsgesteuerte Kanäle wie Natrium- und Calciumkanäle sowie Kaliumkanäle beteiligt. „Bursts“ können unter physiologischen und pathologischen Bedingungen auftreten. PDS werden als das zelluläre Korrelat epilepsietypischer Entladungen im Elektroenzephalogramm (EEG) bezeichnet.

Ionenbewegungen an der neuronalen Zellmembran

1 – Natrium

Einwärts gerichtete Natriumströme führen zur Entstehung eines Aktionspotentials und haben eine erregende Funktion. Sofern ein depolarisierender Reiz das Schwellenpotential überschreitet, kommt es zur schnellen Öffnung von Natriumkanälen, verbunden mit einem Aktionspotential.

2 – Calcium

Calcium-Ionen ermöglichen eine prolongierte Depolarisation. Ein vermehrter Calciumionenstrom tritt auch auf, wenn die Frequenz der Aktionspotentiale erhöht wird [Hick 2000].

3 – Kalium

Kaliumströme sorgen für die Repolarisation und damit Einstellung des Ruhepotentials. Sobald ein Abstrom von Kalium nicht gewährleistet ist, kann es zu einer Depolarisation umliegender Zellen kommen [Köhling 2007].

4 – Chlorid

Gamma Aminobuttersäure (**GABA**) als hemmender Botenstoff führt nach Bindung an GABA Rezeptoren zu einer Aktivierung eines Chlorid- bzw. Kaliumstroms, wodurch ein inhibitorischen postsynaptischen Potential bedingt werden kann [Köhling 2007].

1.2.2.2 Epileptogene Veränderungen an der Synapse

Die Synchronisationsneigung neuronaler Netzwerke wird vor allem durch synaptische Prozesse bestimmt [Köhling 2007]. Man unterscheidet grundsätzlich zwei Transmissionen, die exzitatorische und die inhibitorische. Eine erregende Wirkung hat hierbei überwiegend Glutamat und eine hemmende Wirkung überwiegend GABA. Die Bindungsstelle für Glutamat liegt u.a. im Bereich der sogenannten ionotropen N-methyl-D-Aspartat (**NMDA**) Rezeptoren. Die Bindung führt zu einer Aktivierung von Ionenkanälen der neuronalen Zellmembran mit vermehrter Durchlässigkeit vorwiegend von Natrium und damit der Entstehung eines exzitatorischen postsynaptischen Potentials (**EPSP**). Im Gegensatz dazu führt die Bindung von GABA an GABA-A- und / oder GABA-B-Rezeptoren zu einer Permeabilitätssteigerung für Kalium- und Chloridströme, was eine Hyperpolarisation der neuronalen Zellmembran zur Folge hat. Das inhibitorische postsynaptische Potential (**IPSP**) ist Ausdruck der Hemmung der Erregungsausbreitung.

Einer Verminderung von hemmenden transsynaptischen Prozessen kommt dabei eine zentrale Rolle zu. Schon eine minimale Beeinträchtigung des GABA-ergen inhibitorischen Systems kann für eine epileptische Aktivität verantwortlich sein [Schwartzkroin 1994].

Quantitative licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen transsynaptischer Mechanismen zeigten auf dieser Ebene mehrere Modelle der Epileptogenese auf.

In posttraumatischem epileptischen humanen Gewebe kam es bevorzugt zu einem Verlust GABAerger inhibitorischer Interneurone im Bereich des epileptogenen Fokus [Ribak 1986].

Durch McCormick und Mitarbeiter 1989 [83] wurde in einer *in vitro* Untersuchung an neurochirurgisch entferntem menschlichem epileptogenen Gewebe (temporal, okzipital oder frontal) eine paradoxe GABA-erge Depolarisation nachgewiesen, welche nach Blockade am GABA-Rezeptor sistierte. Ursächlich für diesen Befund wird die Verschiebung des Chloridgleichgewichtspotentials mit Verlust des neuronalen K⁺/Cl⁻-Ko-Transporters KCC2 angenommen [Köhling 2000 und 2007].

Eine transsynaptische glutamaterge Dysregulation - vermittelt über NMDA-Rezeptoren - wurde *in vitro* bislang in humanen epileptogenen Hippokampusgewebe nachgewiesen [Huberfeld 2011].

Eine weitere wichtige Bedeutung in der Epileptogenese scheint dem ubiquitär vorkommenden Transmitter Adenosin zuzukommen, einem Modulator synaptischer Transmissionen und neuronaler Aktivität. Adenosin wird von Neuronen und Gliazellen freigesetzt.

Unter physiologischen Bedingungen führt Adenosin nach einer Signalkaskade mit Öffnung von Kaliumkanälen zu einer Hyperpolarisation und weist somit einen hemmenden, anti-epileptogenen Charakter auf.

In einer *in vivo* Studie [Boison 2008] am Mausmodell wurde gezeigt, dass es innerhalb von drei Stunden nach Verschluss der A. cerebri media zu einer transienten, für 24 Stunden nachweisbaren Herabregulation des Adenosin abbauenden Enzymes Adenosinkinase (**ADK**) mit resultierendem rapidem Anstieg von extrazellulärem Adenosin kommt. In diesem Zusammenhang wird ein protektiver, anti-epileptogener Astrozyten-basierender Mechanismus des Hirngewebes angenommen.

In einer späteren postischämischen Phase kam es in diesem Modell zu einer Herabregulation der Adenosin A1 Rezeptoren (Hemmung der Zellproliferation). Eine konsekutive Hochregulation von A2a Rezeptoren (Förderung der Zellproliferation) war die Folge und damit verbunden ein Ungleichgewicht zu Gunsten einer Astrogliosis. In einer weiteren, dem vorgenannten Modell folgenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der ADK eine Reduktion des antikonvulsiv wirkenden Adenosins bewirkte, was sich in rezidivierenden epileptischen Ereignissen äußerte [Boison 2008]. Diesen Befunden im Tiermodell entsprechend wurde in humanem epileptogenen temporalen Kortexgewebe eine deutliche Verringerung von Adenosin A1-Rezeptoren bei Patienten mit komplex partiellen Anfällen nachgewiesen [Glass 1996].

Eine glial-neuronal vermittelte Störung der Adenosin-Homöostase mit konsekutiv verringerter antikonvulsiver Protektion wird demzufolge als ein wichtiger Mechanismus in der Epileptogenese diskutiert [Köhling 2007].

1.2.3 Schlaganfall als Ursache eines epileptischen Anfalles

In der Literatur ist ein gehäuftes Auftreten von epileptischen Anfällen nach Hirninfarkten beschrieben. In vorangegangenen Studien wird eine sehr variabel angegebene Inzidenz postischämischer epileptischer Ereignisse von 2 – 43 % berichtet [Silverman 2002; Berges 2000; Bladin 2000; Krämer 1998; Burn 1997; So El 1996; Pohlmann Eden 1996; Daniele 1996; Kilpatrick 1992; Sung 1990; Gupta 1988]. Ein Grund für diese sehr variierenden Inzidenz-Angaben könnten die über die Studien sehr unterschiedlichen Selektionskriterien der untersuchten Patientenkollektive sein (u.a. Einschluss von Patienten mit hämorrhagischen/ischämischen Schlaganfällen unterschiedlichster Lokalisation, sehr stark variierende Beobachtungszeiträume nach dem Schlaganfallereignis).

Für Patienten mit einem supratentoriellen ischämischen Schlaganfall ist in Studien der Evidenzklasse I eine Häufigkeit symptomatischer epileptischer Anfälle von maximal 15 % angegeben [Tettenborn 2004; Lamy 2003; Kelly 2002].

Insbesondere im Alter von über 60 Jahren ist der Schlaganfall eine der häufigsten Ursachen eines epileptischen Anfalls [Tettenborn 2004; Werhahn 2009].

Epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, dass im ersten Jahr nach einem Hirninfarkt das Risiko für einen epileptischen Anfall 23 Mal und für die Entwicklung einer Epilepsie 17 Mal höher ist gegenüber der vergleichbaren Allgemeinbevölkerung [Werhahn 2009; So El 1996]. Zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr besteht hinsichtlich des Auftretens einer Epilepsie ein exponentieller Anstieg. Zerebrovaskuläre Erkrankungen stellten auch hier die häufigste identifizierte Ursache dar [Hauser 1993].

Bezüglich weiterer unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten eines epileptischen Anfalles wurden in einer prospektiven Studie [Bladin 2000] eine kortikale Lokalisation des zerebralen Infarktes sowie eine schwere Behinderung und nicht die Größe der Durchblutungsstörung angeführt. Weitere Studien konnten belegen, dass die Schwere des neurologischen Defizits positiv mit dem Risiko für eine sich entwickelnde Epilepsie korreliert [Myint 2006; Lossius 2005].

In einer anderen retrospektiven Arbeit mit Einschluss von 159 Patienten, davon 116 mit ischämischen Hirninfarkt, wurde in einer Univarianzanalyse gezeigt, dass drei Faktoren für *wiederholte* epileptische Anfälle eine Rolle spielen: 1) eine blutige Imbibierung des Infarktes, 2) eine niedrige „modified Rankin Scale“ nach erstem Anfall (Grad der Unfähigkeit oder Abhängigkeit des Patienten bei Aktivitäten des täglichen Lebens; s. Abschn. 2.3.2) sowie 3) eine okzipitale Beteiligung [Berges 2000].

Zudem sind das männliche Geschlecht und eine kortikale Beteiligung als unabhängige Risikofaktoren für einen epileptischen Anfall nach einem Schlaganfall identifiziert worden [Cheung 2003].

Weiter ergab sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines postischämischen epileptischen Anfalles bei Beteiligung des parietalen bzw. temporalen Lobus [Arboix 1997].

Allerdings wurde in dieser Arbeit nicht hinsichtlich der genaueren Topographie der zerebralen Ischämien unterschieden.

Auch nach subkortikalen zerebralen Ischämien wurde in der Vergangenheit die Entwicklung einer Epilepsie nachgewiesen [Gupta 1988; Daniele 1996; Bentes 2001], wobei auch hier eine genauere topographische Zuordnung der Ischämien nicht erfolgte.

1.2.3.1 Epileptischer Frühanfall versus Spätanfall

Unterteilt werden epileptische Ereignisse nach einem Schlaganfall je nach Zeitpunkt ihres Auftretens in Früh- und Spätanfalle. Einheitlich verbindliche zeitliche Kriterien zur Einteilung in Früh- oder Spätanfalle bestehen bislang nicht. In vielen Studien wird ein epileptisches Ereignis als Frühanfall bezeichnet, wenn dieser innerhalb der ersten zwei Wochen nach einem Schlaganfall aufgetreten ist [Berges 2000; Bladin 2000; Kraus 1998; Kilpatrick 1990 und 1992; Lo 1994; Reith 1997]. In anderen Studien wird ein epileptischer Frühanfall bei Auftreten innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach einem zerebralen Schlaganfall [Burn 1997; Arboix 1997; Shinton 1988] bzw. einer Woche [So El 1996; Labovitz 2001; Lamy 2003] definiert. Demgegenüber gibt es auch eine Mitteilung, die einen epileptischen Frühanfall sogar noch innerhalb eines Monats nach Auftreten einer zerebralen Ischämie postulieren [Lancman 1993].

Epileptischer Frühanfall

Hinsichtlich der Genese eines Frühanfalles wird nicht allein von einer verminderten Durchblutung des zerebralen Gewebes, sondern zudem von einer Beteiligung sekundärer zytotoxischer und metabolischer Effekte mit resultierender neuronaler Membranschwellensenkung und damit Initiierung eines epileptischen Anfalles ausgegangen [Tettenborn 2004]. In diesem Zusammenhang wurde in einer *in vitro* Studie tierexperimentell hippocampales Gewebe Glutamat ausgesetzt [Sun 2001].

Nach den Ergebnissen dieser Studie ähnelt eine solche Glutamat-induzierte neuronale Schädigung der postulierten Epileptogenese bei Patienten mit einem Schlaganfall: es fand sich ein extrazellulärer Anstieg von Glutamat, eine reversible neuronale Depolarisation mit Verlust der synaptischen Aktivität, eine akute neuronale Schwellung und partiell ein verzögertes postexzitotoxisches Absterben von Neuronen [Sun 2001].

Eine Arbeit zeigte Risikofaktoren für frühe epileptische Anfälle auf, wenn in der Modified Rankin Scale mindestens drei Punkte (s. Abschn. 2.3.2) nachweisbar waren und eine kortikale Beteiligung vorlag [Lamy 2003].

Epileptischer Spätanfall

Ein epileptischer Anfall, der jenseits von 14 Tagen nach Erstmanifestation eines zerebralen Schlaganfalles auftritt, ist nach den meisten Studien als Spätanfall zu bezeichnen [Bladin 2000; Kraus 1998; Lo 1994; Kilpatrick 1992; Gupta 1988; Cocito 1982].

Für die fokale Epileptogenese scheinen bei einem Spätanfall morphologische Veränderungen mit Ersatz von gesundem Zellparenchym durch Neuroglia und Bildung einer Gliaarbe eine wichtige Rolle zu spielen [Tettenborn 2004]. Zusätzlich werden die Reduktion bzw. Ausfall hemmender kortikaler neuronaler Einflüsse sowie die Neubildung synaptischer Verbindungen in der Epileptogenese von epileptischen Spätanfällen nach zerebraler Ischämie diskutiert [Stroemer 1995].

Epileptische Spätanfalle können auch Jahre nach einem Schlaganfall auftreten. In einer Studie von Lamy und Mitarbeitern [Lamy 2003] wurden epileptische Anfälle im Mittel nach 12,9 Monaten detektiert (3,1 % im ersten Jahr und 5,5 % in den ersten drei Jahren). Epileptische Spätanfalle waren nach dieser Mitteilung mit einem vorherigen frühem Anfall, kortikaler Beteiligung und Größe des Infarktes mit mehr als einer halben Hemisphäre assoziiert.

1.2.4 Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist durch die Messung von Potentialschwankungen gekennzeichnet und wird mittels Oberflächenelektroden von der Kopfhaut abgeleitet. Es dient unter anderem der Diagnostik von epileptischen Anfällen.

Es kann bei kleineren kortikalen Ischämien und begleitenden Anfallsserien bzw. Status epilepticus ohne Nachweis epilepsietypischer Graphoelemente bleiben [Devinsky 1988; Sacquegna 1995].

1.2.5 Therapie des epileptischen Anfalles

Die Wahl einer antikonvulsiven Medikation ist von vielen Begleitfaktoren wie Alter, begleitende Medikation und Vorerkrankungen abhängig. Besondere Beachtung ist hierbei der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik bei älteren Patienten zu schenken [Leppik 2008]. Folgend sind die wichtigsten Empfehlungen der entsprechenden DGN-Leitlinie von 2012 aufgeführt. Sollte bereits bei einem ersten Anfallsereignis eine erhöhte Epileptogenität begründet (s. Abschn. 1.2.1) vorliegen, kann die Voraussetzung für eine antikonvulsive Therapie bestehen. Die verschiedenen Risikofaktoren für das erneute Auftreten von epileptischen Anfällen sind bislang aber noch nicht ausreichend analysiert worden [Labovitz 2003; Gilad 2001].

Therapie der ersten Wahl bei einem fokalen epileptischen Anfall sind Lamotrigin und Levetiracetam. Bei generalisierten oder nicht klassifizierbaren Epilepsien wird Valproat als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Aufgrund einer häufig notwendigen lang andauernden oder sogar zeitlich unlimitierten antikonvulsiven Behandlungsbedürftigkeit ist möglichst auf moderne Antikonvulsiva mit geringeren Nebenwirkungspotential oder Medikamenteninteraktionen zurückzugreifen [DGN Leitlinien 2012].

Sowohl nach der entsprechenden deutschen [DGN 2012], der europäischen [Ringleb 2008] als auch der US-amerikanischen Leitlinie [Adams 2007] sollte keine primäre antikonvulsive Therapie zur Vorbeugung von epileptischen Anfällen nach Hirninfarkten vorgenommen werden.

Die US-amerikanischen Leitlinien empfehlen eine antikonvulsive Therapie erst nach wiederholten Anfällen nach einem Hirninfarkt [Adams 2007]. Hingegen sieht die europäische Leitlinie eine antikonvulsive Behandlung zur Vorbeugung wiederholter Krampfanfälle nach einem Hirninfarkt [Ringleb 2008] vor. Nach der deutschen Leitlinie ist eine antikonvulsive Therapie für drei bis sechs Monate bereits nach dem Auftreten eines einzigen postischämischen epileptischen Anfalls [DGN Leitlinien 2012; Hamer 2009] indiziert.

1.2.6 Prognose nach postischämischem epileptischen Anfallsereignis

Die Prognose eines postischämischen epileptischen Anfallsereignisses in Hinsicht auf die Entwicklung einer manifesten Epilepsie im Vergleich zu Epilepsien anderer ätiologischer Zuordnung ist günstiger einzuschätzen. Die Einschätzung von Früh – bzw. Spätanfällen in diesem Kontext wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer retrospektiven Arbeit wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich rezidivierender Anfallsereignisse nach einem Früh – bzw. Spätanfall festgestellt [Gupta 1988]. Hingegen wurde in einer anderen Arbeit gezeigt, dass epileptische Frühanfälle ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von epileptischen Spätanfällen darstellen [Kilpatrick 1992]. In zwei prospektiven Studien wurde eine Rate der Anfallsfreiheit bei antikonvulsiv behandelten Patienten mit einem epileptischen Frühanfall nach zerebralem Schlaganfall von 67% [Stephen 2001] bzw. 54% [Semah 1998] beschrieben, allerdings zum Teil ohne Unterscheidung nach ischämischen bzw. hämorrhagischen Schlaganfällen und ohne weitere Analyse von zusätzlichen epileptogenen Risikofaktoren.

In einer Studie wurde eine höhergradige Stenose im Bereich der A. carotis interna als Risikofaktor für das Auftreten wiederkehrender epileptischer Anfälle nach Schlaganfall berichtet [Tettenborn 1999].

Darüber hinaus wurde in einer Übersichtsarbeit von Camilo und Goldstein [2004] beschrieben, dass in einer prospektiven Studie das Auftreten eines postischämischen Frühanfalles mit einer erhöhten Inzidenz einer stationären klinischen Mortalität einhergeht. In einer großen bevölkerungsbezogenen Studie [Vernino 2003] wurden Prädiktoren zur Prüfung der Mortalität nach einem ersten Hirninfarkt untersucht. Hier zeigte sich, dass das Neuaufreten eines epileptischen Anfalles unabhängig von anderen Risikofaktoren ein Prädiktor für eine erhöhte Mortalität nach einem Schlaganfall darstellt. Eine Differenzierung zwischen Früh- und Spätanfällen wurde allerdings nicht vorgenommen.

Prognostisch ungünstig ist die Entwicklung eines Status epilepticus im Rahmen eines akuten Schlaganfalles, der eine hohe Letalitätsrate zur Folge hat [Rumbach 2000]. Ein Status epilepticus in diesem Zusammenhang ist demnach in der Regel jedoch mit einem erheblich raumfordernden Schlaganfallereignis verbunden.

1.3 Die transkranielle Magnetstimulation

1.3.1 Historischer Abriss der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Schon 1870 konnten die Forscher Eduard Hitzig und Gustav Fritsch eine elektrische Erregbarkeit des Hirngewebes bei lebenden Hunden nachweisen. Mittels Gleichstrom-Anwendungen im Bereich des Hinterkopfes konnten u.a. Bewegungen der Augen induziert werden. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurden weiterführende Erkenntnisse durch D. Ferrier (Nordengland 1875) unter Einsatz von galvanischen und faradischen Reizen an lebenden Affen gewonnen. Die menschliche Hirnrinde wurde erstmals elektrisch durch den amerikanischen Neurochirurgen Bartholow (1874) gereizt. Die Durchführung dieser Untersuchungen konnte das Prinzip der gekreuzten Repräsentation (peripher motorische bzw. sensible Präsentation kontralateral zur Großhirnrinde) bestätigen [Hess Ref. 104a].

Am freigelegten humanen Kortex konnten durch Reizung des postzentralen Gyrus auch rein sensible Effekte nachgewiesen werden [Cushing 1909]. 1980 wurde durch Patrick A. Merton und seinen Techniker H. Bert Morton im Selbstversuch die erste elektrische transkranielle Stimulation durchgeführt, womit Einzelzuckungen der kontralateralen distalen Arm- und Fußmuskeln ausgelöst werden konnten. Die transkranielle elektrische Stimulation konnte sich aber in der klinischen Anwendung nicht durchsetzen, da sie zur Muskelaktivierung hohe und dadurch schmerzhafte Reizstärken erfordert.

Erste Erfahrungen mit Magnetimpulsen („alternierende magnetische Felder“) wurden von A. d’Arsonval (1896) und nachfolgend von Beer (1902) sowie von S. P. Thompson (1910) schon vor über 100 Jahren gesammelt.

Erst 1985 aber wurde mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) eine neue, nichtinvasive, schmerzfreie Methode der direkten Stimulation des menschlichen motorischen Kortex durch die intakte Schädeldecke vorgestellt. Nach Entladung einer Magnetspule über dem entsprechenden motorischen Kortex der Großhirnrinde konnten schmerzfrei Bewegungen der gegenüberliegenden Arm- und Beinmuskulatur beobachtet werden.

1.3.2 Mechanismen der TMS

Das Prinzip der TMS besteht in der Induktion eines elektrischen Stromes in der Großhirnrinde durch ein sich rasch und zeitlich variierendes Magnetfeld.

Mit Hilfe von Kondensatoren wird ein magnetisches Feld in diversen Spulen z.B. in einer Rundspule oder achtförmigen Spule erzeugt. Nahezu ungeschwächt durchdringt das magnetische Feld auch die Schädeldecke und löst in der Hirnrinde das zur neuronalen Depolarisation notwendige elektrische Feld aus.

Durch ein elektromagnetisches Wechselfeld wird folglich ein Strom im kortikalen Gewebe erzeugt. In Abhängigkeit von der Intensität des Reizes und u.a. der Spulenausrichtung werden deszendierende Erregungswellen in den schnell leitenden kortikospinalen Neuronen (große Pyramidenzellen) initiiert [H. R. Siebner, U. Ziemann Ref. 104 c].

Die kortikospinale Erregung ist außerdem von der Richtung des induzierten Gewebestromes abhängig [Werhahn 1994].

Man unterscheidet je nach Reizintensität zwei Formen der deszendierenden Erregungswelle, die indirekte Welle (**I-Welle**; engl. I-wave) und die direkte Welle (**D-Welle**; engl. D-wave), mit direkter Erregung der Pyramidenzellneurone, was erst bei höheren Reizintensitäten erreicht wird. Generiert wird die I-Welle im motorischen Kortex durch die Aktivierung von kortiko-kortikalen Interneuronen [Ziemann 2000], welche zu einer indirekten transsynaptischen Erregung von Axonen der schnell leitenden kortikospinalen Axone führt. Eine spinale Ableitung der vorbeschriebenen deszendierenden Wellen konnte exemplarisch bei wachen neurochirurgischen Patienten mit passageren Epiduralelektroden vorgenommen werden [Di Lazzaro 2004].

In einer TMS-Rundspule wird das Maximum des magnetischen Feldes im Zentrum der Spule erzeugt. In einer achtförmigen Spule ergibt sich das Maximum des magnetischen Feldes im Bereich der Berührungspunkte der beiden Teilspulen. Somit findet sich im Gegensatz zur Rundspule ein klar definiertes kleineres Reizareal („fokale TMS“). Die Eindringtiefe der TMS ist begrenzt, da die Reizintensität mit der Entfernung zur Spule abnimmt. Bei maximaler Reizintensität liegt die Tiefenreichweite bei ein bis sechs Zentimeter [T. Weyh, H. R. Siebner 104 b]. Das Handareal wird mit der TMS-Reizung des motorischen Kortex in einer Tiefe von etwa 1,5 – 2,1 cm aktiviert [Ziemann 2000].

Zwischen der Reizintensität der TMS und des peripher im Zielmuskel mittels Oberflächen Elektroden abgeleiteten motorisch evozierten Potentials (**MEP**) besteht eine Wechselbeziehung [Devanne 1997].

Nach der Boltzmann-Funktion korreliert die MEP Amplitude mit der Reizintensität im Sinne einer sigmoiden Funktion (siehe Abb. 1.1). Der Abschnitt der Intensitätskurve im Bereich der motorischen Ruheschwelle ist durch die Erregbarkeit der kortikospinalen Neurone mit der niedrigsten Schwelle erklärt, wohingegen bei höheren Intensitäten zusätzlich Neurone mit höherer Reizschwelle rekrutiert werden [Fröscher 2004].

Somit sind diese Parameter von der Rekrutierung neuronaler Netze abhängig, die durch TMS des Motorkortex erregt werden.

Steilere Kurvenverläufe sind bei Ableitung von Handmuskeln zu sehen, was unter anderem mit einer höheren Dichte und Anzahl kortikospinaler Fasern zu den Handmuskeln erklärt ist [Ziemann 2001].

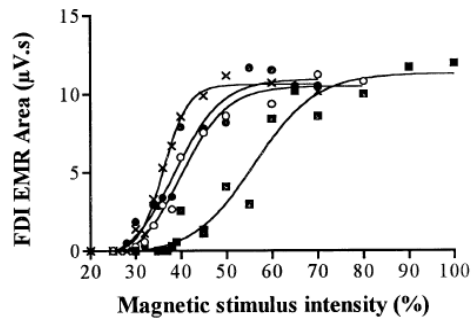


Abbildung 1-1 Darstellung der Beziehung zwischen der Reizintensität und der MEP Amplitude

Abszisse: Reizintensität in Prozent (%); Ordinate: EMR (EMR \triangleq MEP) in μ V
entsprechend einer sigmoiden Funktion

Liz. Nr.: 2826960469878 Modifikation nach: Devanne [1997]

Im Rahmen der Erregungswellen werden über exzitatorische monosynaptische Verbindungen spinale Alpha-Motoneurone depolarisiert. Wird ein Schwellenwert der spinalen Alpha-Motoneurone überschritten, kommt es zur Generierung eines Aktionspotentials, welches im peripheren motorischen Axon zum Zielmuskel fortgeleitet wird. Im Zielmuskel wird das MEP nach Summation aller peripheren motorischen Aktionspotentiale generiert [H. R. Siebner, U. Ziemann Ref. 104c].

1.3.3 Parameter der TMS

1.3.3.1 Die motorische Ruheschwelle

Die Reizstärke magnetischer Stimulatoren wird auf eine Prozentskala von 0-100 Prozent eingestellt. Eine direkte Vergleichbarkeit verschiedener Gerätetypen ist nicht möglich, da es sich um eine gerätespezifische Reizstärkeneinstellung handelt, die sich auf die eingestellte Entladespannung des jeweiligen Pulscondensators bezieht. Eine Halbierung der Intensität in Prozent bedeutet eine Halbierung der Entladespannung und Halbierung der von der Spule erzeugten Feldstärke. Daher ist die Reizschwelle grundsätzlich individuell zu bestimmen [T. Weyh, Siebner Ref. 104b]

Für die Anwendung der TMS wurden Leitlinien von der „International Federation of Clinical Neurophysiology“ (**IFCN**) herausgegeben. Die ersten Leitlinien auch hinsichtlich der motorischen Ruheschwelle (engl. resting motor treshold, **RMT**) sind 1994 bzw. 1999 erschienen [Rossini 1999]. Demnach ist die Magnetspule über dem kontralateralen Motorkortex zu bewegen, bis man den Punkt der kortikalen Repräsentation des Zielmuskels mit der optimalen Exzitabilität (Englisch: point of optimal excitability – **POE**) identifiziert hat. Dazu wird die Magnetspule mit einer eindeutig überschwelligen Stimulationsintensität (d.h. 60-70% der Stimulatorleistung für die obere Extremität) über dem theoretischen Zielpunkt im „Inching-Verfahren“ entladen. Im Bereich des optimalen Reizpunktes besteht die größte Dichte kortikospinaler Fasern. Sobald dieser Ort gefunden wird, ist die Reizstärke in Schritten von 1% zu verringern, bis ein MEP nur noch in 50% der Durchläufe vorhanden ist.

In der RMT spiegelt sich die Erregbarkeit kortiko-kortikaler Interneurone wider. Die motorische Schwelle reflektiert die Exzitabilität und die lokale Dichte des zentralen Kernes der exzitatorischen Interneurone und kortikaler Neurone im Bereich des primär motorischen Kortex (**M1**) sowie die Erregbarkeit der spinalen Ziel-Motoneurone [Ziemann 1996a; Hallett 2000]. Im Gegensatz zur RMT wird bei der Bestimmung der aktiven Motorschwelle (active motor threshold, **AMT**) der Zielmuskel vorinnerviert. Die AMT ist vor allem von spannungsabhängigen Natriumkanälen abhängig [Ziemann 1996a].

1.3.3.2 Routine – Parameter der TMS

Für die kortikomuskuläre Leitungszeit (**KML**) wird die kürzeste von drei bis fünf gemessenen MEP's protokolliert. Für die Bestimmung der KML ist eine exakte Spulenposition über der Schädelkalotte notwendig, da eine Abweichung zu einer Latenzverlängerung des MEP führen kann [Fuhr 1991]. Ursächlich wird eine zunehmende Distanz zum motorischen Kortex mit Abnahme der Anzahl der zu erregenden kortikospinalen Neurone postuliert. Da die Dauer der kortikalen Innervationsstille (engl. cortical Silent Period, **cSP**) zum Teil von Beginn des MEP gemessen wird, kann eine Latenzverlängerung des MEP zu einer fehlerhaften Darstellung der cSP führen.

Die peripher motorische Leitungszeit (**PML**) wird am entspannten Muskel gemessen. Es gibt zwei unterschiedliche Methoden, die PML zu ermitteln. Die erste Methode ist die sogenannte F-Wellen Methode. Es wird der dem Zielmuskel zuzuordnende Nerv proximal des Muskels elektrisch mit einer bipolaren Reizelektrode stimuliert. Die Reizintensität wird solange erhöht, bis die Amplitude der direkten Muskelantwort nicht mehr größer wird (**M-Welle**). Zusätzlich wird dann die F-Wellen-Latenz bestimmt, indem die Intensität gegenüber der M-Welle nochmals um 20 - 30% gesteigert wird. Eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung der PML durch die Magnetstimulation über der Halswirbelsäule. Eine Reizung kann z.B. im Bereich der zervikalen Wurzeln über den Austrittspunkten mit einer Magnetspule erfolgen. Die zentral motorische Leitungszeit (**ZML**) lässt sich aus der Subtraktion von KML und PML bestimmen. Ein weiterer inhibitorischer TMS-Parameter ist die ipsilaterale Innervationsstille (engl. ipsilateral Silent Period, **iSP**). Voraussetzung ist eine willkürliche ipsilaterale Muskelkontraktion des Zielmuskels mit mindestens 50% der Maximalinnervation. Die iSP ist ein Maß für die vorübergehende Unterdrückung des EMG-Signals (Reduktion der Willküraktivität) des Zielmuskels bei deutlich überschwelligem TMS-Impuls des ipsilateralen motorischen Kortex. Die iSP wird durch eine interhemisphärische, transkallosale Inhibition, ausgehend vom nichtstimulierten kontralateralen homologen Motorkortex vermittelt [Meyer 1995].

1.3.3.3 Die kortikale Innervationsstille

Die kortikale Innervationsstille (engl. cortical Silent Period; **cSP**) ist eine vorübergehende durch TMS ausgelöste Signalstille in der elektromyographischen Ableitung vom kontralateralen, willkürlich innervierten Zielmuskel (Abb. 1.4). Die cSP wird durch einen Einzelimpuls der TMS ausgelöst.

Eine Veränderung des Ausmaßes der willkürlichen Innervation des Zielmuskels beeinflusst die Dauer der cSP nicht wesentlich [Haug 1992] (Abb. 1.3). Dagegen korreliert die cSP-Dauer mit der Stimulationsintensität (**SI**). Mit Erhöhung der Stimulusintensität ist eine nahezu lineare Verlängerung der cSP zu sehen (Abb. 1.2) [Haug 1992]. In Folge dieser Abhängigkeit ist die exakte Bestimmung der RMT im Seitenvergleich notwendig, da die Untersuchung der cSP mit dem Faktor 1,5 der RMT erfolgt.

Da die cSP durch ein eigenständiges inhibitorisches neuronales Netzwerk generiert wird, kann sie prinzipiell auch unterhalb der AMT zur Evozierung eines MEP ausgelöst werden [Davey 1994]. Da die cSP gewöhnlich mit dem 1,5-fachen der RMT untersucht wird, geht ihr aber in der Regel ein MEP voraus.

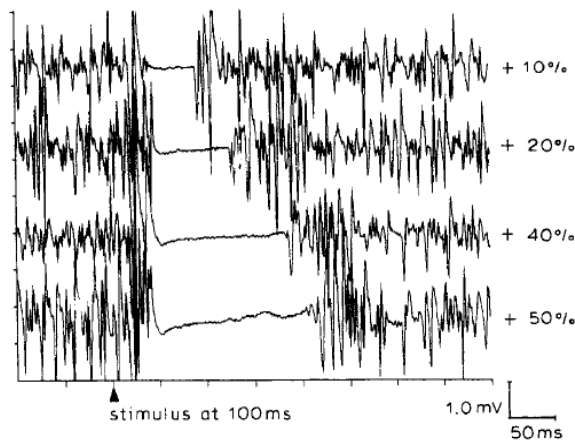


Abbildung 1-2 Ableitung eines Oberflächen-EMG vom M. abductor pollicis brevis (a)

Verlängerung der cSP (Abb. von oben nach unten) nach Erhöhen der Stimulationsintensität (SI) bei konstanter Muskelanspannung. SI in Prozent (rechter Bildrand) über der Schwelle zur Detektion der cSP.

Liz. – Nr.: 2835241390143 Mod. nach Haug [1992]

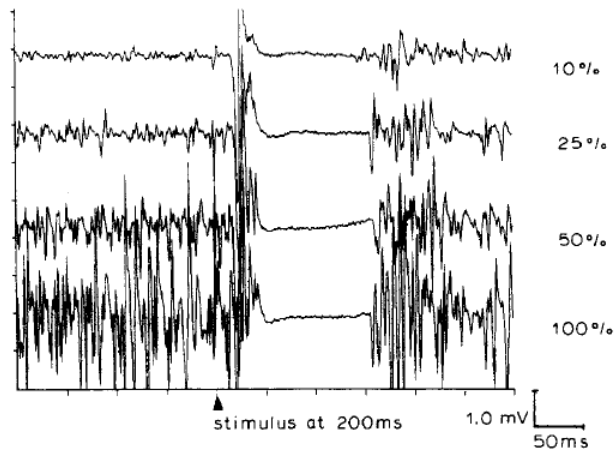


Abbildung 1-3 Ableitung eines Oberflächen-EMG vom M. abductor pollicis brevis (b)

Konstante Dauer der CSP, unabhängig von der isometrischen Muskelkontraktion in % (rechter Bildrand).

Liz. – Nr.: 2835241390143 Mod. nach Haug [1992]

Im Bereich der Handmuskeln beträgt die Dauer der cSP unter physiologischen Bedingungen gewöhnlich zwischen 100 und 300 ms [Wilson 1993]. Die Dauer der cSP kann interindividuell von 20 bis 35 % differieren [Orth 2004]. Intraindividuell hingegen sind bei gesunden Probanden nur geringe Seitenunterschiede mit einem Mittelwert von 14 Millisekunden (ms) zu finden [Cicinelli 1997].

Die ersten 50 ms der cSP sind am ehesten durch spinale inhibitorische Mechanismen, wie die „Feedback Inhibition“ durch inhibitorische Renshaw Zellen (sog. rekurrente Hemmung) auf Rückenmarksniveau sowie eine Nachhyperpolarisation von Alpha-Motoneuronen nach einer Depolarisation durch eine weiterhin erhöhte Kaliumleitfähigkeit gekennzeichnet. Zudem spielen inhibitorische kortikospinale Mechanismen eine Rolle. GABA-A Rezeptoren vermitteln dabei die kurz andauernde IPSP (bis 10 ms) [Tassinari 2003]. Es ist wahrscheinlich, dass auch die Zeit zwischen 50 und 100 ms durch kortikospinale inhibitorische Bahnen beeinflusst wird [Fuhr 1991; Inghilleri 1993].

Darüber hinaus ist der Zeitraum der cSP-Dauer nach 100 ms durch die Aktivierung von intrakortikalen inhibitorischen Vorgängen charakterisiert [Chen 1999].

Hierbei spielen insbesondere GABA – erge (GABA-B Rezeptoren) neuronale Netzwerke eine wesentliche Rolle [Werhahn 1999; Roick 1993; Classen 1997].

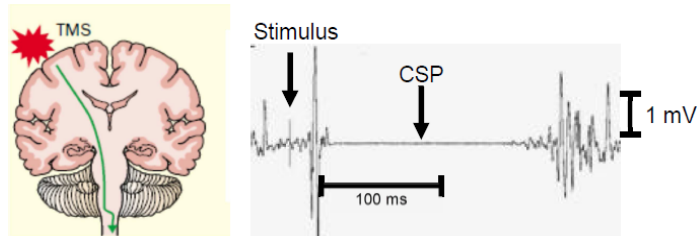


Abbildung 1-4 Illustration des schematischen Ablaufes zur Bestimmung der cSP und Abbildung der cSP

Links: Illustration der Auslösung der cSP; rechts: EMG-Ableitung der cSP mit Oberflächenelektroden vom willkürlich vorinnervierten kontralateralen Zielmuskel (M. interosseus dorsalis I). Die cSP wird hier von der Auslösung des MEP bis zum Wiederauftreten der willkürlichen EMG-Aktivität gemessen. Liz. Nr.: 2778260408371 Modifikation nach: Kobayashi [2003]

1.3.4 Sicherheitsaspekte der transkraniellen Magnetstimulation

Eine mögliche akute unerwünschte Wirkung der TMS ist das Auslösen eines epileptischen Ereignisses durch den Magnetpuls selbst. Unter Beachtung der allgemeinen Kontraindikationen zur Durchführung der TMS wie Metallimplantate im Kopf- bzw. Halsbereich, Metallsplitter im zu untersuchenden Bereich, Herzschrittmacher, zerebrale Gefäßclips und frischen Kalottendefekten führt die Einzelreizmethode nur äußerst selten zu epileptischen Ereignissen [Tassinari 2003]. Ein erhöhtes Risiko haben dennoch Patienten mit strukturellen zerebralen Schäden und Patienten mit einer bereits bestehenden Epilepsie, z.B. für das Auslösen eines sekundär generalisierten Anfalls [Classen 1995]. Darüber hinaus gibt es nur wenige Beschreibungen von als akzidentell einzuschätzenden epileptischen Anfällen infolge einer Einzelimpuls-TMS-Untersuchung [Hömberg 1989; Kandler 1990; Fauth 1992; Kratz 2010].

1.4 Stand der Literatur und Fragestellung

Charakteristische Veränderungen der cSP wurden für verschiedene neurologische Erkrankungen beschrieben, wobei vor allem chronische Krankheitsbilder (wie zum Beispiel Patienten mit Morbus Parkinson) oder solche im chronischem Stadium einer Erkrankung (zum Beispiel Patienten im chronischem Stadium nach einem Schlaganfall) untersucht worden sind [Schulz 2012]. Mit der TMS wird prinzipiell die kortikale und subkortikale Exzitabilität des motorischen Systems getestet. Mit Bezug auf die hier vorgestellte Arbeit sind daher vor allem TMS-Vorbefunde von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall von Bedeutung, bei denen eine klinische oder bildmorphologische Mitbeteiligung des motorischen Systems bestand.

Dazu ergeben sich in der Literatur bisher uneinheitliche Befundmitteilungen. So wurden bei Patienten mit einem akut zerebral ischämischen Ereignis und klinisch rein motorischer Beteiligung, u.a. mit Einschluss von sieben Patienten mit M1 - Läsionen, keine signifikanten Unterschiede mit nur diskreter Verkürzung der cSP zur betroffenen Körperseite gefunden [Liepert 2005; von Giesen 1994].

Im Unterschied zu M1-Läsionen konnte bei subkortikalen Läsionen eine Verlängerung der cSP zur betroffenen Körperseite nachgewiesen werden [Haug 1992; Classen 1997; von Giesen 1994]. Subkortikale Läsionen scheinen demnach die Exzitabilität inhibitorischer kortikaler neuronaler Netzwerke zu erhöhen. Der Grund, so wird angenommen, besteht in einer Deafferentierung des primär motorischen Kortex bei verschiedenen Läsionen außerhalb von M1 [Classen 1997].

Postischämische epileptische Anfälle sind letztlich auf primäre oder sekundäre kortikale Exzitabilitätsveränderungen zurückzuführen [Tettenborn 2004]. Daher ist die Methode der TMS besonders geeignet, als Biomarker für Patienten mit postischämischen epileptischen Ereignissen zu fungieren, wenn die entsprechenden Sicherheitsstandards eingehalten werden (s. Kapitel 1.3.4).

Neben der cSP sind nach bisheriger Datenlage keine wegführenden TMS-Kenngrößen bei Patienten mit postischämischen epileptischen Anfällen identifiziert worden.

In einer TMS-Studie mit Einschluss von acht Patienten mit fokal motorischen epileptischen Anfällen und Annahme des epileptogenen Fokus im primären Motorkortex wurde eine bilaterale Verlängerung der cSP mit stärkerer Ausprägung im nicht betroffenen Kortex festgestellt [Cincotta 1998]. Als Grund für diese cSP-Veränderungen wurde ein adaptiver, nicht näher erläuteter Mechanismus zur interiktalen Verstärkung der kortikalen Hemmung zum Schutz vor weiteren Anfällen angenommen. Ein Einfluss einer medikamentösen Behandlung auf die Dauer der cSP wurde in dieser Studie gegenüber ansonsten vergleichbar behandelten Patienten nicht gefunden.

In einer weiteren in diesem Zusammenhang bedeutsamen Studie wurde die cSP bei 78 Patienten mit einem postischämischem Schlaganfall untersucht [Kessler und Benecke 2002]. Gegenüber dem Befund der vorgenannten Untersuchung wurde in dieser Studie eine verkürzte cSP nach TMS über der affizierten Hemisphäre ausschließlich bei fünf Patienten mit zuvor manifesten postischämischen fokal motorischen epileptischen Anfällen gefunden.

Die verkürzte cSP wurde von den Autoren als Defizit kortikaler inhibitorischer Mechanismen und resultierender erhöhter Anfallsbereitschaft gewertet und die TMS damit als potentieller Biomarker für das Auftreten postischämischer epileptischer Anfälle.

Der zeitliche Abstand der EEG- und TMS-Untersuchung zum ursächlichen zerebral-ischämischen Ereignis wurde dabei jedoch nicht berichtet. Postischämisch handelt es sich am häufigsten um primär einfach fokale Anfälle, die bei etwa 50% der Patienten einen sekundär generalisierten Verlauf nehmen [Übersicht Tettenborn 2004]. Im Rahmen einer weiteren Studie mit Einschluss von 118 Patienten [Sung et al 1990] wurden postischämisch fokale Anfälle bei 56%, komplex partielle Anfälle bei 24% und generalisiert tonisch klonische Anfälle bei 4% der untersuchten Patienten festgestellt.

Nach den bestehenden Literaturmitteilungen ergeben sich bisher heterogene Befunde bezüglich der Aussagekraft der cSP-Befunde im Zusammenhang mit epileptischen Ereignissen bei Patienten mit zerebral-ischämischem Schlaganfall.

Ein Grund dafür könnte die bislang nur eingeschränkt systematisch berücksichtigte Ätiologie, Akuität und genaue Topographie der Schlaganfallereignisse sein. Zudem sind bislang weitere potentielle Einflussfaktoren wie zum Beispiel das Vorhandensein metabolisch epileptogen begünstigender Faktoren (z. B. Diabetes mellitus) nicht systematisch erfasst worden.

In der hier vorgestellten prospektiven Untersuchung wurde sich auf Patienten mit einer bildmorphologisch nachgewiesenen kortikalen oder kortiko-subkortikalen zerebralen Ischämie mit motorischer Beteiligung beschränkt, um für die weitergehenden Fragestellungen eine homogene Studienpopulation zu erhalten.

Unter Einbeziehung klinischer und paraklinischer Parameter sollten folgende Hypothesen geprüft werden:

(1) Befunde der cSP bei Patienten in der Akutphase eines zerebral ischämischen Ereignisses ermöglichen eine Voraussage über das Risiko für das Auftreten postischämischer epileptischer Früh- oder Spätanfälle

(2) Unter Berücksichtigung der Topographie der zerebral-ischämischen Ereignisse lassen sich neben Veränderungen der cSP weitere unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten postischämischer epileptischer Anfälle identifizieren

2 Methoden

Im Zeitraum von 2008 bis 2010 wurden alle Patienten mit einem bildmorphologisch nachgewiesenen akuten zerebral-ischämischen Erstereignis erfasst, die in der Klinik für Neurologie der Universität Rostock behandelt wurden. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem kortikalen oder kortiko-subkortikalen ischämischen Infarkt mit bildmorphologischer Beteiligung des motorischen Systems, die einer Untersuchung mittels TMS zugänglich waren. Insgesamt 40 Patienten erfüllten diese prinzipiellen Einschlusskriterien. Die Einteilung der von Ischämien betroffenen Hirnregionen erfolgte demnach nach radiologischen Kriterien und ist in Tabelle 3.2 und Abb. 3.1 näher erläutert.

Alle Patienten wurden auf die „Stroke Unit“ der Universitätsklinik für Neurologie in Rostock aufgenommen und im Verlauf in eine neurologische Rehabilitationsklinik verlegt (Verlegungszeitpunkt im Mittel $11 \pm 5,3$ Tage). Das Auftreten von epileptischen Anfällen wurde protokolliert. Als postischämische epileptische Frühanfälle wurden entsprechend den überwiegenden Literaturmitteilungen epileptische Anfälle mit Auftreten innerhalb von 14 Tagen nach dem Schlaganfall gewertet. Entsprechend erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit der weiterbehandelnden Rehabilitationsklinik 14 Tage nach dem Schlaganfallereignis, um potentiell nach Verlegung aufgetretene epileptische Frühanfälle zu erfassen. Im Fall des Auftretens eines postischämischen epileptischen Anfalles wurde dessen klinische Phänomenologie dokumentiert.

Das Auftreten eines postischämischen epileptischen Spätanfalles wurde durch ein Telefon-follow-up sechs Monate nach dem Schlaganfall protokolliert (s. Kapitel 2.1.1 und 2.2 [Studienprotokoll]). Alle Patienten willigten in die TMS-Untersuchung und die standardisierte follow-up-Kontaktaufnahme ein. Die TMS-Untersuchungen erfolgten ausschließlich in der Akutphase der Erkrankung in der Klinik für Neurologie der Universität Rostock unter fachkundiger ärztlicher Aufsicht.

2.1 Patientenkollektiv und Kontrollprobanden

2.1.1 Klinische und paraklinische Parameter

Insgesamt wurden 40 Patienten, darunter 26 männliche in einem Alter von 63 Jahren (Mittelwert ± 13 Jahren) und 14 weibliche Patienten in einem Alter von 64 Jahren (Mittelwert ± 14 Jahren) mit ischämischem Schlaganfall mit kortikaler bzw. kortiko-subkortikaler Beteiligung mittels TMS untersucht. Vergleiche der cSP-Befunde wurden nach verschiedenen Gruppierungen vorgenommen (intraindividuell cSP der betroffenen gegenüber der nichtbetroffenen Seite bei Patienten; cSP-Befunde der Patienten gegenüber Probanden, männliches versus weibliches Geschlecht). In einer weitergehenden Analyse erfolgte eine „gematchte“ Gegenüberstellung von Patienten mit epileptischem Anfall gegenüber Patienten ohne epileptisches Ereignis unter Berücksichtigung des Alters, der Händigkeit und der Lokalisation des zerebralen ischämischen Hirninfarktes.

Zur Klärung einer erhöhten Anfallsbereitschaft bei Patienten mit epileptischem Ereignis wurde eine Routine-EEG-Untersuchung veranlasst. Zusätzlich wurden zerebrovaskuläre Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) als möglicher Trigger eines epileptischen Ereignisses, laborchemische Werte (Calcium im Serum, Serum Creatinin, Schilddrüsenwerte) sowie die ätiologische Zuordnung des Hirninfarktes geprüft. Weiterhin wurde der Einfluss einer antikonvulsiven Medikation bzw. Medikamente mit zentraler Wirksamkeit berücksichtigt.

Sechs Monate nach den Untersuchungen in der Akutsituation erfolgte ein telefonisches „follow up“. In diesem Protokollschritt erfolgte die Kontaktaufnahme mit dem Patienten, dessen Angehörigen und den ambulant behandelnden Ärzten.

Dabei wurden nur eindeutige Hinweise auf ein epileptisches Ereignis als postischämischer epileptischer Anfall in die Auswertung aufgenommen (Bewußtseinsstörung mit myoklonischen Entäußerungen, länger als 1 Minute anhaltende fokale myoklonische Entäußerungen in Übereinstimmung mit dem Infarktdefekt, fachärztlich dokumentierter epileptischer Anfall im Beobachtungszeitraum).

2.1.2 Ein – und Ausschlusskriterien

Zu den allgemeinen Kontraindikationen (s. Abschn. 1.3.) wurden spezifische Ein- und Ausschlusskriterien formuliert.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem computertomographisch (**CT**) bzw. magnetresonanztomographisch (**cMRT**) darstellbarem, zerebralen ischämischen Schlaganfall [Abb. 3.6]. Patienten mit einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA) wurden nicht berücksichtigt, da keine bildmorphologische Zuordnung zur klinischen Symptomatik möglich war.

Die Patienten durften Paresen bis zum Kraftgrad 4 nach dem British Medical Research Council [BMRC 1976] aufweisen, wenn eine zumindest ausreichende kurzzeitige tonische Muskelkontraktion der kleinen Handmuskulatur eine reproduzierbare cSP-Untersuchung ermöglichte. Eine Parese vom Kraftgrad 4 nach MRC ermöglicht eine Bewegung gegen mäßigen Widerstand (s. Tabelle 2.1).

Obwohl die Stärke der Muskelaktivierung keinen wesentlichen Einfluss auf die cSP zu nehmen scheint, wurde auf eine ausreichend lang anhaltende Muskelkontraktion geachtet, da eine zu kurz anhaltende Muskelkontraktion mit einem vorzeitigem Abfall der EMG- Aktivität einhergehen und so die Abgrenzung des Endes der cSP schwer einschätzbar sein kann [M. Orth, R. Benecke Ref. 104d].

Zu den Ausschlusskriterien gehörte eine vorbestehende Epilepsie oder ein epileptischer Frühfall vor der geplanten TMS-Untersuchung, um das Risiko eines TMS-induzierten epileptischen Anfalles zu minimieren (s. Kapitel 1.3.4) Zusätzlich wurde die Psychopathologie (z.B. Aphasie oder Demenz) des Patienten vor dem Hintergrund einer ausreichend gewährleisteten Kooperation während der Untersuchungen berücksichtigt.

Tabelle 2-1 Kraftgrade nach dem British Medical Research Council

Grad 0	keinerlei Muskelaktivität
Grad I	sichtbare oder tastbare Muskelkontraktion ohne Bewegungseffekt
Grad II	Bewegungseffekt unter Ausschaltung der Schwerkraft
Grad III	Bewegungen gegen die Schwerkraft möglich
Grad IV	Bewegungen gegen mäßigen Widerstand
Grad V	Normale Muskelkraft

Darüber hinaus wurde der klinische bzw. funktionelle Behinderungsgrad der Patienten nach der „Rankin Skala“ [Rankin 1957] beurteilt (Tab. 2.2).

Tabelle 2-2 Rankin Skala

Grad:

- 0** keine Symptome, Patient kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
- 1** Symptome vorliegend, ohne wesentliche Funktionseinschränkung, alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten können verrichtet werden
- 2** geringgradige Funktionseinschränkung, eigene Angelegenheiten können noch ohne Hilfe verrichtet werden
- 3** mäßiggradige Funktionseinschränkung, Patient bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage alleine zu gehen
- 4** mittelschwere Funktionseinschränkungen (Hilfe beim Gehen und für körperliche Bedürfnisse notwendig)
- 5** bettlägerig, inkontinent, Patient bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
- 6** Tod

2.2 Studienprotokoll

UNIVERSITÄT ROSTOCK

Medizinische Fakultät

Zentrum für Nervenheilkunde

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. habil. Reiner Benecke



Universität Rostock · Medizinische Fakultät · Zentrum für Nervenheilkunde
Sitz: Gehlheimer Straße 20 · Postfach 10 08 88 · D-18055 Rostock

Neurophysiologische Befunddokumentation Transkranielle Magnetstimulation

Patient:
Geboren am:

Datum der Untersuchung:
Station:

Händigkeit:

Kraftmessung mit einem Vigorimeter:

Anamnese:

epileptische Anfälle: (vor dem ischämischen Schlaganfall?)

epileptische Anfälle im Rahmen des stationären Aufenthaltes
bzw. innerhalb von 14 Tagen (Dokumentation Frühanfall und Phänomenologie):

kardiovaskuläre Begleiterkrankungen:

ZNS wirksame Medikamente? (insbes. Zeitpunkt der Einnahme)

Topographie des Hirninfarktes : (kortikal, Kortikale Mitbeteiligung, subkortikal,
Hirnstamm)

EEG

Termin für telefonisches follow up mit Frage eines epileptischen Ereignisses:
(6 Monate poststationär)

	M. interosseus dorsalis I	
	links	rechts
Schwelle (%)		
Kortikale Stimulation %		
Cortical Silent Period (ms)		

2.3 Datenakquisition mit der TMS

Die TMS wurde mit dem Stimulator Magstim 200 durchgeführt (The Magstim Company, Dyfeld, UK), der zur Bestimmung aller TMS-Parameter mit einer Rundspule (The Magstim Company, Dyfeld, UK) konnektiert wurde. Die Digitalisierung der Daten erfolgte mit einem CED 1401 Plus Interface (Cambridge Electronics Design, Cambridge, UK).

Zur Datenaufnahme wurden Klebe-Elektroden (Neuroline, Medicotest, Olstykke, Dänemark) verwendet. Die Signalverstärkung betrug 100 $\mu\text{V/V}$. Zur Filterung wurden ein 5 Hz Hochpass- und ein 1500 Hz Tiefpass-Filter verwendet.

Nach der Filterung, Verstärkung und Digitalisierung wurde das EMG-Signal online über eine handelsübliche Software (SIGAVG, Cambridge Electronics Design, Cambridge, UK) mit einer Aufnahme Frequenz von 5000 Hz aufgezeichnet und zur späteren off-line-Auswertung gespeichert.

2.4 TMS – Untersuchung

Alle untersuchten gesunden Probanden sowie Patienten wurden ausführlich vor Beginn der Untersuchung über mögliche unerwünschte Wirkungen der TMS aufgeklärt. Nach Ausschluss von Kontraindikationen (s. Abschn. 1.3.4) wurde zunächst im Sitzstuhl in entspannter Position in motorischer Ruhesituation untersucht. Die Arme der Patienten wurden in entspannter Position auf breiten Armlehnen abgelegt.

Die aktiven Klebe-Elektroden (Kathode) wurden beidseits über dem Zielmuskel der Hand, dem M. interosseus dorsalis I (**ID I**) und die inaktiven Klebe-Elektroden (Anode) über der zweiten Phalanx des Ringfingers angebracht.

Die inaktive Klebe-Elektrode wurde nicht am Zeigefinger angebracht, damit bei der Aktivierung Artefakte über den Kraftaufnehmer vermieden werden konnten.

Vor Positionierung der Elektroden wurde die Haut mit Alkohol entfettet und zur Reduktion der Elektrodenimpedanz zwischen Haut und Elektrode ein Kontaktgel aufgetragen. Ein Erdungskabel wurde proximal im Bereich des Oberarmes des untersuchten Armes an einem Erdungsband angebracht.

Alle TMS-Untersuchungen wurden unter akustischer Kontrolle durchgeführt, um sicherzustellen, dass unter Ruhebedingungen, insbesondere zur Bestimmung der Ruhemotorschwelle (**RMT**) keine EMG-Aktivität auftritt. Eine Vorinnervation, besonders im unteren Kraftbereich würde zu einer deutlichen Fazilitierung der Amplituden der MEP sowie Verkürzung der MEP Latenz führen [Hess 1986a]. Zur Untersuchung der Routine-Parameter mit der Rundspule wurde zuerst die RMT ermittelt.

Dabei wurde die Schwelle in Prozent der Maximalintensität des Magstim (2.0 Tesla bei Verwendung der Rundspule) bestimmt, bei der nach 10 TMS-Reizen mindestens 5 MEP mit einer Mindestamplitude von 50 μ V evoziert werden konnten [Rossini 1994]. Die cSP wurde unter Aktivierungsbedingungen mit der Rundspule untersucht.

Dabei mussten die Patienten und Probanden während der Magnetstimulation mit einem tonischen Spitzgriff Kraft auf ein Vigorimeter ausüben. Das Vigorimeter wurde zur Bestimmung der Muskelkraft der Hände im Seitenvergleich zur nicht betroffenen Seite benutzt, um sicherzustellen, dass eine Ischämie-bedingte Parese nicht das Ergebnis der cSP-Untersuchung beeinflusst. Das Ausmaß der tonischen Kontraktion wurde über ein Oszilloskop (SG 4100, Knott Elektronik, Hohenschäftlarn, Deutschland) kontrolliert. Die Patienten und Probanden mussten für die Untersuchung der cSP 20% der Maximalkraft aufwenden. Die cSP wurde mit dem 1.5-fachen der RMT untersucht. Es wurden pro Zielmuskel 10 TMS-Reize appliziert.

Die Datenauswertung erfolgte off-line mit der Software SIGAVG. Die Latenz der cSP wurde vom Reizartefakt bis zum Wiederauftreten einer EMG-Aktivität auf dem Niveau vor dem Reizartefakt gemessen. Für weitere Analysen wurde der Mittelwert der zehn Reize verwendet.

2.5 Statistik

Für die statistische Analyse wurde die SPSS Version 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) verwendet. Es erfolgte in einem ersten Schritt die Prüfung auf eine Normalverteilung der Daten mit Durchführung einer explorativen Datenanalyse und Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests sowie Shapiro-Wilk-Tests unter deskriptiver Betrachtung von Häufigkeiten, Mittelwerten, Standardabweichung sowie des Median. Vorangegangen sind allen Tests die Formulierung einer Nullhypothese und einer Alternativhypothese. Für die Betrachtung von normalverteilten Mittelwerten einer Stichprobe wurde im Anschluss die Prüfung der Signifikanz mittels t-Test nach Student vorgenommen. Die Signifikanzniveaus wurden sowohl für normalverteilte als auch nicht normalverteilte Werte wie folgt dargestellt: $p \geq 0,05$ keine Signifikanz (ns), $p < 0,05$ signifikant (*), $p < 0,01$ sehr signifikant (**), $p < 0,001$ hoch signifikant (***).“ Für das Vergleichen von unabhängigen Stichproben ohne Normalverteilung wurde der U-Test nach Mann-Whitney verwendet.

Für die Untersuchung von verbundenen Stichproben, insbesondere der Untersuchung der cSP innerhalb einer Gruppe wurde der Wilcoxon Test verwendet.

Zusätzlich wurden singuläre begünstigende Einflussfaktoren für das Auftreten postischämischer epileptischer Anfälle wie zum Beispiel das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit einer Varianzanalyse untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Daten des Patientenkollektives

Es wurden insgesamt 40 Patienten, davon 26 männliche und 14 weibliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle 40 Patienten erlitten einen CT- bzw. MRT-bildmorphologisch nachgewiesenen ischämischen Territorialinfarkt unter Einschluss des Kortex im Stromgebiet der A. cerebri media mit Beteiligung des motorischen Systems. Eine Kombination mit einem ipsilateralen Anteriorinfarkt bzw. Posteriorinfarkt fand sich bei jeweils einem Patienten. Darüber hinaus ergab sich in der zerebralen Bildgebung bei lediglich einem Patienten eine blutige Imbibierung des Infarktareals. Diesbezüglich fand sich bei diesem Patienten kein Anhalt eines epileptischen Früh- bzw. Spätanfalles.

33 der Patienten wiesen eine latente Parese (MRC 4-5) und sieben der Patienten einen moderaten (MRC 4) Paresegrad auf. Entsprechend war der funktionelle Behinderungsgrad der Patienten als gering einzuschätzen und beeinflusste das Ergebnis der cSP-Untersuchung damit nicht. Die TMS-Untersuchung der Patienten erfolgte im Gegensatz zu bislang publizierten Studien im Akutstadium des erlittenen Hirninfarktes (im Mittel 5 ± 3 Tage nach dem Schlaganfall, Spanne 1 bis 7 Tage nach dem Schlaganfallereignis). Erwartungsgemäß bestanden zum Zeitpunkt der TMS-Untersuchung klinisch bei keinem Patienten spastische Zeichen (erhöhter Muskeltonus, Steigerung der Muskeleigenreflexe). Die TMS-Untersuchungen wurden von allen Patienten gut toleriert. Epileptische Anfälle im Zusammenhang mit der TMS-Untersuchung traten nicht auf. Der zeitliche Abstand zwischen der TMS-Untersuchung und einem postischämischen epileptischen Frühanfall betrug mindestens drei Tage (Mittelwert $4 \pm 2,2$ Tage). Drei Patienten mussten von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden, da sie innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Schlaganfallereignis einen Grand-mal-Anfall erlitten hatten. 33 Patienten der in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten dem Studienprotokoll folgend nach sechs Monaten kontaktiert werden.

Dabei ergab sich in dieser Kohorte kein Todesfall.

3.1.1 Altersverteilung und zerebrovaskuläres Risikoprofil

Die Altersverteilung und die zerebrovaskulären Risikofaktoren gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Diener et al., 2012) sind in Tabelle 3.1 aufgeführt. Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt des Schlaganfalles 65 ± 13 Jahre. Häufigster zerebrovaskulärer Riskofaktor war der arterielle Hypertonus (Vorliegen bei 81,5 % der Patienten), gefolgt von einer Hyperlipoproteinämie (Vorliegen bei 55,5 % der Patienten), einem Nikotinabusus (Vorliegen bei 31,5 % der Patienten) und einem Diabetes mellitus (Vorliegen bei 27,5 % der Patienten).

Patienten	Alter	D.m.	aHT	Nik.	HLP
weiblich (n = 14)	66±13	21 (%)	78 (%)	29 (%)	57 (%)
männlich (n = 26)	64±13	34 (%)	85 (%)	34 (%)	54 (%)

Tabelle 3-1 Altersverteilung und zerebrovaskuläres Risikoprofil

n $\hat{=}$ der Anzahl der Patienten; Abbildung der Risikofaktoren in Prozent (%); D.m.: Diabetes mellitus; aHT: arterieller Hypertonus; Nik.: Nikotin; HLP: Hyperlipoproteinämie

3.1.2 Lokalisation des Hirninfarktes unter topographischen Gesichtspunkten

In Tabelle 3.2 sind die prozentualen Verteilungen der zerebralen Ischämien nach topographischen Gesichtspunkten aufgeführt. Abbildung 3.1 illustriert die anatomischen Regionen, welche durch die zerebralen Ischämien betroffen waren.

Lokalisation	Kortikal	Subkortikale Beteiligung	Präzentral	Motorkortex M1	Postzentral
Prozent	100	64,9	78,4	29,7	43,2

Tabelle 3-2 Gesamtkohorte mit topographischer Zuordnung des Hirninfarktes in Prozent

Präzentrale Region \triangleq primär motorischer Kortex einschließlich M1

Motorkortex M1 \triangleq präzentral einschließlich des motorischen Handareals

Postzentrale Region \triangleq primär sensorischer Kortex

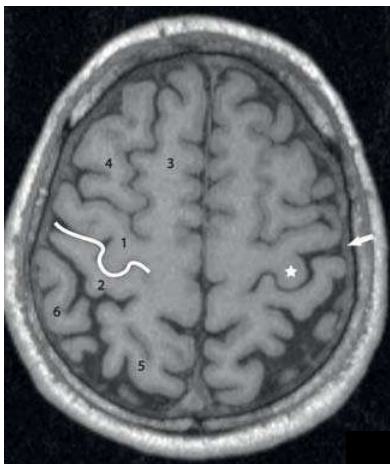


Abbildung 3-1 MRT des Kopfes mit transversaler Darstellung der Hirnregionen

Legende: 1 = Gyrus praecentralis, 2 = Gyrus postcentralis, 3= Gyrus frontalis superior,

4 = Gyrus frontalis medius, 5 = Lobulus parietalis superior, 6 = Lobulus parietalis inferior

Sternchen = motorisches Handareal

Modifikation nach Gunther Fesl, Quelle: Neuroradiologie up2date 1 2012 Thieme Verlag

3.1.3 Ätiologische Zuordnung des Hirninfarktes

Abbildung 3.2 zeigt die prozentuale Verteilung der ätiologischen Zuordnung der ischämischen Schlaganfälle aller untersuchten 40 Patienten. Gemäß der topographischen Einschlusskriterien der zerebralen Ischämien fanden sich in der Mehrheit der Patienten (n = 33) Emboliequellen als Ursache der Schlaganfälle. Bei 10 Patienten (25%) wurde ein Vorhofflimmern detektiert, eine arterio-arteriell- bzw. aorto-arteriell embolische Genese konnte bei 16 Patienten (22,5 % bzw. 17,5%) nachgewiesen werden. Eine Kardiomyopathie bei 2 Patienten (5%) und eine paradox-embolische Zuordnung wurde bei 5 Patienten (12,5%) gefunden. Keine ätiologische Zuordnung der zerebralen Ischämien gelang trotz umfangreicher leitlinienkonformer Diagnostik bei sieben Patienten der Gesamtkohorte (17,5 %).

Eine weiterführende Auswertung ergab keinen systematischen Zusammenhang zwischen der Ätiologie der zerebralen Ischämien und ihrer Topographie. So konnte beispielhaft ein M1-Infarkt sowohl durch ein Vorhofflimmern wie auch durch eine arterio-arterielle Embolie verursacht worden sein.

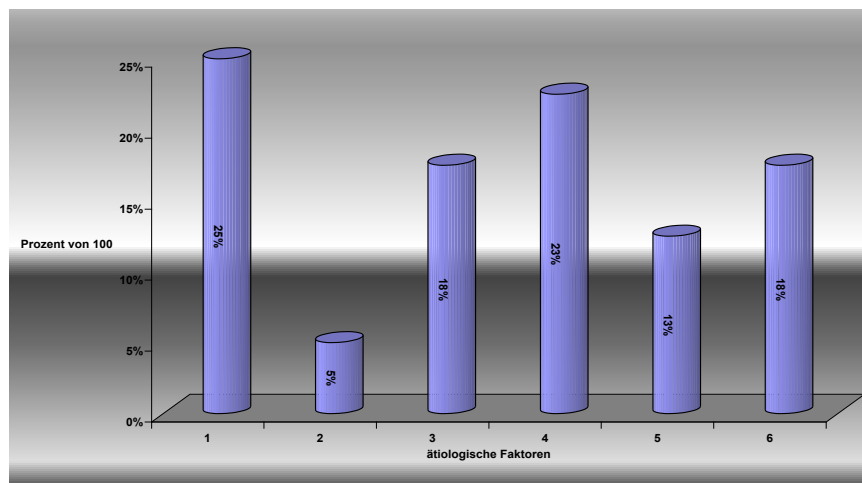


Abbildung 3-2 Verteilung der ätiologischen Zuordnung zum ischämischen Schlaganfall

Abbildung in Prozent; Legende: Abszisse: 1 Vorhofflimmern, 2 Kardiomyopathie, 3 aorto-arteriell, 4 arterio-arteriell, 5 paradox embolisch, 6 keine ätiologische Zuordnung erfassbar

3.1.4 Epileptische Anfälle

Von den insgesamt in die Studie eingeschlossenen 40 Patienten entwickelten neun Patienten (22,5%) (acht männliche [20%] und eine weibliche [2,5 %]) postischämische epileptische Anfälle. Dabei handelte es sich bei acht Patienten um Frühanfälle (20 %) und bei einem Patienten um einen Späthanfall (2,5 %).

Die epileptischen Frühanfälle traten im Mittel $3,5 \pm 4,2$ Tage nach dem Schlaganfall auf (Spanne 3 bis 10 Tage nach dem Schlaganfallereignis). Der erfasste epileptische Späthanfall, der sich mit fokal motorischen Entäußerungen kontralateral zum Infarkt manifestierte, trat sechs Wochen nach dem Schlaganfall auf. Der Patient mit der Manifestation eines postischämischen epileptischen Späthanfalles hatte keinen epileptischen Frühanfall.

Bildmorphologisch fand sich bei keinem Patienten mit einem postischämischen epileptischen Anfall eine blutige Imbibierung des Hirninfarktes.

Nach phänomenologischer Unterteilung der epileptischen Ereignisse zeigten sich bei fünf Patienten (55 %) fokale motorische (darunter ein Patient mit sekundärer Generalisierung), bei einem Patienten ein fokaler sensibler Anfall (11 %) und bei einem weiteren Patienten ein komplex-partieller Anfall (11 %). Klinisch wurde die Annahme eines komplex-partiellen epileptischen Anfalles unterstützt durch das Sistieren des Anfallsereignisses nach einmaliger Gabe von Lorazepam. Zwei Patienten erlitten einen primär generalisierten epileptischen Anfall (22 %).

Bei allen Patienten mit einem epileptischen Anfall fanden sich ursächlich Hirninfarkte mit Einschluss der präzentralen Region. Darüber hinaus zeigte sich eine zusätzliche postzentrale Beteiligung bei zwei Patienten (s. Tab. 3.3). Eine postzentrale Lokalisation des Hirninfarktes stellte sich bei dem Patienten mit dem fokalen sensiblen Anfall nicht dar.

Bei vier Patienten war ausschließlich das Handareal (M1) involviert.

Im EEG von drei Patienten, die ein klinisches epileptisches Ereignis entwickelten hatten, fand sich nachfolgend eine fokale Verlangsamung im Sinne eines Herdbefundes ipsilateral zum ischämischen Schlaganfall. Epilepsietypische Graphoelemente konnten bei keinem der mittels EEG untersuchten Patienten mit postischämischem epileptischem Ereignis festgestellt werden.

Aufgrund wiederholter epileptischer Anfälle wurde bei zwei Patienten eine antikonvulsive Therapie mit Carbamazepin begonnen. Die TMS-Untersuchung war bei diesen beiden Patienten vor dem Behandlungsbeginn mit Carbamazepin durchgeführt worden, so dass diese Medikation keinen Einfluss auf die TMS-Befunde hatte. Nach EEG-Kontrolluntersuchungen wurde die Carbamazepin-Medikation im Beobachtungszeitraum nach sechs bzw. acht Wochen beendet, ohne dass erneut epileptische Anfälle auftraten.

Patient mit epileptischem Anfall	kortikal	Subkortikal	Präzentral	postzentral	M1
1 primär generalisiert	+	+	+	-	-
2 fokal motorisch	+	+	+	+	+
3 fokal sekundär generalisiert	+	-	+	-	-
4 fokal motorisch	+	+	+	-	+
5 fokal motorisch	+	-	+	-	+
6 fokal sensibel	+	+	+	-	-
7 fokal motorisch	+	-	+	+	+
8 primär generalisiert	+	-	+	-	-
9 komplex partiell	+	+	+	-	-

Tabelle 3-3 phänomenologische Zuordnung der Patienten mit epileptischem Anfall in Bezug zur Topographie des Hirninfarktes

+ $\hat{=}$ betroffen, - $\hat{=}$ nicht betroffen

3.2 Resultate der Transkraniellen Magnetstimulation

3.2.1 Kontrollprobanden

Im Rahmen der Studie wurden 13 weibliche und 11 männliche gesunde rechtshändige Kontrollpersonen im Alter von 43 ± 16 Jahren hinsichtlich einer Normalverteilung der cSP im Seitenvergleich untersucht. Es fanden sich in der explorativen Datenanalyse normal verteilte Werte der cSP ohne signifikante Unterschiede im Seitenvergleich ($p=0,9$).

Die cSP betrug auf der rechten Seite im Mittel 161 ± 41 ms und auf der linken Seite 160 ± 38 ms.

3.2.2 Patientenkollektiv

3.2.2.1 Die Ruhemotorschwelle

Im Folgenden werden für die TMS-Untersuchungen die Daten des ID I kontralateral zur Seite des ischämischen Schlaganfalles als betroffene Seite aufgeführt. Daten kontralateral zur Seite ohne Infarktdemarkierung werden als nichtbetroffene Seite beschrieben.

In der Berechnung der Mittelwerte der RMT ergaben sich keine signifikanten Seitenunterschiede ($p > 0,05$), d.h. für die nichtbetroffene Körperseite 40% und für die betroffene Körperseite 42%.

3.2.2.2 Die kortikale Innervationsstille

Gesamtkohorte der Patienten

Im Vergleich der Gesamtkohorte der Patientengruppe gegenüber den normalverteilten Werten der cSP der dominanten linken Hemisphäre der gesunden Kontrollgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede der cSP abgeleitet vom betroffenen ID I der Patienten (cSP-Dauer in der Patientengruppe: 200 ± 70 ms vs. cSP-Dauer in der Kontrollgruppe: 161 ± 41 ms; $p < 0,05^*$) (s. Abb. 3.3). Demgegenüber fand sich in der Untersuchung des ID I kontralateral zur nicht betroffenen Hemisphäre der Patienten kein signifikanter Unterschied zu den Befunden der Kontrollgruppe.

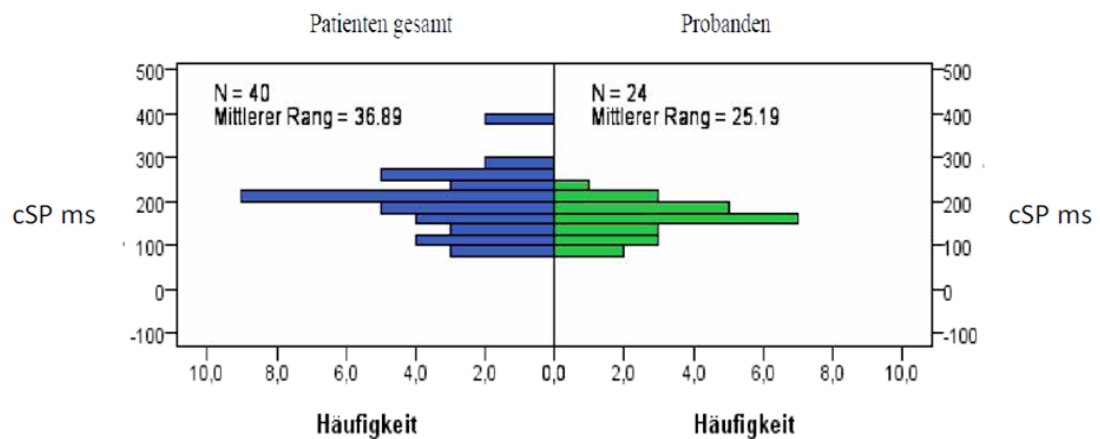


Abbildung 3-3 cSP der betroffenen Seite aller Patienten versus der dominanten Hemisphäre der Probanden

Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der cSP in Millisekunden (ms) abgeleitet vom betroffenen ID I der Patienten (linker Teil der Abb.) versus der cSP abgeleitet vom kontralateralen ID I zur dominanten Hemisphäre der Probanden (rechter Teil der Abb.). $p < 0,05$ ($p = 0,015^*$).

In Bezug auf die Untersuchung der cSP im Vergleich der weiblichen Patienten gegenüber den Kontrollprobanden zeigten sich sowohl für die betroffene Seite als auch für die nichtbetroffene Seite keine signifikanten Unterschiede der cSP-Dauer ($p = 0,7$).

Im Vergleich der männlichen Patienten mit den Kontrollprobanden fand sich für die betroffene Seite eine hochsignifikante Verlängerung der cSP ($p = 0,002^{**}$) (s. Abb. 3.4).

Analog zu den Ergebnissen der weiblichen Patienten wurde bei männlichen Patienten für die nichtbetroffene Seite kein Unterschied zu den Befunden der Kontrollprobanden festgestellt ($p = 0,6$).

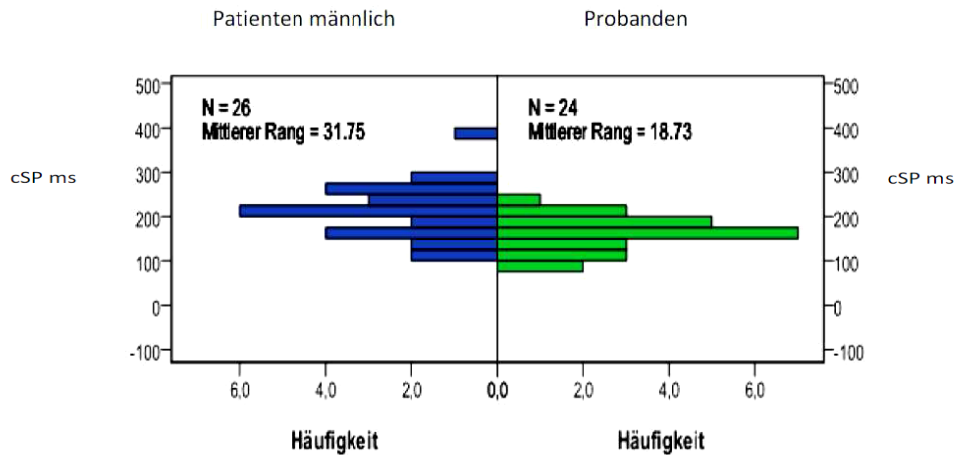


Abbildung 3-4 cSP der betroffenen Seite der männlichen Patienten versus der dominanten Hemisphäre der Probanden

Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der cSP der betroffenen Seite der männlichen Patienten (linke Bildseite) versus cSP der dominanten Hemisphäre der Probanden (rechte Bildseite), cSP in Millisekunden (ms), $p < 0,05$ ($p = 0,002^{**}$).

Innerhalb der Patientengruppe zeigte eine geschlechtergetrennte Auswertung der betroffenen Seite eine signifikante Verlängerung der cSP-Dauer der männlichen gegenüber den weiblichen Patienten ($p < 0,05^*$). Die Untersuchung der cSP der nicht betroffenen Seite erbrachte in dieser Analyse keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,5$) mit einem Mittelwert von 161 ± 51 ms.

Sieben Prozent ($n = 1$) der 14 weiblichen Patienten erlitten einen epileptischen Anfall gegenüber 31 Prozent ($n = 8$) der 26 männlichen Patienten. Die Auswertung des Quotenverhältnisses mittels Odds Ratio ergab für männliche Patienten ein ca. sechsfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines postischämischen epileptischen Anfalls gegenüber weiblichen Patienten (s. Tab. 3.4).

Geschlecht	Mit epileptischem Anfall	Ohne epileptischem Anfall
männliche Patienten	8	18
weibliche Patienten	1	13
Odds ratio	5,8	

Tabelle 3-4 Ermittlung des Risikos eines postischämischen epileptischen Anfalles nach Geschlecht

Darstellung der Odds ratio

Lokalisation des Hirninfarktes

Zur weiteren Differenzierung wurden im Folgenden die Daten der cSP nach Lokalisation des ischämischen Schlaganfalles untersucht. Hierbei wurde nach kortikaler, subkortikaler, prä- bzw. postzentraler und Beteiligung der M1 Region unterschieden. Es fanden sich im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben signifikante Unterschiede mit Verlängerung der cSP der betroffenen Seite im Vergleich zur nichtbetroffenen Seite bei der Auswertung der Patienten mit kortikalen Ischämien, jener mit Zusammenfassung von kortikalen und subkortikalen Ischämien, jener mit im Bereich des motorischen Handareals befindlichen Ischämien sowie sehr signifikante Ergebnisse in der Auswertung der Patienten mit präzentral lokalisierten ischämischen Hirninfarkten. Die Untersuchung der cSP der postzentral lokalisierten Ischämien ergab keine signifikanten Unterschiede. Nach Aufschlüsselung der Daten der Patienten mit bzw. ohne epileptisches Ereignis konnten signifikante Unterschiede nur für Patienten mit Lokalisation des ischämischen Hirninfarktes präzentral gefunden werden. Die cSP-Befunde mit Bezug auf die Lokalisation der zerebralen Ischämien sind in Tabelle 3.5. zusammengefasst. Beispielhaft ist in Abbildung 3.5 die cSP im Vergleich der betroffenen zur nicht betroffenen Seite bei einem Patienten mit epileptischem Anfall dargestellt.

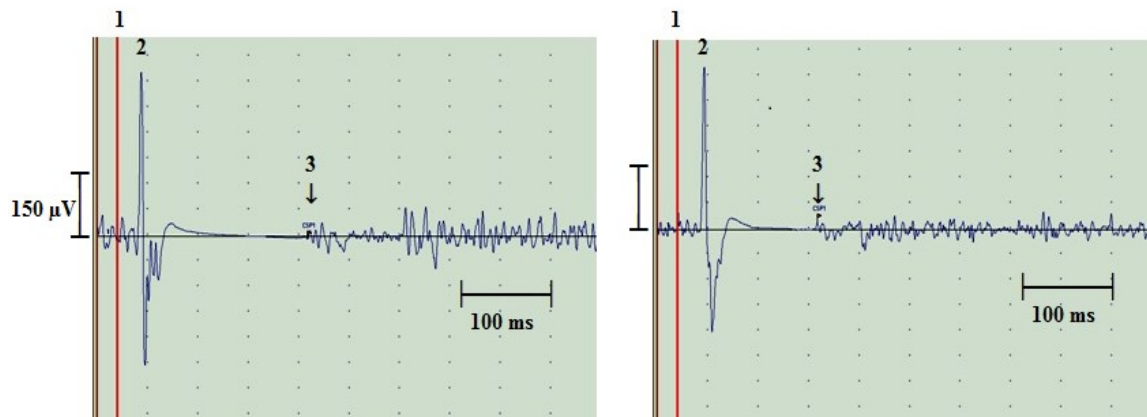


Abbildung 3-5 Darstellung der cSP eines Patienten mit postischämisch epileptischem Anfall nach präzentraler-Ischämie rechts mit im Seitenvergleich Abb. links verlängerter cSP

Linke Abb. zeigt die betroffene Seite, rechte Abbildung die nichtbetroffene Seite abgeleitet vom ID I des Patienten

Ordinate: Spannung in μV , Abszisse Länge der cSP in ms

1 $\hat{=}$ Reizartefakt; 2 $\hat{=}$ MEP; 3 $\hat{=}$ Ende der cSP vom Reizartefakt an gemessen

rechte nichtbetroffene Seite cSP=139 ms

linke betroffene Seite cSP=191 ms (verlängert gg. nichtbetroffener Seite)

Lokalisation	cSP		Signifikanz		
	betroffene Seite	nicht betroffene Seite	Ges.	NE	E
rein kortikal (n = 14)	216 ± 73	172 ± 53	0,018	ns	ns
kort. + subkort. (n = 26)	201 ± 71	165 ± 44	0,018	ns	ns
präzentral (n = 29)	212 ± 60	169 ± 44	0,001 ***	0,01 **	0,02 *
postzentral (n = 16)	186 ± 85	156 ± 50	ns	ns	ns
M1 gesamt (n = 11)	195 ± 49	152 ± 32		0,01 **	
M1 ohne Epilepsie (n = 7)	193 ± 51	161 ± 31		ns	
M1 mit Epilepsie (n = 4)	198 ± 52	135 ± 29			ns

Tabelle 3-5 Darstellung der cSP der gesamten Kohorte und Untergliederung nach fehlendem – und epileptischem Anfall unter Beachtung der topographischen Zuordnung des Hirninfarktes

Wilcoxon Test für verbundene Stichproben. cSP in Millisekunden mit Darstellung von Mittelwerten und Standardabweichung (\pm) abgeleitet vom ID I. Gruppierung der Patienten nach Lokalisation der Ischämie im motorischen Handareal (M1) sowie der Vergleich der Ergebnisse mit Patienten inklusive und exklusive epileptischem Ereignis.

ns = nicht signifikant; Ges. = Gesamtkohorte; NE = Patienten ohne Epilepsie; E = Pat. mit epileptischem Anfall; n = Anzahl der Patienten

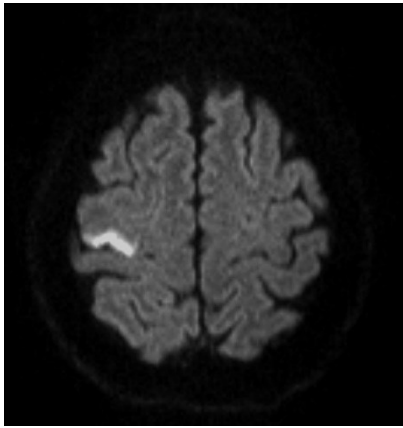


Abbildung 3-6 Ischämischer Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media rechts unter Einschluss des motorischen Handareals

M1 (Gyrus praecentralis) [Quelle: Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie Universität Rostock]

Analyse unabhängiger Einflussfaktoren auf die cSP-Befunde

In einem weiteren Untersuchungsschritt wurde analysiert, ob von der Lokalisation der zerebralen Ischämien unabhängige Faktoren vorlagen, die die Ergebnisse der cSP-Untersuchungen beeinflusst haben könnten. In einer Varianzanalyse konnte kein Einfluss der Händigkeit, des Alters oder des Geschlechtes auf die cSP-Befunde bei Patienten mit oder ohne postischämischen epileptischen Anfall gefunden werden.

3.3 Analyse von weiteren Risikofaktoren für das Auftreten eines postischämischen epileptischen Anfalles

In einer einfaktoriellen Varianzanalyse (engl. analysis of variance ANOVA) wurde der Einfluss von zerebrovaskulären Risikofaktoren in Bezug auf einen epileptischen Anfall nach zerebraler Ischämie geprüft. Hier fand sich signifikant ein Zusammenhang zwischen einem myokardial-ischämischen Ereignis in der Vergangenheit und einem epileptischen Anfall nach zerebraler Ischämie (Tabelle 3.7). In Hinsicht auf einen Diabetes mellitus zeigte sich eine starke, allerdings nicht signifikante Tendenz als Risikofaktor für das Auftreten eines postischämisch bedingten epileptischen Anfalles. Zusätzlich wurden mittels Mann Whitney U – Test zwei Gruppen (jeweils vier Patienten) mit einem postischämisch, epileptischen Anfall mit bzw. ohne begleitenden Diabetes mellitus miteinander verglichen. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten cSP der betroffenen und nichtbetroffenen Seite.

Darüber hinaus fanden sich keine Anhaltspunkte einer klinisch nachweisbaren Hypoglykämie bzw. Hyperglykämie (Blutzuckerwerte zwischen 5,7 und 10,5 mmol/l im Tagesprofil) bei Patienten mit oder ohne epileptischen Anfall während des Aufenthaltes in der Klinik für Neurologie der Universität Rostock.

Eine Analyse weiterer laborchemischer Parameter wie die der Serumelektrolyte oder des Serum-Kreatinin-Wertes zeigten keinen Einfluss auf ein erhöhtes Risiko eines postischämischen epileptischen Anfalles.

Risikoprofil	Signifikanz zwischen den Gruppen
Diabetes	0,060
Hypertonus	0,681
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0,719
Myokardinfarkt	0,007**
Vorhofflimmern	0,524

Tabelle 3-6 Abhängigkeit eines postischämisch epileptischen Anfalles von Faktoren des zerebrovaskulären Risikoprofils

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA);

bezüglich eines in der Vergangenheit stattgehabten Myokardinfarktes zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit bzw. ohne epileptischen Anfall.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern der funktionelle Inhibitionsparameter der cSP geeignet ist, Patienten mit einem zerebral-ischämischen Schlaganfall hinsichtlich des Auftretens assoziierter komplizierender epileptischer Ereignisse zu stratifizieren und weitere epileptogene Risikofaktoren zu identifizieren.

Als Hauptbefund fand sich eine verlängerte kontralaterale Innervationsstille bei Patienten mit Schlaganfällen und kortikaler Beteiligung.

Bei Patienten mit postischämischen epileptischen Anfällen war dieses Disinhibitionsphänomen vergesellschaftet mit einer präzentralen Lokalisation der Ischämie und trat bei Männern deutlich häufiger auf als bei Frauen.

Insgesamt traten in der Kohorte der 40 in die Studie eingeschlossenen Patienten bei neun Patienten postischämische epileptische Anfälle auf (22,5 %), wobei sich bei einem Patienten (2,5 %) ein postischämischer epileptischer Spätanfall ohne vorausgehenden epileptischen Frühanfall manifestierte. In der Literatur werden zur Inzidenz von symptomatischen epileptischen Anfällen nach Schlaganfalls sehr unterschiedliche Angaben gemacht mit einer Varianz von 2 bis 43 % [Silverman 2002; Berges 2000; Bladin 2000; Krämer 1998; Burn 1997; So El 1996; Pohlmann Eden 1996; Daniele 1996; Kilpatrick 1992; Sung 1990; Gupta 1988;]. Diese stark variierenden Angaben sind am ehesten auf die sehr heterogenen Patientenpopulationen (zum Beispiel keine Trennung zwischen ischämischen oder hämorrhagischen zerebralen Schlaganfällen) und unterschiedlichen Erfassungskriterien eines Schlaganfall-bezogenen epileptischen Anfalles zurückzuführen. Nach Sichtung der diesbezüglich veröffentlichten Literatur wurden diverse Risikofaktoren für das Auftreten eines epileptischen Anfalles nach Schlaganfall identifiziert. Hierzu zählen das männliche Geschlecht, eine blutige Imbibierung eines ischämischen Schlaganfalles, die Größe des Schlaganfalles, ein niedriger Grad in der Modified Rankin Skala und ein begleitender Diabetes mellitus [Berges 2000; Lamy 2003; Cheung 2003; Krakow 2010]. In der hier vorgestellten Untersuchung erfolgte eine systematische Erfassung der Studienpopulation. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit kann gefolgert werden, dass ca. ein Fünftel der Patienten mit akutem ischämischen zerebralen Insult und kortikaler Beteiligung einen epileptischen Anfall erleiden. Nach Sichtung der Literatur ist diese Aussage bezogen auf die hier charakterisierte Patientengruppe bisher noch nicht mitgeteilt worden.

Ein Einschlusskriterium in die hier vorgelegte Studie bestand in dem Vorliegen einer kortikalen zerebralen Ischämie mit Beteiligung des motorischen Systemes. Insofern ist das phänomenologische Überwiegen fokal-motorischer postischämischer epileptischer Ereignisse in mehr als der Hälfte der Fälle erklärbar. Aus der Literatur sind bisher keine systematischen Angaben zur Phänomenologie Schlaganfall-bezogener epileptischer Anfälle zu entnehmen.

In der Mehrzahl der Fälle wird jedoch von fokalen motorischen epileptischen oder generalisierten Anfällen berichtet, was aufgrund der klinischen Erkennbarkeit solcher Anfälle nachvollzogen werden kann.

Neu gegenüber der Arbeit von Kessler und Benecke [2002] (siehe Abschn. 1.3.3.2) wurden Patienten im akuten Stadium, d.h. innerhalb von maximal 14 Tagen nach ischämischem Schlaganfall unter Berücksichtigung einer kortikalen Beteiligung mittels TMS untersucht. Im Folgenden werden die erhobenen Daten dieser Arbeit im Kontext mit zuvor veröffentlichten Studien, zerebrovaskulärem Risikoprofil, medikamentöser Einstellung und pathophysiologischen Hintergründen diskutiert.

4.1 Exzitabilität und Inhibition des motorischen Kortex nach Hirninfarkt

4.1.1 Hirninfarkt mit Lokalisation außerhalb des Motorkortex

In früheren Arbeiten wurde mehrfach beschrieben, dass in Abhängigkeit der Lokalisation der Schlaganfall-Läsion eine Verkürzung bzw. Verlängerung der cSP gegenüber der nicht betroffenen Seite darstellbar ist [von Giesen 1994; Kessler 2002; Liepert 2005]. In Betrachtung der cSP bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt außerhalb des primär motorischen Kortex wurde insbesondere eine Verlängerung der selbigen gesehen. Grund, so wird angenommen, ist eine Deafferentierung thalamo-kortikaler, striato-kortikaler und kortiko-kortikaler Fasern zum primär motorischen Kortex [Classen 1997].

In unserer Studie konnten diese Ergebnisse in Betrachtung der Gesamtkohorte sowohl für die rein kortikalen als auch die kortiko-subkortikalen Ischämien signifikant bestätigt werden.

Für die postzentral abzugrenzenden Infarktmuster konnte tendenziell eine Verlängerung der cSP, allerdings ohne signifikante Unterschiede festgestellt werden. Vermutet wurde, dass wie auch in unserer Arbeit anzunehmen die unterschiedlichen Läsionen direkt bzw. indirekt zum M1 Gebiet projizieren und damit die Aktivität der Pyramidenzellen bzw. der „erregenden und hemmenden“ Interneurone beeinflussen [von Giesen 1994]. In selbiger Arbeit wurde die Verlängerung als „disfacilitatory phenomenon“ gesehen. Eine Bedeutung wurde dem axonalen Sprouting nach Deafferentierung der Pyramidenzellen dabei nicht zugeschrieben, da bereits nach 24 Stunden bis wenigen Tagen nach ischämischem Ereignis eine Verlängerung der postexzitatorischen Inhibition, entsprechend der cSP darstellbar war. Liepert et al präsentierten 2005 [79] Ergebnisse, die eine Ischämie-bedingte Zerstörung der GABA-ergen Neurotransmission vermuten ließen. Im Zusammenhang mit bereits o.g. Deafferentierung wurde darüber hinaus von der Arbeitsgruppe Claßen [1997] postuliert, dass eine Überaktivität der cSP generierenden GABA – ergen inhibitorischen Interneuronen Ausdruck einer verminderten Hemmung von inhibitorischen Interneuronen sein könnte, die normalerweise direkt vom afferenten System aktiviert werden, was als Disinhibition bezeichnet wurde. Der Verlust der Afferenz würde zu Fehlern bei der Beendigung der stimulations-induzierten Aktivität von GABA – ergen Interneuronen führen, welche GABA B Rezeptoren aktivieren (s. Abschn. 1.3.3.2). Anschließend würde es danach zu einer verlängerten Inhibition von Pyramidenzellen kommen. Darüber hinaus konnten im Vergleich der cSP von gesunden Probanden gegenüber der nicht – betroffenen Seite aller Patienten einschließlich der Patienten mit epileptischem Ereignis keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. In einer früheren Arbeit [Berges 2000] wurde eine blutige Imbibierung eines Hirninfarktes als unabhängiger Risikofaktor für ein postischämisches epileptisches Ereignis postuliert. Bei einem Patienten dieser Studie wurde eine blutige Imbibierung des Infarktareals festgestellt. Dieser Patient erlitt allerdings keinen epileptischen Anfall.

4.1.2 Hirninfarkt unter Einschluss des primär motorischen Kortex bei Patienten ohne epileptisches Ereignis

Die Untersuchung der cSP bei Patienten mit Hirninfarkt unter Einschluss des primär motorischen Kortex (M1) erbrachte keine signifikanten Unterschiede im Seitenvergleich mit einer tendenziellen Verlängerung der betroffenen Seite. In vorangegangenen Arbeiten wie in jener von Giesen und Mitarbeitern [1994] wurde eine Verkürzung der cSP bei 5 von 6 Patienten beschrieben, was insbesondere im Zusammenhang mit einem schwereren motorischen Defizit (MRC 1-3 s. Abschn. 2.2.1) gesehen wurde. Es wurde vermutet, dass Pyramidenzellen im motorischen Kortex von inhibitorischen kortikalen Interneuronen gehemmt werden, ihrerseits aktiviert entweder von axonalen Kollateralen von Pyramidenzellen oder von kortiko-petalen (ventrolaterale Kerngruppe des Thalamus) Afferenzen. Die unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf unsere Studie sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass der Hauptteil der untersuchten Patienten nur geringgradige motorische Defizite (MRC 4-5) aufwies. Entsprechend wurde in o.g. Arbeit bei einem Patienten mit einer nur gering ausgeprägten Parese (MRC 4) eine signifikante Verlängerung der cSP dargestellt. Dieser Mechanismus in Abwesenheit eines epileptischen Geschehens ist weitestgehend unverstanden. Es wird ursächlich ein ähnliches Prinzip wie bei Läsionen außerhalb von M1 für möglich gehalten. Zur Erklärung der Verlängerung der cSP wird darüber hinaus angenommen, dass die dem Motorkortex zugrunde liegende weiße Substanz eher als der Kortex selbst afferente Fasern enthält [von Giesen 1994].

4.1.3 Pathophysiologische Ansätze „postischämischer Epilepsie“ in Korrelation zur kortikalen Innervationsstille

22,5 Prozent der untersuchten Kohorte erlitten einen epileptischen Anfall. Nach Berechnung des Quotenverhältnisses scheinen männliche Patienten ein etwa sechsfach erhöhtes Risiko eines epileptischen Anfalles gegenüber weiblichen Patienten zu haben. Bereits die Arbeitsgruppe um Cheung (2003) konnte das männliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für ein postischämisches Ereignis identifizieren. Eine gute Erklärung fand sich bislang diesbezüglich nicht. Eine signifikante Verlängerung der cSP der betroffenen Seite fand sich bei Patienten mit Lokalisation des Hirninfarktes präzentral (inklusive der Patienten mit M1 „Läsion“). In früheren Arbeiten [Kim 2008] wurde gezeigt, dass bei sekundär generalisierten Epilepsien nach Hirninfarkt eine Verlängerung der cSP der betroffenen Hemisphäre detektiert werden kann. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen wurde eine verstärkte kortikale Exzitabilität mit erhöhter intrakortikaler glutamaterger Aktivität hypothetisiert. In der Arbeitsgruppe um Cincotta [2002] wurde bei einem Patienten mit einem Meningeom und epileptischen Anfällen, ausgehend von der Region M1 prä – und postoperativ die cSP bestimmt. Es wurde eine Verlängerung der cSP präoperativ über der betroffenen Seite festgestellt. Ein Effekt durch antikonvulsive Medikamente konnte allerdings nicht vollständig ausgeschlossen werden. Postoperativ wurden nach vollständiger Remission im Vergleich zur TMS-Voruntersuchung normale cSP Werte festgestellt. Es wurde daraus geschlossen, dass die abnorme cSP durch den epileptischen Prozess hervorgerufen würde. Die direkte Schädigung von M1 durch das Meningeom konnte die Veränderungen nicht erklären. Darüber hinaus ergaben sich bei diesem Patienten zu keiner Zeit Anhaltspunkte motorischer Defizite. Weiterhin war die cSP bei einer Gruppe von Patienten mit unbehandelter idiopathischer generalisierter Epilepsie erhöht [Macdonell 2001]. Diese Veränderungen wurden als Fähigkeit der TMS angesehen, intrakortikale inhibitorische Axone oder Neurone direkt als auch indirekt durch einen fazitätierenden Effekt von subkortikalen inhibitorischen Projektionen zum Kortex zu aktivieren.

Ebenfalls eine Verlängerung der cSP konnte bei Patienten mit epileptischem Fokus im Bereich des Hirninfarktes sowohl im primär motorischen Kortex als Teil des präzentralen Areals als auch postzentral nachgewiesen werden. Allerdings waren hier keine signifikanten Gruppenergebnisse darstellbar. Der weitere Vergleich der nach Alter, Händigkeit und Lokalisation des Infarktes homogenen Patientengruppen mit bzw. ohne epileptische Anfälle mit Fokus innerhalb des primär motorischen blieb ohne signifikante Unterschiede.

Nach Tassinari et al [114] könnten fokale Läsionen unterschiedlicher kortikaler Lokalisation die CSP verlängern.

Unabhängig von einem stattgehabten epileptischen Ereignis wäre insbesondere ein Verlust von afferenten Fasern zum primär motorischen Kortex zu diskutieren, mit einem daraus entstehendem Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen. Wenn davon ausgegangen wird, dass es im Bereich des epileptogenen Fokus zu einer Dysfunktion GABA – erger Transmissionen [Köhling 2007] mit Verschiebung der inhibitorischen zu einer erregenden Wirkung (Vgl. Abschn. 1.2.2) mit depolarisierendem Effekt kommt, wäre eine erhöhte kortikale Exzitabilität nicht nur durch eine erhöhte glutamaterge Aktivität zu erklären. Unter Einbezug dieser Ergebnisse, die allerdings „in vitro“ feststellbar waren, ist dieses Ungleichgewicht möglicherweise korrelierend zu einer verlängerten cSP bei Patienten mit epileptischem Ereignis nach Schlaganfall zu sehen. Inwiefern darüber hinaus der Neurotransmitter Adenosin, der zunehmend eine wichtige Position in der Epileptogenese einnimmt, Einfluss auf die cSP ausübt, bleibt unklar. Wesentlich scheint im Rahmen eines akuten Traumas eine Veränderung insbesondere des abbauenden Enzymes ADK zu sein. Da die Neuromodulation durch Adenosin bislang hauptsächlich im Bereich des Hippokampus in vitro und am Mausmodell untersucht wurde und beim erwachsenen Hirngewebe hauptsächlich in Astrozyten, aber auch von Neuronen exprimiert wird, ist der Einfluss auf die durch TMS untersuchte Pyramidenbahn nicht sicher einzuschätzen. Weiterhin scheint der Schwere der Hemiparese eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. So findet sich in der Arbeit von Kessler und Benecke [2002] eine signifikant verkürzte CSP im Bereich des untersuchten Handmuskels bei Patient 6, der eine schwere spastische Hemiparese aufwies.

So zeigte sich bei der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte nur eine unwesentliche klinische Beeinträchtigung (s. Abschn. 4.1.2).

4.2 Zerebrovaskuläres Risikoprofil und Epilepsie

Fünf Patienten mit Hirninfarkt und begleitendem Diabetes mellitus erlitten einen epileptischen Anfall. Nach einer Varianzanalyse zeigte sich eine starke Tendenz hinsichtlich eines erhöhten Risikos eines postischämisch epileptischen Anfalles bei begleitendem Diabetes mellitus [$p=0,06$]. Da in Berücksichtigung des Blutzuckertagesprofils am Tag des Anfalls bei keinem der Patienten eine massive Entgleisung in den hypo – bzw. hyperglykämischen Bereich gesehen wurde mit Werten zwischen 5,7 und 10,5 mmol/l, bleibt ein Zusammenhang mit dem epileptischen Ereignis unklar. In einer vorangegangenen Studie [Krakow 2010] konnte der Diabetes mellitus als Prädiktor eines epileptischen Geschehens nach ischämischem Schlaganfall identifiziert werden. Insbesondere Hyperglykämien würden zu einer Verstärkung der biochemischen Dysfunktion führen. Zudem fand sich in der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne einem postischämisch zerebralen Anfallsereignis und einem früheren Myokardinfarkt. Unter Berücksichtigung der wenigen Patienten mit Myokardinfarkt in der Gesamtkohorte (4/40, davon 3 mit epileptischem Anfall) ist in dieser Arbeit kein kausaler Zusammenhang herzustellen. Weitere Risikofaktoren für einen epileptischen Anfall konnten in dieser Arbeit nicht erkannt werden.

4.3 Einfluss antikonvulsiver Medikamente auf die CSP

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei der Patienten bei rezidivierenden epileptischen Anfällen antikonvulsiv mit Carbamazepin (CBZ) behandelt. Diese Einstellung erfolgte nach der TMS Untersuchung, sodass ein medikamentöser Einfluss auszuschließen ist. Potentiell andere ZNS-wirksame medikamentöse Auswirkungen auf die cSP konnten innerhalb der gesamten Gruppe nicht festgestellt werden.

4.4 Häufigkeit von Früh – und Spätanfällen

Unter pathophysiologischen und biochemischen Gesichtspunkten wird zwischen einem Früh – und einem Spätanfall unterschieden (s. Abschn. 1.2.4). Boison et al [2008] beschreiben die Entwicklung einer Astrogliose innerhalb von drei Wochen, allerdings im Bereich des Hippokampus im Mausmodell nach Injektion von Kainsäure. Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der Histopathologie nach einem akuten ischämischen Schlaganfall [Mărgăritescu 2009]. Innerhalb dieser Untersuchungen wurde anhand einer akuten und chronischen Phase der Inflammation gezeigt, dass eine Astrogliose zu 60 Prozent innerhalb des 3. bis 37. Tages nachweisbar war sowie in der chronischen Phase (Tag 10- Jahrzehnte) bei 88% der untersuchten Patienten. So ist verständlich, dass es bislang keine homogenen Erkenntnisse hinsichtlich der Einteilung eines Früh – bzw. Spätanfalles gibt. Ausgehend vom anzunehmenden Pathomechanismus ist nach o.g. Studie schon bei beginnender Astrogliosis, also nach Tag 3 von einem Spätanfall auszugehen. Die Daten dieser Studie sind aufgrund der geringen Fallzahl (akute Inflammation mit 5 Fällen und chronische Inflammation mit 9 Fällen) sicherlich begrenzt.

Bezogen auf frühere Arbeiten ist von einem Spätanfall jenseits von 14 Tagen [Tettenborn 2004] auszugehen. In aktuellen Publikationen, die sich u.a. mit der Häufigkeit von Anfällen auseinandersetzen, werden häufiger auftretende Spät – als Frühfälle berichtet [Stefan 2011; Temprano 2009; Lamy 2003]. Diese Studien sind mit hohen Fallzahlen verbunden, wobei der Beobachtungszeitraum über einen längeren Zeitraum bestand (bis zu Jahren). Im Rahmen dieser Arbeit erlitten acht Patienten einen Frühfall, innerhalb von 14 Tagen und nur ein Patient einen Spätanfall nach 6 Wochen. Von Lamy und Mitarbeitern wurde 2003 berichtet, dass das Risiko eines Frühfalles erhöht ist, wenn in der Modified Rankin Scale ≥ 3 Punkte bestehen. Betroffen waren 2,3% der untersuchten Patienten (13/388). Im Gegensatz zu dieser Studie wiesen die Patienten mit einem Frühfall in der hier vorliegenden Arbeit einen geringeren Behinderungsgrad auf.

Der Untersuchungszeitraum war auf ein halbes Jahr begrenzt, sodass mögliche epileptische Anfälle außerhalb eines halben Jahres nicht erfasst wurden und eine Aussage zur Häufigkeit von Frühfällen versus Spätanfällen in vorliegender Arbeit nicht ausreichend getroffen werden können.

4.5 Therapie von Früh – bzw. Spätanfällen und Elektroenzephalographie

Das Risiko wiederholter epileptischer Anfälle nach einem „unprovoziertem“ Frühfall wird als gering eingeschätzt, sodass zumeist erst nach einem zweiten Anfall eine antikonvulsive Therapie etabliert wird [Labovitz 2003; Vgl. Abschn. 1.2.5]. Nach wie vor wird die antikonvulsive Einstellung nach einem ersten Anfall kontrovers diskutiert.

So wird in der Arbeit von Kilpatrick und Mitarbeitern berichtet, dass 32% der 31 eingeschlossenen Patienten mit einem Frühanfall späte Anfälle innerhalb von 26 Monaten entwickelten. Nach den Leitlinien der DGN kann bei erhöhter Epileptogenität bereits der erste Anfall der Beginn einer Epilepsie sein, der zu einer medikamentösen Behandlungsempfehlung führen kann. Bezüglich der vorliegenden Arbeit entwickelten zwei der Patienten mit Frühanfällen rezidivierende epileptische Anfälle, sodass eine antikonvulsive Einstellung vorgenommen wurde, während die Patienten mit erstem Anfallsereignis keiner Therapie zugeführt wurden. Innerhalb des „Follow up“ von 6 Monaten konnten keine Anhaltspunkte erneuter Anfälle registriert werden. In Anlehnung an die Leitlinie der DGN ist bei eindeutigen Hinweisen im EEG auf eine erhöhte Anfallsbereitschaft, auch nach einem ersten Anfall eine antikonvulsive Therapie als sinnvoll zu erachten, aber sollte nicht als alleinige Basis einer prophylaktischen antikonvulsiven Therapie dienen [Aminoff 2009].

4.6 Eignung des Parameter CSP zur Detektion Epilepsie – gefährdeter Patienten

In der Zusammenschau aller Befunde besteht z.T. eine Diskrepanz dieser Ergebnisse zu früheren Studien. Diesbezüglich konnten die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Kessler und Benecke von 2002 nicht untermauert werden. Ursächlich dafür scheint eine Beeinflussung der cSP durch viele äußere Faktoren wie z.B. Medikation und Zeitpunkt der Untersuchung (vor/nach epileptischem Ereignis). In Bezug auf diese Arbeit ist speziell die Verlängerung der cSP bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall im Bereich des motorischen Handareals hervorzuheben. Hier waren 11 Patienten zu berücksichtigen, von denen Vier von einem epileptischen Ereignis betroffen waren.

Zur weiteren Differenzierung wurde die Gruppe der Patienten mit epileptischem Anfall in Anpassung an Alter, Geschlecht und topographischer Zuordnung des Hirninfarktes mit einer Gruppe ohne epileptischem Anfall gegenüber gestellt. Hier fanden sich allerdings keine signifikanten Unterschiede. Aus dieser Arbeit heraus scheint die cSP daher kein geeigneter Parameter zur Einschätzung des Risikos eines epileptischen Anfalles nach ischämischem Schlaganfall zu sein. Da es sich aber nur um eine geringe Fallzahl dieser Patienten handelt, ist im Weiteren zu überlegen, inwiefern es sinnvoll erscheint, weitere Patienten mit dem hier vorgestellten Studienprotokoll zu untersuchen. Darüber hinaus wurde in dieser Studie gezeigt, dass Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall im Bereich der Präzentralregion einem erhöhten Risiko für einen epileptischen Anfall zu unterliegen scheinen. Da in Bezug dieser kleinen Kohortenstudie keine signifikanten Unterschiede zu Patienten ohne epileptisches Ereignis feststellbar waren, sind diese Patienten in kommenden Studien besonders zu beachten. Allerdings scheinen männliche Patienten mit einem Diabetes mellitus und Hirninfarkt in der Präzentralregion einem deutlich erhöhten Risiko für epileptische Anfälle zu unterliegen. Besonders ist hinsichtlich dieses Risikos die signifikante Verlängerung der cSP der betroffenen Seite hervorzuheben. Auch unter dem Aspekt des zerebrovaskulären Risikoprofils mit Diabetes mellitus und Myokardinfarkt sind demnach weitere Studien sinnvoll. Auch dem Paresegrad scheint eine wesentliche Rolle bei der Länge der cSP zuzukommen (s. Abschn. 4.1.2). Zumindest besteht nach der aktuellen Studie kein Anhalt für ein TMS induziertes Anfallsereignis, sodass weitere Studien, wenn alle Aspekte der Sicherheit der Patienten berücksichtigt werden, möglich erscheinen.

5 Zusammenfassung

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode und wird u.a. zur Evaluation der Erregbarkeit des Kortex bei sehr vielen Erkrankungen eingesetzt. Diesbezüglich wurden in der Vergangenheit Patienten mit multipler Sklerose, Morbus Parkinson und Schlaganfallpatienten sowie Epilepsien untersucht. Unter anderem wird so die kortikale Innervationsstille bestimmt. Dabei wird kontralateral im Bereich des motorischen Kortex vom zu untersuchendem Muskel mit einer Rund – bzw. achtförmigen Magnetspule ein elektromagnetisches Wechselfeld und demnach ein Strom im kortikalen Gewebe erzeugt. Bisherige Studien haben gezeigt, dass beide Spulen in sehr ähnlichem Ausmaß eine intrakortikale Fazilitation bzw. Inhibition hervorrufen [Liepert 2000].

Infolge kommt es zu einer Unterbrechung des EMG Signals, einer sogenannten kortikalen Innervationsstille (cSP), die einige 100 ms betragen kann. Voraussetzung ist die Willküraktivität des untersuchten Muskels, der während der Prüfung tonisch mit etwa 20 Prozent Kraft angespannt werden soll. Die cSP stellt die Integrität der Pyramidenbahn dar. Ausschlaggebend für die Dauer der cSP ist zum einen eine spinale Hemmung und sind zum anderen kortikale inhibitorische Mechanismen, an denen wahrscheinlich sowohl GABA-A als auch GABA-B Rezeptoren beteiligt sind.

Das Ziel dieser Arbeit war, die cSP als möglichen Parameter und somit Prädiktor für das postischämisch erhöhte Risiko eines epileptischen Anfalles zu bestimmen. Hierfür wurden 40 Patienten im definierten Akutstadium mit einem ischämischen Hirninfarkt unter Einschluss des zerebralen Kortex innerhalb der ersten 14 Tage untersucht. Neun dieser Patienten erlitten mindestens einen epileptischen Anfall. Die untersuchten Patienten zeigten nur geringe neurologische Defizite. In dieser Studie konnten, wie bereits in anderen Studien gezeigt werden, dass die Dauer der cSP bei ischämischen Schlaganfällen, in der das Areal „M1“ nicht involviert ist, verlängert ist.

Diesbezüglich wird im Wesentlichen von einer Deafferentierung thalamo-kortikaler, striato-kortikaler und kortiko-kortikaler Fasern zum primär motorischen Kortex [Classen 1997] ausgegangen. Darüber hinaus fand sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, wenn die präzentrale Region eingeschlossen war. Sowohl bei Patienten mit als auch ohne epileptischem Geschehen konnte hier eine signifikante Verlängerung der cSP gesehen werden. Zur weiteren statistischen Vergleichbarkeit wurden sieben Patienten mit einem epileptischen Ereignis nach den Kriterien Alter, Händigkeit und Lokalisation des Hirninfarktes nach Gefäßterritorium einer Gruppe ohne epileptisches Ereignis innerhalb der Kohorte gegenübergestellt. Bezüglich der gemessenen cSP waren keine signifikanten Unterschiede erhoben worden. Interessant wären entsprechend weitere klinische und paraklinische Studien. Auffallend in dieser Arbeit war eine nichtsignifikante, aber tendenzielle Verlängerung der cSP bei Patienten mit ischämischem Fokus im Bereich von „M1“. Diese konnte sowohl bei Patienten mit als auch ohne epileptischen Ereignis gezeigt werden. Bislang wurde in der Vergangenheit hauptsächlich eine verkürzte cSP bei Patienten mit Einschluss des Fokus im Bereich des motorischen Areals detektiert [von Giesen 1994; Kessler 2002]. Bei weiterer Prüfung dieser Ergebnisse scheinen insbesondere Patienten mit höhergradigem Defizit eine Verkürzung der cSP aufzuweisen (s. Abschn. 4.1.2). Hinsichtlich der in dieser Studie zu sehenden homogenen Verlängerung, auch bei Läsionen einschließlich der Region M1 wird ursächlich ein ähnliches Prinzip, wie bei Läsionen außerhalb von M1 für möglich gehalten. Eine inadäquate Mitarbeit der Patienten konnte durch akustische und optische Kontrolle mittels Vigorimeter ausgeschlossen werden. Inwiefern außer eine GABA – ergen Inhibition kortikaler Neurone/Interneurone zusätzliche inhibitorische Mechanismen bei der Epileptogenese ursächlich sind, bleibt unklar. Hier könnte der ubiquitär vorkommende Neurotransmitter Adenosin der von Neuronen und Gliazellen exprimiert wird, eine wesentliche Rolle spielen. Nach Beurteilung des zerebrovaskulären Risikoprofils besteht ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und begleitendem Diabetes gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus.

Eine ausgeprägte Hyperglykämie bzw. Hypoglykämie war im Rahmen des epileptischen Anfallsgeschehens nicht ersichtlich. Darüber hinaus zeigte sich signifikant ein Zusammenhang zwischen einem früherem Myokardinfarkt und einem postischämisch zerebral epileptischen Anfallsereignis. Ausgehend von der geringen Anzahl der Patienten ist in dieser Studie kein klinischer Bezug zu sehen. In der vorliegenden Studie waren Frühanfälle deutlich häufiger als Spätanfälle. Das Intervall zur Bewertung von Spätanfällen betrug 6 Monate. In dieser Zeit konnten bei keinem der Patienten weitere Anfälle ermittelt werden, sodass bei einmaligem Anfall und fehlenden Hinweisen einer erhöhten Anfallsbereitschaft im EEG keine antikonvulsive medikamentöse Einstellung vorgenommen wurde. Begrenzend ist sicherlich die Tatsache, dass im Rahmen der prospektiven Arbeit Patienten nur telefonisch befragt werden konnten.

Weiterhin scheint für Patienten mit ischämischem Schlaganfall und kortikaler Beteiligung eine erhöhte Gefahr für epileptische Anfälle zu bestehen. Einschränkend ist die Tatsache, dass in dieser Arbeit kein systematischer Vergleich mit rein subkortikalen Infarkten erfolgte. An dieser Stelle soll einzig auf frühere Arbeiten hingewiesen werden, in denen auch Patienten mit subkortikalen Infarkierungen epileptische Anfälle [Gupta 1988; Daniele 1996; Bentes 2001] aufwiesen. Unter Berücksichtigung aller Sicherheitsfaktoren bestand in dieser Studie kein Anhalt für einen TMS bedingten epileptischen Anfall.

Eine ausreichende Beurteilung der Eignung des Parameter cSP zur Ermittlung einer erhöhten Gefahr epileptischer Anfälle für Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist auf Grundlage dieser Daten und der kleinen Fallzahl nicht möglich. Abschließend sei nochmals hervorgehoben, dass nach den hier vorgelegten Studienergebnissen männliche Patienten mit Diabetes mellitus und Hirninfarkt unter Einschluss der Präzentralregion mit einer verlängerten cSP der betroffenen Seite einem erhöhten Risiko für epileptische Anfälle unterliegen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Adams, H. P.; Bendixen B. H.; Kappelle, L. J.; Biller, J.; Love, B. B.; Gordon, D. L.:TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in multicenter clinical trial, *Stroke* Mar. 1993; 24:35-41.
- 2 Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ et al
Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council and the Atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.
Stroke 2007; 38:1655–1711
- 3 Aminoff M J, Boller F, Swaab D F, Fisher M
Handbook of clinical neurology Vol 93 (third series)/ Stroke Part II
Elsevier B.V. 2009
- 4 Amort M, Fluri F, Schäfer J, Weisskopf F, Katan M, Burow A, Bucher HC, Bonati LH, Lyrer PA, Engelter ST
Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome.
Cerebrovasc. Dis. 2011; 32(1):57-64.
- 5 Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E.
Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease.
Stroke 1997; 28:1590–1594.
- 6 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL.
Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.
Lancet 1985; 1:1106–7.

- 7 Bentes C., Pimentel J., Ferro J. M.
Epileptic seizures following subcortical infarcts.
Cerebrovasc. Dis. 2001; 12 (4): 331-4
- 8 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE.
Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.
Epilepsia 2010 Apr.; 51(4):676-85.
- 9 Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Rumbach L.
Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors.
Eur. Neurol. 2000; 43:3–8.
- 10 Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coté R, et al., for the Seizures After Stroke Study Group.
Seizures after stroke: a prospective multicenter study.
Arch. Neurol. 2000; 57:1617–22.
- 11 Boison D
Adenosine and epilepsy: from therapeutic rationale to new therapeutic strategies.
Neuroscientist 2005; 11:25–36.
- 12 Boison D.
The adenosine kinase hypothesis of epileptogenesis.
Prog. Neurobiol. 2008 Mar.; 84(3):249-62.
- 13 British medical research council Office. Aids to the examination of the peripheral nervous system.
Memorandum No 45 London: Her majesty`s stationery office 1976
- 14 Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C.
Epileptic seizures after first stroke.
Br. Med. J. 1997; 315:1582–7.

- 15 Chen R, Lozano AM, Ashby P
Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation.
Evidence from epidural recordings.
Exp. Brain Res. 1999; Oct. 128(4):539-42.
- 16 Cheung C. M., Tsoi T. H., Au-Yeung M., Tang A. S.
Epileptic seizure after stroke in Chinese patients.J.
Neurol. 2003 Jul.; 250 (7) : 839-43
- 17 Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM
Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor
cortex.
Muscle Nerve. 1997 May; 20(5):535-42.
- 18 Cincotta M, Borgheresi A, Lori S, Fabbri M, Zaccara G.
Interictal inhibitory mechanisms in patients with cryptogenic motor cortex
epilepsy: a study of the silent period following transcranial magnetic
stimulation.
Electroenceph clin Neurophysiol 1998; 107:1-7
- 19 Cincotta M, Borgheresi A, Benvenuti F, Liotta P, Marin E, Zaccara G.
Cortical silent period in two patients with meningioma and preoperative
seizures: a pre- and postsurgical follow-up study.
Clin Neurophysiol 2002; 113:597-603
- 20 Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R
Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic
stimulation.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1995 Jan; 94(1):19-25.
- 21 Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, Werhahn KJ, Kim Y, Kessler KR,
Benecke R.
The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the
primary motor cortex of patients with hemiparetic stroke.
Brain 1997; 120:605-19
- 22 Cocito L, Favale E, Reni L.
Epileptic seizures in cerebral arterial occlusive disease.
Stroke. 1982; 13:189-195.

- 23 Compta Y, Valls-Solé J, Valdeoriola F, Kumru H, Rumià J
The silent period of the thenar muscles to contralateral and ipsilateral deep brain stimulation.
Clin Neurophysiol. 2006 Nov; 117(11):2512-20.
- 24 Cushing C
A note upon the faradic stimulation of the postcentral gyrus in conscious patients
Brain 1909; 32:44-53
- 25 Daniele O, Caravaglios G, Ferraro G, Mattaliano A, Tassinari CA, Natalè E.
Stroke-related seizures and the role of cortical and subcortical structures.
J. Epilepsy 1996; 6:184–8
- 26 Davey NJ, Romaiquère P, Maskill DW, Ellaway PH
Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man.
J Physiol. 1994 Jun 1;477 (Pt 2):223-35.
- 27 H.C. Diener, C. Weimar
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Deutsche Gesellschaft für Neurologie
5. Auflage 2012 Georg Thieme Verlag KG
- 28 Devanne H, Lavoie BA, Capaday C.
Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway.
Exp. Brain Res. 1997; 114:329–38.
- 29 Devinsky O, Kelley K, Porter RJ et al (1988)
Clinical and electroencephalographic features of simple partial seizures.
Neurology 1988; 38:1347–1352
- 30 Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC
The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans.
Clin. Neurophysiol. 2004 Feb; 115(2):255-66.
- 31 Fauth C, Meyer BU, Prosiegel M, Zihl J, Conrad B. Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke.
Lancet 1992; 339:362.

- 32 Ferrier D
Experiments on the brain of monkeys
Proc. R. Soc. London 1875; 23 409-430
- 33 Fisher RS, van Emde BW, Blume W
Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).
Epilepsia 2005 Apr; 46:470-472
- 34 Fritsch G, Hitzig E
Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns
ArchivAnat. Physiol Wiss med 1870; 37: 300-332
- 35 U. Ziemann Kapitel 7.4.5 in
Die Epilepsien Grundlagen-Klinik-Behandlung
Hg: W. Fröscher, F. Vassella, A. Hufnagel
Verlag Schattauer GmbH 2004
- 36 Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M
Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1991 Apr; 81(2):81-9.
- 37 Fuhr P, Agostino R, Hallett M.
Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1991 Aug; 81(4):257-62
- 38 Garvey MA, Ziemann U, Becker DA, Barker CA, Bartko JJ
New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation.
Clin. Neurophysiol. 2001 Aug; 112(8):1451-60.
- 39 Gilad R, Lampl Y, Eschel Y, Sadeh M.
Antiepileptic treatment in patients with early postischemic stroke seizures:a retrospective study.
Cerebrovasc. Dis. 2001; 12:39-43.

- 40 Glass M, Faull RLM, Bullock JY, Jansen K, Mee EW, Walker EB, Synek BJL, Dragunow M
Loss of A1 adenosine receptors in human temporal lobe epilepsy.
Brain Res. 1996; 710:56–68
- 41 Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy.
Epilepsia 1993 Jul; 34:592-596.
- 42 Günster, C; Klose J; Schmacke N
Versorgungsreport 2011; Kap. 8
Schattauer Verlag 2011
- 43 Gupta S, Naheedy M, Elias D, Rubino F.
Postinfarction seizures: a clinical study.
Stroke 1988; 19:1477–81.
- 44 Hallett M. Transcranial magnetic stimulation. Negative effects. In: Fahn S, Hallett M, Lüders HO, Marsden CD, editors.
Negative motor phenomena.
Advances in neurology, vol. 67. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1995. p. 107–13
- 45 Hallett M
Transcranial magnetic stimulation and the human brain.
Nature. 2000 Jul 13; 406(6792):147-50.
- 46 Hamer H. M.
Epileptische Anfälle und Epilepsien nach „Schlaganfällen“
Zeitschrift für Epileptologie 2009; Volume 22, Number 2, 72-79
- 47 Haug BA, Schönle PW, Knobloch C, Köhne M.
Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1992; 85: 158–160
- 48 Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE.
Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up.
Neurology 1990; 40:1163–70.

- 49 Hauser W, Annegers J, Kurland L.
Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota:1935–1984.
Epilepsia 1993; 34:453–68.
- 50 Dirk M. Herrmann: Ischämischer Schlaganfall. In: Dirk M. Hermann, Thorsten Steiner, Hans C. Diener: *Vaskuläre Neurologie: Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz.*
Thieme-Verlag, 1. Auflage, Juni 2010, S. 193
- 51 Hess CW, Mills KR, Murray NM.
Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee.
Neurosci. Lett. 1986 Nov 11; 71(2):235-40.
- 52 Heuschmann, P., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P., Berger, K., für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland
Akt. Neurol. 2010; 37: 333-340
- 53 Hick C, Hick A
Physiologie
Urban und Fischer Verlag München 3. Auflage 2000
- 54 Hömberg V, Netz J.
Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex.
Lancet 1989; 2:1223
- 55 Huberfeld G, Miles R
Glutamatergic pre-ictal discharges emerge at the transition to seizure in human epilepsy
Nature Neuroscience 2011; 627-34

- 56 Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M.
Silent period evoked by transcranial magnetic stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction.
J. Physiol. (Lond.) 1993; 466:521–34
- 57 Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M.
Effects of diazepam, baclofen, and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans.
Exp. Brain Res. 1996; 109:467–72
- 58 Kandler R.
Safety of transcranial magnetic stimulation.
Lancet 1990; 335:469–70
- 59 Kelly KM.
Poststroke seizures and epilepsy: clinical studies and animal models.
Epilepsy Currents 2002; 2:173–7.
- 60 Kessler KR, Schnitzler A, Classen J, Benecke R.
Reduced inhibition within primary motor cortex in patients with poststroke focal motor seizures.
Neurology 2002 Oct 8; 59(7):1028-33
- 61 Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen
Epileptic seizures in acute stroke.
Arch. Neurol. 1990; 47: 157–160.
- 62 Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC.
Early seizures after acute stroke. Risk of late seizures.
Arch. Neurol. 1992; 49:509–11.
- 63 Kim JH, Lee HW, Cohen LG, Park KD, Choi KG. Motor cortical excitability in patients with poststroke epilepsy.
Epilepsia 2008 Jan; 49(1):117-24.
- 64 Kobayashi M, Pascual-Leone A.
Transcranial magnetic stimulation in neurology.
Lancet Neurol. 2003 Mar; 2(3):145-56.

- 65 Köhling R, Vreugdenhil M, Bracci E, Jefferys JGR
Ictal epileptiform activity is facilitated by hippocampal GABAA receptor-mediated oscillations.
J. Neurosci. 2000; 20:6820–6829
- 66 Köhling R
Pathomechanismen der Epilepsie
Zeitschrift für Epileptologie 2007; 20 (1): 1-14
- 67 Kolominsky-Rabas PL et al.
Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalles
Fortschr. Neurol. Psychiat. 2002; 70:657-662
- 68 Krakow K, Sitzer M, Rosenow F, Steinmetz H, Foerch C;
Predictors of acute poststroke seizures.
Cerebrovasc. Dis. 2010; 30(6):584-9.
- 69 Krämer G, Herausgeber.
Epilepsien im höheren Lebensalter.
Stuttgart, New York: Thieme; 1998.
- 70 Kratz O, Studer P, Barth W, Wangler S, Hoegl T, Heinrich H, Moll GH.
Seizure in a Nonpredisposed Individual Induced by Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation.
J. ECT. 2010; Mar 25
- 71 Kraus JA, Berlitz P.
Cerebral embolism and epileptic seizures-the role of the embolic source.
Acta Neurol. Scand. 1998; 97:154–158.
- 72 Krentz H
Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin
Shaker Verlag Aachen 2005
- 73 Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL.
Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke.
Neurology 2001; 57: 200–206.

- 74 Labovitz DL, Hauser WA.
Preventing stroke-related seizures. When should anticonvulsant drugs be started?
Neurology 2003; 60:365–6.
- 75 Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, et al.
Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults.
Neurology 2003; 60:400–4.
- 76 Lancman ME, Golimstok A, Norscini J, Granillo R.
Risk factors for developing seizures after a stroke.
Epilepsia 1993; 34:141–143.
- 77 Leppik IE
Treatment of epilepsy in the elderly.
Curr. Treat Options Neurol 2008; 10: 239–45
- 78 Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C
Motor cortex disinhibition in acute stroke.
Clin. Neurophysiol. 2000 Apr; 111(4):671-6.
- 79 Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C.
Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes.
Stroke 2005 Dec; 36(12):2648-53.
- 80 Lo YK, Yiu CH, Hu HH, Su MS, Laeuchli SC.
Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke.
Acta Neurol. Scand. 1994; 90:83–85.
- 81 Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD
Poststroke epilepsy: occurrence and predictors – a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study).
Epilepsia 2005; 46:1246–1251
- 82 Mărgăritescu O, Mogoantă L, Pirici I, Pirici D, Cernea D, Mărgăritescu C
Histopathological changes in acute ischemic stroke.
Rom J. Morphol. Embryol. 2009; 50(3):327-39
- 83 McCormick DA
GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex.
J. Neurophysiol. 1989; 62:1018–1027

- 84 Macdonell RA, King MA, Newton MR, Curatolo JM, Reutens DC, Berkovic
Prolonged cortical silent period after transcranial magnetic stimulation in
generalized epilepsy.
Neurology 2001 Aug 28; 57(4):706-8.
- 85 Meyer BU, Rörich S, Gräfin von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A
Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical
areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus
callosum.
Brain 1995 Apr; 118 (Pt 2):429-40.
- 86 Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K
Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy.
Postgrad. Med. J. 2006; 82:568–572
- 87 Orth M, Rothwell JC
The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of
the transcranial magnetic stimulation pulse.
Clin. Neurophysiol. 2004 May; 115(5):1076-82.
- 88 Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Hennerici MG.
Stroke and epilepsy: critical review of the literature. Part I: Epidemiology and
risk factors.
Cerebrovasc. Dis. 1996; 6:332–8.
- 89 Rankin J
Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis.
Scott Med. J. 1957; 2 (5): 200–15
- 90 Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS.
Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance.
The Copenhagen Stroke Study.
Stroke 1997; 28.
- 91 Reutens DC, Berkovic SF, Macdonell RA, Bladin PF.
Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical
hyperexcitability by anticonvulsants.
Ann. Neurol. 1993a; 34:351–5

- 92 Ribak CE. Contemporary methods in neurocytology and their application to the study of epilepsy. In: Delgado-Escueta AV, Ward AA JR, Woodbury DM, Porter RJ, eds. Basic mechanisms of the epilepsies. Molecular and cellular approaches.
New York: Raven, 1986; 739-764
- 93 Ringleb R, Schellinger PD, Hacke W
Leitlinien zum Management von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA 2008 der Europäischen Schlaganfall Organisation (ESO).
<http://www.eso-stroke.org>. gesehen am 10.05.2011
- 94 Roick H, von Giesen HJ, Benecke R.
On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects.
Exp. Brain Res. 1993; 94:489–98
- 95 Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg
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.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1994; 91:79–92
- 96 Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout AM, Paulus W, Pauri F
Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl. 1999; 52:171-85.
- 97 Rumbach L, Sablot D, Berger E et al
Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort.
Neurology 2000; 54:350–354
- 98 Sacquegna T, de Carolis P, Crisci M
Status epilepticus in acute ischemic stroke.
Ital. J. Neurol. Sci. 1995; 16:453–457

- 99 Schulz R, Gerloff C, Hummel FC.
Non-invasive brain stimulation in neurological diseases.
Neuropharmacology. Epub 2012 Jun 9.
- 100 Schwartzkroin PA.
Cellular electrophysiology of human epilepsy.
Epilepsy Res. 1994; 17:185-192
- 101 Semah F, Picot MC, Adam C et al
Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?
Neurology 1998; 51:1256–1262
- 102 Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG.
The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset
of stroke.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1988; 51:273–276.
- 103 Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B.
Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the
transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia.
Muscle Nerve 1998; 21:1209–15
- 104 a) C. W. Hess Kap. 1.1.2; 1.2.1
b) T. Weyh, H. R. Siebner Kap. 2.3.4; 2.4.3
c) H. R. Siebner, U. Ziemann Kap. 3.3
d) M. Orth, R. Benecke Kap. 15.2.1
in Das TMS Buch
Hg. Siebner H, Ziemann U.
Springer Verlag Heidelberg 2007
- 105 Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC.
Poststroke seizures.
Arch. Neurol. 2002; 59:195–202.
- 106 So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP.
Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction.
Neurology 1996; 46:350–5.

- 107 statistisches Bundesamt; statistisches Jahrbuch 2012
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.html>
- 108 Stefan H.
Epilepsy in the elderly: facts and challenges.
Acta Neurol. Scand. 2011 Oct; 124(4):223-37
- 109 O. Steinlein
Die Genetik der idiopathischen Epilepsien
Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 20, 21. Mai 1999
- 110 Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ
Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment?
Epilepsia 2001; 42:357–362
- 111 Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE
Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats.
Stroke 1995; 26: 2135–44
- 112 Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ:
Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced „epilepsy“.
Stroke 2001; 32: 2344–50
- 113 Sung C, Chu N.
Epileptic seizures in thrombotic stroke.
J. Neurol. 1990; 237:166–70.
- 114 Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, Michelucci R
Transcranial magnetic stimulation and epilepsy
Clin. Neurophysiol. 2003 May; 114(5):777-98.
- 115 Tettenborn B, Vitek L, Grabow T, Thoemke F, Krämer G.
Carotid stenosis is a risk factor for recurrent seizures after cerebral ischemia.
Epilepsia 1999; 40(Suppl 7):98.

- 116 Tettenborn B.
Häufigkeit und Behandlung von zerebralen Anfällen und Epilepsie nach Schlaganfall.
Schweiz Arch. Neurol. Psychiatr. 2004; 155:169–7
- 117 Temprano T, Salas-Puig J, Calleja-Puerta S, Zanabali Al-Sibbai AA, Lahoz
Post-stroke epilepsy
Rev. Neurol. 2009 Feb; 16-28; 48(4):171-7.
- 118 Turazzini M, Manganotti P, Del Colle R, Silvestri M, Fiaschi A
Serum levels of carbamazepine and cortical excitability by magnetic brain stimulation.
Neurol. Sci. 2004 Jun;25(2):83-90.
- 119 van den Bussche, H., Berger, K., Kemper, C., Barzel, A., Glaeske, G., Koller
Inzidenz, Rezidiv, Pflegebedürftigkeit und Mortalität von Schlaganfall
Akt. Neurol. 2010; 37: 131-135
- 120 Vernino S, Brown RD Jr, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM
Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study.
Stroke 2003 Aug; 34(8):1828-32.
- 121 von Giesen HJ, Roick H, Benecke R
Inhibitory actions of motor cortex following unilateral brain lesions as studied by magnetic brain stimulation.
Exp. Brain Res. 1994; 99(1):84-96.
- 122 Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson
The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1994 Apr; 93(2):138-46.
- 123 Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J.
Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans.
J. Physiol. (Lond.) 1999; 517:591–7
- 124 Werhahn, Konrad J.
Altersepilepsie
Dtsch. Ärztebl. Int. 2009; 106(9): 135-42

- 125 Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL
The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation.
J. Neurol. Sci. 1993 Feb; 114(2):216-22.
- 126 Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W.
Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a
transcranial magnetic stimulation study.
Ann. Neurol. 1996a; 40:367-78
- 127 Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W.
The effect of Lorazepam on the motor cortical excitability in man.
Exp. Brain Res. 1996; 109: 127-135
- 128 Ziemann U, Rothwell JC
I-waves in motor cortex
J. Clin. Neurophysiol. 2000; 17:397-405
- 129 Ziemann U
Transkranielle Magnetstimulation: Neue Einsatzmöglichkeiten zur Messung
kortikaler und kortikospinaler Erregbarkeit in
Thieme eJournals, Aktuelle Neurologie, Ausgabe 06, Jahrgang 28
August 2001

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ADK	- Adenosinkinase
APB	- M. abductor pollicis brevis
aHT	- arterieller Hypertonus
AMT	- active motor treshold (aktive Schwelle)
cMRT	- zerebrale Kernspinttomographie
CBZ	- Carbamazepin
cSP	- cortical silent period, kortikale Innervationsstille
CT	- Computertomographie
D.m.	- Diabetes mellitus
DGN	- Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	- Elektroenzephalogramm
EMG	- Elektromyogramm
EPSP	- exzitatorisch postsynaptisches Potential
GABA	- Gamma-Aminobuttersäure
HLP	- Hyperlipoproteinämie
ID I	- M. interosseus dorsalis manus I
IFCN	- International Federation of Clinical Neurophysiology
ILAE	- international league against epilepsy
IPSP	- inhibitorisches postsynaptisches Potential
KHK	- koronare Herzkrankheit
KML	- kortikomuskuläre Leitungszeit
M1	- primär motorischer Kortex
MEP	- motorisch evoziertes Potential
MRC	- medical research council
NMDA	- N-Methyl D Aspartat

ns	- nicht signifikant
p	- Signifikanz
PDS	- paroxysmal depolarisation shifts
PML	- peripher motorische Latenz
SI	- Stimulusintensität
TIA	- transitorisch ischämische Attacke
TMS	- transkranielle Magnetstimulation
ZML	- zentralmotorische Latenz

7.2 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen aus der digitalen Version entfernt.

7.3 Selbständigkeitserklärung / eidesstattliche Erklärung nach § 4 Abs. 2.5

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Entsprechend habe ich die den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

7.4 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. R. Benecke für die Vergabe des klinisch-neurophysiologisch orientierten Promotionsthemas sehr danken.

Durch die wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Promotionsthema wurden meine Kenntnisse praktisch-neurophysiologisch als auch in der vielfältigen Beschäftigung mit dem großen Gebiet der zerebralen Schlaganfälle ausgebildet und vertieft.

Mein Interesse an der transkraniellen Magnetstimulation wurde bereits während des Medizinstudiums durch Herrn PD Dr. med. A. Wolters geweckt. Für die vielseitige Unterstützung, wertvollen Diskussionen und produktive wissenschaftliche Zusammenarbeit möchte ich mich ganz besonders bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Oberärztin Dr. med. A. Großmann aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universität Rostock für die topographische Zuordnung der Hirninfarkte in der MRT- und CT-Bildgebung bedanken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mir jederzeit den notwendigen Freiraum zur Vervollständigung der Arbeit gewährte.

8 Thesen

1. Gegenstand dieser Arbeit war, zu prüfen, ob eine Untersuchung der kortikalen silent period (cSP) mit der transkraniellen Magnetstimulation eine Voraussage über ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle nach einem zerebralen ischämischen Infarkt ermöglicht.
2. Es wurden ausschließlich Patienten mit akutem zerebral-ischämischem Infarkt mit Einbeziehung des Kortex untersucht.
3. Epileptische Frühanfälle traten in dieser Studie deutlich häufiger auf als Spätanfälle. Das Auftreten eines epileptischen Frühanfalles erhöhte nicht das Risiko für das Auftreten eines epileptischen Spätanfalles.
4. Männliche Patienten unterlagen einem höheren Risiko für einen postischämischen epileptischen Anfall.
5. In dieser Arbeit konnte keine Korrelation zwischen einem blutig imbibierten Infarkt und einem postischämischen epileptischen Anfall hergestellt werden.
6. Ein begleitender Diabetes mellitus begünstigt das Risiko für ein epileptisches Ereignis nach einem Hirninfarkt.
7. Intraindividuell ist eine Verlängerung der cSP gegenüber der nichtbetroffenen Seite bei Infarktmustern außerhalb des motorischen Handareals (primär motorischer Kortex M1) zu detektieren.
8. Neu gegenüber zuvor berichteten Studien zeigte sich auch bei Patienten mit Hirninfarkt im Bereich von M1 eine Verlängerung der cSP. In diesem Zusammenhang waren die Patienten hinsichtlich der Kraftminderung der kontralateralen Seite zum Hirninfarkt nur sehr leicht betroffen und wiesen keinerlei spastische Zeichen auf. Ähnliche Disinhibitionsphänomene wie bei Läsionen außerhalb von M1 sind als Begründung für diesen Befund denkbar.

9. Patienten mit einem präzentralen Infarktmuster zeigten in der Untersuchung der cSP eine verlängerte Dauer und weisen ein erhöhtes Risiko für einen epileptischen Anfall auf.

10. Mit Bestimmung der cSP lässt sich anhand dieser Fallstudie keine ausreichende Voraussage zum Risiko des Auftretens eines epileptischen Früh- oder Spätanfalles nach einem Hirninfarkt treffen.