

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe- Universität  
Frankfurt am Main  
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie  
Direktor: Prof.Dr.med. H. Steinmetz

Langzeitpotenzierung und motorisches Lernen beim Menschen. Nicht-invasive  
Untersuchungen mittels transkranieller Magnetstimulation.

Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Christian Benjamin Pauli

aus  
Oberursel

Frankfurt am Main, 2004

Dekan: Prof.Dr.med. J. Pfeilschifter  
Referent: Prof.Dr.med. U. Ziemann  
Koreferent: Prof.Dr.med. H.-W. Korf  
Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2005

# INHALTSVERZEICHNIS

---

1. Einleitung	5
2. Material und Methoden	18
2.1. Versuchspersonen	18
2.2. Versuchsdurchführung	
2.2.1. Stimulation	18
2.2.2. Oberflächenelektromyographie (EMG)	19
2.2.3. Optimale Spulenposition ( „hot-spot“ )	20
2.2.4. Ruheschwelle (RMT) und $SI_{1mV}$	20
2.2.5. Perzeptionsschwelle und Reizintensität der Medianusnerv-Stimulation	22
2.3. Experimente	23
2.3.1. Phase I – Protokoll zur Selektion potentieller Interstimulusintervalle (ISI) zur Erzeugung assoziativer LTP- bzw. LTD-ähnlicher Plastizität	23
2.3.2. Phase II – Protokoll zur reproduzierbaren Induktion von assoziativer LTP- bzw. LTD-ähnlicher Plastizität	25
2.3.3. Phase III - Protokoll für motorisches Lernen	26
2.4. Datenauswertung und Statistik	29
3. Ergebnisse	31
3.1. Phase I – MEP-Amplituden-Veränderungen bei verschiedenen Interstimulusintervallen	31
3.2. Phase II – Reproduzierbarkeit der LTP- und LTD-Effekte mit geeigneten Interstimulusintervallen	33
3.3.1. Phase III – Motorisches Training (MP)	36
3.3.2. Phase III – Vergleich der Baseline-MEP-Messungen	
3.3.3. Phase III – MEP-Amplituden-Veränderungen bei MP ohne IPAS	40
3.3.4. Phase III – Effekte der LTP-Induktion nach MP	42

3.3.5. Phase III – Effekte der LTD-Induktion nach MP	44
4. Diskussion	47
4.1. Assoziative LTP- und LTD- ähnliche Plastizität im Motorkortex des Menschen	47
4.2. Hinweise auf Beteiligung LTP-ähnlicher Plastizität an motorischen Lernvorgängen im Motorkortex des Menschen	51
4.3. Schlussfolgerungen	56
5. Zusammenfassung	58
6. Summary	60
7. Literaturverzeichnis	61
8. Danksagung	
9. Lebenslauf	

# 1. EINLEITUNG

---

Wirft man einen Blick zurück auf die Hirnforschung in den letzten Dekaden, so kann man den bedeutendsten Paradigmenwechsel vielleicht so beschreiben: Das Gehirn ist kein statischer, nach der Entwicklung unveränderbarer Apparat, nein, es ist ein hoch dynamisches, bis ins Alter adaptier- und remodellierbares Organ, kurzum das Gehirn ist plastisch.

Plastizität des Gehirns, die im Zusammenhang mit Lernvorgängen und Rehabilitation von Patienten eine entscheidende Rolle spielt, soll in dieser Arbeit am menschlichen Motorkortex gesunder Versuchspersonen mit Hilfe der transkraniellen magnetischen Stimulation (TMS) untersucht werden.

Der menschliche primäre motorische Kortex (Area 4 nach Brodmann), der als Teil des Neokortex den typischen sechsschichtigen Aufbau zeigt, ist der Hauptaussgangspunkt für die die Willkürmotorik steuernde Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis) und somit die direkte Verbindung zwischen Gehirn und den die quergestreifte Muskulatur innervierenden  $\alpha$ -Motoneuronen des Rückenmarks. Dabei entspringen 50 % der Fasern der Area 4, der Rest zu gleichen Teilen aus prämotorischen Arealen und dem primären somatosensorischen Kortex (Area 3, 2 und 1), der epikritische und propriozeptiv-sensible Informationen aus der Körperperipherie verarbeitet (30,17).

Die beiden, nur durch die Zentralfurche getrennten primären Kortexes, stehen unter anderem durch kortikokortikale Projektionen miteinander in Verbindung, teilweise durch Verschaltungen zwischen homologen somatotopen Repräsentationen (51) und hauptsächlich in Form von horizontal zur Hirnoberfläche verlaufenden Interneuronen, die in den Laminae II/III synaptische Verbindungen mit den Pyramidenzellen eingehen (20,49,28).

Dass dieses System auf Kortexebene jenseits einer reinen Input/Output-Funktion am Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten beteiligt ist, konnte in den letzten Jahren in zahlreichen Arbeiten an Säugetieren einschließlich des Menschen gezeigt werden. Mit der transkraniellen magnetischen Stimulation steht ein Instrument zur Verfügung, dieses plastische System nicht-invasiv und schmerzfrei zu untersuchen.

Versuche mittels elektromagnetischer Induktion, erzeugt durch ein magnetisches Wechselfeld, neurales Gewebe zu erregen, reichen bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts zurück (16). Anthony Barker demonstrierte zum erstenmal 1985 an der Sheffield Universität in England die Aktivierbarkeit des menschlichen Motorkortex durch magnetische Stimulation (3). Dabei stellte vor allem die Möglichkeit der schmerzfreien Stimulation den entscheidenden innovativen Faktor im Gegensatz zu vergleichbaren Versuchen mit teils schwer tolerierbarer rein elektrischer Stimulation dar, was schnell zu einer weitgehenden Verdrängung elektrischer Verfahren zu Gunsten der magnetischen Stimulation führte. Die Tatsache, dass die magnetische Stimulation nur geringen Einfluss auf Hautrezeptoren und Schmerzfasern hat, ebnete den Weg für diese Technik als nicht-invasives klinisch-diagnostisches Instrument.

Moderne kommerzielle Magnetstimulatoren bestehen hauptsächlich aus einem Kondensator, der über eine Spannungsquelle aufgeladen wird und Stromimpulse über eine Reizspule abgibt (37). Dabei werden Spannungen von 500 – 4000 V benutzt, die magnetische Felder bis zu 2,5 Tesla erzeugen können (52). Der Reizerfolg ist abhängig von der maximalen magnetischen Feldstärke, der Anstiegssteilheit des magnetischen Feldes, der Spulengeometrie, sowie von der elektrischen Leitfähigkeit und Erregungsschwelle des stimulierten Gewebes (37).

Zur fokalen Reizung werden heute hauptsächlich achtförmige Spulen benutzt, die flach auf den Schädel aufgelegt, parallel zur Spulenebene verlaufende konzentrische Stromlinien erzeugen, die eine Eindringtiefe von 18 – 21 mm erreichen (37,56,18). Dabei werden die Pyramidenzellen des kortikospinalen Traktes im Falle der Motorkortex-Stimulation hauptsächlich indirekt durch die Depolarisation der schon erwähnten Interneurone und kortikokortikalen Projektionen, die auf die Pyramidenzellen konvergieren erregt, im Gegensatz zur transkraniellen elektrischen Stimulation (TES), die in der Lage ist, auch direkt Pyramidenzellen zu erregen (37,52,55).

Da sich durch elektromyographische Ableitung von motorisch evozierten Potentialen (MEP) im Muskel der Reizerfolg leicht quantifizieren lässt, hat sich die Technik in Grundlagenforschung und klinischer Diagnostik bei zum Beispiel neurodegenerativen Krankheiten, wie Multipler Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, sowie zur Rehabilitations- und Therapiekontrolle bei Schlaganfallpatienten etabliert (53,4,47,12,57,23).

Seit jeher stellt es eine der größten Herausforderungen dar, die zugrundeliegenden Mechanismen von Lernen und Gedächtnis aufzudecken und zu verstehen. Frühzeitige und fundamentale theoretische Überlegungen hierzu gehen auf den Psychologen Donald Hebb zurück, der bereits 1949 den zentralen Aspekt, wie es zur Modulierbarkeit synaptischer Verbindungen als Korrelat für Lern- und Gedächtnisleistungen kommen kann, postuliert hat, nämlich die zeitliche Beziehung der Aktivität der die Synapse bildenden Neurone innerhalb von kortikalen Repräsentationen oder neuronalen Netzen (30,24,40). So ist es nach heutigem Wissensstand das synchrone, zeitgleiche Depolarisationsereignis eines Neurons und von auf dieses Neuron konvergierenden erregenden Afferenzen, was zur Steigerung der synaptischen Effizienz führt und die Grundlage für die in dieser Arbeit behandelte Langzeitpotenzierung (LTP = Long Term Potentiation) darstellt. Gruppen von

Neuronen, die synchron aktiv sind, können so ihre synaptischen Verbindungen stärken, um interne Repräsentationen zu festigen oder neu zu bilden (8).

LTP konnte zum ersten Mal im in der CA1-Region des Hippocampus von Ratten nachgewiesen werden. Reizt man mittels tetanischer Reizsalven Schaffer-Kollateralen, die eine Verbindung zwischen Eingangssignalen aus dem entorhinalen Kortex zu Pyramidenzellen der CA1-Region darstellen und depolarisiert gleichzeitig die postsynaptische Pyramidenzelle, so entsteht LTP analog zur Hebb'schen-Regel, nachgewiesen durch die erhöhte Anstiegsgeschwindigkeit und Größenzunahme der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) an dieser Zelle. Außerdem entsteht LTP, wenn verschiedene starke und schwache afferente Eingangsimpulse, die nicht zwangsläufig einzeln zu einer überschwelligeren Depolarisation der postsynaptischen Zelle führen müssen, zeitgleich an verschiedenen Synapsen des Neurons eintreffen. Man spricht in diesem Fall von assoziativer-LTP. Die LTP entsteht spezifisch nur an den involvierten Synapsen und Eingängen und hält für mehrere Stunden an (30,59).

Die Notwendigkeit der synchronen Aktivierung zur Auslösung von LTP erklärt sich aus dem synaptischen Übertragungsmechanismus, welcher die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren (NMDA= N-Methyl-D-Aspartat) durch den Transmitter Glutamat zur Voraussetzung hat. Der NMDA-Rezeptor, der sich auf der postsynaptischen Membran befindet, benötigt neben der ligandengesteuerten Aktivierung, wie man sie bei zahlreichen Rezeptoren einschließlich der glutamatgesteuerten Non-NMDA-Rezeptoren findet, zusätzlich eine Depolarisation der postsynaptischen Membran, was zum Abdiffundieren eines die Ionenkanalpore verschließenden  $Mg^{2+}$ -Ions führt. Erst jetzt kann es zum Einstrom von Ionen, in diesem Fall vor allem  $Ca^{2+}$ -Ionen und zur dadurch getriggerten Aktivierung einer  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-Kinase und der Proteinkinase C kommen, deren dauerhafte Aktivierung zur Steigerung der synaptischen Effizienz führt (22).



Der NMDA-Rezeptor benötigt also zu seiner Aktivierung die Depolarisationskraft entweder mehrerer afferenter Eingänge, die bei einem einzelnen synaptischen Ereignis nicht zustande kommen würde oder die direkte gleichzeitige Depolarisation der postsynaptischen Zelle. Der Zusammenhang von LTP und NMDA-Rezeptoren lässt sich in Experimenten, in denen Pharmaka vom Typ der NMDA-Rezeptor-Antagonisten zum Einsatz kommen, nachweisen.

So lässt sich Orientierungslernen zum Auffinden einer nicht sichtbaren Plattform unter Wasser bei einer mit einem NMDA-Antagonisten behandelten Gruppe von Mäusen gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe selektiv unterdrücken **(30)**.

Dies spricht für die Beteiligung LTP-ähnlicher Mechanismen auch an komplexeren kognitiven Lernleistungen. Dabei kristallisiert sich heraus, dass es weniger einen expliziten Ort für die Speicherung von Lern- und Gedächtnisinhalten oder das Erlangen neuer Fähigkeiten gibt, sondern die repetitive Interaktion zwischen den verschiedenen sensorischen Stimuli und deren Repräsentationsorten im Neokortex für die plastischen Veränderungen und den damit einhergehenden kognitiven Korrelaten verantwortlich ist. So ist es gelungen, assoziative LTP-ähnliche Plastizität auch im auditorischen, somatosensorischen und visuellen Kortex zu erzeugen **(14,13)**.

Im Motorkortex des Menschen bedarf es, analog zum bisher gesagten, eines Reizprotokolls mit einer repetitiven Aktivierung eines sensiblen Eingangssignals in den Motorkortex (Depolarisation) und zeitlich gekoppelter Aktivierung der Ausgangsneurone des Motorkortex durch TMS (Auslösung von Aktionspotentialen). Dabei stützt man sich auch auf das auf tierexperimentellen und Simulationsdaten beruhende Modell der STDP (Spike Timing-Dependent Plasticity), welches LTP-Induktion voraussagt, wenn eine Depolarisation der Ausgangsneurone der Auslösung von Aktionspotentialen um 0-20 ms vorausgeht **(39,54,5)**. Zur quantitativen Bestimmung der LTP dient hier der

Nachweis vergrößerter MEP (Motorisch-Evozierte-Potentiale) in den entsprechenden Zielmuskeln der gereizten Motorkortexareale. Die plastischen Veränderungen in Form von MEP-Amplitudenvergrößerungen sollen im Falle der LTP mindestens 60 Minuten nachweisbar sein.

Das Gegenstück der LTP stellt die LTD (Long-Term-Depression) dar, die als direkter plastischer Gegenspieler der LTP durch verkleinerte MEP-Amplituden nach einer entsprechenden Intervention charakterisiert ist, was einer Schwächung der beteiligten synaptischen Verbindungen entspricht (**39,54,5**). Dabei geht während der Intervention, im Gegensatz zur LTP, das Auslösen von Aktionspotentialen an den Ausgangsneuronen in einem Zeitfenster von höchstens 20 ms, entsprechend dem Modell der STDP, dem Eintreffen des erregenden afferenten Signals voraus (**39,54,5**).

Es war Teil dieser Arbeit, diesen bisher nur in Tierexperimenten und Simulationsdaten erhobenen Befund auch am Menschen zu untersuchen.

Reizt man den die ersten drei Finger sensibel innervierenden Nervus medianus mittels eines elektrischen Stimulus gepaart mit einem TMS-Stimulus über dem Handareal des kontralateralen Motorkortex, so lässt sich auch hier assoziative LTP-ähnliche Plastizität erzeugen (**59**). Dabei geht man beim Platzieren des TMS-Stimulus, um ein koinzidentes synaptisches Ereignis zu generieren, davon aus, dass das erzeugte afferente Signal ca. 20 ms zum Erreichen des primären somatosensorischen Kortex benötigt, und weitere ca. 3 ms via kortikokortikaler Projektionen zum primären Motorkortex. Ein Interstimulusintervall (ISI) von ca. 25 ms (0 ms zwischen afferentem und efferentem Ereignis) hat sich als am effektivsten für eine LTP-Induktion herausgestellt, wohingegen ISI von 100 ms, 525 ms und 5000 ms keine LTP erzeugen (**59**).

Die erzielten Effekte lassen sich durch Größenvergleich der MEP von TMS-Einzelstimulus-Serien vor und nach der Intervention quantifizieren. Ein Indiz für die supraspinale Lokalisation der induzierten Effekte liefert dabei das Ausbleiben von einer F-Wellen-Fazilitation nach der Intervention, die auf eine

Beteiligung von spinalen Mechanismen hindeuten würde (59). Des weiteren liegt Input-Spezifität vor, so ist nach erfolgreicher LTP-Induktion über dem Musculus abductor pollicis brevis- Areal, auch über direkt benachbarten Muskeln, wie dem Musculus abductor digiti minimi, ein wenn auch schwächerer fazilitatorischer MEP-Effekt nachweisbar, nicht jedoch in entfernteren Muskeln, wie dem M. biceps brachii oder dem M. tibialis anterior oder dem kontralateralen M. abductor pollicis brevis (59).

Weitere Eigenschaften sind die Persistenz des MEP-Anstiegs über mindestens 30-60 min, sowie die reversible Rückbildung nach 24 h (59). Diese Eigenschaften decken sich mit den an Tieren und Gewebeschnitten beschriebenen grundsätzlichen Eigenschaften von LTP (1,2,25) und schließen auch kurzlebige Fazilitations-Mechanismen wie STP (Short Term Potentiation) und posttetanische Potenzierung nahezu aus. Auch eine Synaptoneogenese oder das Auswachsen von Axonkollateralen ist bei der raschen Ausbildung des Effektes unwahrscheinlich.

Benutzt man ein analoges IPAS-Protokoll (IPAS= Interventional Paired Associative Stimulation) unter Gabe von Dextromethorphan, einem nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten, so bleibt die MEP-Fazilitierung nach der Intervention aus, was ein weiteres Argument für die Beteiligung von LTP-ähnlichen Mechanismen, als Grundlage für die beobachteten Effekte nach gepaarter Reizung ist (58).

Plastizität im Motorkortex kann auch durch aktives Üben hervorgerufen werden. Lässt man eine Gruppe von Probanden repetitiv eine schnelle ballistische Daumenbewegung der linken Hand über 30 min trainieren und eine zweite Gruppe eine langsame kontinuierliche (rampenförmige) Bewegung ausführen, so beobachtet man nach 30 und 60 min nach dem Training eine signifikante Steigerung in Beschleunigungs- und Kraft-Messungen der trainierten Hand in der Gruppe, welche die ballistische Bewegung ausgeführt hat, nicht jedoch in

der anderen Gruppe (41). Die Beschleunigungs- und Kraftsteigerungseffekte korrelieren mit einer signifikanten Fazilitierung von TMS induzierten MEP in den am Training beteiligten Handmuskeln gemessen nach 30 und 60 min, nicht jedoch in nicht beteiligten Muskeln. In der Gruppe, welche die langsame Bewegung trainierte, konnte auch hier keine relevante MEP-Veränderung festgestellt werden (41). Es zeigt sich nach dem Training keine F-Wellen-Fazilitierung (41). Somit liegt hier eine Form von motorischem Lernen vor, die mit einer Steigerung der kortikalen Erregbarkeit einhergeht. Eine Beteiligung von hypertrophen Effekten oder anderen morphologischen Veränderungen innerhalb der Muskulatur ist auf Grund des rapiden Auftretens der Beschleunigungs-, Kraft- und MEP-Amplituden-Steigerungen auszuschließen.

Eine interessante Beobachtung in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass nach durchschnittlich 30 Tagen der Leistungszuwachs in der Kraftmessung noch nachweisbar ist, die MEP-Amplituden aber zu Werten von vor dem Training zurückgekehrt sind. Dazu passt weiter die Beobachtung, dass nach einer zweiten Trainingssitzung, wenn der trainierte Bewegungsablauf schon erlernt ist, keine MEP-Fazilitierung mehr auslösbar ist (41). In Arbeiten, in denen fMRI-Daten (fMRI= functional Magnetic Resonance Imaging) zur Auswertung kommen, lassen sich instantane Veränderungen während der ersten Trainingssitzungen von plastischen Langzeitveränderungen in Form von expandierten motorischen Repräsentationen, die 8 Wochen und länger nachweisbar sind voneinander unterscheiden (32,31,21).

Die unmittelbare plastische Potenz des Motorkortex lässt sich auch zeigen, in dem man Probanden 30 min eine ballistische Daumenbewegung durchführen lässt, entgegengesetzt der Richtung, in die sich der Daumen vor der Trainingseinheit durch TMS-Einzelstimuli bewegt hat. Nach dem Training verschiebt sich die durch TMS-Einzelstimuli erzeugte Daumenbewegung in die Trainingsrichtung und kehrt nach 15-20 min langsam wieder zur Ausgangsrichtung zurück (11).

Die trainings-induzierte Verschiebung der Daumenbewegung lässt sich durch den NMDA-Antagonisten Dextromethorphan unterdrücken, ebenso durch den zu den Benzodiazepinen gehörenden GABA<sub>A</sub>-Agonisten Lorazepam, für die inhibitorische Effekte auf aktivitätsabhängige LTP-ähnliche Plastizität vermutet werden. Das weniger in die Neurotransmission als in die Blockierung von spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Kanälen in der Plasmamembran von Nervenzellen eingreifende Antiepileptikum Lamotrigin zeigte dagegen keinen Effekt auf die trainings-induzierte Verschiebung der Daumenbewegung (9).

Auch in Experimenten, in denen eine artifizielle ischämische Deafferenzierung einer Extremität mit Hilfe einer pneumatischen Manschette über 45 min erzeugt wird, zeigt sich nach motorischem Training an der ischämisch deafferenzierten Extremität MEP-Fazilitierung und aktivitätsabhängige Plastizität (65). Diese Effekte sind signifikant stärker ausgeprägt als ohne ischämische Deafferenzierung. Das wird dadurch erklärt, dass die Deafferenzierung zu einer raschen Disinhibition im deprivierten sensomotorischen Kortex führt und damit das Training unter Bedingungen einer reduzierten kortikalen Hemmung durchgeführt wird. Diese Effekte können mit dem GABA<sub>A</sub>-Agonisten Lorazepam verhindert werden. Ebenso zeigt sich auch hier eine Beteiligung von NMDA-Rezeptoren, da Vorbehandlung mit dem NMDA-Antagonisten Dextromethorphan ebenfalls zu einer Suppression der aktivitätsabhängigen Plastizität führt (64,65).

Hier ergeben sich weitere Hinweise, wie man plastische Veränderungen zur Therapie und Rehabilitation von Schlaganfall- und anderen neurologischen Patienten nutzen könnte. Schon heute kann man sowohl in Tierversuchen als auch am Menschen zeigen, wie man mit intensiven stereotypem Bewegungstraining einer paretischen Extremität unter Vernachlässigung der gesunden Seite, die Größe der kortikalen Repräsentation, vermessen durch TMS-Mapping, deutlich zu Gunsten der Repräsentation der paretischen Extremität verschieben kann (61,36,60). Außerdem ist man dabei, Erkenntnisse aus Tierexperimenten über die positive Beeinflussbarkeit von Plastizität und

Remodellierbarkeit des Gehirns durch Pharmaka auf Nutzbarkeit für klinische Therapien beim Menschen zu testen (7,15,35).

Eine weitere wichtige und bisher beim Menschen nicht geklärte Frage ist, welche Mechanismen motorischem Lernen zugrund liegen. Insbesondere stellt sich die Frage, inwieweit LTP- und LTD-ähnliche Plastizität direkt an motorischen Lernvorgängen, wie der Optimierung der repetitiven Daumenbewegungen und den damit einhergehenden MEP-Amplituden-Erhöhungen, beteiligt ist.

Lässt man Ratten über 5 Tage das Greifen von Nahrung mit einer Vorderextremität trainieren und untersucht anschließend Hirnschnitte beider Hemisphären der Tiere, so lassen sich hier mit Mikropipetten in den Laminae II/III der trainierten Vorderhand größere EPSP-Amplituden ableiten als über dem kontralateralen untrainierten Areal oder über dem Areal des Hinterlaufs (50). Es zeigt sich auch eine schon erwähnte deutliche Zunahme in der Anstiegsgeschwindigkeit der EPSP, was als Korrelat einer Steigerung in der synaptischen Effizienz in Abgrenzung zu einer allgemeinen Steigerung der Membranerregbarkeit von Neuronen gelten kann (50).

Geht man einen Schritt weiter und untersucht die Hirnschnitte auf das Ausmaß einer möglichen LTP-Induktion, mit Hilfe der Theta-burst-Stimulation in den Laminae II/III verbunden mit der Gabe von Bicucullin, einem GABA<sub>A</sub>-Antagonisten zur Unterdrückung der kortiko-kortikalen Inhibitions-Interneurone, so stellt man fest, dass im trainierten Motorkortex signifikant weniger oder gar kein LTP induzierbar ist, im Vergleich zum untrainierten Kortex der anderen Hirnhemisphäre, zur Repräsentation des Hinterlaufareals der trainierten Hemisphäre, sowie in Kontrolltieren, die zuvor nicht trainiert haben (50,25,26). Dabei beweist die Depotenzierung und anschließend normale Induktion die Intaktheit der LTP-Mechanismen nach dem Training.

Hingegen ist die LTD-Induzierbarkeit im trainierten Motorkortex signifikant vergrößert, im Vergleich zum untrainierten Motorkortex.

Diese entgegengesetzten Befunde bezüglich der Induzierbarkeit der beiden Plastizitätsarten weisen auf eine unveränderte synaptischen Modifikationsbreite (synaptic modification range) hin, deren obere und untere Grenze durch die maximal mögliche LTP- bzw. LTD-Induzierbarkeit definiert ist.

Bei einem Sättigungslevel der LTP nahe der oberen Modifikationsgrenze hervorgerufen durch das motorische Training, bei unveränderter Modifikationsbreite, ist eine größere Induzierbarkeit der LTD im trainierten Motorkortex als in den untrainierten Arealen zu erwarten, was die oben genannten Befunde an Ratten untermauern (49).

Dies sind direkte Hinweise auf die Beteiligung von LTP- und LTD-ähnlichen-Mechanismen am Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten und spricht gegen eine trainings-induzierte Synaptoneogenese, die eine gleichwertige oder bessere Induzierbarkeit von LTP erwarten lassen würde und nicht instantan, sondern erst nach Tagen nachweisbar wäre. Außerdem wäre bei einer Synaptoneogenese oder allgemein beim Aussprossen neuer axonaler Verbindungen der „synaptic modification range“, durch zusätzliche LTP-fähige Synapsen vergrößert. Es bleibt aber weiter zu diskutieren, inwieweit auch andere Mechanismen, wie die Vermehrung von Rezeptoren zu fazilitatorischen und depressorischen plastischen Effekten beitragen können.

Die geringere LTP-Induzierbarkeit nach dem Training als Zeichen der Sättigung dieses Mechanismus und die damit einhergehende vergrößerte LTD-Induzierbarkeit im Rahmen eines unveränderten „synaptic modification range“ stellen die bisher stärkste Evidenz für die direkte Beteiligung LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität an motorischen Lernvorgängen dar.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob sich auf der Grundlage dieser tierexperimentellen Befunde auch beim Menschen mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation ähnliche Evidenzen für die Beteiligung LTP- und LTD- ähnlicher Plastizität an motorischen Lernvorgängen finden lassen.



Zusammenfassend sollten in der vorliegenden Arbeit in drei aufeinander aufbauenden Teilen folgende Fragen geklärt werden:

- In Phase I sollten angelehnt an das Protokoll von Stefan et al. **(59)** geeignete Interstimulusintervalle (ISI) zur Induktion von assoziativer LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität beim Menschen gefunden werden.
- In Phase II sollten ausgewählte, besonders effektive ISI zur Induktion von LTP und LTD auf ihre Reproduzierbarkeit hin untersucht werden.
- In Phase III erfolgte eine Modifikation des Reizprotokolls. Vor IPAS wurde in Anlehnung an Muellbacher et al. **(41)** ein aus repetitiven ballistischen Abduktionen des Daumens bestehendes motorisches Training durchgeführt, um die Frage zu Klären, ob analog zu den genannten Tierexperimenten **(49)** auch beim Menschen nach Trainingssitzungen weniger LTP bzw. mehr LTD induzierbar ist.

Würde sich die unterschiedliche Induzierbarkeit der beiden Plastizitätsarten nach dem motorischen Training als Ausdruck eines unveränderten „synaptic modification range“ finden lassen, wäre erstmals direkte experimentelle Evidenz erbracht, dass auch beim Menschen LTP- und LTD-ähnliche Plastizität an motorischen Lernvorgängen beteiligt ist.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

---

### 2.1. VERSUCHSPERSONEN

An den Experimenten nahmen insgesamt 15 Probanden, 10 Männer und 5 Frauen, im Alter zwischen 24 und 42 Jahren teil. Der Mittelwert des Probandenalters betrug 30 Jahre, die Standardabweichung (SD) 5,47 Jahre (SD= Standard Deviation). Alle Teilnehmer waren zum Zeitpunkt der Experimente gesund und in ihrer Vorgeschichte frei von schweren körperlichen und neurologischen Defiziten. Nach der Oldfield-Klassifikation waren alle Probanden Rechtshänder (44). Die Experimente wurden von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt a.M. genehmigt und alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

### 2.2. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

#### 2.2.1. STIMULATION

Die transkranielle magnetische Stimulation (TMS) wurde mit einer achtförmigen Spule (Außendurchmesser jeder der zwei Ringe der Spule 9 cm), positioniert über der Handregion des primär motorischen Kortex der linken Hirnhälfte, durchgeführt, wobei die Spule flach auf den Schädel aufgelegt und mit ihrem Griff einen nach okzipital offenen Winkel von 45° mit der Medianlinie bildete. Die Spule war über ein BISTIM-Modul (Magstim®) mit zwei MAGSTIM 200-

Stimulatoren (The Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK) verbunden, die ein maximales magnetisches Feld (B-Feld) von 1,5 Tesla erzeugen. Während der Experimente stand der Untersucher hinter der sitzenden Versuchsperson und hielt die Spule an ihrem Griff in der linken Hand ohne zusätzliche Fixation, während die rechte Hand zur Führung und Unterstützung diente.

Die Stimulation des Nervus medianus erfolgte über einen Counterpoint Elektromyograph (Dantec Electronics, Skovlunde, Dänemark), der einen einzelnen elektrischen Rechteckimpuls von 1 ms Dauer erzeugte. Die bipolare Stimulationseinheit wurde auf der Palmarseite über dem proximalen Handgelenk mit nach proximal zeigender Kathode platziert. An diesem Ort verläuft der Nervus medianus oberflächlich, um dann durch den tieferliegenden Karpaltunnel zur Hand zu laufen. Die korrekte Platzierung der Reizelektrode über dem N. medianus wurde anhand der Auslösung einer Muskelantwort (M-Welle) verifiziert, und die Fixierung der Elektrode erfolgte durch Klebestreifen (Leukosilk).

### **2.2.2. OBERFLÄCHENELEKTROMYOGRAPHIE (EMG)**

Die Oberflächenelektromyographie (EMG) wurde vom rechten Musculus abductor pollicis brevis (APB), mit Hilfe von Ag-AgCl-Oberflächenelektroden abgeleitet. Dabei erfolgte die Platzierung der differentiellen Elektrode über dem Muskelbauch des APB, die der indifferenten Elektrode über dem Sehnenansatzpunkt des Muskels. Das EMG-Signal wurde verstärkt und zwischen 10 Hz und 2000 Hz gefiltert (Counterpoint Electromyograph, Dantec Electronics, Skovlunde, Dänemark), sowie mit 5000 Hz digitalisiert (Analog/Digital-Konverter, CED micro 1401, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) und anschließend auf einem herkömmlichen PC gespeichert. Die Aufzeichnung und Offline-Analyse erfolgte mit der Software

Spike 2 für Microsoft Windows, Version 3.05, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien.

### **2.2.3. OPTIMALE SPULENPOSITION („HOT-SPOT“)**

Nachdem die Probanden eine natürliche und bequeme Sitzposition eingenommen hatten, wurde die Stelle über dem linken primären motorischen Kortex (Area 4 nach Brodmann) determiniert, an der reproduzierbar mit einem leicht überschwelligen TMS-Stimulus (erfahrungsgemäß 40-60% der maximalen Stimulationsintensität) konsistent das größte MEP im kontralateralen APB erzeugt werden konnte (58). Dabei wird die Spule schrittweise um den möglichen Repräsentationsort des APB im Motorkortex herumbewegt und jeweils ein einzelner Stimulus appliziert. Am „Hot-Spot“ wurde die Spulenposition auf der Kopfhaut mit einem Markerstift gekennzeichnet, um im weiteren Verlauf des Experimentes eine stabile Spulenposition zu gewährleisten.

### **2.2.4. RUHESCHWELLE (RMT) UND $SI_{1MV}$**

Unter der Ruheschwelle (RMT= Resting Motor Threshold) versteht man definitionsgemäß die transkranielle magnetische Stimulationsintensität, die wenigstens benötigt wird, um im Zielmuskel ein MEP von 50  $\mu$ V Amplitudengröße in mindestens fünf von zehn Stimulationsversuchen zu

erzielen (52). Dabei setzt man die maximal mögliche Stimulationsintensität des Gerätes mit 100 % gleich und bewegt sich, beginnend mit leicht überschwelliger Reizstärke, in Schritten von 1 % in Richtung geringerer Intensitäten, bis zum Erreichen der Ruheschwelle. Dabei ist zu beachten, dass der Zielmuskel vollständig relaxiert ist, da sich bei vorkontrahiertem Zielmuskel die Ruheschwelle zu niedrigeren Intensitäten verschiebt (37). Da sich außer der Ruheschwelle bei vorkontrahiertem Muskel noch andere MEP-Parameter verändern, unter anderem die für die Interpretation der Versuchsergebnisse dieser Arbeit wichtige MEP-Amplitude (52), war es von Bedeutung, während aller Messungen die Relaxation des Zielmuskels zu kontrollieren. Dies wurde mit akustisch-visueller Rückkopplung des EMG-Signals sichergestellt. Die Ruheschwelle liefert ein Maß für die individuelle Erregbarkeit der kortikospinalen Bahn jedes Probanden und der von ihr innervierten Muskeln.

Um die Untersuchungsbedingungen zwischen verschiedenen Probanden vergleichbar zu machen, wurde die Stimulationsintensität bestimmt, die nötig war, um ein MEP von 1 mV Amplitudengröße zu erzeugen, sie wird im Folgenden als  $SI_{1mV}$  bezeichnet (58). Für die  $SI_{1mV}$  gilt dieselbe Abhängigkeit bezüglich der Vorkontraktion des Zielmuskels, wie für die Ruheschwelle. Die  $SI_{1mV}$  wurde für alle applizierten TMS-Stimuli während eines Protokolldurchlaufs verwandt, solange im Text nichts gegenteiliges erwähnt wird, und für jedes Protokoll eines Teilnehmers neu bestimmt.

Der Mittelwert der  $SI_{1mV}$  betrug 52% (SD= 11,48) der maximalen Stimulationsintensität.

### **2.2.5. PERZEPTIONSSCHWELLE UND REIZINTENSITÄT DER MEDIANUSNERV – STIMULATION**

Für die Bestimmung der Perzeptionsschwelle der Medianusnerv-Stimulation wurden den Probanden Teststimuli appliziert und dabei die Reizintensität schrittweise gesenkt, bis sie nicht mehr in der Lage waren, einen applizierten von einem nicht applizierten Reiz zu diskriminieren. Während dieser Prozedur waren die Probanden aufgefordert die Augen geschlossenen zu halten. Die Reizintensität der Medianus-Nerv-Reizung wurde für die Experimente (s.u.) auf 300% der Perzeptionsschwelle eingestellt **(33)**.

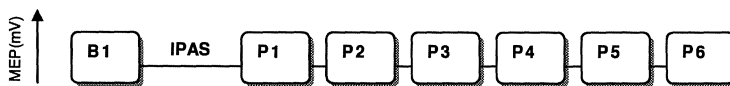
Der Mittelwert der dreifache Stimulationsintensität betrug 2,12 mA (SD= 0,83).

## 2.3. EXPERIMENTE

### 2.3.1. PHASE I – PROTOKOLL ZUR SELEKTION POTENTIELLER INTERSTIMULUSINTERVALLE (ISI) ZUR ERZEUGUNG ASSOZIATIVER LTP- BZW. LTD-ÄHNLICHER PLASTIZITÄT

Mit Hilfe des Reizprotokolls in Phase I des Experimentes sollten die Interstimulusintervalle (ISI) gefunden werden, die in der Lage sind im Motorkortex LTP- bzw. LTD-ähnliche Plastizität zu erzeugen (siehe Einleitung).

Das Reizprotokoll begann mit einer Serie von 20 einzelnen TMS-Stimuli, die mit einer Frequenz von 0,1 Hz (Intertrialintervall (ITI)= 10 s) appliziert wurden. Dabei wurde die exakte Dauer des Intervalls mit einem Faktor von 25 % variiert (ITI-Variabilität= 25%), um eine Konditionierung bzw. eine mögliche Beeinflussung der Messergebnisse durch die Erwartung des Reizes durch den Probanden zu vermeiden. Die Reizintensität entsprach  $SI_{1mv}$ . Dies stellte die sogenannte Baseline-Messung (B1) dar, weil die gemessenen MEP-Amplituden der Reizserien nach einer LTP-bzw. LTD Induktion (Post-Interventions-Messungen, P1-P6) mit diesen 20 Grund- oder Ausgangs-MEP verglichen wurden (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1: Reizprotokoll-Aufbau Phase I.** B1= Baseline-Messung 20 TMS-Stimuli à 0,1 Hz; IPAS= Intervention à 200 gepaarte Stimuli à 0,25 Hz; P1-P6= Post-Interventions-Messungen à 20 TMS-Stimuli à 0,1 Hz;

Die nachfolgende Intervention (IPAS = Interventional Paired Associative Stimulation) stellte den variablen Teil des Protokolls bezüglich der zu untersuchenden Interstimulusintervalle dar. Sie beinhaltete eine Serie von 200 gepaarten Stimuli, die mit einer Frequenz von 0,25 Hz appliziert wurden. Die ITI-Variabilität während der IPAS betrug 0 %. Die Stimuluspaare bestanden jeweils aus der Medianusnerv-Stimulation und dem in definierter zeitlicher Beziehung stehenden TMS-Stimulus.

Insgesamt wurden in 70 Messungen die folgenden 11 ISI zwischen Medianusreiz und TMS an 5 Probanden getestet:

-50 ms, -20 ms, -15 ms, -10 ms, -5 ms,

0 ms (Koinzidenzintervall), 5 ms, 10 ms, 15 ms, 20 ms, 50 ms.

Das Koinzidenzintervall ist gleichbedeutend mit dem zeitgleichen Auftreten des depolarisierenden afferenten Eingangssignals nach Medianusreizung und dem durch TMS erzeugten Aktionspotential in den Ausgangsneuronen des Motorkortex, und entspricht einem Abstand zwischen den beiden Reizen von ca. 20 ms, je nach afferenter Leitungszeit des untersuchten Probanden.

Den exakten Zeitpunkt des TMS-Stimulus entsprechend des jeweilig zu messenden ISI berechnete der Computer mit Hilfe der im Vorfeld der Versuche für jeden Probanden anhand von SEP-Messungen (Somato-sensibel Evozierte Potentiale) ermittelten afferenten Leitungszeit. Diese wurde durch die sogenannte N20-Latenz festgelegt, wobei das N20-Potential die früheste im primären somatosensorischen Kortex nachweisbare Reizantwort nach Medianus-Stimulation darstellt. Soll zum Beispiel mit dem Koinzidenzintervall gereizt werden und die N20-Latenz für einen Probanden betrug 22,2 ms, so musste die Medianusreizung dem TMS-Impuls um exakt 22,2 ms vorausgehen (ISI=0 ms), für ISI = +5 ms (afferentes Eingangssignal erreicht Motorkortex vor TMS) entsprechend 27,2 ms, für ISI= -5 ms (afferentes Eingangssignal erreicht Motorkortex nach TMS) schließlich 17,2 ms.

Die durchschnittliche afferente Leitungszeit (N20-Latenz) über alle Probanden betrug 19,6 ms (SD=1,1).



Auf die Intervention (IPAS) folgten sechs Post-Interventions-Messungen der MEP-Amplitude (P1 – P6), die analog der Baseline-Messung aus 20 Stimuli (mit 0,1 Hz) bestanden (Abbildung 1). Die ITI-Variabilität betrug 25 %. Die MEP-Amplituden-Veränderungen der Postinterventions-Messungen dienten später der Interpretation, ob eine LTP- oder LTD-Induktion stattgefunden hatte. Um Interferenzen zwischen aufeinanderfolgenden Sitzungen eines Probanden zu vermeiden, wurde ein Mindestabstand von 7 Tagen festgelegt, dies galt auch für die Phasen II und III des Experimentes.

### **2.3.2. PHASE II – PROTOKOLL ZUR REPRODUZIERBAREN INDUKTION VON ASSOZIATIVER LTP- BZW. LTD-ÄHNLICHER PLASTIZITÄT**

Ziel und Zweck von Phase II der Experimente war, aufbauend auf den Ergebnissen von Phase I reproduzierbar bei einzelnen Probanden LTP- bzw. LTD-ähnliche Plastizität zu erzeugen (siehe Einleitung). Als Ausgangspunkt für die Messungen in Phase III sollte am Ende die Zuordnung eines jedes Probanden zu entweder einer LTP-Gruppe oder einer LTD-Gruppe erfolgen.

Der grundlegende Aufbau des Reizprotokolls deckt sich mit dem von Phase I (siehe 2.3.1. und Abbildung 1) und bestand ebenfalls aus der Baseline-Messung von 20 Stimuli mit 0,1 Hz (ITI-Variabilität= 25 %), der anschließenden Intervention von 200 gepaarten Stimuli mit 0,25 Hz (ITI-Variabilität= 0 %) und 6 Postinterventions-Messungen à 20 TMS-Einzelreizen mit 0,1 Hz (ITI-Variabilität = 25 %).

Für jeden der 12 Probanden ergaben sich 4-5 Messungen, mindestens zwei mit dem effektivsten LTP-ISI und mindestens zwei Messungen mit dem effektivsten LTD-ISI, entsprechend den Ergebnissen dieser Versuchsperson aus Phase I. Je nachdem für welche der beiden Plastizitätsarten der Proband die konsistentesten Effekte zeigte, ergab sich die Zuordnung zu der LTP- oder LTD-Gruppe. Bei den 12 Probanden wurden insgesamt 50 Messungen durchgeführt.

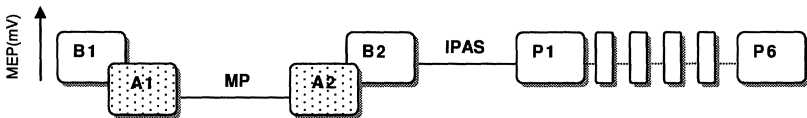
### **2.3.3. PHASE III - PROTOKOLL FÜR MOTORISCHES LERNEN**

Für Phase III wurde das bisherige Reizprotokoll modifiziert, um zu testen welche Auswirkungen das motorische Training (MP = Motor Practice) auf die LTP- bzw. LTD-Induktion haben würde.

Als motorisches Training diente hier eine repetitive ballistische Abduktion des rechten Daumens mit dem Musculus abductor pollicis brevis als 'prime mover'. Dabei war der gesamte Unterarm der sitzenden Probanden bis zum proximalen Handgelenk in semi-pronierter Haltung durch eine Schiene fixiert. Die Finger blieben frei beweglich. Zur Analyse des motorischen Trainings wurde die Beschleunigung des Daumens im zweidimensionalen Raum mit Hilfe eines auf der Dorsalseite der proximalen Phalange des Daumens angebrachten biaxialen piezoelektrischen Akzelerometers (Endevco, San Juan Capistrano, Kalifornien, USA) gemessen und nach Verstärkung und Digitalisierung zur

Offline-Analyse auf PC gespeichert. Dabei wurde für jede Daumenabduktion die Amplitude des ersten positiven Ausschlages (peak) (physikalische Einheit:  $m/s^2$ ) der Beschleunigungsmessung zur Auswertung herangezogen.

Im Einzelnen wurde nach der TMS-Baseline-Messung à 20 Reizen mit 0,1 Hz (IT1-Variabilität= 25 %) (B1), eine Beschleunigungs-Baseline-Messung (A1) à 10 ballistischen Abduktionen durchgeführt (Abbildung 2). Hierbei waren die Probanden, wie auch im folgenden MP-Teil, angehalten, eine maximal-beschleunigte Daumenabduktion auszuführen. Als Kontrolle diente wieder die akustisch-visuelle Rückkopplung des EMG-Signals, zusätzlich wurde in dieser Phase auch der Musculus flexor pollicis brevis via EMG überwacht, um einen korrekten Bewegungsablauf im Sinne einer möglichst isolierten Daumenabduktion zu gewährleisten. Im Anschluss daran wurde das MP über eine Dauer von 30 min mit 900 ballistischen Abduktionen mit einer Bewegungsrate von 0,5 Hz durchgeführt, gefolgt von einer zweiten Post-Trainings-Beschleunigungsmessung à 10 Abduktionen (A2). Der Vergleich von A1 und A2 dient später der Erfolgskontrolle des motorischen Trainings. Es folgte eine Serie B2 entsprechend B1. Anschließend die Intervention (IPAS) und die 6 Post-Interventions-Messungen (P1-P6).



**Abbildung 2: Reizprotokoll-Aufbau Phase III.** B1= 1.MEP-Baseline-Messung à 20 TMS-Stimuli à 0,1 Hz ; A1= 1.Beschleunigungs-Baseline-Messung à 10 ballistische Daumenabduktionen; MP= motorisches Training à 900 ballistische Daumenabduktionen à 0,5 Hz; A2= 2.Beschleunigungs-Baseline-Messung à 10 ballistische Daumenabduktionen; B2= 2.MEP-Baseline-Messung à 20 TMS-Stimuli à 0,1 Hz ; IPAS= Intervention à 200 gepaarte Stimuli à 0,25 Hz; P1-P6= Post-Interventions-Messungen à 20 TMS-Stimuli à 0,1 Hz.

Jeder Proband absolvierte 3 Messungen mit einer IPAS entsprechend seiner Gruppenzugehörigkeit (LTP oder LTD). Die erste Messung (LTP/D-1) erfolgte ohne Korrektur der  $SI_{1mV}$ , wohingegen bei der zweiten Messung (LTP/D-2) ab B2 eine Korrektur der  $SI_{1mV}$  erfolgte, da sich als Ausdruck einer Fazilitierung des Motorkortex induziert durch das MP in der Regel eine Amplitudenvergrößerung der generierten MEP zeigt. Es wurde also die Stimulationsintensität des Gerätes soweit abgesenkt, dass wieder Amplituden von 1 mV generiert wurden (siehe 2.2.4.). Die dritte Messung fungierte als Kontrollmessung (LTP/D-0), bei der das MP durch eine fünfzehnminütige Ruhepause ersetzt wurde. Die Probanden waren angehalten, 15 Minuten entspannt im Stuhl sitzen zu bleiben und keinen weiteren Tätigkeiten nachzugehen.

Außerdem erfolgte eine Messung ohne IPAS, um die Effekte des MP alleine darzustellen und um gleiche Lernbedingungen zu demonstrieren.

Alle Experimente erfolgten in pseudorandomisierter, über die Gruppe von Versuchspersonen balancierter Reihenfolge. Die Versuchspersonen hatten keine Kenntnis über die Zielsetzung der Untersuchungen, und der Experimentator war gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Versuchspersonen (LTP- vs. LTD-Gruppe) geblindet.

## 2.4. DATENAUSWERTUNG UND STATISTIK

Alle MEP-Amplituden wurden peak-to-peak gemessen, also der Abstand zwischen dem größten negativen und dem größten positiven Ausschlag bestimmt.

Für die Berechnung des erzielten LTP- bzw. LTD-Effektes in den Phasen I + II wurden zunächst für jede Versuchsperson die einzelnen Mittelwerte der MEP-Amplituden der Reizserien B1, P1, P2, P3, P4, P5, P6, sowie der Mittelwert über alle P-Serien zusammen (MEPpost) ermittelt. Anschließend erfolgte für jede Versuchsperson die Normalisierung der Daten durch Verhältnisbildung von MEPpost mit B1, womit die Baseline-Messung gleich 1 gesetzt wurde. Der erzielte Effekt konnte so aus dem Quotienten  $\text{MEPpost}/B1 \cdot 100$  direkt in Prozent angegeben werden.

In Phase III erfolgte die Normalisierung der Kontrollmessung mit B1 (LTP/D-0), die der unkorrigierten (LTP/D-1) und der korrigierten Messung mit B2 (LTP/D-2). Anschließend wurden die Quotienten  $\text{MEPpost}/B1$  bzw.  $B2$  der drei Messungen (LTP-0, LTP-1, LTP-2 bzw. getrennt LTD-0, LTD-1, LTD-2) aller Probanden mit einem 2-Faktoren-ANOVA-Test für Wiederholungsmessungen (ANOVA = Analysis Of Variance) auf signifikante Unterschiede untersucht (Faktoren: Gruppe (LTP vs. LTD) und Zeit (P1, P2, ..., P6)) und - im Falle von Signifikanz - in einem post-hoc-Bonferroni/Dunn-Test die drei Gruppen jeweils untereinander verglichen.

Im Falle der A1-Messung wurden die Mittelwerte von je 10 Beschleunigungs-peaks aller LTP-1/LTP-2 und LTD-1/LTD-2-Messungen mit Hilfe eines ungepaarten t-Tests miteinander verglichen. Dieser Vergleich diente dazu, Unterschiede in der maximalen Beschleunigung vor dem Training zwischen der LTP- und LTD-Gruppe auszuschließen.

Des Weiteren wurde das Verhältnis  $A2/A1$  der beiden Gruppen mit einem ungepaarten t-Test untersucht. Diese Tests dienen dazu, den Effekt des Trainings (Zunahme der maximalen Beschleunigung) zwischen der LTP- und LTD-Gruppe auf mögliche Gruppenunterschiede zu untersuchen.

Unterschiede in den Mittelwerten der Baseline-Messungen ( $B1$  und  $B2$ ) zwischen den Gruppen (LTP-0 vs. LTD-0, und LTP-1 vs. LTD-1), sowie innerhalb der Gruppen (LTP-0 vs. LTP-1 und LTD-0 vs. LTD-1) wurden mit einem ungepaarten bzw. gepaarten t-Test untersucht.

Bei den Messungen ohne IPAS wurden die Effekte des MP auf die Baseline-Messung  $B2$  gemessen und ins Verhältnis zu  $B1$  gesetzt, ein zweiseitiger gepaarter t-Test lieferte den Gruppenvergleich. Außerdem wurde eine 2-Faktoren-ANOVA zum Vergleich der  $MEP_{\text{post}}/B2$ -Quotienten der LTP- und LTD-Gruppe durchgeführt.

Allen statistischen Auswertungen liegt das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  zugrunde.

### 3. ERGEBNISSE

---

#### 3.1. PHASE I – MEP-AMPLITUDEN-VERÄNDERUNGEN BEI VERSCHIEDENEN INTERSTIMULUSINTERVALLEN

In Phase I erfolgte die Untersuchung der 11 Interstimulusintervalle (-50 ms, -20 ms, -15 ms, -10 ms, -5 ms, 0 ms, 5 ms, 10 ms, 15 ms, 20 ms, 50 ms) auf ihre Potenz zur LTP- bzw. LTD-Induktion hin, was anhand einer durchschnittlichen Zunahme oder Abnahme der MEP-Amplituden quantifizierbar war. Dazu erfolgte die Normalisierung der Postinterventions-Messungen P1- P6 durch Bildung des Quotienten  $MEP_{post}/B1$  (siehe 2.4.).

Dabei ergab sich für das Koinzidenzintervall  $ISI= 0$  ms eine signifikante durchschnittliche Fazilitierung von +56,5 % ( $SD=28,23$ ) (Abbildung 3).

Nicht signifikante Fazilitierungen ergaben sich auch für  $ISI= 20$  ms mit +23,29 % ( $SD=48,06$ ),  $ISI= 5$  ms mit +19,35 % ( $SD=36,04$ ),  $ISI= 10$  ms mit +18,11 % ( $SD=84,68$ ),  $ISI= -50$  ms mit +16,56 % ( $SD=9,25$ ) und für  $ISI= -15$  ms mit +13,18 % ( $SD=20,79$ ).

Eine signifikante durchschnittliche Verkleinerung der MEP-Amplituden ergab sich für das  $ISI= -5$  ms mit -32,98% ( $SD=14,44$ ) (Abbildung 3).

Nicht signifikante MEP-Amplitudenreduktionen zeigten sich auch bei  $ISI= -10$  ms mit -18,17 % ( $SD=16,66$ ),  $ISI= -20$  ms mit -6,18 % ( $SD=42,3$ ),  $ISI= 15$  ms mit -5,62 % ( $SD=57,6$ ) und für das  $ISI= 50$  ms mit -0,17 % ( $SD= 53,62$ ) der

Baseline-Messung. Die Daten entstanden auf der Grundlage von 70 Messungen an 5 Probanden.

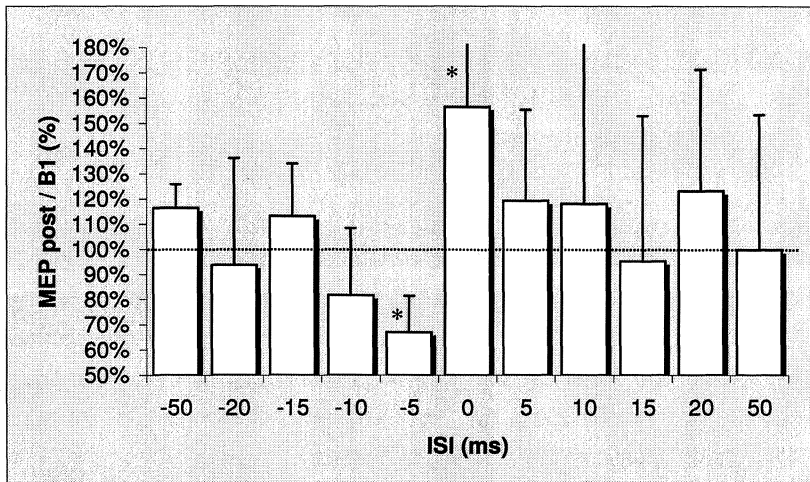


Abbildung 3: durchschnittliche MEP-Amplitudenveränderungen nach IPAS bei verschiedenen ISI angegeben als Quotient MEP post/B1 in Prozent. Daten von 5 Probanden und 70 Messungen. Die gestrichelte Linie kennzeichnet die Baseline-Messungen (= 100%), Mittlere Abweichungen davon in % unter Angabe der Standardabweichung. ISI mit signifikanten Effekten sind mit einem \* gekennzeichnet.



### **3.2. PHASE II – REPRODUZIERBARKEIT DER LTP- UND LTD-EFFEKTE MIT GEEIGNETEN INTERSTIMULUSINTERVALLEN**

In Phase II sollte die Reproduzierbarkeit der Plastizitätseffekte anhand geeigneter, in Phase I ermittelter ISI erfolgen. Für die LTP-Induktion wurde das Koinzidenzintervall  $ISI = 0$  ms, für die LTD-Induktion das  $ISI = -5$  ms verwendet. Jeder der 12 Probanden wurde zwei bis drei Mal auf die Induzierbarkeit beider Plastizitätseffekte hin untersucht (siehe 2.3.2. und 2.4.).

Für das  $ISI = 0$  ms wurde ein durchschnittlicher fazilitatorischer Effekt von  $+38,72$  % ( $SD=37,49$ ) ermittelt (Abbildung 4). Für das  $ISI = -5$  ms ergab sich ein durchschnittlicher depressorischer Effekt von  $-18,84$  % ( $SD = 28,43$ ).

Anschließend erfolgte für jeden Probanden die Zuteilung zu einer LTP- bzw. LTD-Gruppe, je nachdem für welches ISI der Proband die konsistentesten Ergebnisse gezeigt hatte (Abbildung 5b). Wegen mangelnder Konsistenz für irgendeinen der Effekte wurde ein Proband aus der Gruppenzuteilung ausgeschlossen, so dass 6 Probanden die LTP-Gruppe bildeten, 5 Probanden die LTD-Gruppe.

Die Probanden der LTP-Gruppe hatten einer durchschnittlichen fazilitatorischen Effekt für  $ISI = 0$  ms von  $+64,92$  % ( $SD=27,22$ ) gezeigt (Abbildung 5a), der durchschnittliche amplitudenreduzierende Effekt für  $ISI = -5$  ms der LTD-Gruppe betrug  $-29,69$  % ( $SD=15,17$ ).

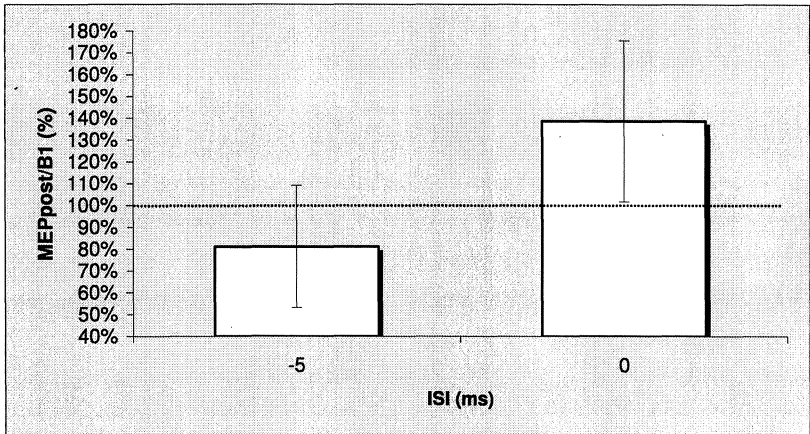


Abbildung 4: durchschnittliche fazilitatorische und depressorische Effekte für ISI= 0 ms und ISI= -5 ms angegeben als Quotient MEP post/B1 in Prozent. Daten von 12 Probanden und 50 Messungen. Die gestrichelte Linie kennzeichnet die Baseline-Messungen (=100%), Mittlere Abweichungen davon in % unter Angabe der Standardabweichung.

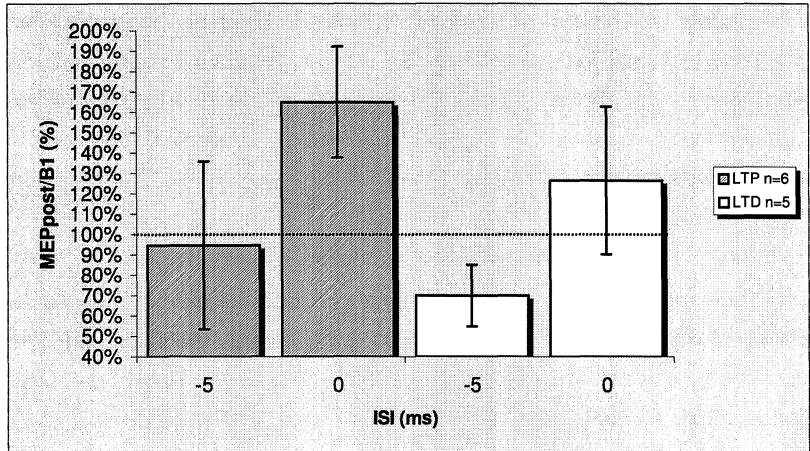


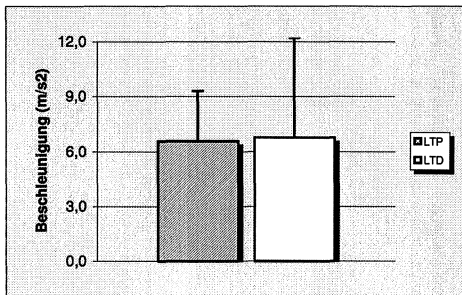
Abbildung 5a: durchschnittliche Effekte für ISI= 0 ms und ISI= -5 ms separiert nach Gruppenzugehörigkeit angegeben als Quotient MEP post/B1 in Prozent. Daten von 11 Probanden und 40 Messungen. Die gestrichelte Linie kennzeichnet die Baseline-Messung (=100%), mittlere Abweichungen davon in % unter Angabe der Standardabweichung.



### 3.3.1. PHASE III – MOTORISCHES TRAINING (MP)

Um Aussagen über mögliche Unterschiede in der Durchführung des Trainings zwischen der LTP- und LTD-Gruppe während des MP treffen zu können, wurden die Mittelwerte der Beschleunigungs-Baseline-Messungen (A1) vor dem MP der beiden Gruppen (LTP-1/LTP-2 und LTD-1/LTD-2) miteinander verglichen. Der Mittelwert betrug für die LTP-Gruppe  $A_1 = 6,56 \text{ m/s}^2$  ( $SD=2,74$ ), für die LTD-Gruppe  $A_1 = 6,72 \text{ m/s}^2$  ( $SD=5,44$ ).

Der t-Test für ungepaarte Stichproben ergab für A1 keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,29$ ) zwischen den Gruppen (Abbildung 6).

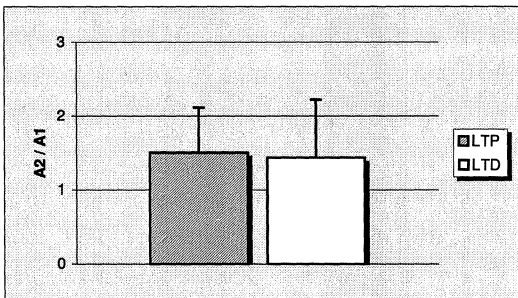


**Abbildung 6: Vergleich der Mittelwerte der Beschleunigungs- Baseline-Messung (A1) zwischen LTP- und LTD-Gruppe.** Beschleunigung in  $\text{m/s}^2$ . Die Standardabweichungen sind angegeben. Berechnung auf Grundlage von je 10 peaks pro A1-Messung aus insgesamt 22 Messungen.

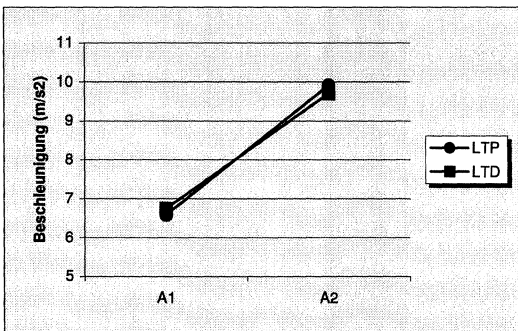
Der Trainingserfolg des MP wurde durch Verhältnisbildung von  $A_2/A_1$  verifiziert und auf mögliche Erfolgsunterschiede zwischen LTP- und LTD-Gruppe hin überprüft. Für die LTP-Gruppe betrug der Mittelwert  $A_2/A_1 = 1,5$  ( $SD=0,6$ ), für die LTD-Gruppe war  $A_2/A_1 = 1,44$  ( $SD=0,79$ ). Die durchschnittlich erzielte Beschleunigung während A1 betrug für die LTP-Gruppe  $6,56 \text{ m/s}^2$  ( $SD=2,74$ ), für A2  $9,91 \text{ m/s}^2$  ( $SD=5,2$ ), für die LTD-Gruppe ergab sich  $A_1=6,72 \text{ m/s}^2$  ( $SD=5,44$ ) und  $A_2= 9,97 \text{ m/s}^2$  ( $SD=7,36$ ) (Abbildung 7b).

Der t-Test für ungepaarte Stichproben zeigte keinen Unterschied im Trainingserfolg ( $A_2/A_1$ ) zwischen den Gruppen ( $p=0,40$ ), der Trainingserfolg der LTP-Gruppe war signifikant ( $p=0,015$ ), für die LTD-Gruppe betrug der p-

Wert im Ein-Stichproben-Test 0,12 (Abbildung 7a). Das ist ein wichtiges negatives Ergebnis, da somit Unterschiede in den Trainingserfolgen zwischen LTP- und LTD-Gruppe für die unterschiedlichen Interferenzen zwischen MP und LTP- bzw. LTD-Induktion (siehe 3.3.4 und 3.3.5) nicht verantwortlich waren.



**Abbildung 7a: Vergleich des Trainingserfolges zwischen LTP- und LTD-Gruppe anhand des A2/A1-Quotienten.** Daten aus 20 Messungen. Die Standardabweichungen sind angegeben. Für die Berechnung des Quotienten wurden die Mittelwerte der 10 peaks je A-Messung verwendet.



**Abbildung 7b: durchschnittliche Beschleunigungsleistungen der Daumenabduktion der LTP- und LTD-Gruppe vor (A1) und nach (A2) dem MP.** Daten aus 20 Messungen. Für die Berechnung wurden die Mittelwerte der 10 peaks je A-Messung verwendet.

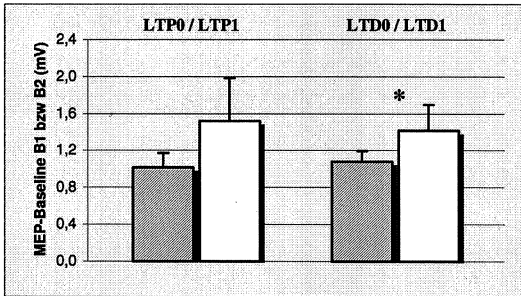
### 3.3.2. PHASE III – VERGLEICH DER BASELINE-MEP-MESSUNGEN

Ein Vergleich der Mittelwerte der Baseline-MEP-Amplituden zwischen den Gruppen LTP-0 vs. LTP-1, LTD-0 vs. LTD-1, LTP-0 vs. LTD-0, LTP-1 vs. LTD-1, sowie LTP-0 vs. LTP-2 und LTD-0 vs. LTD-2 wurde durchgeführt.

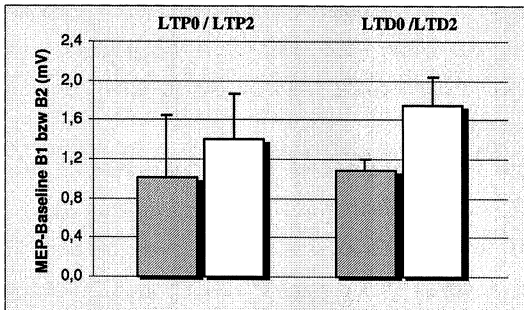
Der Mittelwert von B1 aller LTP-0 Messungen betrug 1,015 mV (SD=0,16), der von B2 aller LTP-1 Messungen 1,522 mV (SD=0,464), sowie B2 aller LTP-2 mit 1,4 mV (SD=0,562).

Für die LTD-Gruppe errechnete sich B1 aller LTD-0 mit 1,08 mV (SD=0,118), B2 aller LTD-1 mit 1,416 mV (SD=0,28), sowie B2 aller LTD-2 mit 1,754 mV (SD=0,634).

Der gepaarte t-Test deckte einen grenzwertig signifikanten Unterschied zwischen LTD-0 verglichen mit der unkorrigierten Messung LTD-1 auf ( $p=0,049$ ). Zwischen LTP/D-0 und den jeweiligen korrigierten Messungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (LTP-0 vs. LTP-2 mit  $p=0,14$  ; LTD-0 vs. LTD-2 mit  $p=0,07$ ) (Abbildung 8a+b). Vergleiche zwischen anderen Gruppenmessungen ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Auch diese Vergleiche bedeuten somit zusammenfassend ein wichtiges negatives Ergebnis, da die Baseline MEP-Amplituden ohne (B1) und nach MP (B2) zwischen der LTP- und LTD-Gruppe nicht unterschiedlich waren und somit keine Unterschiede in der Ausgangserregbarkeit des Motorkortex vor IPAS nachzuweisen waren.



**Abbildung 8a: Vergleich der MEP- Baseline- Messungen zwischen LTP0/LTP1 und LTD0/LTD1.**  
 Zwischen LTD-0 und LTD-1 zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit  $p=0,049$  gekennzeichnet mit \*. Die Standardabweichungen sind angegeben.



**Abbildung 8b: Vergleich der MEP- Baseline- Messungen zwischen LTP0/LTP2 und LTD0/LTD2.**  
 Die Standardabweichungen sind angegeben.

### 3.3.3. MEP-AMPLITUDENVERÄNDERUNGEN BEI MP OHNE IPAS

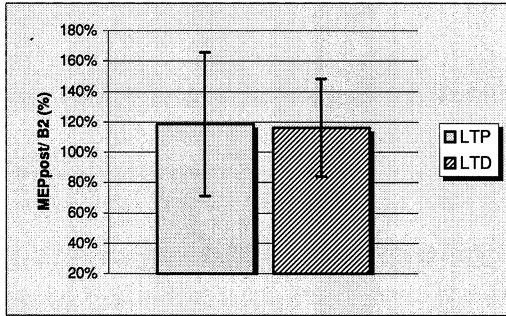
Schließlich wurde in einem Kontrollexperiment der Zeitverlauf von MEP-Amplitudenänderungen (P1-P6) nach MP zwischen der LTP- und LTD-Gruppe verglichen. Hierbei wurde IPAS durch 15-minütiges Warten ersetzt und die MEP-Amplituden P1-P6 mit B2 (Messung direkt nach MP) in Beziehung gesetzt.

MEP-Amplituden-Vergrößerungen der B2 im Vergleich zu B1 (MP-Effekt) ergaben sich in der LTP-Gruppe mit einer Zunahme von +36% (SD=42), entsprechend in der LTD-Gruppe +11% (SD=16). Der zweiseitige gepaarte t-Test war mit  $p=0,24$  nicht signifikant.

In der LTP-Gruppe zeigte sich eine MEP-Amplituden-Vergrößerung von +18% (SD=47,3) in den normalisierten Post-Interventions-Messungen (MEP<sub>post</sub>/B2), in der LTD-Gruppe betrug der Effekt +16% (SD=32,1) (Abbildung 9). Die 2-Faktoren-ANOVA zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,90$ ) der erzielten Effekte zwischen den Gruppen.

Auch dies ist ein wichtiges negatives Ergebnis, da gezeigt wird, dass sich der Zeitverlauf der durch MP hervorgerufenen MEP-Änderungen über 30 Minuten (P1-P6) zwischen der LTP- und LTD-Gruppe nicht unterschied und somit keine Erklärung für die unterschiedlichen Effekte des MP auf LTP- und LTD-Induktion (siehe 3.3.4 und 3.3.5) bietet.





**Abbildung 9: Durchschnittliche MEP-Amplituden-Erhöhungen der LTP- und LTD-Gruppe nach MP ohne IPAS angegeben als Quotient  $MEP_{post}/B2$ . Daten von 11 Probanden, die Standardabweichungen sind angegeben.**

### 3.3.4. PHASE III – LTP-INDUKTION NACH MP

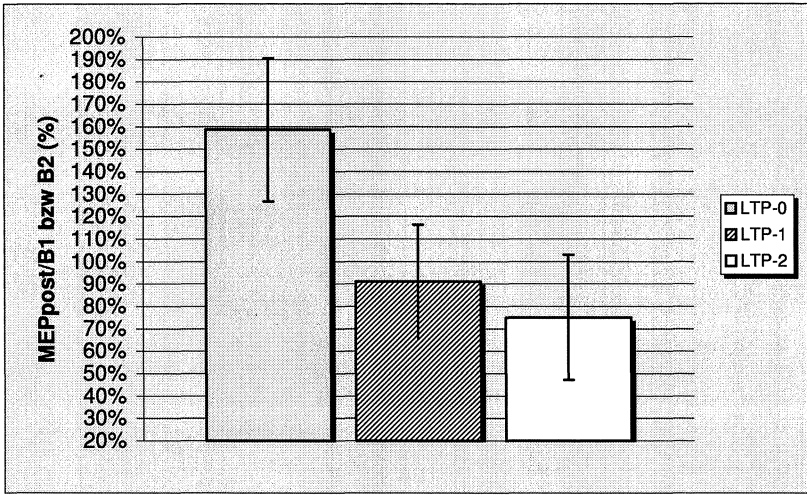
Es erfolgte die Untersuchung einer der Hauptfragestellungen, ob nach dem motorischen Training weniger LTP auslösbar war als in den entsprechenden Kontrollmessungen ohne MP.

Dafür wurden die durchschnittlichen Effekte der drei Bedingungen LTP-Induktion ohne MP (LTP-0), LTP-Induktion mit MP und ohne Korrektur der B2-Baseline-Messung (LTP-1), sowie LTP-Induktion mit MP und mit Korrektur der B2-Baseline-Messung (LTP-2) errechnet und auf Unterschiede in der LTP-Induzierbarkeit hin verglichen (siehe auch 2.3.3. und 2.4.).

Für alle LTP-0 Messungen errechnete sich eine durchschnittliche Fazilitierung von + 58,7 % (SD=31,9), für LTP-1 zeigte sich ein depressorischer Effekt von -9 % (SD=25,3) und für LTP-2 betrug der depressorische Effekt -25 % (SD=27,9) (siehe auch Abbildung 10,11 und 14). Der Effekt zwischen LTP-0 und LTP-1 im post-hoc-Bonferroni/Dunn-Test war hoch signifikant (mit  $p=0,004$ ), ebenso für LTP-0 vs. LTP-2.

MESSUNG	BEDINGUNG			LTP/ LTD - EFFEKT	SD
	TRAINING	NORMALISIERUNG	KORREKTUR VON B2		
LTP-0	OHNE MP	MEPPOST/B1	-	+ 58,7 %	31,9
LTP-1	MIT MP	MEPPOST/B2	NEIN	- 9 %	25,3
LTP-2	MIT MP	MEPPOST/B2	JA	- 25 %	27,9

**Abbildung 10:** Erzielte LTP/LTD-Effekte im Phase III-Protokoll der LTP-Gruppe und Zusammenfassung der Bedingungen Training, Daten-Normalisierung und Baseline-Korrektur der 3 Messungen pro Proband. Daten von 6 Probanden und 18 Messungen. Angabe der erzielten Effekte in %. SD= Standardabweichung , B1und B2= Baseline-Messung 1 und 2.



**Abbildung 11: Erzielte Effekte der LTP-Gruppe im Phase III-Protokoll separiert nach den 3 Einzelmessungen LTP-0, LTP-1 und LTP-2 . Daten von 6 Probanden und 18 Messungen. Effekte angegeben als Quotient MEPpost / B1 bzw B2. 100 % kennzeichnet die Baseline-Messung, mittlere Abweichungen davon in % unter Angabe der Standardabweichungen.**

### 3.3.5. PHASE III – LTD-INDUKTION NACH MP

Analog der LTP-Induktion erfolgte die Auswertung der LTD-Induktion. Die durchschnittlichen Effekte der drei Einzelmessungen LTD-0, LTD-1 und LTD-2 wurden errechnet und auf Unterschiede hin überprüft.

In LTD-0 errechnete sich ein durchschnittlicher depressorischer Effekt von -29,24 % (SD=20,16), für LTD-1 von -53,0 % (SD=20,5) und für LTD-2 von - 64 % (SD=16,8) (siehe Abbildung 12,13 und 14).

Der Effekt zwischen LTD-0 und LTD-1 im post-hoc-Bonferroni/Dunn-Test war signifikant (mit  $p=0,048$ ), ebenso für LTD-0 vs. LTD-2.

MESSUNG	BEDINGUNG			LTP/ LTD - EFFEKT	SD
	TRAINING	NORMALISIERUNG	KORREKTUR VON B2		
LTD- 0	OHNE MP	MEPPOST/B1	-	- 29,24 %	20,16
LTD- 1	MIT MP	MEPPOST/B2	NEIN	- 53,0 %	20,5
LTD- 2	MIT MP	MEPPOST/B2	JA	- 64,0 %	16,8

Abbildung 12: Erzielte LTP/LTD-Effekte im Phase III-Protokoll der LTD-Gruppe und Zusammenfassung der Bedingungen Training, Daten-Normalisierung und Baseline-Korrektur der 3 Messungen pro Proband. Daten von 5 Probanden und 15 Messungen. Angabe der erzielten Effekte in %. SD= Standardabweichung , B1 und B2= Baseline-Messung 1 und 2.

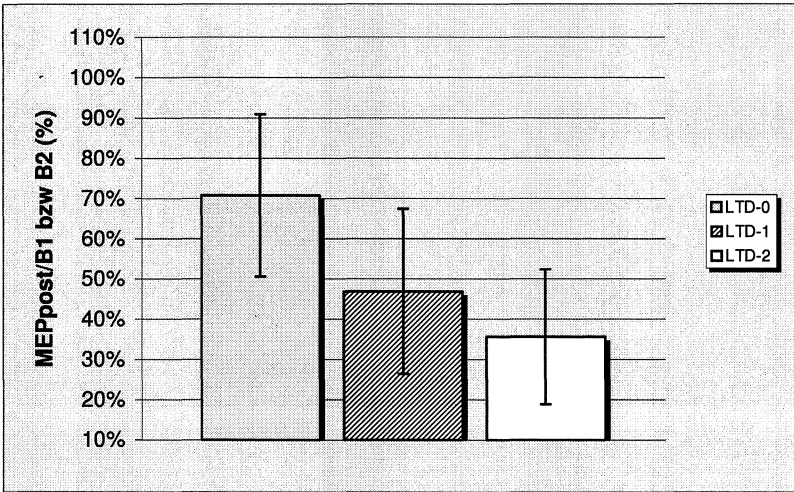


Abbildung 13: Erzielte Effekte der LTD-Gruppe im Phase III-Protokoll separiert nach den 3 Einzelmessungen LTD-0, LTD-1 und LTD-2. Daten von 5 Probanden und 15 Messungen. Effekte angegeben als Quotient  $\text{MEPpost} / \text{B1 bzw B2}$ . 100% kennzeichnet die Baseline-Messung, mittlere Abweichungen davon in % unter Angabe der Standardabweichung.

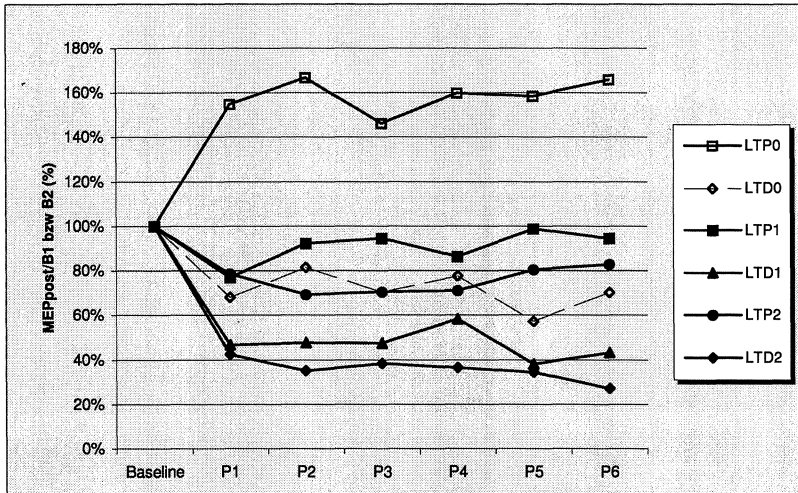


Abbildung 14: durchschnittliche MEP-Amplitudenveränderungen aller Phase III-Messungen in den Postinterventions-Messungen P1-P6. Daten von 11 Probanden und 33 Messungen. Effekte angegeben als Quotient MEPpost / B1 bzw B2. 100% kennzeichnet die Baseline-Messung, mittlere Abweichungen in den jeweiligen Postinterventions-Messungen in %.

## 4. DISKUSSION

---

### 4.1. ASSOZIATIVE LTP- UND LTD- ÄHNLICHE PLASTIZITÄT IM MOTORKORTEX DES MENSCHEN

Wie in tierexperimentellen ex vivo und in vivo Befunden und an Experimenten am Menschen (1,2,25,59) gezeigt werden konnte, ist es möglich, mit einem IPAS-Reizprotokoll (IPAS= Interventional Paired Associative Stimulation), hier in Form eines afferenten elektrischen Reizes und eines über dem Motorkortex applizierten Stimulus mit Hilfe transkranieller magnetischer Stimulation assoziative LTP- bzw. LTD-ähnliche Plastizität zu erzeugen, deren elektrophysiologisches Korrelat, in Form von vergrößerten bzw. verkleinerten MEP-Amplituden nachweisbar ist.

Dabei konnte eine Beteiligung spinaler Mechanismen durch Experimente, welche spinale Erregbarkeit z.B. mittels Messung der F-Wellen Amplitude oder durch elektrische Reizung des Hirnstammes erfassen nahezu ausgeschlossen werden (59,62).

Es konnte gezeigt werden, dass die LTP-ähnliche MEP-Amplituden-Erhöhung mit der gesteigerten Erregbarkeit exzitatorischer Neurone im Motorkortex des Menschen assoziiert ist (48), wohingegen die GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-assoziierte intrakortikale Inhibition unverändert bleibt, was gegen die Beteiligung eines Disinhibitions-Mechanismus zur Erklärung des LTP-ähnlichen Effektes spricht (58).

Die Eigenschaften der LTP- und LTD-ähnlichen Plastizität, Persistenz über mindestens 60 min, Input-Spezifität und Blockierbarkeit durch NMDA-Rezeptor-

Antagonisten, decken sich mit den charakteristischen Eigenschaften von LTP und LTD wie sie an einzelnen Neuronen (6) und an Hirnschnitten nachweisbar sind (1,10,25,26).

Die Bedeutung der assoziativen, d.h. zeitlich gekoppelten Reizung, die sich aus den Untersuchungsergebnissen dieser Arbeit und weiteren Arbeiten (62) herauskristallisiert hat, steht im Einklang mit dem aus Tierexperimenten und Simulationsdaten bekannten Modell der STDP (Spike Timing Dependent Plasticity), welches für einen überschwelligem Reiz in einem Ausgangsneuron und einem damit gepaarten, in einem Zeitfenster von höchstens 20 ms vorausgehenden depolarisierenden Ereignis in den auf das Ausgangsneuron konvergierenden Afferenzen eine LTP-Induktion voraussagt. Für die LTD-Induktion gilt entsprechend die umgekehrte Reihenfolge der beiden Stimuli (39,19,54,5).

Dabei bleibt bis dato ungeklärt, ob es sich bei den Ausgangsneuronen um cortico-spinale Neurone des Pyramidaltraktes oder um exzitatorische kortikale Interneurone handelt.

Wie in vorangegangenen TMS-Experimenten am Menschen (59) gezeigt werden konnte, die analog zu dieser Arbeit ein IPAS-Reizprotokoll, bestehend aus gepaarten elektrischen afferenten Medianusreizen und TMS-Stimuli verwenden, kommt es beim Koinzidenzintervall ( $ISI = 0$  ms) zur signifikanten Fazilitierung der nach der Intervention abgeleiteten MEP-Amplituden.

Wie in Phase I der Experimente dieser Arbeit gezeigt werden konnte, kam es auch hier mit einer Intervention von 200 gepaarten Stimuli, appliziert mit einer Frequenz von 0,25 Hz, zu einer signifikanten Fazilitierung der MEP-Amplituden in den Post-Interventions-Messungen bei einem  $ISI = 0$  ms von durchschnittlich +56,5 % (SD=28,23) (Abbildung 3). Im Einklang mit den Ergebnissen von (59)



konnten bei anderen getesteten ISI keine signifikanten fazilitatorischen Effekte ausgelöst werden.

Nach dem Prinzip der STDP stellten wir die Hypothese auf, dass sich mit einer entsprechenden IPAS assoziative LTD-ähnliche Plastizität erzeugen lässt, wenn das Aktionspotential an den Ausgangsneuronen den afferenten Stimuli in einem Zeitfenster von 20 ms vorausgeht, was sich nach der Intervention in verkleinerten MEP-Amplituden widerspiegelt (39,54,5).

Dieser bisher nur in Tierexperimenten erhobene Befund wurde in dieser Arbeit mit einem Reizprotokoll analog zur LTP-Induktion, mit verschiedenen ISI am Menschen überprüft.

Hier zeigte sich ein signifikanter depressorischer Effekt für das ISI= -5 ms (das Aktionspotential geht der Ankunft des afferenten Impulses im Motorkortex um 5 ms voraus) nicht jedoch für andere ISI.

Die effektivste LTP-Induktion erfolgte hier durch das Koinzidenzintervall (ISI= 0 ms), die effektivste Induktion der LTD durch das ISI= -5 ms.

In den Experimenten zur Reproduzierbarkeit dieser Effekte für diese beiden Intervalle in Phase II der Experimente ergab sich ein durchschnittlicher fazilitatorischer Effekt für ISI= 0 ms in 27 Messungen an 12 Probanden von +38,72 % (SD=37,49). Für die 6 Probanden, die später, auf Grund konsistenter Effekte in der LTP-Induktion, der LTP-Gruppe zugewiesen wurden, fand sich ein durchschnittlicher fazilitatorischer Effekt von +64,92 % (SD=27,22) (Abbildungen 4 und 5a+b).

Für das LTD-Intervall ISI= -5 ms ergab sich in 22 Messungen an 12 Probanden ein durchschnittlicher depressorischer Effekt von -18,84 % (SD= 28,43),

bezogen auf die LTD-Gruppe betrug der Effekt -29,69 % (SD=15,17) (Abbildungen 4 und 5a+b).

Vergleicht man die LTP-Effekte bei ISI=0 ms der LTP-Gruppe (+64,92%) und die der LTD-Gruppe (+26,4%) mit denen aller Probanden in Phase II (+38,73%) und mit Phase I (+56,5%), sowie die LTD-Effekte bei ISI= -5 ms der LTD-Gruppe (-29,69%) und die der LTP-Gruppe (-5,375%), mit denen aller Probanden in Phase II (-18,84%) und mit Phase I (-32,98%), so könnte man versucht sein, eine individuelle Disposition für die Induzierbarkeit einer der beiden Plastizitäts-Arten ableiten zu wollen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen eine konsistente Reproduzierbarkeit der assoziativen LTP- bzw. LTD-ähnlichen-Plastizität beim Menschen mit dem ISI= 0 ms bzw. dem ISI= - 5 ms nahe.

#### **4.2. HINWEISE AUF BETEILIGUNG LTP- BZW. LTD-ÄHNLICHER PLASTIZITÄT AN MOTORISCHEN LERNVORGÄNGEN IM MOTORKORTEX DES MENSCHEN**

Wie in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte, geht das Erlernen von neuen motorischen Fähigkeiten mit plastischen Veränderungen im Motorkortex des Menschen einher **(46,31,45,27,42)**. Dabei war lange Zeit unklar, welche Mechanismen diesen Lernvorgängen zugrunde liegen. Es war das Hauptanliegen dieser Arbeit, die Frage zu klären, inwieweit LTP- bzw. LTD-ähnliche Plastizität an motorischen Lernvorgängen beim Menschen beteiligt ist und wie sich die Erkenntnisse aus tierexperimentellen Arbeiten zu diesem Thema auf den Menschen übertragen lassen. Andere mögliche Mechanismen, wie das Demaskieren von bereits existierenden intrakortikalen Verbindungen **(29)**, das Aktivieren von „stillen“ Synapsen **(38)** oder Änderungen der Membranleitfähigkeiten von Neuronen **(63)** sind ebenfalls in der Literatur diskutierte Mechanismen, die Lernvorgängen zugrunde liegen können.

Motorisches Training schneller ballistischer Daumenbewegungen über 30-60 min führt zu einer sofortigen signifikanten Zunahme in Kraft- und Beschleunigungsmessungen der beteiligten Muskeln nach dem Training **(41)**. Die Leistungssteigerungen in den Kraft- und Beschleunigungsparametern gehen einher mit einer signifikanten Fazilitierung der MEP-Amplituden direkt nach dem Training in den beteiligten Muskeln **(41)**. Das Ausbleiben von F-Wellen-Fazilitierung nach dem Training deutet analog zu MEP-Fazilitierungen in LTP-Experimenten auf Veränderungen im Motorkortex und nicht auf Veränderungen auf spinaler Ebene hin **(42)**. Das rasche Auftreten der MEP-Fazilitierung schließt hypertrophe oder kontraktile Veränderungen in der Muskulatur praktisch aus. Dagegen spricht auch die Tatsache, dass MEP-Fazilitierungen spezifisch nur bei ballistischen, nicht jedoch nach Trainieren langsamer rampenförmiger Kontraktionen, die auch zu morphologisch-hypertrophen Veränderungen in der Muskulatur führen würden, auftreten **(41)**.

Schnell auftretende plastische Veränderungen des Motorkortex, wie LTP- und LTD-ähnliche Mechanismen, könnten also an den motorischen Lernvorgängen beteiligt sein.

Wären LTP-ähnliche Mechanismen für die MEP-Fazilitierung während der Lernvorgänge verantwortlich und setzt man die Sättigbarkeit solcher Mechanismen voraus, so müsste man eine geringere LTP-Induzierbarkeit in den Synapsen erwarten, an denen schon LTP induziert wurde. Des Weiteren würde man bei solchen Synapsen eine größere Induzierbarkeit von LTD-ähnlicher-Plastizität erwarten, wenn von einem konstanten „synaptic modification range“ ausgegangen wird.

Wie an Hirnschnitten von Ratten gezeigt werden konnte (49,50), sind nach täglichem einstündigem Training einer Greifbewegung nach Futter mit einer Vorderextremität, im kontralateralen Motorkortex signifikant fazilitierte EPSP-Amplituden aus den horizontalen kortiko-kortikalen Projektionen der Laminae II/III ableitbar, nicht jedoch im ipsilateralen (nicht-trainierten) Motorkortex oder in den Motorkortexarealen der Hinterläufe.

Man findet außerdem eine signifikant geringere Induzierbarkeit von LTP-ähnlicher-Plastizität im „trainierten“ Motorkortex, sowie eine signifikante Steigerung der Induzierbarkeit von LTD (49,50). Diese tierexperimentellen Daten waren entscheidende experimentelle Evidenz, um die Hypothese der Beteiligung LTP- bzw. LTD-ähnlicher-Plastizität bei motorischen Lernvorgängen zu stützen.

Auch in der vorliegenden Arbeit ließ sich der Anstieg in den Beschleunigungs-peaks nach dem Trainingsteil mit den ballistischen Daumenabduktionen nachweisen, zusammen mit vergrößerten MEP-Amplituden im Musculus abductor pollicis brevis. Das Korrelat der MEP-Amplituden-Erhöhungen muss

dabei kortikalen Ursprungs sein, da in vergleichbaren Experimenten nach motorischem Training keine MEP-Amplituden-Erhöhungen ausgelöst durch direkte Reizung der Pyramidenbahn auf Höhe des Hirnstammes nachweisbar sind (41,42).

Gleiche Lernbedingungen und gleiche MEP-Amplituden-Vergrößerungen der LTP- und LTD-Gruppe nach MP, als Korrelat gleicher Lernfähigkeit und Lernleistung wurden mit den Messungen ohne IPAS sichergestellt, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sowohl in der trainingsinduzierten Fazilitierung der Baseline-Messung B2 gegenüber B1 ( $p=0,24$ ), als auch in den MEPpost/B2-Quotienten ( $p=0,90$ ) festgestellt werden konnten (Abbildung 9).

Die hier gemessenen trainingsinduzierten MEP-Amplituden-Vergrößerungen sind vergleichbar mit den EPSP-Amplituden-Vergrößerungen abgeleitet aus den Laminae II/III von Rattengehirnschnitten nach Training von repetitiven Bewegungsmustern einer Extremität (49,50) und der Größenzunahme der korrespondierenden Motorkortexareale, wie sie durch intrakortikale Mikrostimulation in Ratten- und Affengehirnen nach Training nachweisbar sind (43,34) .

Die Hauptfrage in Phase III dieser Arbeit war, ob sich auch im menschlichen Motorkortex analog zu den Versuchen mit Ratten (49,50) nach entsprechendem motorischen Training eine Abnahme der Induzierbarkeit von LTP und eine Zunahme in der Induzierbarkeit von LTD zeigen würde. Dies würde auf einen konstanten „synaptic modification range“ hindeuten und so die Beteiligung von LTP- bzw. LTD-ähnlicher Plastizität an den motorischen Lernvorgängen implizieren.

In der unkorrigierten Messung LTP-1 war nach Training signifikant weniger LTP induzierbar, hier fand sich ein depressorischer Effekt von  $-9\%$  ( $SD=25,3$ ), im Vergleich mit der LTP-0-Messung, in der kein motorisches Training stattfand und die LTP-Induktion allein zu einem fazilitatorischen Effekt von  $+58,7\%$  ( $SD=31,9$ ) führte (vergleiche Abbildungen 10 und 11), gleiches gilt für die korrigierte Messung LTP-2, in der ebenfalls bei einem depressorischen Effekt von  $-25\%$  ( $SD=27,9$ ) signifikant weniger LTP auslösbar war.

Die LTD-Induktion alleine ohne Training in der LTD-0 Messung führte zu einem durchschnittlichen depressorischen Effekt von  $-29,24\%$  ( $SD=20,16$ ). Dagegen führte vorangehendes Training in der unkorrigierten LTD-1 Messung mit  $-53,0\%$  ( $SD=20,5$ ) und der korrigierten LTD-2 Messung mit  $-64\%$  ( $SD=16,8$ ) in beiden Fällen zu signifikant mehr LTD-ähnlicher Plastizität (vergleiche Abbildungen 12 und 13).

Diese Ergebnisse zeigen, dass auch beim Menschen, analog zu den tierexperimentellen Daten (49,50), LTP- und LTD-ähnliche Plastizität bei Lernvorgängen beteiligt ist und zwar im Rahmen eines konstanten „synaptic modification range“ bei dem nach Sättigung von LTP-ähnlicher Plastizität vermehrt LTD induzierbar ist.

Allgemein kann man auf der Basis dieser Ergebnisse ableiten, dass es zu einer gesteigerten Lernfähigkeit kommen sollte, je besser die Bedingungen für eine LTP-Induktion sind bzw. das Lernen unterdrückt wird je näher die LTP-Induktion sich bereits an ihrer Sättigungsgrenze befindet oder gänzlich blockiert wird.

Da die LTP-Induktion an die Intaktheit von synaptischen NMDA-Rezeptoren gekoppelt ist und durch NMDA-Antagonisten die LTP-Induktion blockiert werden kann (25,58), sollte dadurch auch die Lernfähigkeit unterdrückt werden, was kürzlich in Versuchen am Menschen demonstriert werden konnte (9).

### 4.3. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die bereits in anderen experimentellen und hypothetischen Arbeiten herausgearbeitete Bedeutsamkeit einer nahezu exakten Synchronizität von Aktionspotentialen und depolarisierenden Ereignissen in Neuronen durch auf sie konvergierende Afferenzen zur Erzeugung assoziativer LTP-ähnlicher Plastizität im Motorkortex des Menschen.

Dieses Prinzip der assoziativen Stimulation von miteinander vernetzten Neuronen zur plastischen Modifikation synaptischer Verbindungen wird in dieser Arbeit zusätzlich durch die Tatsache gestützt, dass sich auch um das Koinzidenzintervall herum plastische Effekte, als MEP-Amplituden-Veränderungen, nachweisen lassen, diese aber in Form eines Gradienten immer schwächer oder inkonsistenter werden, je größer der Abstand vom Koinzidenzintervall ist.

Diese Feststellung kann hier für beide Plastizitäts-Arten gelten, da sich für die LTD-ähnliche Plastizität mit dem  $ISI = -5$  ms ein gleichwertiges Intervall in Bezug auf Konsistenz, Signifikanz und Reproduzierbarkeit finden ließ. Auch hier zeigt sich der Befund immer schwächer und inkonsistenter werdender Effekte, je weiter man sich von dem Intervall wegbewegt.

Die Hypothese, dass LTP- bzw. LTD-ähnliche Plastizität am Neuerlernen und Optimieren motorischer Fähigkeiten beteiligt ist, konnte hier analog zu Versuchsergebnissen an Ratten (49,50), in denen in Motorkortexarealen der beteiligten Muskeln nach motorischem Lernen signifikant weniger LTP aber signifikant mehr LTD auslösbar ist, erstmals auch in Experimenten am Menschen bestätigt werden.



Dies deutet auf einen konstanten „synaptic modification range“ hin, unter dem bei einer weitgehenden Sättigung der LTP nach dem motorischen Training nur noch wenig LTP aber entsprechend mehr LTD induzierbar ist. Dieser Befund lässt die Beteiligung anderer bis dato bekannter Mechanismen zur Modifikation synaptischer Verbindungen oder Reaktionen auf deren wiederholte Reizung, wie Synaptoneogenese oder das Aussprossen von Axonkollateralen unwahrscheinlich werden, weil in diesen Fällen auch eine Modifikation des „synaptic modification range“ zu erwarten wäre.

Der weitere Erkenntniszuwachs über die plastische Modellierbarkeit des adulten Gehirns des Menschen und den zugrundeliegenden Mechanismen, hier gezeigt am Training einfacher wiederholter Bewegungsabläufe, und die Beeinflussbarkeit und Quantifizierbarkeit dieser Mechanismen mit Hilfe nicht-invasiver Verfahren, wie der transkraniellen Magnetstimulation, zeigt neue Perspektiven auf für die Entwicklung innovativer Therapie- und Rehabilitationsverfahren für Schlaganfall- und andere Patienten mit bisher irreversiblen Funktionsverlusten des Zentral-Nerven-Systems.

So ist aus den hier vorgestellten Daten die Vermutung abzuleiten, dass Patienten in der Rehabilitationsphase besonders gute Lernfortschritte machen, wenn günstige Bedingungen für LTP-Induktion vorliegen. Da aus Tierexperimenten bekannt ist, dass LTP in bestimmten Situationen besonders gut induziert wird (z.B. unter Bedingungen kortikaler Disinhibition), könnten sich aus den vorliegenden Daten Strategien zur neuropharmakologischen Verstärkung von Lernprozessen nach zerebralen Läsionen entwickeln.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit zeigen die reproduzierbare Induktion assoziativer LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität im Motorkortex des Menschen, mit Hilfe eines IPAS-Reizprotokolls (Interventional Paired Associative Stimulation) aus 200 gepaarten Stimuli à 0,25 Hz. Die gepaarten Stimuli bestehen aus einem elektrischen afferenten Reiz des Nervus medianus und einem transkraniellen magnetischen Stimulus über dem Motorkortexareal des Musculus abductor pollicis brevis.

Dabei bestätigt sich die Bedeutsamkeit assoziativer (zeitlich gekoppelter) synaptischer Ereignisse zur plastischen Modifikation neuronaler Verbindungen durch den Nachweis signifikanter fazilitatorischer Effekte in Form von vergrößerten elektromyographisch ableitbaren motorisch evozierten Potentialen (MEP) nach Intervention mit zeitgleich an Neuronen im Motorkortex auftretenden afferenten und efferenten Stimuli (Interstimulusintervall= 0 ms).

Außerdem konnte mit einem analogen Reizprotokoll, die bisher nur aus tierexperimentellen Simulationsdaten bekannte assoziative LTD-ähnliche Plastizität signifikant reproduziert werden. Hierbei geht der TMS-Stimulus dem afferenten Stimulus um 5 ms voraus (Interstimulusintervall= -5ms), was zu einer signifikanten Verkleinerung der MEP-Amplituden nach der Intervention führt. Beide Befunde untermauern das bereits bekannte Konzept der STDP (Spike Timing-Dependent Plasticity).

Als wichtige Evidenz für die Beteiligung LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität beim Erlernen neuer motorischer Fertigkeiten gilt die lediglich aus tierexperimentellen Arbeiten bekannte signifikante Abnahme der Induzierbarkeit LTP-ähnlicher Plastizität gepaart mit der signifikanten Zunahme der Induzierbarkeit LTD-ähnlicher Plastizität nach wiederholtem Training einfacher feinmotorischer Bewegungsmuster, als Ausdruck eines konstant gebliebenen „synaptic modification range“.

Dies konnte hier durch analoge Versuche mit Training von repetitiven ballistischen Daumenabduktionen erstmals auch am Menschen nachgewiesen werden.

Neue Erkenntnisse über die plastische Modellierbarkeit des adulten menschlichen Gehirns bereiten den Weg für neue Therapie- und Rehabilitationsverfahren für Schlaganfall- und andere neurologische Patienten.

## 6. SUMMARY

---

Learning may alter rapidly representations in the motor cortex of adult humans. It is a long held hypothesis that modification of synaptic strength along cortical horizontal connections through long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) forms one important mechanism for this learning-induced cortical plasticity. This was confirmed recently for rat motor cortex but remains unproven in humans.

LTP- and LTD- like plasticity was induced using an interventional paired associative stimulation protocol (IPAS) including two associative stimuli, the electrical stimulation of the right median nerve and the transcranial magnetic stimulation (TMS) of the left motor cortex area representing the right abductor pollicis brevis muscle. In the case of LTP-induction the two associative stimuli activated the motor cortex at the same time and for the LTD-induction motor cortex activation by TMS led the activation by median nerve stimulation by about 5 ms. LTP-induction resulted in a significant increase in MEP size of the abductor pollicis brevis muscle, where as LTD-induction resulted in a significant decrease in MEP size, which is fully in line with the hypothesis of spike timing-dependent plasticity (STDP).

A learning task where subjects performed repeated ballistic thumb abduction movements, occluded LTP-induction, but enhanced LTD-induction, which is directly comparable to previous experiments in rat motor cortex. The opposite effects of learning on the LTP-like and LTD-like MEP modulation are best explained by a stable synaptic modification range where learning saturated LTP, and concomitantly, amplified the room for LTD. This is the first time that strong evidence is provided in humans that learning occurs through LTP- and LTD- like plasticity.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

---

- (1) Baranyi A, Feher O (1981): Synaptic facilitation requires paired activation of convergent pathways in the neocortex. *Nature* 290, 413-315
- (2) Baranyi A, Szenté MB, Woody CD (1991): Properties of associative long-lasting potentiation induced by cellular conditioning in the motor cortex of conscious cats. *Neuroscience* 42, 321-334
- (3) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1(8437), 1106-1107
- (4) Beer S, Rösler KM, Hess CW (1995): Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 59, 152-159
- (5) Bi GQ, Poo MM (1998): Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength and postsynaptic cell type. *J Neurosci* 18, 10464-10472
- (6) Bliss TV, Collingridge GL (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31-39
- (7) Boyeson M, Harmon R, Jones J (1994): Comparative effects of fluoxetine, amitriptyline and serotonin on functional motor recovery after sensorimotor cortex injury. *Am J Phys Med Rehabil* 73, 76-83

**(8)** Braitenberg V, Schütz A (1992): Basic features of cortical connectivity and some considerations on language. In: Wind J, Chiarelli B, Bichahjiyn B, Nocentini A, Jonker A (eds): Language origin: a multidisciplinary approach. Kuver, Dordrecht pp 89-102

**(9)** Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, Cohen LG (2000): Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 3661-3665

**(10)** Castro-Alamancos MA, Donoghue JP, Connors BW (1995): Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *J Neurosci* 15, 5324-5333

**(11)** Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG (1998): Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79, 1117-1123

**(12)** Claus D, Brunhölzl C, Kerling FP, Henschel S (1995): Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and prognostic test in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 129, 30-34

**(13)** Crair MC, Malenka RC (1995): A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. *Nature* 375, 325-328

**(14)** Cruikshank SJ, Weinberger NM (1996): Repetitive-field plasticity in the adult auditory cortex induced by Hebbian covariance. *J Neurosci* 16, 861-875

**(15)** Dam M, Tonin P, Boni D, Pizzolato G, Casson S, Ermani M (1996): Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 27, 1211-1214

**(16)** D'Arsonval A (1896): Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C.R. Soc Biol (Paris)* 2, 450-451

- (17)** Davidoff R (1990): The pyramidal tract. *Neurology* 40, 332-339
- (18)** Day B, Thompson P, Dick J, Nakashima K, Marsden C (1987): Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett* 75, 101-106
- (19)** Feldman DE (2000): Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. *Neuron* 27, 45-56
- (20)** George MS, Belmaker RH: Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. American Psychiatric Press Inc., Washington, London 2000
- (21)** Grafton ST et al (1992): Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 12, 2542-2548
- (22)** Gustafsson B, Wigstroem H, Abraham W, Huang Y (1987): Long term potentiation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potential. *J Neurosci* 7, 774-780
- (23)** Heald A, Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Miller S (1993): Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain* 116, 1371-1385
- (24)** Hebb D (1949): The organisation of behaviour. Wiley, New York
- (25)** Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP (1996): Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 75, 1765-1778
- (26)** Hess G, Donoghue JP (1994): Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 71, 2543-2547

- (27)** Honda M, Deiber MP, Ibanez V, Pascual-Leone A, Zhuang P, Hallett M (1998): Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain* 121, 2159-2173
- (28)** Huntley GW (1997): Correlation between patterns of horizontal connectivity and the extent of short term representational plasticity in rat motor cortex. *Cereb Cortex* 7, 143-156
- (29)** Jacobs KM, Donoghue JP (1991): Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 251, 944-947
- (30)** Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TH (Hrsg.): Neurowissenschaften – Eine Einführung. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford 1995
- (31)** Karni A et al (1995): Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377, 155-158
- (32)** Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1998): The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 861-868
- (33)** Kirkwood A, Bear MF (1994): Hebbian synapses in visual cortex. *J Neurosci* 14, 1634-1645
- (34)** Kleim JA, Barbay S, Nudo RJ (1998): Functional reorganisation of the rat motor cortex following motor skill learning. *J Neurophysiol* 80, 3321-3325
- (35)** Loubinoux I, Chollet F (1998): Effect of a single dose of fluoxetine and fenozolone on fMRI measurements of brain activity during hand sensori-motor tasks. *Neuroimage* 7, 238



- (36)** Liepert J, Miltner WHR, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C (1998): Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke. *Neurosci Lett* 250, 5-8
- (37)** Lowitzsch K, Hopf HC, Claus D, Buchner H, Jörg J : Das EP-Buch. Thieme-Verlag, Stuttgart 2000
- (38)** Malinow R, Mainen ZF, Hayashi Y (2000): LTP mechanisms: from silence to four-lane traffic. *Curr Opin Neurobiol* 10, 352-357
- (39)** Markram H, Lübke J, Frotscher M, Sakmann B (1997): Regulation of synaptich efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275, 213-215
- (40)** Melzak, R (1990): Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 13, 88-92
- (41)** Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen LG, Hallett M (2001): Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 136, 431-438
- (42)** Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, Boroojerdi B, Poewe W, Hallett M (2002): Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 415, 640-644
- (43)** Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM (1996): Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16, 785-807
- (44)** Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113

- (45) Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M (1994): Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 263, 1287-1289
- (46) Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M (1995): Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 74, 1037-1045
- (47) Ravnborg M, Liguori R, Christiansen P, Larsson H, Soelberg N, Sorensen P (1992): The diagnostic reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 42, 1296-1301
- (48) Ridding MC, Taylor JL (2001): Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol* 537, 623-631
- (49) Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP (2000): Learning-induced LTP in Neokortex. *Science* 290, 533-536
- (50) Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP (1998): Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nature Neurosci* 1, 230-234
- (51) Rosén I, Asanuma H (1972): Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input-output relations. *Exp Brain Res* 14, 257-273
- (52) Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al (1994): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord roots: basic principles and procedures for routine clinical application: Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91, 79-92
- (53) Rossini PM, Rossi S (1998): Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106, 180-194

- (54)** Rossum van MCW, Bi GQ, Turrigiano GG (2000): Stable Hebbian learning from spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci* 20(23), 8812-8821
- (55)** Rothwell JC (1997): Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74, 113-122
- (56)** Rudiak D, Marg E (1994): Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93, 358-371
- (57)** Schriefer T, Hess C, Mills K, Murray N (1989): Central motor conduction studies in motor neurone disease using magnetic brain stimulation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 74, 431-437
- (58)** Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J (2002): Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 543, 699-708
- (59)** Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J (2000): Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123, 572-584
- (60)** Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EWD, Fleming WC, Nepomuceno CS (1993): Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74, 347-354
- (61)** Weiller C, Rijntjes M (1999): Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res* 128, 134-138
- (62)** Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, Benecke R, Classen J (2003): A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89, 2339-2345

**(63)** Woody CD, Gruen E, Birt D (1991): Changes in membrane currents during Pavlovian conditioning of single cortical neurons. *Brain Res* 539, 76-84



**(64)** Ziemann U, Hallett M, Cohen LG (1998): Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 18, 7000-7007

**(65)** Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG (2001): Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 124, 1171-1181

## 8. DANKSAGUNG

---

In Dankbarkeit meinen Eltern Ingeborg und Ewald Pauli und meiner Lebensgefährtin Frau Dr. med. Iris Schröder.



## 9. LEBENS LAUF

---

Name: Christian Benjamin Pauli

Geburtsdatum: 06.01.1977

Geburtsort: Frankfurt am Main

Adresse: [REDACTED]

Familienstand: ledig

Telefon: [REDACTED]

Email: c.pauli@web.de

Staatsangehörigkeit: deutsch

- 08/83 – 07/89    Grundschule, Förderstufe, Mittelpunktschule Weilrod
- 09/89 – 07/94    Gymnasium, Christian-Wirth-Schule Usingen
- 08/94 – 06/97    Gymnasium, Feldberg-Schule Oberursel  
Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
- 07/97 – 08/98    Zivildienst, Rettungsdienst Malteser gGmbH Usingen
- 06/98            Ausbildung zum Rettungssanitäter
- 08/98 – 07/99    pflegerische Aushilfstätigkeit Kliniken des Hochtaunuskreises  
Bad Homburg, internistische und chirurgische Normal- und  
Intensivstationen
- 08/98 – 06/04    langjährige Tätigkeit als Zentralist und Fahrer im Ärztlichen  
Notdienst Bad Homburg und Usingen
- seit 10/99       Studium der Humanmedizin JWG-Universität-Frankfurt a.M.
- 09/01            Ärztliche Vorprüfung; Note: gut (2,0)
- 09/02            Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Note: gut (2,0)
- 09/04            Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Note: gut (2,0)
- 09/05            Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Note: gut (2,0)

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Langzeitpotenzierung und motorisches Lernen beim Menschen. Nicht-invasive Untersuchungen mittels transkranieller Magnetstimulation.“ im Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Priv.Doz.Dr.med. Ulf Ziemann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Oberursel, den 01.10.2004

Christian Benjamin  Paul