

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J. C. Krieg
Klinik für Neurologie, Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

**Einfluss des Antiepileptikums Topiramat auf die mit
Transkranieller Magnetstimulation gemessene
Exzitabilität des menschlichen Motorkortex**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Medizin
(Dr. med.)

dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Janine Reis
aus Haan

Marburg 2003

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

am
01. Juli 2004

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. B. Maisch
Referent:	Prof. Dr. F. Rosenow
Koreferent:	Prof. Dr. Hellwig
2. Koreferent:	Prof. Dr. Kaps, Gießen

Meiner Mutter gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINFÜHRUNG	1
1.1 Epilepsie	1
1.1.1 Pathophysiologie verschiedener Epilepsien und epileptischer Anfälle	1
1.1.1.1 Epilepsien	1
1.1.1.2 Epileptische Anfälle	3
1.1.2 Pharmakotherapie der Epilepsien	4
1.2 Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	7
1.2.1 Historischer Überblick	7
1.2.2 Physikalische Grundlagen	8
1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen	13
1.2.4 Einsatz der TMS zur Charakterisierung zentralnervös wirksamer Substanzen	15
1.3 Topiramat (TPM, Topamax®)	17
2 FRAGESTELLUNGEN	19
3 PROBANDEN UND MEDIKAMENTE	20
3.1 Auswahl der Probanden	20
3.1.1 Einschlusskriterien	20
3.1.2 Ausschlusskriterien	21
3.1.3 Abbruchkriterien	22
3.2 Verabreichte Medikamente	22
3.2.1 Topiramat (TPM, Topamax®)	22
3.2.1.1 Dosierung, Pharmakokinetik, Metabolismus und Elimination	22
3.2.1.2 Kontraindikationen	23
3.2.1.3 Unerwünschte Wirkungen	23
3.2.1.4 Studienmedikation	24
3.2.2 Placebo	24
3.2.3 Zusatzstoffe	25

4 METHODEN	26
4.1 Versuchsdurchführung	26
4.1.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	26
4.1.1.1 Messtechniken und Geräte	26
4.1.1.2 Spulenposition	28
4.1.1.3 Erstellen geeigneter Paradigmen für die TMS-Messparameter	29
4.1.1.3.1 Paradigma 1: Testreiz und motorische Schwellen	29
4.1.1.3.2 Paradigma 2: Kortikal induzierte Silent Period (CSP)	30
4.1.1.3.2 Paradigma 3: Doppelimpuls-TMS	31
4.1.1.4 Sicherheitsaspekte der TMS	34
4.1.2 Nebenwirkungs-Score	35
4.2 Zeitlicher Ablauf	35
4.3 Statistische Methoden	37
5 ERGEBNISSE	39
5.1 Studienkollektiv	39
5.2 TMS-Parameter	41
5.2.1 Prüfung der Ausgangswerte (Baseline)	41
5.2.2 Konfirmatorische Analyse	41
5.2.3 Explanatorische post-hoc Analyse	43
5.2.2.1 Motorische Schwellen	43
5.2.2.2 Kortikal induzierte Silent Period (CSP)	47
5.2.2.3 Doppelimpuls-TMS bei kurzen ISIs (Intrakortikale Inhibition)	49
5.2.2.4 Doppelimpuls-TMS bei längeren ISIs (Intrakortikale Fazilitation)	52
5.2.4 Placebokontrolle der Experimente	55
5.3 Unerwünschte Wirkungen	56
5.4 Korrelation von Nebenwirkungen und Exzitabilität	59
6 DISKUSSION	61
6.1 Diskussion der Methode	61
6.1.1 Diskussion der Messtechnik	61
6.1.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse	62
6.1.3 Diskussion der statistischen Methode	63

6.1.4 Diskussion der methodischen Unterschiede zu anderen pharmakologischen TMS-Studien	64
6.2 Effekte auf TMS-Parameter, denen Ionenkanalfunktionen zugrunde liegen (Paradigma 1)	64
6.3 Effekte auf TMS-Parameter, denen GABA_Berge Mechanismen zugrunde liegen (Paradigma 2)	67
6.4 Effekte auf TMS-Parameter, denen GABA_Aerge und/oder glutamaterge Mechanismen zugrunde liegen (Paradigma 3).....	69
6.5 Korrelation zwischen Nebenwirkungen und Exzitabilität unter TPM	71
6.6 Können TMS-Parameter prokonvulsive Effekte verschiedener Antikonvulsiva reflektieren?	72
6.7 Ausblick	73
6.7.1 Akute Nebenwirkungen als Prädiktoren für Tolerabilität von TPM.....	73
6.7.2 TMS-Parameter als Prädiktoren für Effektivität von TPM	74
<u>7 ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>75</u>
<u>8 REFERENZEN</u>	<u>77</u>
<u>9 ANHANG</u>	<u>91</u>
9.1 Abkürzungen	91
9.2 Abbildungsverzeichnis	92
9.3 Tabellenverzeichnis	94
9.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer	95
9.5 Danksagung	96
9.6 Publikationen und Preise	97
<u>10 SONDERDRUCK DES ORIGINALARTIKELS</u>	<u>100</u>

1 EINFÜHRUNG

1.1 Epilepsie

Die Epilepsien gehören zu den häufigsten schwerwiegenden neurologischen Erkrankungen. Die Inzidenz¹ liegt im Durchschnitt bei 0,06% (Sander und Shorvon 1996). Die Prävalenz² liegt in Nordamerika und Europa bei durchschnittlich 650 pro 100.000 (0,65%). Prinzipiell kann jeder Mensch an Epilepsie erkranken. Die Lebenszeitprävalenz³ liegt bei ca. 2 bis 5% (Sander 1993). Bei einem einzelnen epileptischen Anfall liegt noch keine Epilepsie vor (Benbadis und Luders 1996). Hiervon spricht man erst, wenn epileptische Anfälle spontan, das heißt ohne Provokation durch anfallsauslösende Faktoren, rezidivieren. Zur Einteilung epileptischer Anfälle und Syndrome ist kürzlich eine Klassifikation vorgestellt worden, bei der die Anfallsklassifikation auf der Semiologie der Anfälle basiert (Lüders et al. 1998; Noachtar et al. 1998). Die Syndrombestimmung erfolgt auf der Grundlage aller verfügbaren klinischen Informationen: den Anfallsformen, dem klinischen Befund, den technischen Zusatzuntersuchungen (Elektroenzephalogramm, EEG) sowie der funktionellen und anatomischen Bildgebung wie Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT), Positronenemissionstomographie (PET) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

1.1.1 Pathophysiologie verschiedener Epilepsien und epileptischer Anfälle

1.1.1.1 Epilepsien

Epilepsien liegt eine Störung des Gleichgewichtes zwischen neuronaler Hemmung und Erregung im Gehirn mit einem Überwiegen der Exzitation zugrunde. Erreicht diese Exzitabilitätsänderung eine hinreichende Stärke, so wird sie klinisch in Form von epileptischen Anfällen manifest. Eine solche Störung kann bedingt sein durch genetische Faktoren, durch eine Veränderung des intra- oder extrazellulären

¹ Zahl der jährlichen Neuerkrankungen

² Anteil der Bevölkerung mit der Erkrankung X zu einem bestimmten Zeitpunkt

³ Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens eine Epilepsie zu entwickeln

Ionenhaushaltes, eine Störung spezieller Membranstrukturen, einen Überschuss exzitatorischer Aminosäuren und Transmitter oder einen Mangel an inhibitorischen Transmittern oder Neuronen.

Die synaptische Hemmung des menschlichen Gehirns ist hauptsächlich durch den Transmitter γ -Aminobuttersäure (γ -amino-butyric acid, GABA) vermittelt (Bowery 1989; Staley et al. 1995; McCormick 1992). Über verschiedene Subtypen von GABA_A- und B-Rezeptoren kann GABA z.B. die schnelle synaptische Transmission hemmen oder die Freisetzung exzitatorischer Transmitter kontrollieren. Die meisten GABAergen Neurone sind Interneurone. Es existieren insbesondere GABAerge Neurone in neuronalen Systemen der zentralen Motorik. Untersuchungen an Patienten haben gezeigt, dass diese kortikalen hemmenden Mechanismen – wie sie z.B. klinisch-experimentell mittels Transkranieller Magnetstimulation (TMS) gemessen werden können – bei Epilepsie verändert sind (Manganotti et al. 2000; Werhahn et al. 2000; Delvaux et al. 2001).

Bahnbrechende Erkenntnisse hinsichtlich der Ursachen dieser Störung zwischen Inhibition und Exzitation bei Epilepsien wurden in den letzten 10 Jahren durch den Nachweis genetischer Ursachen der Epilepsien bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) gewonnen. So wurden seit 1995 beispielsweise in über 10 für Ionenkanäle oder deren Untereinheiten (Natrium, Kalium, Chlorid) kodierenden Genen Mutationen identifiziert, die zu monogenen Epilepsien führen, z.B. bei familiären Formen der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME; CLCN2, Haug et al. 2003), benignen familiären Neugeborenenkrämpfen (2q24, SCN2A, Dedek et al. 2003) oder bei der familiären nächtlichen Frontallappenepilepsie (20q13, CHRNA4; 1q21, CHRNB2, Lerche et al. 2001a, Steinlein et al. 2002a). Man bezeichnet diese Arten von Epilepsie deshalb auch als „channelopathies“ oder Kanalkrankheiten. Des Weiteren wurden in Genen, die für die Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors codieren (GABRA1 und GABRG2) Mutationen identifiziert, die eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der JME (5q34, GABRA1), der generalisierten Epilepsie mit febrilen Anfällen plus (5q31, GABRG2) und andererseits bei fokalen Epilepsien wie der nicht-symptomatischen Temporal-lappenepilepsie spielen (GABR1, Cossette et al. 2003; Lerche et al. 2001, Lerche et al. 2001a). Dies könnte unter anderem erklären, warum bei einigen Patienten mit IGE (z.B. JME) Veränderungen der mit Transkranieller Magnetstimulation messbaren Parameter der kortikalen Erregbarkeit vorliegen (Manganotti et al. 2000). Es ist

anzunehmen, dass in der Ära der Molekulargenetik die Zahl der identifizierten für Epilepsien verantwortlichen Gene weiter zunehmen wird, was unser Verständnis von der Ätiologie der Erkrankung verbessern wird.

1.1.1.2 Epileptische Anfälle

Vor dem Hintergrund der bislang publizierten Literatur besteht bezüglich der Pathophysiologie der Anfallsauslösung und -propagation zur Zeit folgende Auffassung:

Primär generalisierte Anfälle beruhen auf einer Dysfunktion von GABAergen Thalamusneuronen und thalamokortikalen Neuronen beider Hemisphären. GABAerge Neurone des *Nucleus reticularis thalami* führen aufgrund einer Hyperpolarisation der Nervenzellmembran zur Aktivierung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen vom T-Typ, was über einen exzessiven Kalzium-Einstrom in die Zelle zu Serien hochfrequenter Aktionspotenziale führt. Die pathologische (oft beidseitige) Synchronisation dieser Salven führt zum Anfall (Feuerstein und Jurna 1998; Heinemann et al. 1993), der sich klassischerweise als Wechsel von „spike“ (Depolarisation) und „slow wave“ (Hyperpolarisation) im EEG darstellt (Stefan 1999).

Fokale Anfälle beruhen im Gegensatz dazu auf einer Dysfunktion von lokalen Verschaltungen von Neuronen bestimmter Kortexareale (McNamara 1994). Dabei werden Schrittmacherzellen vermehrt zu exzessiven, paroxysmalen, langanhaltenden Depolarisationssalven („paroxysmale Depolarisationsshift“, PDS) angeregt, die man auch als Resultat eines hochamplitudigen, exzitatorischen postsynaptischen Potenzials (EPSP) auffasst (Matsumoto und Ajmone-Marsan 1964; Schmidt und Elger 2002). Zusätzlich spielen möglicherweise weitere endogene Faktoren wie eine verminderte Wirkung des inhibitorischen Transmitters GABA oder der Verlust von Neuronen, welche Glutaminsäuredecarboxylase (Enzym der GABA-Synthese) enthalten, eine Rolle. Verschiedene tierexperimentelle Studien und Studien zur Epileptogenese zeigen, dass die fokale Anfallsgenerierung auf einer Ausbildung pathologischer Cluster von Zellinterkonnektionen, durch synaptische Reorganisation und Aussprossung neuer Moosfaserverbindungen im traumatisierten Cortex („kindling model of epileptogenesis“) zurückzuführen ist (Babb et al. 1992; Bragin et al. 1999; Bragin et al. 2000; McNamara 1994; Sutula et al. 1989). Auch bei fokalen Anfällen kann die Propagation von Synchronisationsmechanismen zu einer

Rekrutierung größerer Neuronenverbindungen führen, die je nach Ort der primär fokal entstehenden Erregung weitere Hirnregionen involviert. So können, je nach einbezogenem Kortexareal, verschiedene Anfallsformen entstehen.

Die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen der verschiedenen Epilepsieformen führten zur Entwicklung gezielter Strategien in der Behandlung der Epilepsiesyndrome.

1.1.2 Pharmakotherapie der Epilepsien

Die Pharmakotherapie der Epilepsie greift an den unter 1.1.1 geschilderten, bisher postulierten, Mechanismen der epileptischen Erregung an. Dabei werden biochemische, elektrophysiologische und genetische Modellvorstellungen zu Kanalopathien und zur Epileptogenese wie Dysfunktion von Ionenkanälen, Störungen des Elektrolythaushaltes, neuronaler Energiestoffwechsel, synaptische Neurotransmission und Membranrezeptorfunktionen berücksichtigt. Die Klassifikation von Anfallstyp und Epilepsiesyndrom ist demnach zur Auswahl des geeigneten Medikamentes notwendig.

Man unterscheidet Medikamente, die den Natriumeinstrom über die Nervenzellmembran reduzieren und die Entstehung repetitiver Aktionspotenziale hemmen, Medikamente, die die physiologische GABAerge Inhibition verstärken, Medikamente zur Blockade der thalamischen Kalziumkanäle und Glutamatantagonisten. Eine Übersicht über die verschiedenen Angriffspunkte der wichtigsten Antikonvulsiva zeigen Abbildung 1 und Tabelle 1.

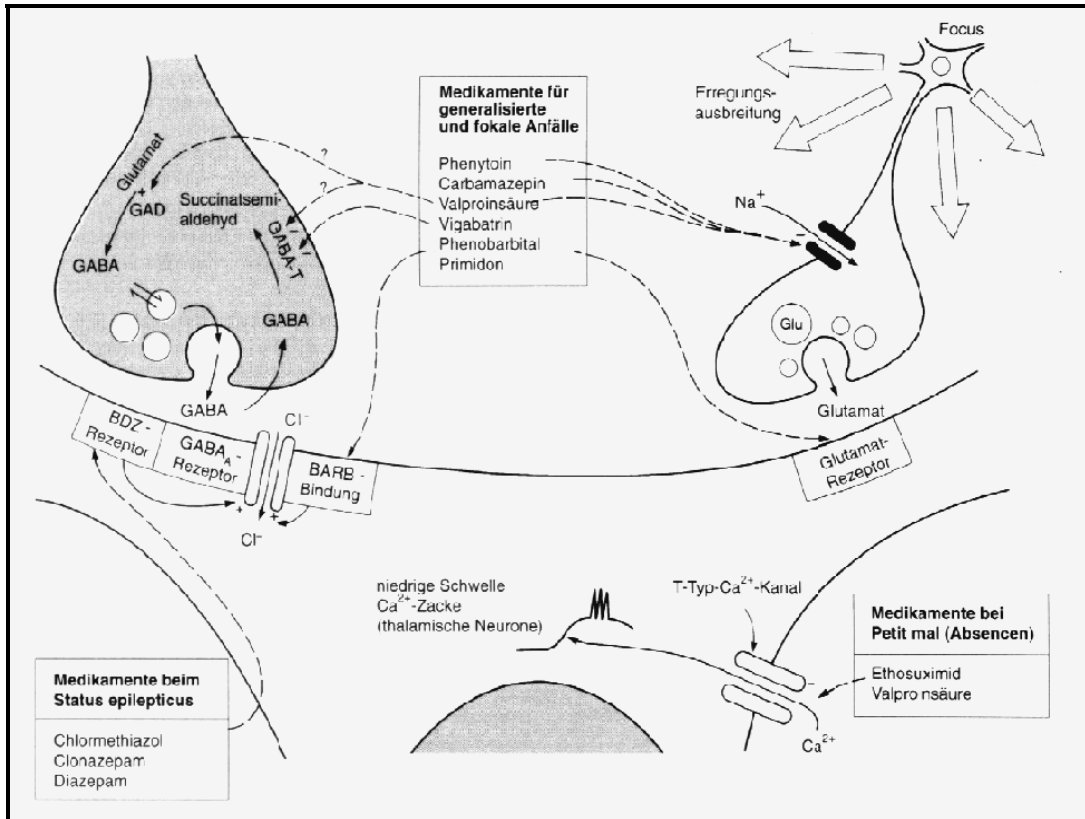


Abbildung 1: Wirkungsweise verschiedener Antikonvulsiva an der Synapse (nach Hufnagel 2001)

Tabelle 1: Wirkmechanismen der Antikonvulsiva.

Wirkstoff	Natrium-Kanal	GABA ↑↑ /- Rezeptor- aktivierung	Glutamat- inhibition	Carboan- hydrase- Hemmung	Kalzium- Kanal	Mit TMS untersucht
Acetazolamid				+		Tierexp.
Benzodiazepine	+	+				Ja
Carbamazepin	+					Ja
Ethosuximid					+	Nein
Felbamat			+			Nein
Gabapentin		+				Ja
Levetiracetam					+	Ja
Oxcarbazepin	+					Nein
Phenobarbital	+	+				Ja
Phenytoin	+					Ja
Sultiam				+		Nein
Tiagabin		+				Ja
Topiramate	+	+	+	+	+	Nein
Valproat	+	+				Ja
Vigabatrin		+				Ja
Mit TMS messbarer Effekt (siehe 1.2.4)	JA	JA	JA	NEIN	JA	

1.2 Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.2.1 Historischer Überblick

Schon Ende des 19. Jahrhunderts entdeckten *Fritsch* und *Hitzig* sowie *Ferrier* unabhängig voneinander die elektrische Erregbarkeit des Kortex (Fritsch und Hitzig 1870; Ferrier 1876). In der Folgezeit wurde die elektrische Kortex-Stimulation zu einer häufig im Tierexperiment und in der Neurochirurgie intraoperativ verwendeten Technik. Bis zu einem routinemäßigen Einsatz der Methode in der klinischen Neurophysiologie vergingen jedoch über 100 Jahre, bis *Merton* und *Morton* 1980 einen Hochspannungsstimulator entwickelten, mit dem es erstmals gelang, am wachen Menschen durch transkranielle elektrische Reizung evozierte Muskelantwortpotenziale abzuleiten (Merton und Morton 1980). Erste Untersuchungen zum kortikospinalen System wurden durchgeführt, waren aber mit sehr schmerzhaften Kontraktionen der Kopfmuskulatur verbunden, da ein erheblicher Stromfluss zwischen den an der Kopfhaut angelegten Elektroden induziert werden musste, um den elektrischen Widerstand der Schädelkalotte zu überwinden (Rothwell 1997). Die erste Transkranielle Magnetstimulation (TMS) des Motorkortex mit Ableitung von Muskelsummenpotenzialen gelang 1985 am National Hospital in London mit einem von *Barker* entwickelten Stimulator (Barker et al. 1985). Da diese Methode sowohl schmerzfrei und risikoarm für den Patienten als auch einfach durchführbar war, gewann die Magnetstimulation in der Neurophysiologie schnell an Bedeutung und ersetzte mehr und mehr die elektrische Kortexreizung. Die TMS gilt heute als etabliertes Routineverfahren zur Untersuchung motorischer Anteile des Nervensystems, v.a. der zentralmotorischen Bahnen. Mit dieser Methode konnten bislang wesentliche Mechanismen der kortikalen Erregbarkeit, der kortikalen Repräsentation verschiedener Muskelgruppen (Pascual-Leone et al. 1994; Wilson et al. 1993b) und die Pathophysiologie neurologischer Erkrankungen, z.B. der Epilepsie (Cantello et al. 2000; Manganotti et al. 2000), der Dystonie (Siebner et al. 1998), des Morbus Parkinson (Priori et al. 1994), der Multiplen Sklerose, der Amyotrophischen Lateralsklerose u.v.m. untersucht werden (Stefan et al. 2001; Kleine et al. 2001). Außerdem konnten mit

TMS verschiedene Wirkmechanismen von zentralnervös wirksamen Pharmaka, insbesondere auch von Antikonvulsiva untersucht werden (Chen et al. 1997; Liepert et al. 1997; Manganotti et al. 1999; Sohn et al. 2001; Ziemann et al. 1996a; Ziemann et al. 1998a) (siehe 1.2.4).

1.2.2 Physikalische Grundlagen

Die TMS beruht auf der Entladung eines hoch-kapazitiven Kondensators über eine angeschlossene Kupferspule (Hess et al. 1987a). Dabei baut sich innerhalb der Spule ein bis zu 2,2 Tesla starkes passageres Wechsellmagnetfeld auf, das ohne nennenswerte Abschwächung Strukturen mit hohem elektrischem Widerstand (z.B. Haut, Schädelknochen) durchdringt. Durch den schnellen Wechsel der Feldstärke (200 bis 600 μ s) in elektrisch leitenden Strukturen (z.B. im Hirngewebe, im Rückenmark oder am peripheren Nerven) kann so nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion ein Stromfluss von bis zu 15.000 Ampère induziert werden.

Die physikalische Formel für die magnetische Induktion lautet (Stöcker 1994):

$$\mathbf{B} = \mu_0 \cdot \mu_r \cdot \mathbf{H}$$

B: magnetische Induktion [B] = T (Tesla) = Vs/m² ,

μ_0 : magnetische Feldkonstante $(4\pi/10) \cdot 10^{-6}$ Vs/Am ,

μ_r : relative Permeabilität, ein Tabellenwert, der fast immer gleich 1 gesetzt werden kann. Magnetische Induktion in Materie/Magnetische Induktion im Vakuum

H: magnetische Feldstärke [H] =A/m.

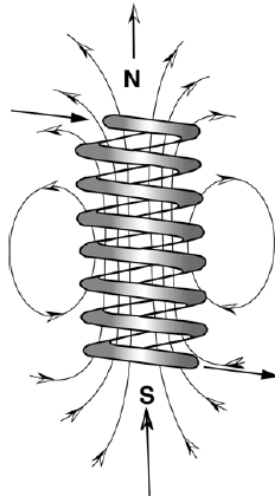


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Ringspule. N (Nordpol), S (Südpol); die Pfeile geben die Richtung des Magnetfeldes der Spule an (Kuchling 1998).

Die Stärke des erzeugten Magnetfeldes in einer Rundspule hängt von der Stromstärke, der Windungszahl und dem Spulendurchmesser ab. Die Feldstärke des erzeugten Magnetfeldes in einer kurzen Zylinderspule lässt sich mit folgender Formel berechnen (Stöcker 1994):

$$H = (I \cdot n)/2R$$

H: Magnetische Feldstärke $[H] = A/m$

I: Stärke des durch die Spule fließenden Stromes $[I] = A$

n: Windungszahl

R: Radius der Spule $[R] = m$

Die Stärke des induzierten elektrischen Stromes im elektrischen Leiter (hier der Gewebestrom im Gehirn) ist abhängig von der absoluten Stärke des erzeugten Magnetfeldes, der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes und dem Abstand der Spule (und damit des Magnetfeldes) vom zu erregenden Gewebe (Gehirnrinde). Wird das Magnetfeld senkrecht zur Schädeldecke, d.h. in der Spulenebene parallel zum Schädel, ausgerichtet, so wird ein dem Spulenstrom entgegengesetzter Gewebestrom im Gehirn induziert, der ebenfalls parallel zur Schädeloberfläche fließt. Ist der Stromfluss im Gehirn so groß, dass er die Reizschwelle der kortikalen

Axone bzw. der kortikospinalen Neurone (abhängig von Stimulusintensität und Richtung des Stromflusses, siehe unten), überschreitet, dann führt dies zu einer kortikalen Erregung (Barker et al. 1985).

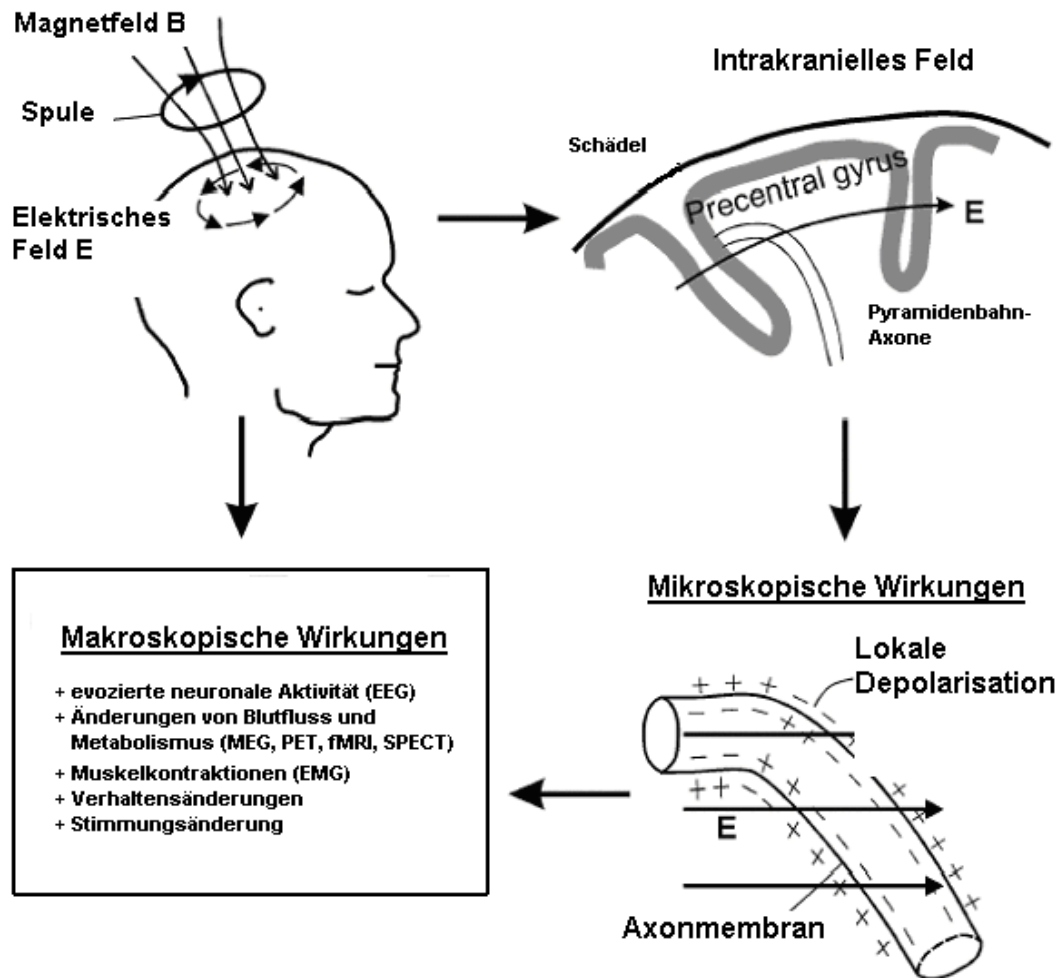


Abbildung 3: Schematische Übersicht der makroskopischen und mikroskopischen Wirkungen der TMS

Von der Geometrie der verwendeten Spule hängen Form und Stärke des entstehenden Magnetfeldes ab. Gebräuchlich sind v.a. zwei Spulentypen, eine runde Spule, um die ein torusförmiges Magnetfeld entsteht und eine Schmetterlings-Spule, um die sich ein Magnetfeld mit maximaler Feldstärke über dem Mittelpunkt der Spule aufbaut.

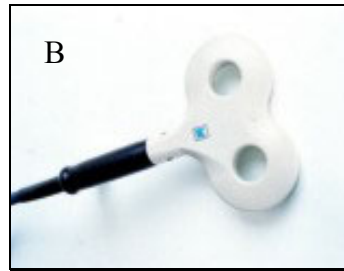


Abbildung 4: Verschiedene Spulen der Firma Magstim.
 A) Rundspulen mit Durchmesser 7 und 9 cm. B) Fokale Schmetterlings-Spule mit externem Durchmesser 9 cm. Fotos: www.magstim.com (mit Genehmigung durch Medtronic GmbH)

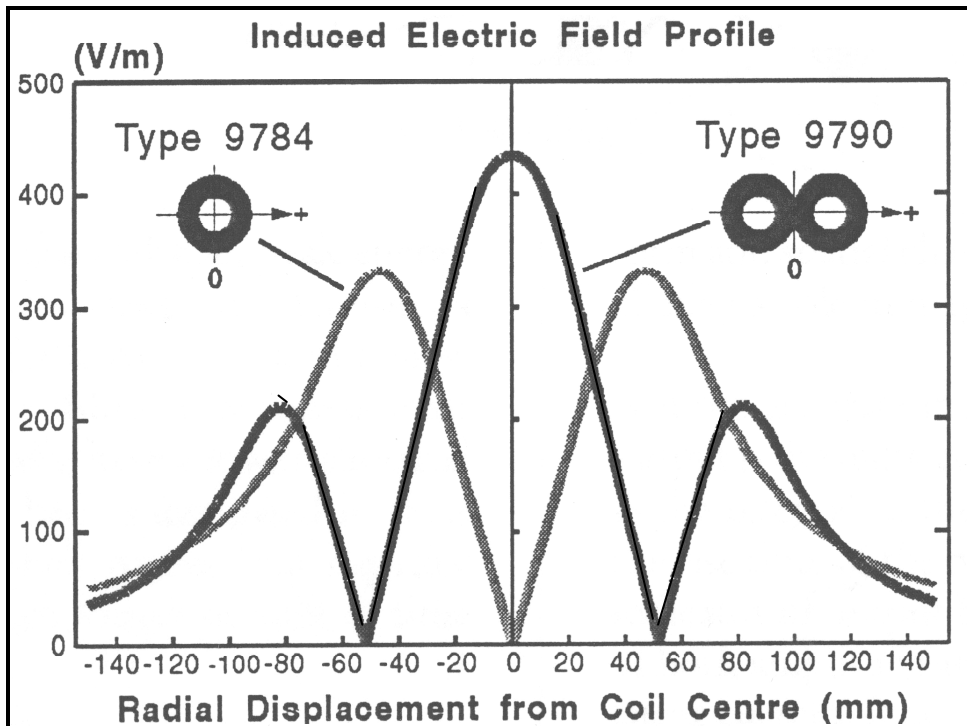
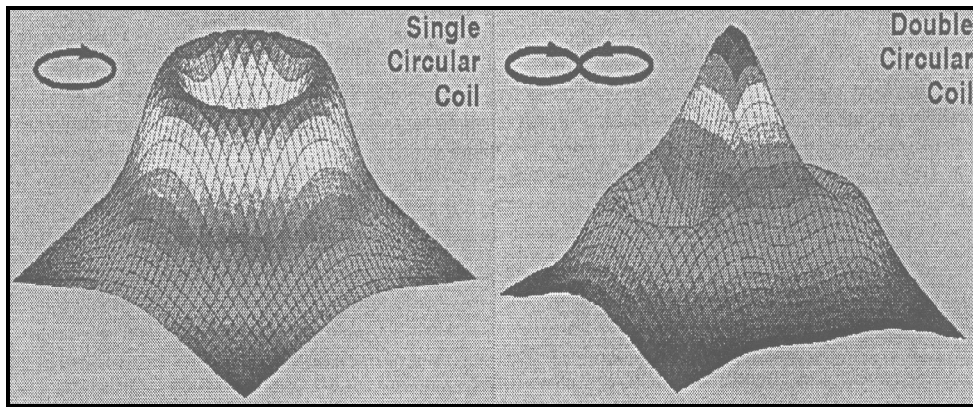


Abbildung 5: Induziertes elektrisches Feld verschiedener Spulenformen. 3-D-Rekonstruktion (oben) und 2-D-Darstellung (unten). Die Stärke des Feldes fällt mit zunehmender Entfernung von der Magnetspule ab. Das induzierte elektrische Feld einer Rundspule ist Null unter dem Spulenzentrum und maximal unter dem mittleren Durchmesser. Das elektrische Feld einer Schmetterlingsspule liegt direkt unter dem Spulenzentrum und weist zwei kleinere seitliche Maxima auf (aus Jalinous 1996).

Die Eindringtiefe des Magnetfeldes beträgt einige Zentimeter (Roth et al. 1991), wobei die effektivste Erregung über dem Motorkortex bei niedriger Stimulusintensität in ca. 2 cm Tiefe stattfindet (Rudiak und Marg 1994) und die effektive Feldstärke des induzierten Magnetfeldes exponentiell mit der Eindringtiefe in das Gehirn abnimmt (Roth et al. 1991; Rudiak und Marg 1994). Seilwinder et al. konnten in einem 3D-Modell während TMS eine maximale Stromdichte von 177mA/m^2 und einen maximalen elektrischen Feldgradienten von 40×53 mm nachweisen (Seilwinder et al. 2002).

Der magnetische Widerstand der weißen Substanz ist größer als der der grauen Substanz. Dadurch sind die induzierten Ströme im subkortikalen Gewebe klein im Vergleich zu denen in den äußeren Schichten des Kortex. Experimente an Affen mit transkranieller Stimulation des motorischen Kortex haben gezeigt, dass die TMS selbst bei höchster Stimulationsintensität lediglich die Gehirnrinde (graue Substanz), nicht jedoch tiefergelegene Strukturen (weiße Substanz, Basalganglien) erregt (Brandt et al. 1997; Edgley et al. 1990; Wassermann 1998). Aufgrund der Ausdehnung des induzierten Magnetfeldes ist der magnetische Reiz relativ unselektiv. In den letzten Jahren wurden deshalb immer häufiger die 8-förmigen Schmetterlingsspulen benutzt, deren räumliche Auflösung von ca. $0,5\text{ cm}^2$ eine fokaliere Hirnstimulation ermöglichen (Brasil-Neto et al. 1992; Cohen et al. 1990; Roth et al. 1991).

Die Art der Aktivierung des kortikospinalen Systems ist bisher nicht vollkommen geklärt. Derzeit besteht allerdings Konsens darüber, dass die TMS, über dem Motorkortex appliziert, das kortikospinale System über intrakortikale Interneurone transsynaptisch erregt, wenn die Stimulusintensität niedrig ist und der im Gehirn verursachte Strom senkrecht zum Zentralsulcus verläuft (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992). Im Wesentlichen geschieht dies im Bereich der Dendriten der Betz'schen Riesenpyramidenzellen (Area 4 nach Brodmann). Höhere Intensitäten und lateromediale oder vertikale Ausrichtung des Stromes führen zusätzlich zu direkter Erregung kortikospinaler Neurone im Bereich des Axonhügels und des initialen Axonsegmentes (Amassian et al. 1989; Werhahn et al. 1994).

Die Aktivierung kortikospinaler Neurone führt zu descendierenden Impulssalven in Form mehrerer indirekter Wellen („I-Waves“) und sind als Ausdruck rekurrenter Erregung auf kortikospinaler Ebene zu werten (Mills et al. 1992; Ziemann et al. 1998b), die bei ausreichender Summierung im α -Motoneuron des versorgenden

Muskels ein Aktionspotenzial auslösen. Dabei ist die Latenz des motorisch evozierten Potenzials (MEP) um ca. 2 bis 4 ms länger als bei der transkraniellen elektrischen Stimulation (TCES) und der TMS mit höheren Intensitäten, welche die Pyramidenbahnzellen direkt aktiviert („D-Wellen“).

1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen

Die grundlegenden TMS-Parameter der Exzitabilität des motorischen Systems sind die motorischen Schwellenwerte (engl. „motor threshold“, MT) und die Amplitude des MEPs. Die MT entspricht der minimalen Stimulusintensität, die notwendig ist, um eine gerade eben nachweisbare motorische Antwort in einem Zielmuskel zu erzeugen. Schwellenwerte kann man für jeden Muskel bei völliger Entspannung (Ruheschwelle, engl. „resting motor threshold“, RMT) und unter leichter willkürlicher tonischer Aktivierung ermitteln (aktive motorische Schwelle, engl. „active motor threshold“, AMT). Die MT eignet sich aufgrund der intraindividuellen Re-test-Stabilität besonders gut für longitudinale Studien zur Neuropharmakologie (Tergau et al. 2003). Einheitliche Daten über die Wirkung membranstabilisierender Medikamente auf die MT belegen, dass sie membrangebundene Mechanismen neuronaler Erregung widerspiegelt, die hauptsächlich von der Durchlässigkeit von Natrium- und Kalzium-Ionenkanälen abhängt (Hodgkin und Huxley 1990; Chen et al. 1997; Manganotti et al. 1999; Ziemann et al. 1996a). Die Amplitude des durch TMS induzierten MEPs wird vom Minimum zum Maximum, d.h. „peak-to-peak“ gemessen. Sie nimmt mit steigender Stimulusintensität und mit zunehmender willkürlicher Vorinnervation des Muskels durch Rekrutierung nachgeschalteter Neurone zu (Hess et al. 1987a). Die Amplitude des MEPs wird durch viele weitere Faktoren beeinflusst, unter anderem auch durch Medikamente mit ionenkanalblockierender Wirkung wie Carbamazepin, Phenytoin, und Levetiracetam (siehe auch 1.2.4 und 4.1.1), so dass sie bei identischer Stimulationsvariable bei wiederholt durchgeführten TMS-Messungen variieren kann (Van der Kamp et al. 1996; Kiers et al. 1993). Deshalb sollte gerade bei pharmakologischen Studien immer die jeweils aktuell gemessene Amplitude als Baseline zugrunde gelegt werden.

Ein weiteres gut untersuchtes Phänomen der TMS ist die sogenannte „kortikal induzierte Postinnervationsstille“ (cortical stimulation induced silent period, CSP), eine Signalstille im Elektromyogramm (EMG) eines willkürlich aktivierten Muskels nach einem durch TMS induzierten MEP (Cantello et al. 1992; Tergau et al. 1999).

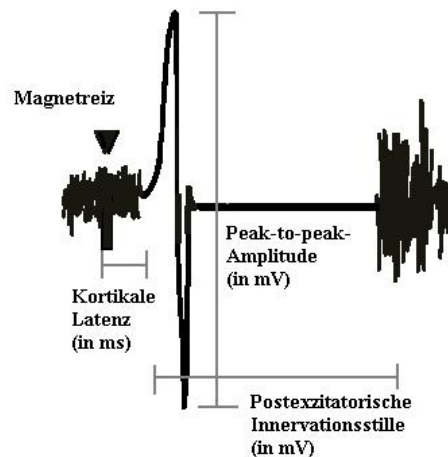


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines motorisch evozierten Potenzials bei willkürlich vorgespanntem Muskel mit nachfolgender postexzitatorischer Innervationsstille (CSP) nach Magnetstimulation.

Die Dauer der CSP nimmt mit steigender Stimulusintensität zu; in den Fingermuskeln ist eine CSP von ca. 200 ms durchaus normal (Cantello et al. 1992; Roick et al. 1993; Wilson et al. 1993a). Die Physiologie der CSP ist bislang nicht genau geklärt, publizierte Daten zu diesem Thema sind uneinheitlich. Tergau *et al.* (1999) vermuteten, dass die frühe Phase der CSP von spinalen inhibitorischen Mechanismen überlagert ist, während die späte Phase auf supraspinalen, wohl kortikalen inhibitorischen Prozessen beruht (Roick et al. 1993; Tergau et al. 1999). Diese sind am ehesten GABA-vermittelt (Hallett 1995; Tergau et al. 1999). Unterstützt werden diese Auffassungen durch eine Studie von Siebner *et al.*, in der die kontinuierliche intrathekale Applikation von Baclofen, einem GABA_B-Rezeptor-Agonisten, zu einer signifikanten Verlängerung der CSP führte (Siebner et al. 1998). Andere GABAerge Medikamente, z.B. Lorazepam, Valproat o.ä. führten nach einmaliger Einnahme ebenfalls zu einer verlängerten CSP (Ziemann et al. 1996; Ziemann et al. 1996a).

Eine Erweiterung der einfachen TMS stellt die Doppelimpuls-Technik dar. Sie wurde entwickelt, um modulierende Effekte eines konditionierenden Reizes auf die

Amplitude des durch einen weiteren Stimulus induzierten MEPs zu testen. Während bei gleicher Intensität der Stimuli der Ort der Interaktion nicht bestimmbar war, führt ein unterschwelliger konditionierender Reiz (geringere Intensität als RMT und AMT) kombiniert mit einem überschwelligem Testreiz zu einer Interaktion auf kortikaler Ebene (Kujirai et al. 1993; Triggs et al. 1992). Bei Interstimulusabständen von 1 bis 6 ms kommt es im Vergleich zum unkonditionierten Testreiz zu einer Abnahme der Amplitude des MEPs (Intrakortikale Inhibition, ICI), bei längeren Intervallen (7-20 ms) hingegen zu einer Zunahme (Intrakortikale Fazilitation, ICF). Beide Phänomene sind voneinander unabhängig und spiegeln vermutlich GABAerge (inhibitorische) bzw. glutamaterge (exzitatorische) interneuronale Verschaltungen im Motorkortex wider (Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996a).

1.2.4 Einsatz der TMS zur Charakterisierung zentralnervös wirksamer Substanzen

Mehrere Studien zeigten eine hohe Sensitivität der TMS-Parameter gegenüber Antikonvulsiva, was die Verwendbarkeit als Epilepsie-Diagnostikum bei bereits medikamentös behandelten Patienten einschränkt. Es eröffnet allerdings einen neuen Anwendungsschwerpunkt der TMS: die *in vivo*-Charakterisierung von Antiepileptika.

Die verfügbare Literatur belegt überzeugend, dass mit der Messung der motorischen Erregbarkeit Einblick in die Funktion intrakortikaler transmitter-gesteuerter Neuronensysteme und neuronaler Zellmembranen gewonnen werden kann und dass die Wirkmechanismen sowie die Wirkstärke von Pharmaka sehr gut damit messbar gemacht werden können. Bei einigen neueren Antikonvulsiva, z.B. Gabapentin, Losigamon oder Levetiracetam, deren Wirkweise nicht völlig geklärt war, bestätigten die Veränderungen der TMS-Parameter die vermuteten Wirkprofile der Substanzen (Ziemann et al. 1996a; Sohn et al. 2001). Heute gilt die TMS neben tierexperimentellen Studien und *in-vitro*-Studien als reliable Methode zur Charakterisierung ZNS-wirksamer Substanzen, z.B. hinsichtlich ihres Einflusses auf die kortikale Exzitabilität. Da sich die unterschiedlichen o.g. TMS-Parameter in verschiedenen Studien selektiv durch Medikamente mit einem einzelnen Wirkmechanismus beeinflussen ließen, ging man im Umkehrschluss davon aus, dass die bekannten o.g. Parameter als charakteristisch für bestimmte Transmitter oder Ionenkanäle anzusehen sind (vergl. Tabelle 1). Antiepileptika mit überwiegender

Wirkung auf Ionenkanäle (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Lamotrigin, Levetiracetam) führen reproduzierbar zu einem Anstieg der MTs und (sofern untersucht) zu einer Reduktion der MEP-Amplitude während die ICI und ICF unbeeinflusst bleiben (Ziemann et al. 1996; Ziemann et al. 1996a; Chen et al. 1997; Reis et al. 2003). Hingegen wird die ICI durch Antiepileptika, welche die Wirkung von GABA verstärken, und die ICF durch GABA- und glutamaterge Medikamente signifikant beeinflusst, hingegen beeinflussen diese Substanzen nicht die MTs. Nach Einnahme von Vigabatrin, Gabapentin oder Baclofen zeigte sich eine Reduktion der ICF (Ziemann et al. 1996), ebenso nach Einnahme von selektiven Glutamatantagonisten wie Riluzol (Liepert et al. 1997) und Dextrometorphan (Ziemann et al. 1998), demnach scheint die ICF multiple Wirkmechanismen zu reflektieren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ICF die Erregbarkeit exzitatorischer Interneurone im Motorkortex widerspiegelt, welche in Regelkreise eingebunden sind, die wiederum unter starker inhibitorischer Kontrolle stehen. Im Gegensatz dazu scheint die ICI relativ spezifisch für GABA_A zu sein. Typische Beispiele sind Studien zu Tiagabin, Gabapentin und Lorazepam (Ziemann et al. 1996; Ziemann et al. 1996a; Werhahn et al. 1999). Bis heute hat sich die TMS als vielversprechende nichtinvasive Methode erwiesen, um selektiv die Effekte zentralnervös wirksamer Medikamente auf die motorkortikale Erregbarkeit zu untersuchen (siehe auch Tabelle 1). Die insgesamt sehr homogenen Daten bezüglich der TMS-Parameter stellen die Grundlage für weitergehende Untersuchungen von zentralnervös wirksamen Medikamenten dar, deren Wirkmechanismus noch unklar ist. Ein Beispiel für eine *in vivo*-Charakterisierung mittels TMS bei einem Medikament mit unklarem Wirkprofil wird in der vorliegenden Arbeit für das Antiepileptikum Topiramate dargestellt.

1.3 Topiramate (TPM, Topamax®)

Zu den vielversprechenden Vertretern der modernen Antikonvulsiva gehört das im Oktober 1998 in Deutschland zugelassene Medikament Topamax® (Janssen-Cilag, Neuss, D). Der darin enthaltene Wirkstoff Topiramate (TPM) unterscheidet sich sowohl in seiner chemischen Struktur als auch hinsichtlich seines komplexen Wirkmechanismus grundsätzlich von anderen Antikonvulsiva (Markind 1998).

Das als Add-on zur Kombinationstherapie zugelassene sulfamat-substituierte Fruktosederivat ist indiziert bei Patienten mit komplex-fokalen Anfällen, generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und Anfällen, die beim Lennox-Gastaut-Syndrom auftreten (Sachdeo 1998). Seit August 2001 ist Topamax® ebenfalls zur Monotherapie in der Erstbehandlung von Patienten ab zwei Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie, unabhängig von Anfallsart und Epilepsiesyndrom, zugelassen (Krüger und Janssen-Cilag GmbH 2003).

Topiramate besitzt im Gegensatz zu bisherigen Antikonvulsiva, die über ein bis zwei bekannte pharmakologische Angriffspunkte verfügen, sechs pharmakologische Eigenschaften, die möglicherweise zu seiner antikonvulsiven Wirkung beim Menschen beitragen (Shank et al. 2000):

- ◆ Topiramate wirkt durch die verlängerte Aufrechterhaltung des inaktivierten Membranzustandes als potenter Inhibitor spannungsabhängiger Natriumkanäle an neuronalen Zellmembranen (Wu et al. 1998).
- ◆ Zweitens erhöht Topiramate den durch GABA induzierten Chloridstrom über die Nervenzellmembran durch Bindung an eine Untereinheit des Liganden-gesteuerten GABA_A-Rezeptors, die zur Kanalaktivierung führt (White et al. 2000). Die Nervenzelle wird dadurch hyperpolarisiert und die Erregungsbildung somit gehemmt.
- ◆ Drittens antagonisiert Topiramate durch kompetitive Verdrängung des Neurotransmitters Glutamat dessen aktivierende Wirkung an den Kainat/AMPA-Subtypen des Glutamaterezeptors, während die Wirkung von NMDA am entsprechenden Rezeptorsubtyp der Glutamaterezeptoren von Topiramate unbeeinflusst bleibt (Gibbs et al. 2000; Skradski und White 2000).

-
- ◆ Topiramate kann beim Hund in hohen Dosen (400 mg/ Tag) zu einer Konzentration von 25 µM im Blutplasma (Streeter et al. 1995) und bei Ratten und Mäusen 10 µM im Hirnparenchym führen (Shank et al. 1994). In dieser Konzentration hemmt Topiramate selektiv die Carboanhydrase II und IV mit Suppression des exzitatorischen Effektes von HCO₃⁻ (Staley et al. 1995), ist aber ein 26.000 mal schwächerer Hemmstoff als Acetazolamid. Es wird daher angenommen, dass die Carboanhydrasehemmung nicht wesentlich zur antikonvulsiven Wirksamkeit von Topiramate beiträgt (Shank et al. 1994).
 - ◆ Der fünfte für Topiramate beschriebene pharmakologische Wirkmechanismus *in vitro* ist die Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle vom L-Typ (Shank et al. 2000; Zhang et al. 2000). Diese Blockade ist bei niedrigen Konzentrationen (10 mM) stärker ausgeprägt als bei hohen Konzentrationen (50mM), so dass wahrscheinlich ein Konzentrationsoptimum vorliegen muss, um diesen Mechanismus zu aktivieren. Da L-Typ-Kalzium-Kanäle auf Zellsomata und proximalen Nervenzelldendriten besonders häufig lokalisiert sind, könnte auch dieser Mechanismus zur antikonvulsiven Aktivität von Topiramate beitragen (Zhang et al. 2000).
 - ◆ Der sechste mögliche Wirkmechanismus wurde für das humane Gehirn *in vivo* gezeigt: Kuzniecky *et al.* (1998; 2002) konnten mit Hilfe von ¹H Magnetresonanzspektroskopie einen signifikanten Anstieg der zerebralen GABA-Konzentration drei Stunden nach Einnahme von Topiramate feststellen. Patienten mit Epilepsie, die Topiramate einnahmen, zeigten ebenfalls deutlich erhöhte GABA-Konzentrationen im Gehirn im Vergleich zu gesunden, unbehandelten Kontrollpersonen (Petroff et al. 1999), vergleichbar mit Konzentrationen nach kurz- und langfristiger Einnahme von Gabapentin (Petroff et al. 2000) oder nach Einnahme des GABA-Transaminase-Inhibitors Vigabatrin (Petroff et al. 1996). Eine Studie von Sills *et al.* (2000) an Mäusen widerspricht dieser Hypothese jedoch, da sowohl einzelne als auch kontinuierliche Dosen von Topiramate keinen Effekt auf die Hirngewebe-Konzentrationen von GABA, Glutamat und Glutamin bei Mäusen hatten, obwohl Topiramate bei Dosen von mehr als 10 mg/kg im Gehirn nachweisbar war. Die GABA-Transaminase und Glutamat-Decarboxylase wurden ebenfalls in ihrer Enzymaktivität nicht beeinflusst. Inwieweit ein unspezifischer GABAerger Effekt von Topiramate beim Menschen relevant für sein antikonvulsives Potenzial sein könnte (Kuzniecky et al. 1998), bleibt bis heute also unklar.

2 FRAGESTELLUNGEN

Ziel dieser Arbeit war es, mit Einzel- und Doppelimpuls-TMS den akuten Effekt des antikonvulsiv wirksamen Medikamentes Topiramate auf die Erregbarkeit des menschlichen Motorkortex zu untersuchen. Da aus präklinischen Tierexperimenten und *in vitro*-Studien sechs mögliche Wirkmechanismen von TPM bekannt sind, sollte in einer placebokontrollierten Doppelblind-Studie dargestellt werden, wie sich eine orale Einzeldosis von 50 mg und von 200 mg Topiramate auf die TMS-Parameter auswirkt, die nach bisherigen Erkenntnissen mit verschiedenen Transmittersystemen und Membraneigenschaften korreliert sind.

Die folgenden Fragestellungen sollten untersucht werden:

Hauptfragestellung:

1. Verändert eine orale Einzeldosis von 50 mg/ 200 mg Topiramate selektiv einen oder mehrere der genannten TMS-Parameter am humanen Motorkortex?
2. Welche der *in vitro* nachgewiesenen Wirkmechanismen können beim Menschen durch TMS nachgewiesen werden?

Nebenfragestellung:

3. Gibt es Placeboeffekte? Welchen Größe haben sie?
4. Welche Nebenwirkungen treten auf? Welche Intensität haben sie?
5. Korreliert die Stärke der Nebenwirkungen mit dem Ausmaß der Exzitabilitäts-Änderung?
6. Ist die intrakortikale Exzitabilität intra-individuell stabil oder gibt es auch ohne pharmakologische Beeinflussung Unterschiede zwischen den Messungen?

3 PROBANDEN UND MEDIKAMENTE

Die Studie wurde prospektiv von September 1999 bis Februar 2001 an der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Im Rahmen der Studienplanung und -durchführung erfolgte eine Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie der Philipps-Universität Marburg (Herrn Dr. H. H. Müller). Das Studienziel und die Methoden wurden vor Beginn der Studie im Studienprotokoll festgelegt, welches Bestandteil des Ethikantrages war. Für die Durchführung der Versuche an gesunden Probanden, in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki, lag die Genehmigung der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vor.

3.1 Auswahl der Probanden

Anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien wurden zwanzig gesunde Testpersonen in die Studie eingeschlossen. Alle Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung über den Zweck und den Ablauf der Studie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Vor und während der Studiensitzungen sollten von den Probanden keine Medikamente eingenommen werden. Sie wurden instruiert, in den letzten 12 Stunden vor den Messungen die Einnahme neuro- oder psychoaktiver Substanzen, einschließlich Alkohol, zu unterlassen.

Die Händigkeit der Probanden wurde vor der ersten Messung mit dem Edinburgh Händigkeits-Fragebogen ermittelt (Oldfield 1971).

3.1.1 Einschlusskriterien

Der Einschluss eines Probanden in die Studie erfolgte nur bei Zutreffen folgender Kriterien:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahren

-
- Vorliegende unterschriebene Einverständniserklärung des Probanden
 - Kognitive und physische Fähigkeit des Probanden, den Versuchsablauf zu verstehen und einzuhalten, das verabreichte Medikament einzunehmen und sich mit TMS untersuchen zu lassen

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ein Proband wurde nicht in die Studie eingeschlossen, wenn eine der folgenden Erkrankungen oder Umstände auf ihn zutraf:

- Schwere progressive neurologische Erkrankung (z.B. Hirntumor, Multiple Sklerose, Parkinson-Syndrom)
- Schwere (eine Krankenhauseinweisung erforderlich machende) psychiatrische Erkrankung in den letzten sechs Monaten oder Suizidversuch in der Anamnese, zugrundeliegende Psychose oder bekannte Verhaltensauffälligkeiten
- Symptome einer Reizung im oberen Verdauungstrakt (z.B. aktives Ulkus ventriculi et duodeni, Refluxösophagitis)
- Schwere Leber- oder Nierenerkrankung (z.B. Hepatitis, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz)
- Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung (z.B. Zustand nach Herzinfarkt, bestehende Koronare Herzkrankheit ab Stadium III NYHA)
- Schwere endokrinologische Erkrankung
- Krebsleiden
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Vorliegen einer Epilepsie
- Nicht-epileptische Anfälle
- Chronischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten zwei Jahren
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Medikation oder deren Trägerstoffe
- Antiepileptische Dauermedikation zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Andere klinisch signifikante Auffälligkeiten, belegt durch Laborwerte, medizinische Anamnese oder körperliche Untersuchung, die sich nach Ansicht des Untersuchers nachteilig auf die Studie oder den Probanden auswirken könnten

3.1.3 Abbruchkriterien

Die Probanden konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Inkorrekt eingeschlossene Probanden, d.h. Probanden, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder Probanden, bei denen während der Untersuchung eine der unter 3.1.2 genannten Erkrankungen festgestellt wurde, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Auswertung ihrer Daten erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

3.2 Verabreichte Medikamente

3.2.1 Topiramat (TPM, Topamax®)

Topiramat besitzt sechs pharmakologische Eigenschaften, die möglicherweise zu seiner antikonvulsiven Wirkung beitragen (Shank et al. 2000). Die einzelnen Mechanismen wurden in Kapitel 1.3 ausführlich beschrieben.

3.2.1.1 Dosierung, Pharmakokinetik, Metabolismus und Elimination

Als Add-on zu anderen Antikonvulsiva beträgt die minimale wirksame Topiramat-Dosis 25 mg/Tag. Die übliche Tagesdosis liegt zwischen 100 mg und 400 mg, verteilt auf zwei Gaben. Die empfohlene Maximaldosis liegt bei 800 mg.

Topiramat hat eine hohe (81 bis 95%ige) orale Bioverfügbarkeit (Rosenfeld et al. 1997), wird schnell absorbiert und erreicht in zwei Stunden (1,4 bis 4,3 Stunden) maximale Blutplasmakonzentrationen (Ben-Menachem 1995; Doose et al. 1996; Walker und Sander 1996). Die Höhe der Plasmakonzentration ist dabei unabhängig vom Geschlecht und von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (Reife et al. 1995; Doose et al. 1996).

Topiramat wird nur zu einem geringen Anteil metabolisiert. Es konnten sechs Metaboliten nachgewiesen werden, von denen die beiden strukturell ähnlichsten nur geringe oder keine antikonvulsive Aktivität zeigten. Unverändertes Topiramat (59%)

und seine Metaboliten werden in erster Linie über die Nieren ausgeschieden (Wu et al. 1994). Die renale Elimination hängt von der Nierenfunktion ab (Sachdeo 1998), ist jedoch unabhängig vom Alter des Patienten (Privitera 1997).

3.2.1.2 Kontraindikationen

Topiramate darf bei bekannter Überempfindlichkeit auf einen Inhaltsstoff und bei bestehender Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit nicht verabreicht werden.

Es wirkt bei Mäusen, Ratten und Kaninchen teratogen (Sachdeo 1998).

3.2.1.3 Unerwünschte Wirkungen

Das Sicherheitsprofil von Topiramate gilt als besonders günstig. Es beruht auf Erfahrungen mit rund 2000 Probanden und ca. 600.000 Patienten, entsprechend 442.000 Patientenbehandlungsjahren (Bialer et al. 2001). Aktuelle Daten der Firma Janssen Cilag GmbH beinhalten für das Jahr 2003 Zahlen von über 1,5 Millionen behandelte Patienten (Krüger und Janssen-Cilag GmbH 2003). Man kann also auf eine große Zahl von Patientendaten zurückgreifen. Bei Analyse der Daten traten bis jetzt keine idiosynkratischen Substanz-assoziierten Nebenwirkungen auf, ebenfalls wurden bis jetzt nur wenige Nebenwirkungen entdeckt, die nicht schon vor Zulassung bekannt gewesen wären (Augennendrucksteigerung, Geschmacksstörung).

Nach **einmaliger Gabe** von Topiramate an gesunde Probanden wurden keine bleibenden Nebenwirkungen berichtet. Die auftretenden Nebenwirkungen entsprachen den aus einer Langzeittherapie bekannten Nebenwirkungen (s.u.) und waren vollständig reversibel (Martin et al. 1999; Mecarelli et al. 2001).

In klinischen Studien mit Topiramate-**Dauermedikation** im Rahmen einer Kombinationstherapie bei Patienten mit Epilepsie wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse unter verschiedenen Tagesdosen von Topiramate häufiger als unter Placebo beobachtet (Reife et al. 2000):

Tabelle 2: Unerwünschte Ereignisse unter Topiramate und unter Placebo
 Daten: Reife et al. 2000. Angegebene Daten mit >10% Differenz bezüglich der Inzidenz gegenüber Placebo. Gepoolte Datenanalyse.

Unerwünschtes Ereignis	Placebo n = 216	Topiramate 200 – 400 mg n = 113	Topiramate 600 – 1000 mg n = 414
Schwindel	15	28	32
Koordinationsstörungen	7	21	14
Sprach-/Sprechprobleme	2	17	11
Gefühlsstörung, Parästhesien	5	15	19
Übelkeit	7	12	19
Gewichtsverlust	3	7	13
Benommenheit	10	30	28
Konzentrationschwierigkeiten	1	8	14
Nervosität	7	16	19
Gedächtnisstörung	3	12	14
Doppelbilder	6	14	10
Konfusion	4	10	14
Verlangsamung von Denk-/ Bewegungsabläufen	2	17	20

3.2.1.4 Studienmedikation

Die Probanden erhielten im Rahmen dieses Versuches eine orale Einzeldosis von maximal 200 mg Topiramate (siehe auch Kapitel 4.2). Topiramate wurde den Probanden in Form von gemörsertern 25 mg-Tabletten verabreicht und von ihnen mit ausreichender Flüssigkeit per os eingenommen.

3.2.2 Placebo

Zur Placebo-Kontrolle des Experimentes wurden „P-Tabletten weiß Lichtenstein 7 mm“ (Lichtenstein Pharmazeutica, Koblenz, D) verwendet. Die P-Tabletten wurden

äquivalent zur eingesetzten Menge an Topiramat verwendet und ebenfalls in gemörserter Form verabreicht.

3.2.3 Zusatzstoffe

Zu allen Proben wurde eine Prise Chininhydrochlorid-Pulver beigemischt, so dass sie einen gleichartigen, leicht bitteren Geschmack erhielten. Dadurch sollte eine Unterscheidung zwischen Topiramat und P-Tabletten durch mögliche geschmackliche Unterschiede vermieden werden. Bisher gibt es keine systematischen Studien über die intrazerebrale Wirkung von Chinin beim Menschen. Eine Studie an Leber- und Nierenmitochondrien von Kaninchen belegt allerdings keinen signifikanten Effekt von 200 micron Chinin auf die Glutamatdehydrogenase (GLDH) (Jarzyna et al. 1997). Da die Enzymaktivität der GLDH im Gehirn nur 1/10 der Leberaktivität beträgt (Löffler und Petrides 1998), wurde die zur Studienmedikation zugesetzte Menge Chininhydrochlorid als ineffektiv auf die Exzitabilität angenommen.

4 METHODEN

4.1 Versuchsdurchführung

4.1.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

4.1.1.1 Messtechniken und Geräte

Elektromyographie (EMG) ist der Oberbegriff für eine elektrophysiologische Untersuchungsmethode zur Registrierung von Muskelpotenzialen, die durch elektrische Stimulation oder durch Spontan- und Willkürinnervation eines Muskels erzeugt werden.

In der vorgelegten Studie wurden mit einem Oberflächen-EMG vom *M. abductor digiti minimi* (ADM) der Hand, kontralateral zur dominanten Hemisphäre des Motorkortex, motorisch evozierte Potenziale (MEPs) abgeleitet. Dazu wurde die aktive Elektrode über dem Muskelbauch, die Referenzelektrode am Muskelansatz über dem ersten Interphalangeal-Gelenk befestigt.

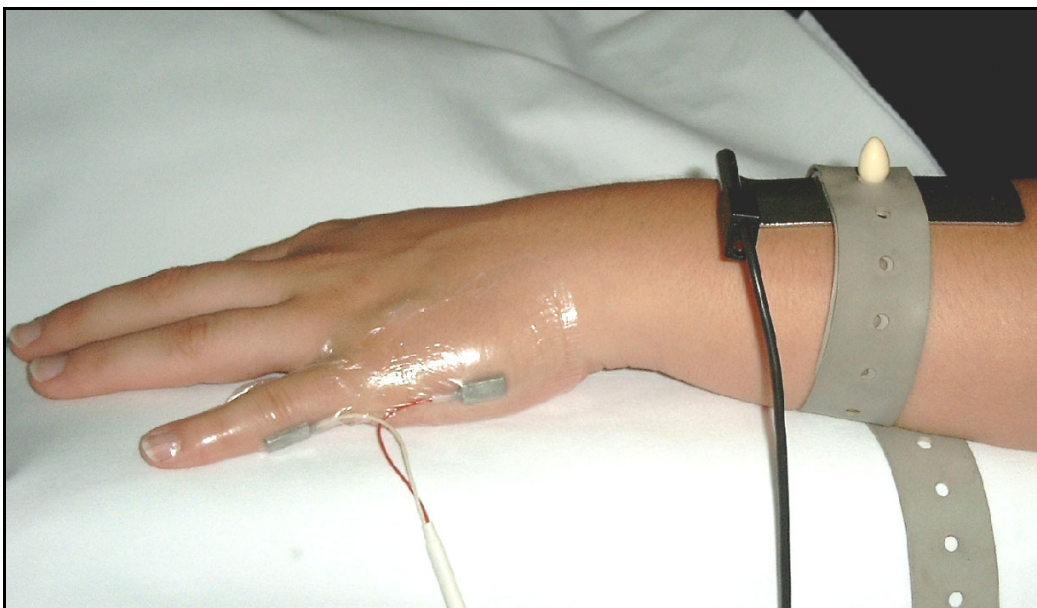


Abbildung 7: Oberflächenelektroden an der Hand einer Probandin. Am *M. abductor minimi* waren an Muskelbauch und am Sehnenansatz Silber-Silberchlorid-EMG-Elektroden angebracht. Am Unterarm wurde die Erdung justiert.

Das vorverstärkte und gefilterte (20 Hz bis 10 kHz) EMG-Rohsignal wurde digitalisiert (Analog/Digital-Rate 40 kHz) und auf einem mit Datenkollektions- und Analyse-Software (Magnetix[®], Dipl.-Ing. J. Ditterich, Abteilung für Klinische

Neurophysiologie der Universität München, D) ausgestattetem Computer aufgezeichnet. Bei allen Probanden wurden MEPs unter Ruhebedingungen („rest“) und unter muskulärer Anspannung („active“) abgeleitet. Unter Ruhebedingungen wurde die EMG-Stille zwischen den MEPs durch akustisches und visuelles Feedback kontrolliert. Auch Willkürkontraktion anderer Muskeln, mentale Aktivierung, Kauen und Sprechen sollten unterlassen werden, da dies fazilitierende Effekte auf die MEP-Amplitude (Amplitudenerhöhung, Latenzverkürzung, Verringerung der Schwellenreizstärke) haben könnte (Hess et al. 1987a; Izumi et al. 1995; Boroojerdi et al. 2000a; Muellbacher et al. 2000). Schlaf wurde wegen seiner in Abhängigkeit vom Schlafstadium erregenden und teilweise inhibierenden Effekte vermieden (Brasil-Neto et al. 1992; Hess et al. 1987b). Während der aktiven Messung spannten die Probanden den Kleinfingermuskel kontinuierlich mit ca. 30% der maximal möglichen Kraft an, wobei die Stärke der Vorspannung ebenfalls audiovisuell kontrolliert wurde. Zur Vermeidung einer vorzeitigen Ermüdung wurden zwischen den einzelnen Messreihen kurze Ruhepausen eingehalten.

Für die Transkranielle Magnetstimulation wurde eine fokale Schmetterlingsspule (äußerer Spulendurchmesser 90 mm, innerer Spulendurchmesser 70 mm) benutzt, die über ein BiStim[®]-Modul mit zwei Magnetstimulatoren verbunden war (alle „The Magstim Company“, Dyfed, UK).

Das BiStim[®]-Modul ermöglicht es, über eine Spule magnetische Impulse von zwei Stimulatoren in sehr kurzen zeitlichen Abständen zu applizieren (Doppelimpulstechnik, „paired pulse TMS“).

Die Probanden saßen entspannt, die Arme locker auf den Stuhllehnen aufliegend, in einem bequemen Liegestuhl, der Kopf wurde in einer speziell für diese Studie angefertigten Kopfschale aus Schaumstoff fixiert.



Abbildung 8: Das verwendete BiStim-Modul, die Magnetstimulatoren und die fokale Schmetterlings-Spule mit 70 mm internem Durchmesser.



Abbildung 9: Platzierung der Kopfschale und Kopfschale allein.

4.1.1.2 Spulenposition

Zunächst wurde die Spule flach auf den Schädel aufgelegt und in 0,5 cm-Schritten über der dominanten Hemisphäre bewegt, um die optimale Spulenposition für die Aktivierung des Motorkortex zu bestimmen. Dabei zeigte der Spulengriff nach dorsolateral, in einem Winkel von ca. 45 Grad zur Parasagittalebene. Der durch TMS erzeugte Stromfluss innerhalb des Gehirns im Bereich unter der Spule war somit von *posterior* nach *anterior* und nahezu rechtwinklig zum *Sulcus centralis* ausgerichtet.

Auf diese Weise kann das kortikospinale System am effektivsten transsynaptisch aktiviert werden (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992).

Da über dem motorischen Kortex die Muskelgruppen somatotopisch repräsentiert sind, liegt das erwartete Areal für die kleinen Handmuskeln parietotemporal, ungefähr 1-3 cm oberhalb der Ohrmuschel. Die Position, an der bei ausreichend hoher Stimulusintensität (ca. 50-60%) das größte MEP erzeugt werden konnte, wurde mit einem Stift auf dem Kopf markiert, um ein besseres Repositionieren der Spule bei Lageänderungen zu ermöglichen. Um Veränderungen der Position durch Bewegungen des Untersuchers zu vermeiden, wurde die Spule zusätzlich in einem Stativ mit Spulenhalterung befestigt, das als Spezialkonstruktion eigens durch die Abteilung Medizintechnik der Philipps-Universität Marburg gefertigt wurde.

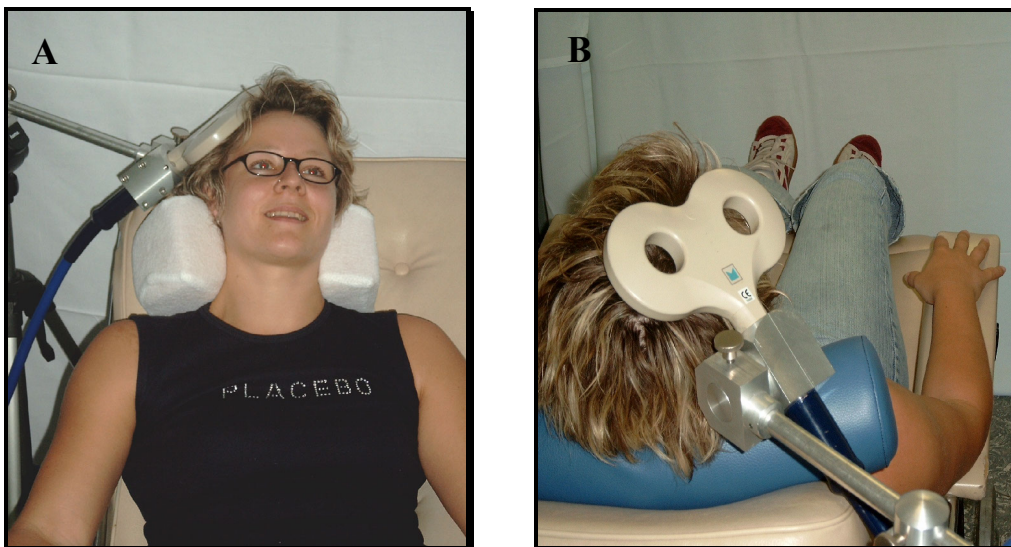


Abbildung 10A+B: Über dem Handareal des motorischen Kortex positionierte Spule. Mit dem Stativ wird die Spule vor Messbeginn fixiert.

4.1.1.3 Erstellen geeigneter Paradigmen für die TMS-Messparameter

Als Maße der intrakortikalen Exzitabilität wurden verschiedene TMS-Parameter untersucht, für die mit dem Computerprogramm Magnetix® vor Studienbeginn folgende Paradigmen erstellt wurden:

4.1.1.3.1 Paradigma 1: Testreiz und motorische Schwellen

Für dieses Paradigma war Stimulator 1 aktiv, Stimulator 2 war nicht aktiv. Die Pre-Triggerzeit betrug 50 ms, abgeleitet wurden bis max. 200 Einzelimpulse, der

zeitliche Abstand zwischen zwei Stimuli betrug je fünf Sekunden. Die Startintensität wurde individuell festgelegt (ca. 50-60% des maximalen Stimulator-Outputs, je nach Exzitabilität des Probanden).

Die **Testreizintensität** (TR) wurde als Intensität, die eine konstante peak-to-peak-MEP-Amplitude von 1-1,5 mV auslöst, festgelegt.

Bestimmung der Schwellenintensitäten:

Motorische Ruheschwelle (resting motor threshold, RMT): Die niedrigste Stimulationsintensität, die benötigt wird, um ein MEP mit einer peak-to-peak-Amplitude von $>50 \mu\text{V}$ bei mindestens vier von acht aufeinanderfolgenden Impulsen zu induzieren (Werhahn et al. 1999). Die Reduktion der Stimulatorintensität erfolgte in 1 %-Schritten bis zum Erreichen der Schwelle.

Aktive motorische Schwelle (active motor threshold, AMT): Die niedrigste Stimulations-Intensität, die benötigt wird, um bei mäßig angespanntem Zielmuskel (30% der maximalen Kraft) ein MEP mit einer peak-to-peak-Amplitude von $>50 \mu\text{V}$ bei mindestens vier von acht aufeinanderfolgenden Impulsen zu induzieren (Werhahn et al. 1999). Die Reduktion der Stimulatorintensität erfolgte ebenfalls in 1 %-Schritten bis zum Erreichen der Schwelle.

4.1.1.3.2 Paradigma 2: Kortikal induzierte Silent Period (CSP)

Für dieses Paradigma war Stimulator 1 aktiv, Stimulator 2 nicht aktiv. Die Pre-Triggerzeit betrug 50 ms, abgeleitet wurden 50 Einzelimpulse mit einem zeitlichen Abstand zwischen zwei Stimuli von je zehn Sekunden. Die Stimulatorintensität wurde individuell festgelegt, je nach AMT des Probanden. Bestimmte Parameter:

Kortikal induzierte Silent Period: Zur Bestimmung der kortikal induzierten Silent Period (CSP) wurden unter aktiver Muskelanspannung jeweils zehn Impulse bei den Stimulusintensitäten AMT, AMT+10%, AMT+20%, AMT+30%, und AMT+40% aufgezeichnet und die Dauer der dadurch induzierten CSP ermittelt. Diese wurde als Zeitspanne zwischen erstem Wendepunkt des MEPs und dem ersten Wiederauftreten von willkürlicher Muskelaktivität im EMG definiert. Wir wählten den Wendepunkt als Fixpunkt für die MEP-Latenz, da in einer Voruntersuchung (Baseline 1 der 20 Probanden) zur Festlegung einer standardisierten CSP-Auswertung die Standardabweichung für den Wendepunkt deutlich niedriger war als für die in anderen Studien benutzte MEP-Latenz, die sich über den MEP-Aufstrich definiert (Tergau et

al. 1999). Für jede Stimulusintensität wurde ein Mittelwert berechnet und dann für die CSP eine Zeitkurve in Abhängigkeit von der Stimulusintensität gebildet.

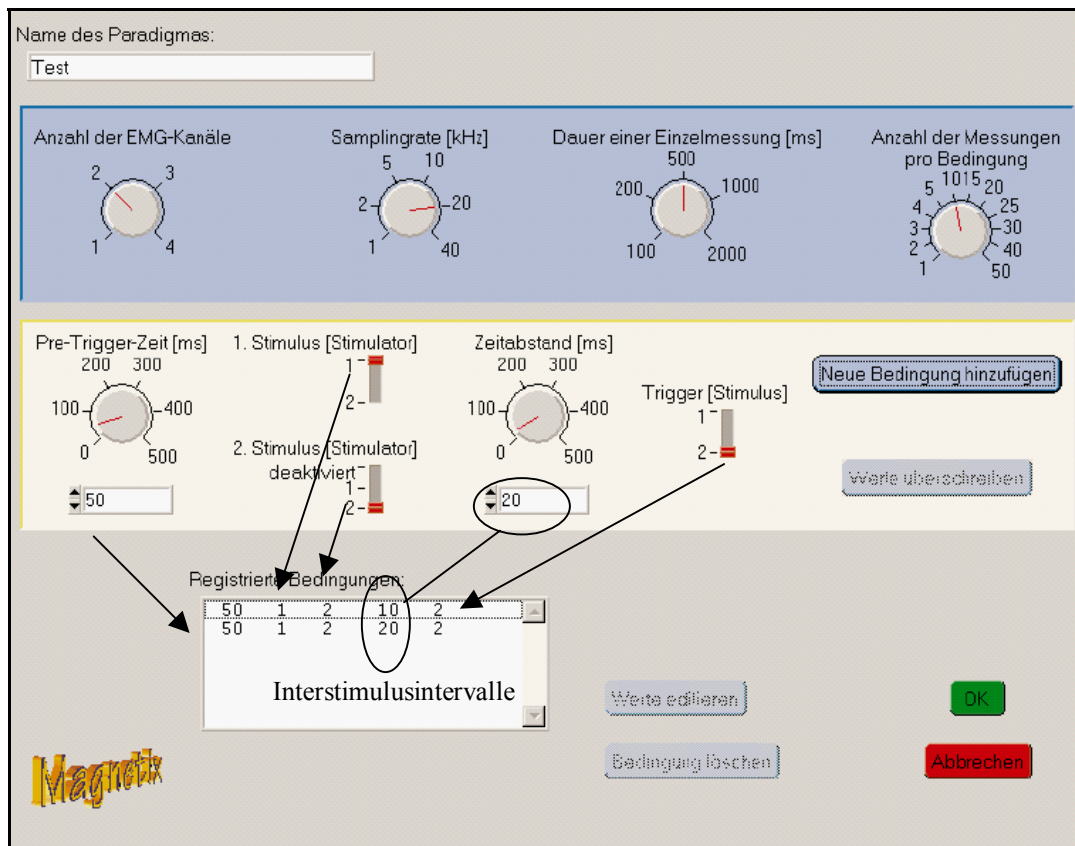


Abbildung 11: Paradigmenmenü des Programmes „Magnetix®“. Beispiel für ein erstelltes Paradigma (nicht verwendet). Im blau unterlegten Feld werden unter anderem die Impulse pro Bedingung sowie das Zeitfenster bestimmt. Die Pfeile zeigen die Übernahme der Einstellungen in das Messparadigma. Mit den Kreisen ist der Zeitabstand zwischen den Stimuli, das Interstimulusintervall, markiert.

4.1.1.3.2 Paradigma 3: Doppelimpuls-TMS

Für dieses Paradigma waren Stimulator 1 und 2 aktiv. Die Pre-Triggerzeit betrug 50 ms, abgeleitet wurden 75 Doppelimpulse und 15 Einzelimpulse in computer-assistierter randomisierter Abfolge. Der zeitliche Abstand zwischen 2 Stimuli betrug je fünf bis acht Sekunden (ebenfalls randomisiert). Die Intensität des Stimulators 1 betrug 90% der AMT, die Intensität für Stimulator 2 wurde entsprechend der Testreiz-Intensität (siehe Paradigma 1) individuell festgelegt, je nach kortikaler Erregbarkeit des Probanden. Bestimmte Parameter:

Intrakortikale Inhibition und Fazilitation: Es wurde die intrakortikale Inhibition (ICI) bei Interstimulusintervallen von 2, 3 und 4 ms und die intrakortikale

Fazilitation (ICF) bei ISIs von 10 und 15 ms gewählt. Wie von Kujirai *et al.* (1993), Ziemann *et al.* (1996c) und Werhahn *et al.* (1999) beschrieben, handelt es sich dabei um besonders aussagekräftige Interstimulusintervalle, die sich in Studien zur Medikamentenwirkung als geeignet erwiesen haben (Ziemann *et al.* 1996a). Dabei wird der Effekt eines konditionierenden Stimulus (CS), der einige Millisekunden vor einem zweiten Reiz (Testreiz, TR) auf den Motorkortex appliziert wird, auf die Amplitude des induzierten MEPs untersucht (Doppelstimulation, paired pulse-TMS). Die Intensität des konditionierenden Stimulus betrug 90% der zuvor bestimmten aktiven motorischen Schwelle (AMT), da aus mehreren Studien bekannt ist, dass diese Intensität auf subkortikaler Ebene keine Veränderungen der Exzitabilität evoziert (Kujirai *et al.* 1993; DiLazzaro *et al.* 1998). Der Abstand zwischen CS und TR entspricht den ISIs. Bei ISIs von 1-6 ms wurde eine inhibierende Wirkung auf das MEP beobachtet, bei ISIs von 7-30 ms kommt es zu einer Fazilitation (Ziemann *et al.* 1996c; Kujirai *et al.* 1993).

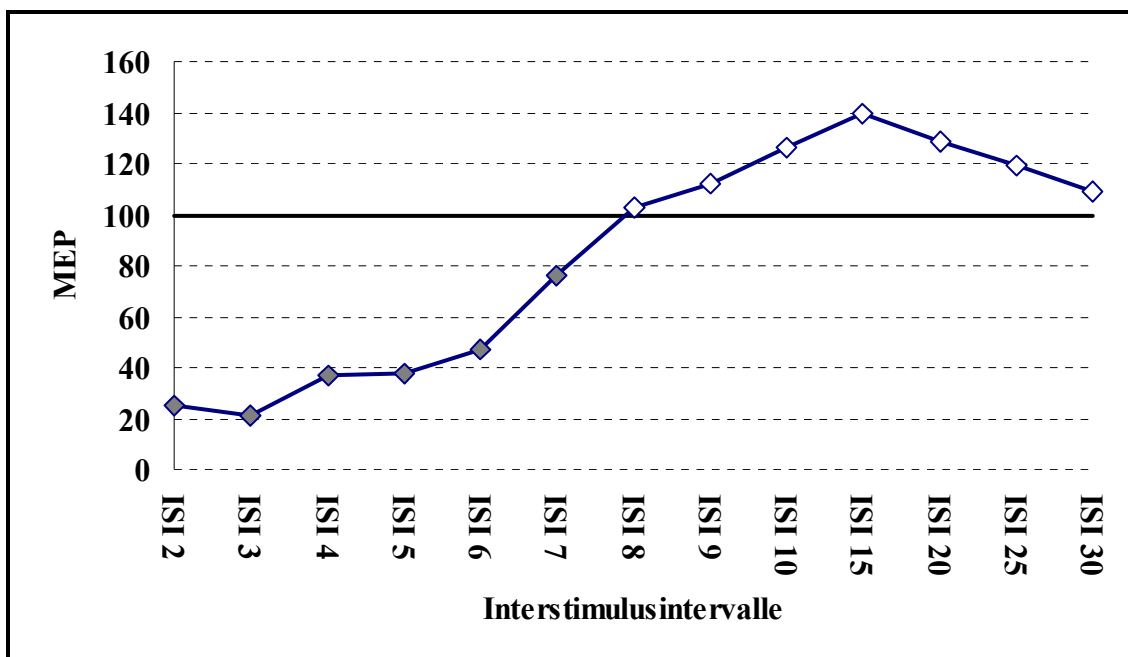


Abbildung 12: Beispiel für normale Intrakortikale Inhibition (graue Rauten) und Fazilitation (weisse Rauten) eines Probanden. Die MEP-Amplitude des unkonditionierten Testreizes definiert die 100% auf der y-Achse. Auf der y-Achse wird die Amplitude des konditionierten MEP im Verhältnis zum unkonditionierten MEP dargestellt (%TR-MEP). Weitere Erläuterung im Text.

Die Intensität des Testreizes wurde so eingestellt, dass die peak-to-peak-Amplitude des unkonditionierten MEPs bei 1 bis 1,5 mV lag. Fünfzehn einzelne Testreize und fünfzehn Doppelstimuli für jedes der ausgewählten Interstimulusintervalle wurden in einer durch den Computer randomisierten Reihenfolge im Abstand von 5 ± 2 Sekunden appliziert und aufgezeichnet. Die konditionierte Muskelantwort (conditioned response, CR) ist als Quotient aus mittlerer peak-to-peak-Amplitude des konditionierten MEPs (MEPc) und mittlerer peak-to-peak-Amplitude des unkonditionierten MEPs (MEPuc) definiert und wird in Prozent angegeben: $CR = (MEPc/MEPuc) \times 100 [\%]$.

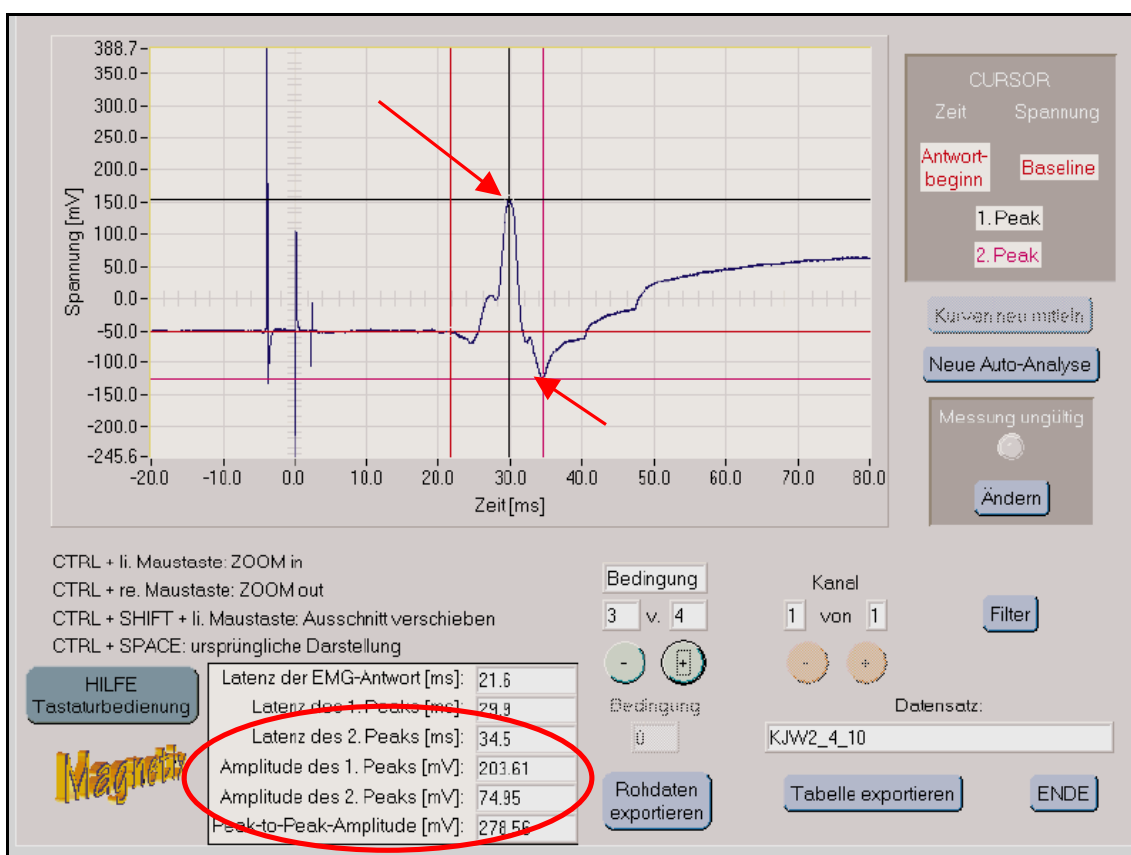


Abbildung 13: Analysefenster des Programmes „Magnetix“[®].

Auto-Analyse eines MEPs mit manueller Korrekturmöglichkeit. Um 0.0 ms drei typische Stimulusartefakte. Um 30.0 ms biphasisches motorisch evoziertes Potenzial. Die Pfeile markieren die minimale und maximale Amplitude, welche durch das Programm automatisch bestimmt wurden (rosa und schwarzer Cursor). Der rote Cursor definiert die Latenz der EMG-Antwort. Im roten Kreis sind die Analyseergebnisse dargestellt. Eine manuelle Korrekturmöglichkeit ist gegeben.

4.1.1.4 Sicherheitsaspekte der TMS

Da die TMS eine Aktivierung von Nervenzellen des Gehirns bewirkt, ist es theoretisch möglich, einen cerebralen Krampfanfall bei einem Probanden auszulösen. Bisher liegen in der Literatur drei Fallberichte über das Auftreten von epileptischen Anfällen bei gesunden Probanden unter TMS vor. Es handelte sich jedoch um gänzlich andere Reizparadigmen als sie in dieser Arbeit verwendet wurden mit sehr hohen Reizintensitäten und/oder -frequenzen (1. Fall: 2,05 x motorische Schwelle, 10Hz Repetitionsfrequenz, Fall 2 und 3: 1,05 x motorische Schwelle, 15 Hz Repetitionsfrequenz) (Wassermann et al. 1996; Wassermann 1998). Unter den in dieser Studie verwendeten TMS-Paradigmen wurden bisher keine Anfälle beobachtet.

In verschiedenen Studien mit Epilepsie-Patienten wurden auch während Einzel- und Doppelimpuls-TMS Anfälle beobachtet, von denen man vermutet, dass sie durch TMS getriggert waren (Hufnagel et al. 1990; Hufnagel und Elger 1991). Am *National Hospital for Nervous Diseases*, London, trat bei über 2000 Untersuchungen mit der TMS kein einziger epileptischer Anfall auf (Claus 1989). Studien im Rahmen präoperativer Untersuchungen vor epilepsiechirurgischen Eingriffen zeigten eine Aktivierung von epileptogenen Foci durch die TMS, es wurde sogar über das Auftreten eines fokalen Anfalls während der Stimulation berichtet. Hierzu wurde jedoch direkt über dem epileptogenen Areal stimuliert (Dhuna et al. 1991; Hufnagel et al. 1990). Bei ausschließlicher Reizung über dem Motorkortex fanden sich in einer Untersuchung bei 58 Epilepsiepatienten weder EEG-Veränderungen noch wurden Anfälle ausgelöst (Tassinari et al. 1990). Systematische Untersuchungen von Steinhoff *et al.* (1993) zeigten sogar eine Reduktion epilepsietypischer Potenziale im EEG nach TMS. Der schlüssige Nachweis, dass auch niederfrequente Einzelimpuls-TMS unzweifelhaft einen Anfall bei einem Patienten mit Epilepsie auslösen kann, bleibt auf wenige Einzelfälle beschränkt (Classen et al. 1995). Zur Sicherheit der Doppelimpuls-TMS liegen bisher keine gezielten Studien vor, es wird aber von gleicher Sicherheit wie bei Einzelimpuls-TMS ausgegangen.

Die Probanden wurden über das potenzielle Risiko der Anfallsauslösung bei Gesunden informiert. Eine Probandenversicherung wurde abgeschlossen.

4.1.2 Nebenwirkungs-Score

Die Intensität der unter Topiramate-Dauertherapie beschriebenen unerwünschten Wirkungen wurde für jeden Probanden je Versuchstag anhand eines standardisierten semiquantitativen Fragebogens ermittelt. Durch Vergabe von Punkten (0=nicht bemerkt, 1=leicht, 2=mittel, 3=stark) für 18 beschriebene Nebenwirkungen (siehe auch 3.2.1) wurde pro Messung ein kumulativer Nebenwirkungs-Score kalkuliert (maximale Punktzahl: 54) und mit der verabreichten Dosis und der Änderung der Exzitabilität korreliert, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Stärke der Nebenwirkung und Ausmaß der inhibitorischen kortikalen Wirkung von Topiramate zu beschreiben (siehe Anhang). Zur Einschätzung der Schwere der Nebenwirkungen wurde ein Score von 0 Punkten als keine Nebenwirkung, ein Score von 0,1-5,4 Punkten (bis 10% der max. Punktzahl) als leichte Nebenwirkung, ein Score von 5,5-10,8 Punkten (10-20% der max. Punktzahl) als mäßige Nebenwirkung und ein Score von über 10,8 Punkten (>20% der max. Punktzahl) als starke Nebenwirkung definiert.

4.2 Zeitlicher Ablauf

Alle Parameter der Exzitabilität des motorischen Kortex wurden vor (baseline, BSL) und zwei Stunden nach (MED) oraler Einnahme einer Einzeldosis von entweder Placebo oder 50 mg Topiramate oder 200 mg Topiramate bestimmt.

Jeder Proband nahm an drei Versuchstagen an den TMS-Messungen teil. Die pseudo-randomisierte Reihenfolge der drei Sitzungen legte ein Untersucher (F. Rosenow) vor Beginn der Studie für jede Probandennummer fest. Sowohl Probanden als auch Untersucher und Auswerter waren bis zum Abschluss der Studie für die Reihenfolge der Sitzungen verblindet. Zwischen den Versuchstagen lagen maximal 28 Tage, aber mindestens vier Tage, um bei einer Halbwertszeit von 20 Stunden überlappende Wirkungen der zuletzt verabreichten Medikation auf die folgende Messung zu vermeiden. Um Einflüsse des biologischen Rhythmus der Probanden auf die Messung zu vermeiden, fanden die drei Sitzungen immer zur gleichen Tageszeit statt.

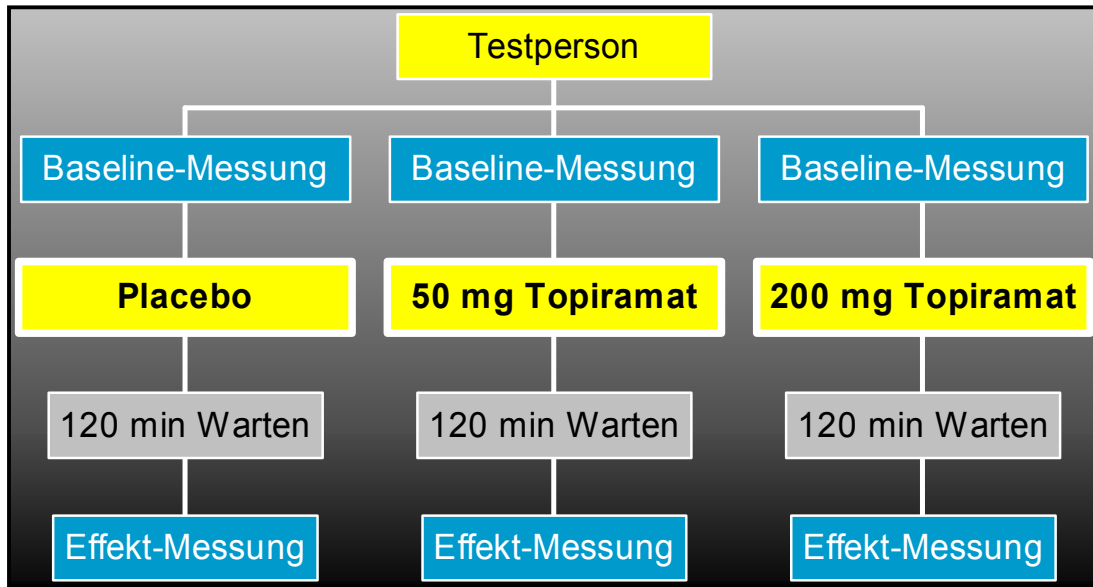


Abbildung 14: Übersicht über die Versuchsdurchführungen

4.3 Statistische Methoden

Für die Analyse der gewonnenen Daten wurde eine kommerziell erhältliche Software (Statistica 5.0, StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA und Microsoft Excel 2000, Microsoft Corp., USA) verwendet. Die Betreuung der statistischen Auswertung erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (Herr Dr. Hans-Helge Müller) der Philipps-Universität Marburg.

Da die TMS-Daten nicht immer eine Normalverteilung aufwiesen, wurden sie mit dem von einer Normalverteilung unabhängigen „Wilcoxon sign rank test“ analysiert.

Prüfung der intraindividuellen Variabilität der TMS-Parameter anhand der Baselines:

Zu Beginn der Datenauswertung wurden die Baselines der drei Messtermine auf intraindividuelle Variabilität und Reproduzierbarkeit geprüft, da einzelne Messparameter intra-individuell stark schwanken können. Getestet wurden RMT, AMT sowie die ISIs 2, 3, 4, 10 und 15 ms für die Vergleiche BSL 1 vs. BSL 2, BSL 1 vs. BSL 3 sowie BSL 2 vs. BSL 3. Daraus ergaben sich 21 Tests, so dass nach Bonferroni-Korrektur $p < 0,0024$ als signifikanter Unterschied angenommen wurde.

Konfirmatorische und Explanatorische Analyse:

Vor Beginn der Studie wurden zwei primäre Ergebniswerte festgesetzt: Die Änderung der MEP-Amplitude unter der Bedingung ISI 3 und die Dauer der CSP bei einer Stimulationsintensität von AMT+30% nach Dosiseinnahme. Diese Messwerte spiegeln hauptsächlich die GABAerge Inhibition wider, die bisher als wesentlicher Mechanismus für den antikonvulsiven Effekt von Topiramat diskutiert wurde (siehe auch Kapitel 1.3.1). Diese Werte wurden für den Vergleich Placebo versus 200 mg Topiramat berechnet. Das Signifikanzniveau für die statistische Analyse war $p < 0,05$. Nach Bonferroni-Korrektur für 2 Tests galt $p < 0,025$ als statistisch signifikant. Da die bei der Planung der Studie publizierten pharmakologischen TMS-Studien ohne Placebokontrolle durchgeführt wurden, sollte in dieser Studie erstmals exemplarisch untersucht werden, ob relevante Placeboeffekte die Ergebnisse der Messungen beeinflussen können.

Nachfolgend wurden für alle Messparameter die BSL-Werte mit den Werten zwei Stunden nach Einnahme von Placebo, 50 mg Topiramate und 200 mg Topiramate verglichen (post hoc Wilcoxon sign rank test für die explanatorische Datenanalyse). Die überwiegende Anzahl publizierter TMS-Studien verwendet das Verfahren der post-hoc-Analyse mittels studentischem t-Test und somit war ein Vergleich der Ergebnisse mit schon untersuchten Pharmaka besser nachvollziehbar. Es ergaben sich für die explanatorische Analyse insgesamt 36 Tests, so dass nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ($p < 0,05/36$) ein p-Wert von $p < 0,001$ pro Test als signifikant betrachtet wurde.

5 ERGEBNISSE

5.1 Studienkollektiv

An der Studie nahmen 20 gesunde Versuchspersonen teil. Alle Personen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen und zur anonymisierten Auswertung ihrer Daten. Keine der Versuchspersonen schied vorzeitig aus der Studie aus oder musste von den Untersuchern aufgrund von nachträglich erkannten Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden.

Das Kollektiv setzte sich aus neun Männern und elf Frauen im Alter von 21 bis 52 Jahren ($MW=27,8 \pm 5,8$ Jahre) zusammen, davon waren 18 Personen Rechtshänder und zwei Personen (1m, 1 f) Linkshänder.

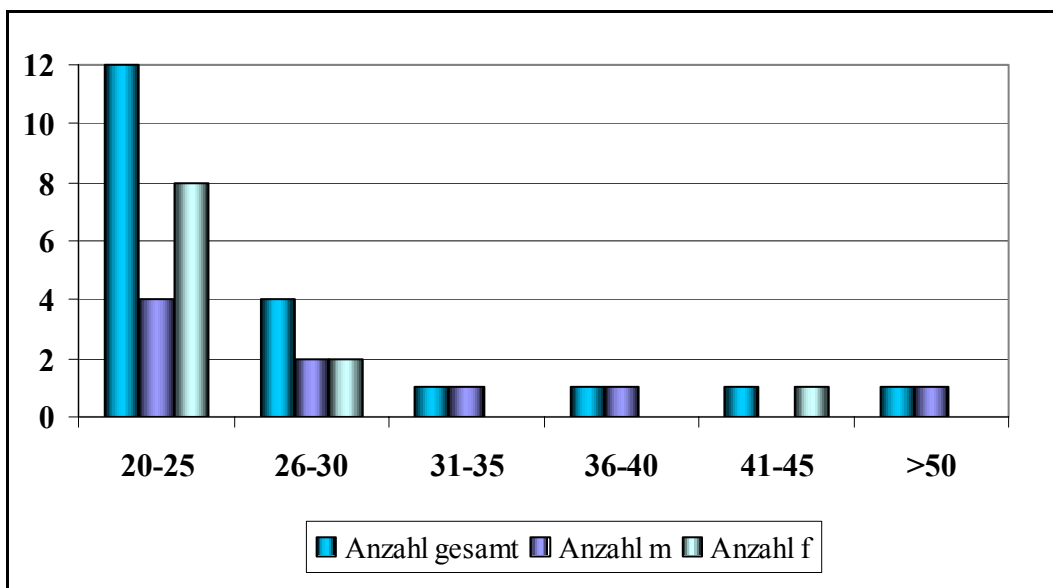


Abbildung 15: Studienkollektiv, Einteilung nach Alter und Geschlecht.

Tabelle 3: Studienkollektiv, Übersicht über Alter, Händigkeit und Reihenfolge der drei Messungen

Nr.	Geschlecht	Händigkeit	Alter	Reihenfolge der Messungen
1	m	r	39	50-PL-200
2	w	r	26	50-PL-200
3	w	r	25	200-50-PL
4	m	r	52	PL-200-50
5	m	r	29	PL-200-50
6	w	r	24	PL-200-50
7	w	r	24	50-PL-200
8	m	l	34	50-PL-200
9	m	r	29	200-50-PL
10	m	r	23	200-PL-50
11	w	l	23	50-PL-200
12	w	r	22	200-50-PL
13	w	r	24	50-200-PL
14	m	r	23	200-PL-50
15	m	r	21	PL-200-50
16	m	r	23	50-PL-200
17	w	r	22	PL-50-200
18	w	r	41	200-50-PL
19	w	r	24	50-200-PL
20	w	r	27	PL-200-50

5.2 TMS-Parameter

5.2.1 Prüfung der Ausgangswerte (Baseline)

Pro Proband ergab sich zwischen den Ausgangswerten (BSL-Messungen) ein Gesamt-Variationskoeffizient (relative Standardabweichung) von 15%. Mit Hilfe des Wilcoxon sign rank-Tests für unverbundene Stichproben ergab sich bei einem Signifikanzniveau von $p=0,0024$ kein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Baselines. Während die Werte für die motorischen Schwellen und für ICF intraindividuell sehr stabil waren, schwankten die Werte der ICI bei kurzen ISIs (2 und 3 ms) häufig in geringem Mass. Für ISI 3 ergab sich ein $p=0,026$ (Placebo/200 mg TPM) und $p=0,044$ (Placebo/50 mg TPM) sowie für ISI 2 $p=0,04$ (Placebo/200 mg TPM). Alle anderen Tests ergaben $p>0,05$. Diese Kontrolle konnte zur Verifizierung der intraindividuellen Stabilität der TMS-Parameter und zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von Zufallseffekten während der Messungen betrachtet werden.

5.2.2 Konfirmatorische Analyse

Die intrakortikale Inhibition bei einem Interstimulusintervall von 3 ms nahm zwei Stunden nach Einnahme von 200 mg Topiramate im Vergleich zu Placebo signifikant zu ($p=0,0072$).

Die Dauer der CSP bei einer Stimulusintensität von $AMT+30\%$ war dagegen nach Einnahme von 200 mg Topiramate im Vergleich zu Placebo nicht signifikant verschieden ($p=0,2443$) und, entgegen der Erwartung, tendenziell sogar verkürzt.

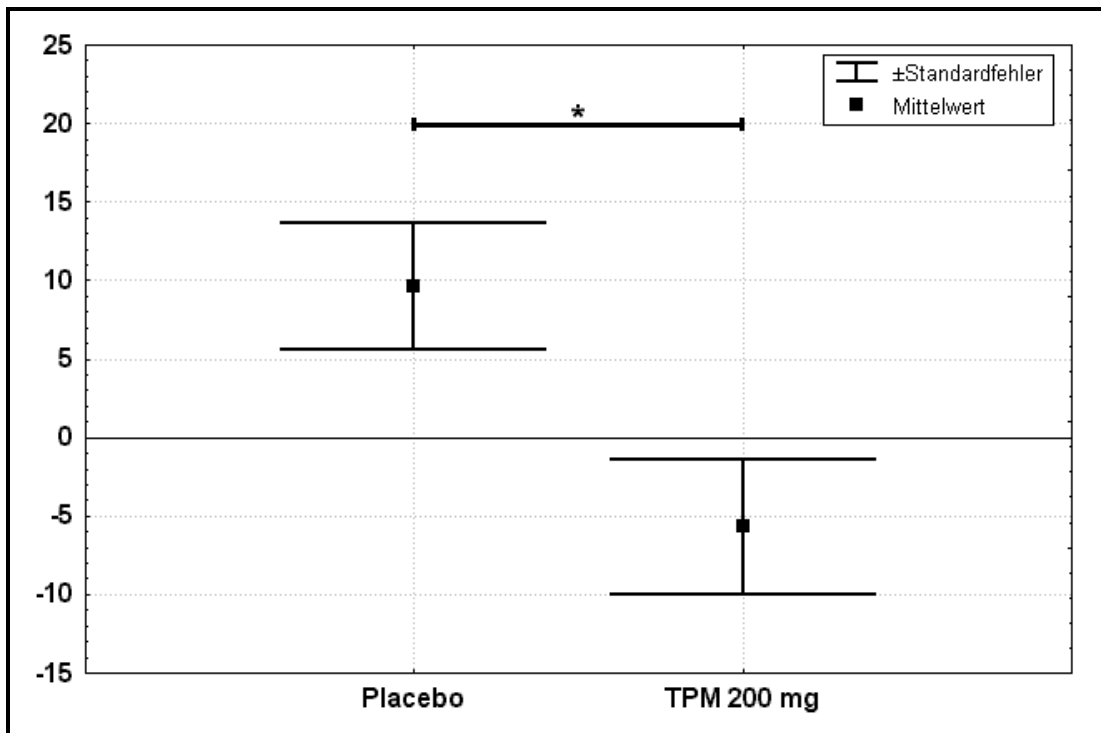


Abbildung 16: Differenz der MEP-Amplituden nach Einnahme von Placebo bzw. 200 mg TPM im Vergleich zum Ausgangswert. Abweichung in %. Interstimulusintervall 3 ms, n=20. Signifikanz *: $p < 0,025$. Daten für das Gesamtkollektiv als Mittelwert \pm Standardfehler.

5.2.3 Explanatorische post-hoc Analyse

5.2.2.1 Motorische Schwellen

Die motorische Ruheschwelle (RMT) und die aktive motorische Schwelle (AMT) wurden durch eine Einzeldosis von 50 mg und 200 mg Topiramamat im Vergleich zur Baseline nicht beeinflusst (RMT50: $p=0,7536$, AMT50: $p=0,6248$, RMT200: $p=0,5075$, AMT200: $p=0,3795$). Auch unter Placebo blieben RMT und AMT unverändert (RMT: $p=0,5321$; AMT: $p=0,5068$).

Während die RMT bei den Baseline-Messungen bei durchschnittlich 41,3% der maximalen Stimulator-Intensität lag, ergaben sich sowohl unter Placebo als auch unter 50 und 200 mg Topiramamat keine relevanten Abweichungen (siehe Tabelle 4).

Das gleiche Ergebnis zeigte die Untersuchung der AMT, die mit durchschnittlich 29,5% bei Baseline-Messung nach allen drei verabreichten Dosen konstant blieb (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Motorische Schwellen vor und zwei Stunden nach Einnahme der Medikation

	Placebo		Topiramamat 50 mg		Topiramamat 200 mg	
	(mean \pm SEM)		(mean \pm SEM)		(mean \pm SEM)	
	BSL	MED	BSL	MED	BSL	MED
RMT %	41,4 \pm 1,2	41,6 \pm 1,3	41,2 \pm 1,5	41,1 \pm 1,5	41,2 \pm 1,5	40,4 \pm 1,3
AMT %	29,5 \pm 1,3	29,2 \pm 1,3	29,2 \pm 1,2	29,0 \pm 1,2	29,9 \pm 1,4	29,4 \pm 1,5

Tabelle 5: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für die motorischen Schwellen. Getestet wurden jeweils Baseline (BSL) versus 2-Stunden-Wert (MED).

	Placebo	Topiramamat 50 mg	Topiramamat 200 mg
	p	p	p
RMT	0,5321	0,7536	0,5075
AMT	0,5068	0,6248	0,3795

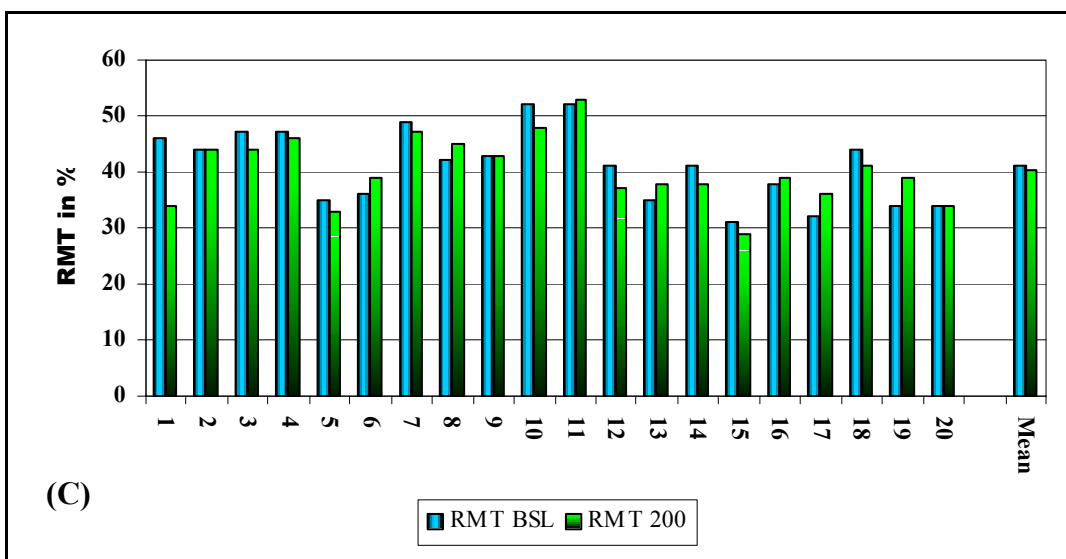
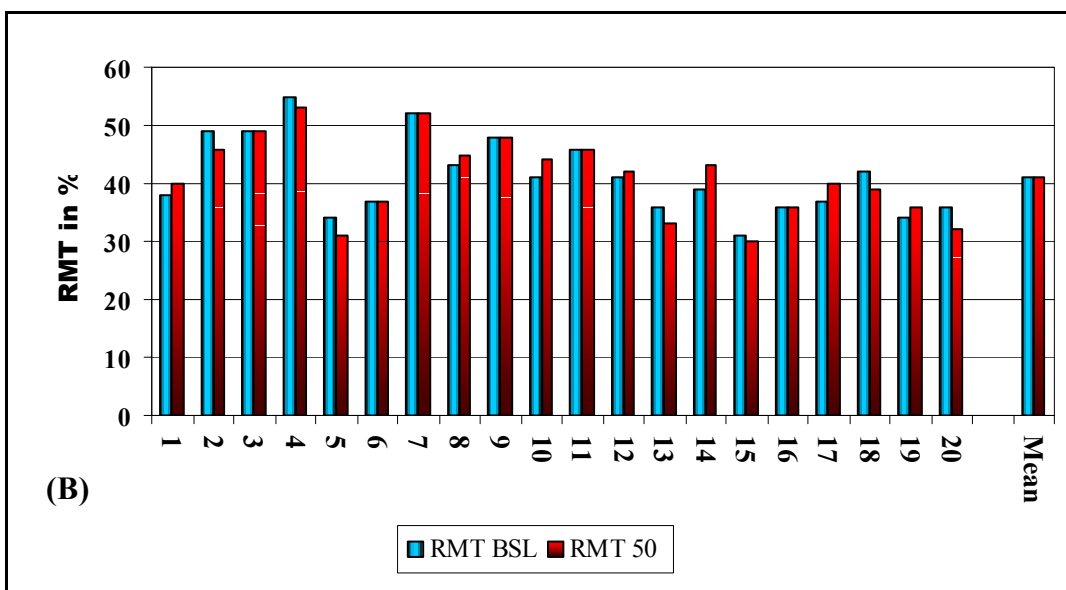
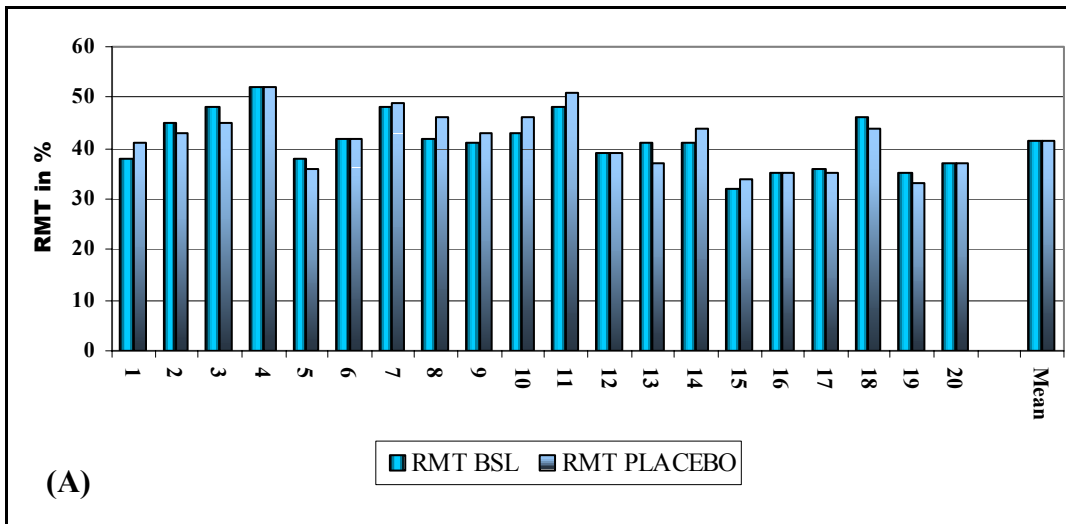


Abbildung 17A-C: Motorische Ruheschwellen der einzelnen Probanden vor und zwei Stunden nach Einnahme der Medikation. (A) Placebo, (B) 50 mg Topiramate, (C) 200 mg Topiramate. RMT in % des maximalen Stimulator-outputs. Mean = Mittelwert der 20 Probanden.

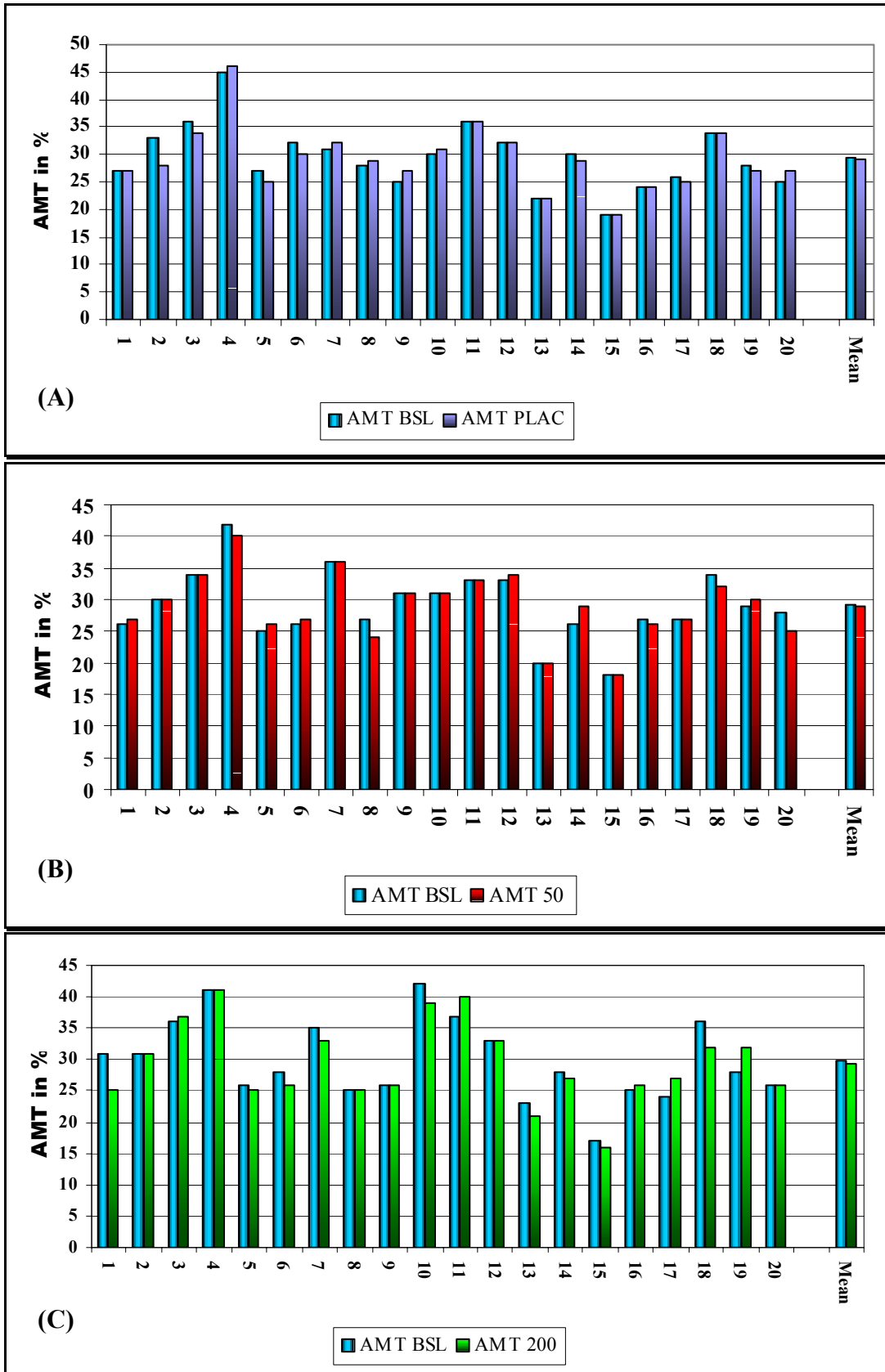


Abbildung 18A-C: Aktive motorische Schwellen der einzelnen Probanden vor und zwei Stunden nach Einnahme der Medikation. (A) Placebo, (B) 50 mg Topiramate, (C) 200 mg Topiramate. AMT in % des maximalen Stimulator-outputs. Mean = Mittelwert der 20 Probanden.

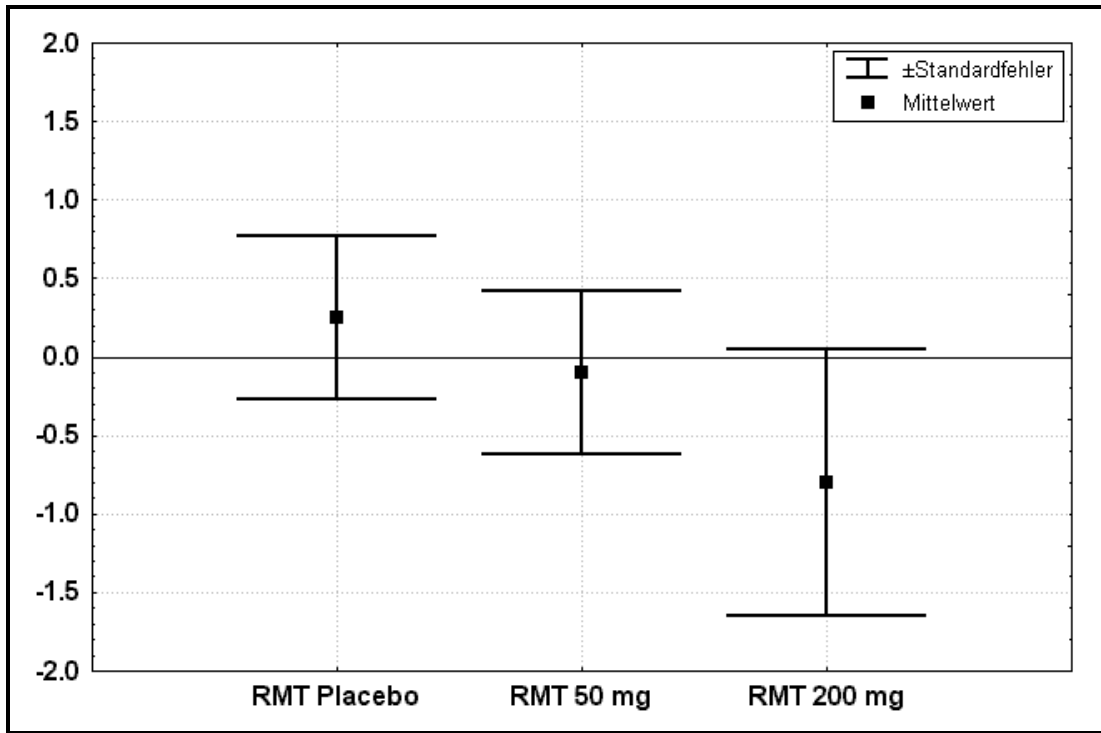


Abbildung 19: RMT-Abweichung von der Baseline zwei Stunden nach Einnahme von Placebo, 50 mg TPM und 200 mg TPM. Absolute Abweichung nach Einnahme in % der max. Stimulator-Intensität. Es zeigt sich ein geringer Trend der Daten hinsichtlich einer RMT-Abnahme, entgegen der erwarteten Erhöhung der RMT. Daten für das Gesamtkollektiv.

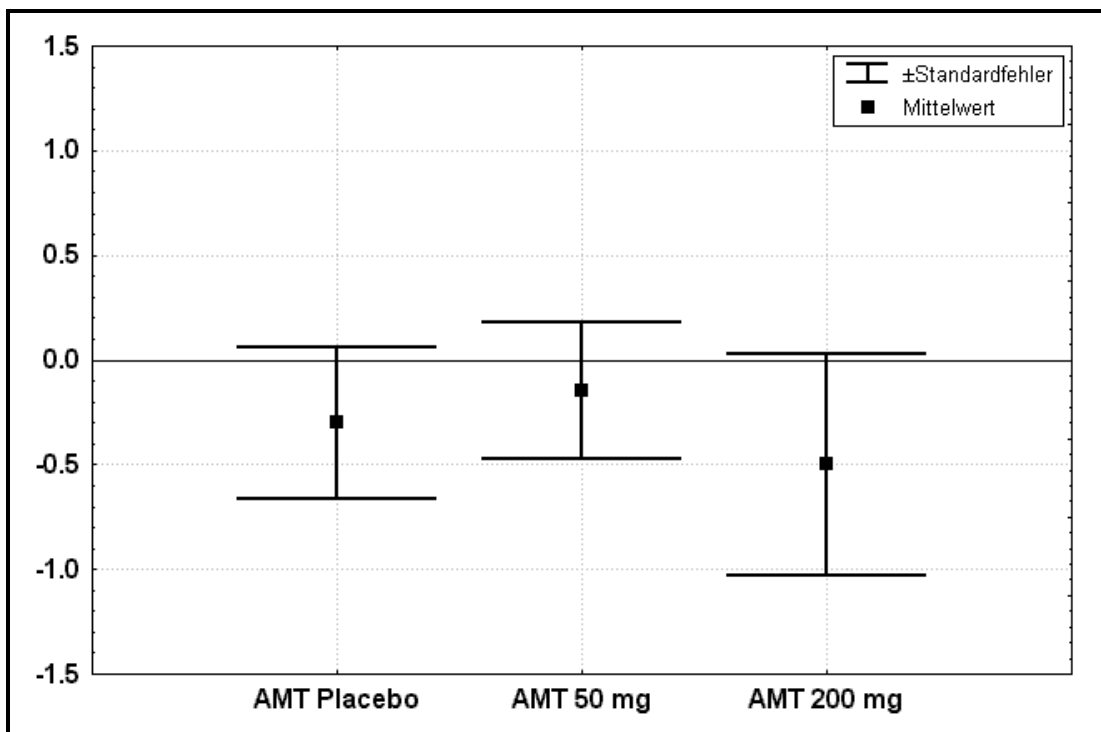


Abbildung 20: AMT-Abweichung von der Baseline zwei Stunden nach Einnahme von Placebo, 50 mg TPM und 200 mg TPM. Absolute Abweichung nach Einnahme in % der max. Stimulator-Intensität. Daten für das Gesamtkollektiv.

5.2.2.2 Kortikal induzierte Silent Period (CSP)

Die Dauer der CSP war nach Einnahme von 50 und 200 mg Topiramate im Vergleich zur Baseline bei allen fünf Stimulationsintensitäten nicht signifikant verändert und war entgegen der Erwartungen sogar um bis zu 7 ms kürzer als vor der Einnahme. Dieser Effekt war am deutlichsten für CSP_{AMT+20%} nach der Einnahme von 200 mg Topiramate.

Nach Einnahme von Placebo zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen bezüglich der CSP-Dauer. Bei einer Stimulationsintensität von AMT+40% war die CSP im Vergleich zur Baseline um 16 ms verlängert (p=0,0366).

Tabelle 6: CSP-Dauer in ms bei verschiedenen Stimulusintensitäten (AMT+ x%) vor und zwei Stunden nach Einnahme der Medikation.

Intens.	Placebo (mean ± SEM)		Topiramate 50 mg (mean ± SEM)		Topiramate 200 mg (mean ± SEM)	
	BSL	MED	BSL	MED	BSL	MED
AMT	22,3 ± 1,7	21,1 ± 1,6	21,9 ± 1,9	20,5 ± 1,9	21,5 ± 2,6	22,7 ± 2,6
+ 10%	71,4 ± 5,1	67,9 ± 4,6	71,7 ± 5,9	68,4 ± 6,4	71,9 ± 5,2	64,1 ± 4,3
+ 20%	130,4 ± 7,7	127,8 ± 8,0	134,0 ± 8,9	127,0 ± 8,7	136,7 ± 7,2	129,7 ± 7,3
+ 30%	171,3 ± 7,4	175,3 ± 7,0	174,6 ± 8,8	166,7 ± 8,4	172,2 ± 6,1	169,3 ± 7,9
+ 40%	197,3 ± 7,4	213,3 ± 9,9	200,6 ± 9,9	193,6 ± 8,3	196,0 ± 7,6	198,7 ± 9,0

Tabelle 7: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für die CSP. Getestet wurden jeweils Baseline (BSL) versus 2-Stunden-Wert (MED) (siehe auch Tab. 6).

Intens.	Placebo	Topiramate 50 mg	Topiramate 200 mg
	P	p	P
AMT	0,6274	0,2472	0,7228
+ 10%	0,4115	0,6274	0,0333
+ 20%	0,6009	0,4115	0,1084
+ 30%	0,2790	0,1259	0,4331
+ 40%	0,0366	0,6012	0,1913

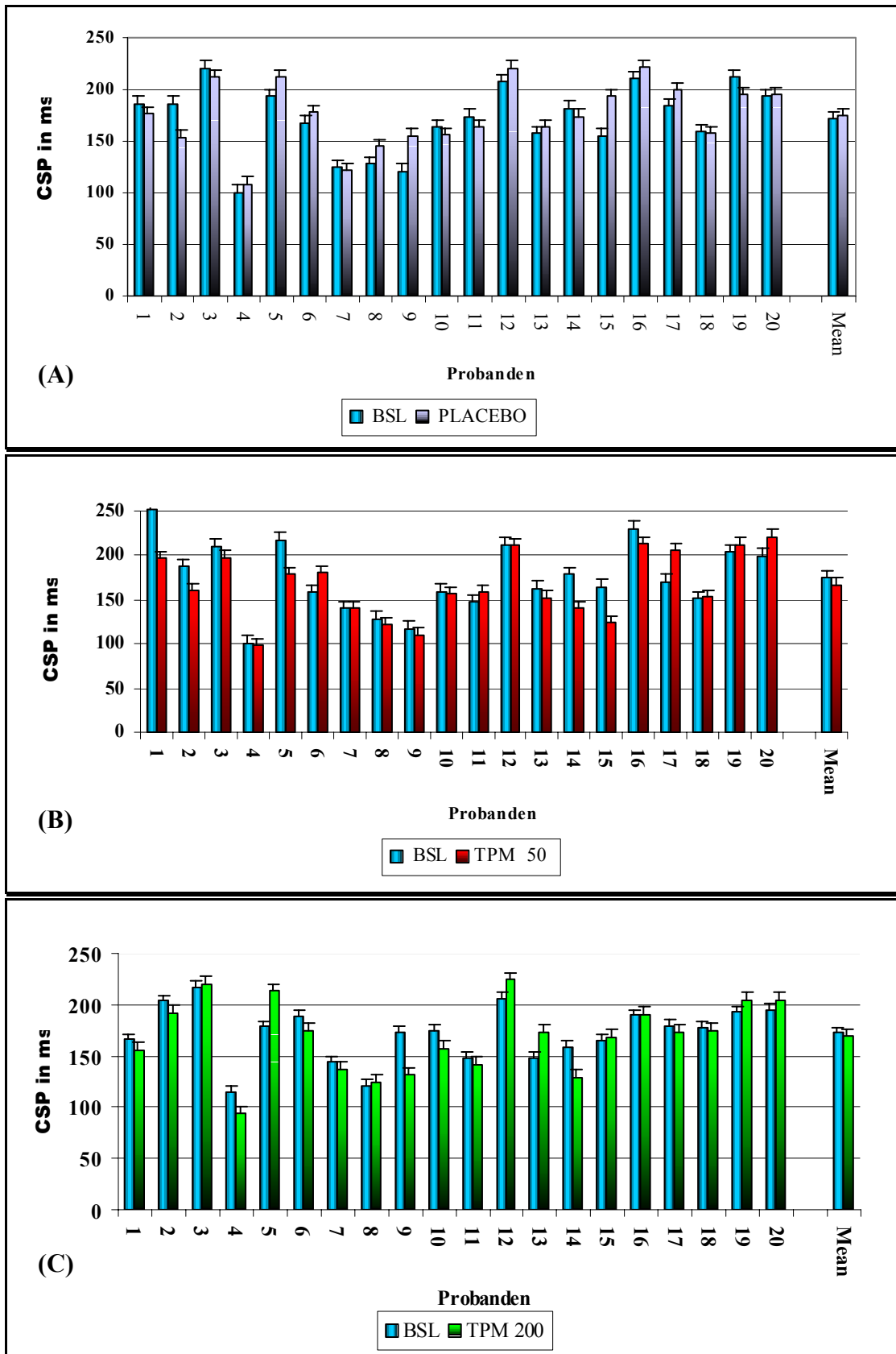


Abbildung 21A-C: Absolute CSP-Dauer der einzelnen Probanden exemplarisch bei einer Stimulusintensität von AMT+30% vor und zwei Stunden nach Medikation. (A) Placebo, (B) 50 mg Topiramate, (C) 200 mg Topiramate. CSP in ms. M = Mittelwert der 20 Probanden. Pro Proband Mittelwert + Standardfehler aus je 10 Impulsen.

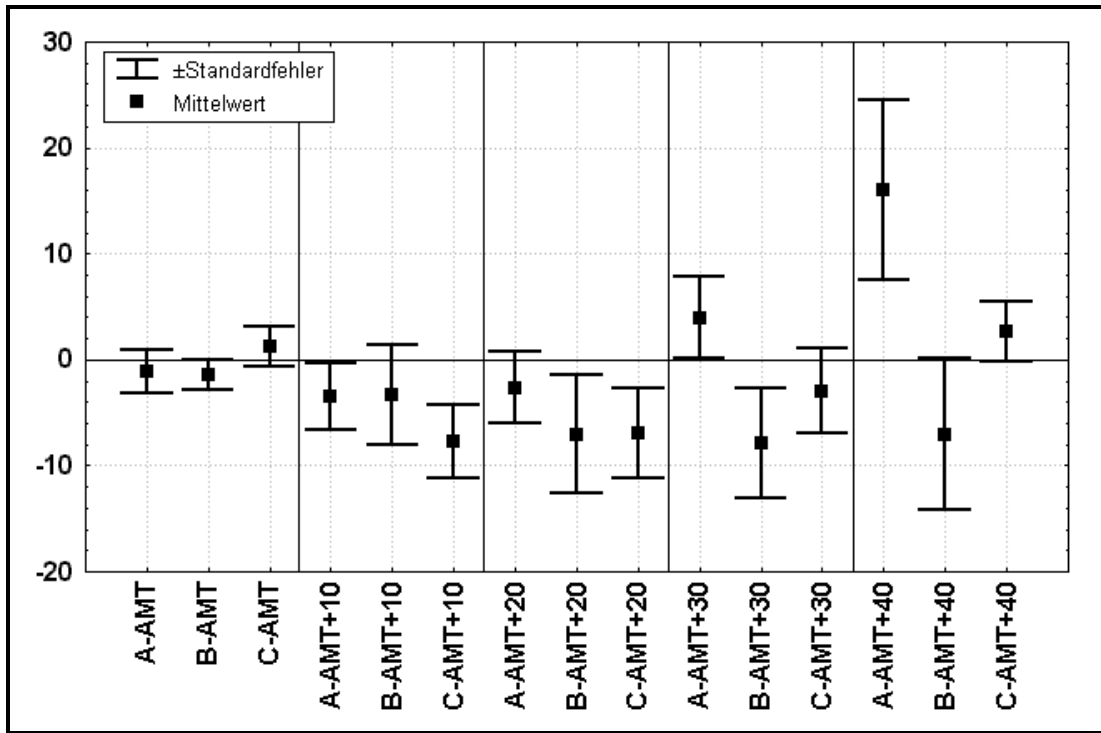


Abbildung 22: Abweichung der Silent Period-Dauer (in ms) von der Baseline (0) bei verschiedenen getesteten Stimulusintensitäten (AMT, AMT+10% bis AMT+40%) zwei Stunden nach Einnahme. Placebo (A), 50 mg Topiramate (B) und 200 mg Topiramate (C). Darstellung für das Gesamtkollektiv.

5.2.2.3 Doppelimpuls-TMS bei kurzen ISIs (Intrakortikale Inhibition)

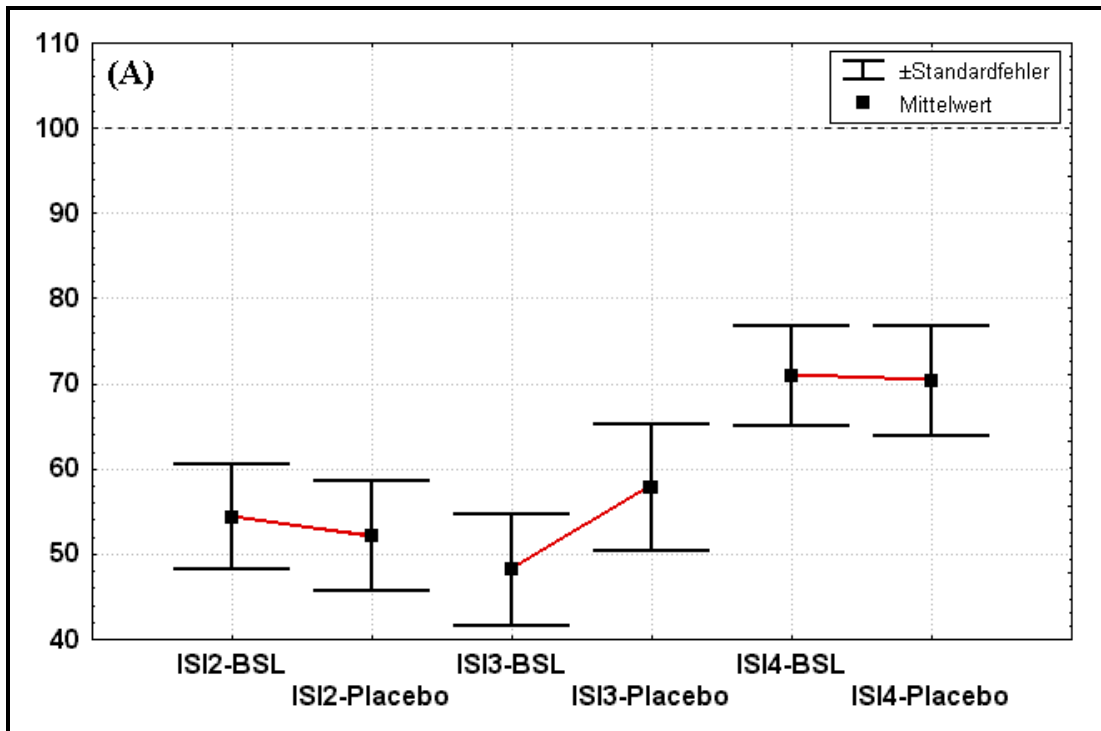
Bei den untersuchten ISIs von 2 bis 4 ms zeigte sich zwei Stunden nach Einnahme von 200 mg Topiramate eine deutliche Reduktion der peak-to-peak-Amplitude der konditionierten Muskelantwort (conditioned response, CR) um 14,6% bei ISI 2, 7,4% bei ISI 3 und 8,9% bei ISI 4, was einer Zunahme der intrakortikalen Inhibition im Vergleich zu den Baseline-Werten entspricht ($p=0,0007$ für ISI 2 bei 200 mg Topiramate). Die Zunahme der Inhibition war für ISI 2 und 3 deutlich dosisabhängig und ließ sich auch nach Einnahme von 50 mg Topiramate nachweisen, am deutlichsten ebenfalls bei ISI 2 (Zunahme der Inhibition um 8,3%, nicht signifikant). Die Zunahme der Inhibition als Hauptergebnis der explanatorischen Analyse ergänzte die Ergebnisse der konfirmatorischen Analyse (ISI 3: $p=0,0072$).

Tabelle 8: Peak-to-peak-Amplituden der konditionierten MEPs bei ISI 2 bis 4 in % des unkonditionierten MEPs vor (BSL) und nach Einnahme (MED) der Medikation. Daten als Mittelwert (mean) ± Standardfehler (SEM).

	Placebo		Topiramat 50 mg		Topiramat 200 mg	
	(mean ± SEM)		(mean ± SEM)		(mean ± SEM)	
	BSL	MED	BSL	MED	BSL	MED
ISI 2	52,8 ± 6,1	52,1 ± 6,4	62,9 ± 6,8	54,6 ± 6,2	63,7 ± 7,0	49,1 ± 6,0
ISI 3	48,2 ± 6,5	57,9 ± 7,4	59,9 ± 6,1	61,3 ± 7,2	57,0 ± 7,0	49,6 ± 6,8
ISI 4	71,0 ± 5,9	70,3 ± 6,4	79,0 ± 6,0	82,8 ± 7,1	75,0 ± 5,8	66,1 ± 6,1

Tabelle 9: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für ISI 2 bis 4. Getestet wurden jeweils Baseline (BSL) versus 2-Stunden-Wert (MED) (siehe auch Tab. 8).

	Placebo	Topiramat 50 mg	Topiramat 200 mg
	p	p	p
ISI 2	0,7369	0,0859	0,0007
ISI 3	0,0251	0,4115	0,0479
ISI 4	0,8228	0,6012	0,0100



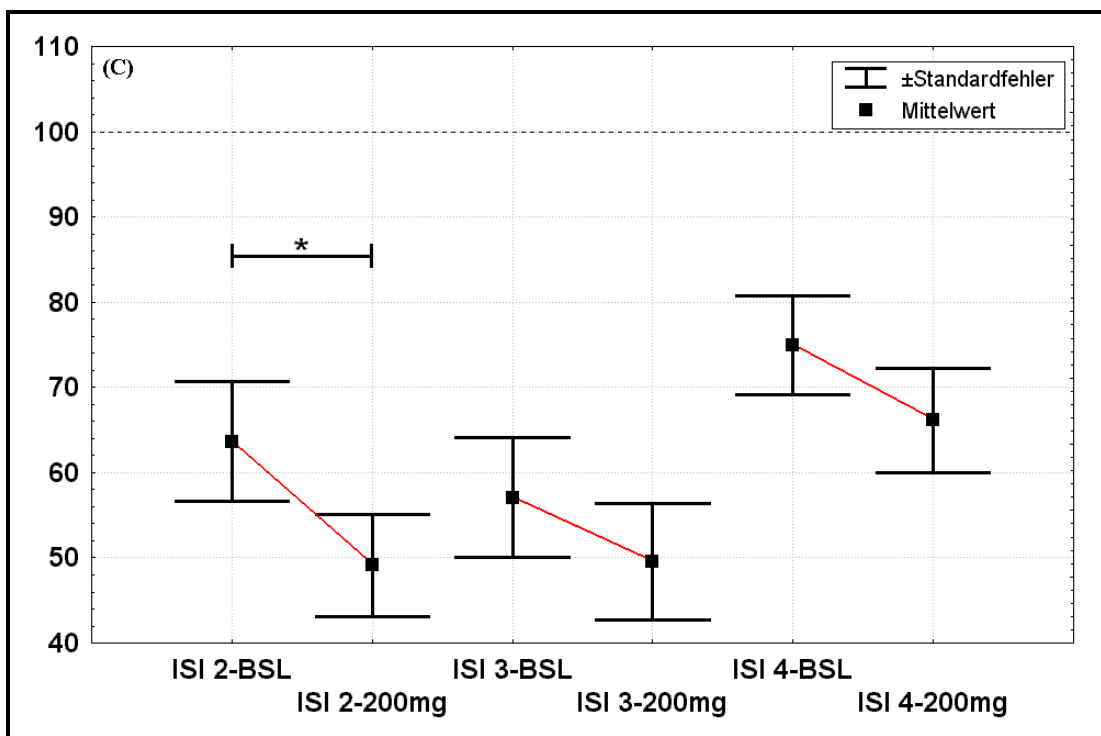
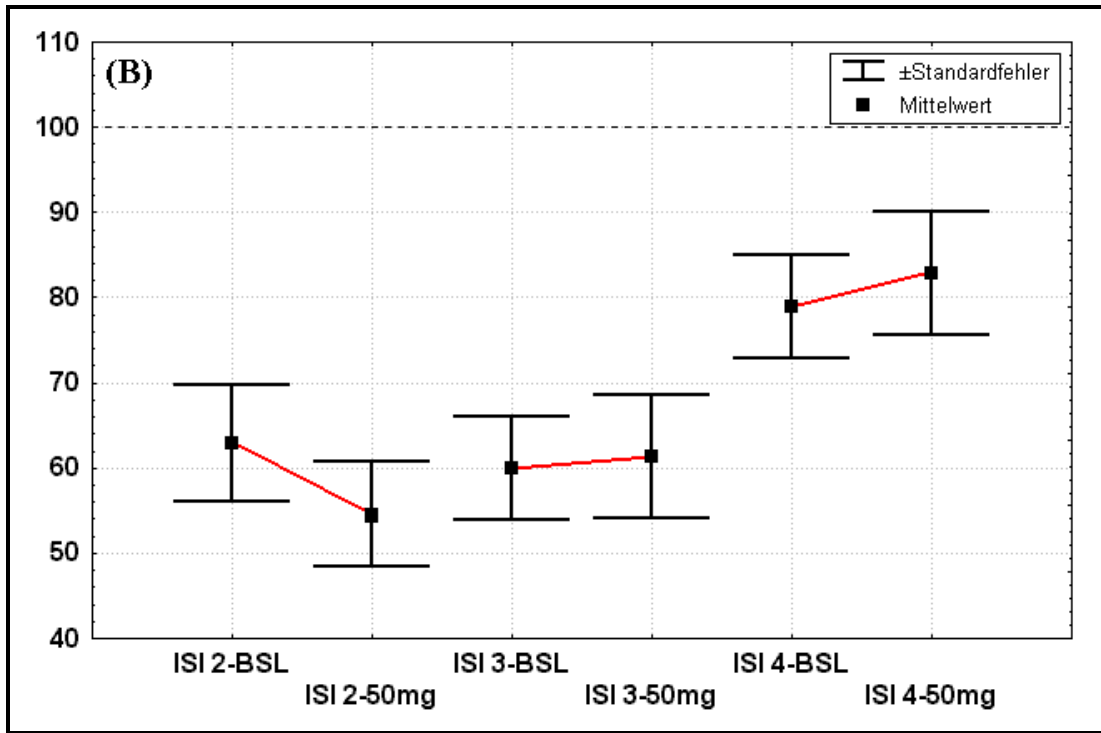


Abbildung 23A-C: Intrakortikale Inhibition bei verschiedenen Interstimulusintervallen vor und zwei Stunden nach Einnahme.
 (A) Placebo, (B) 50 mg Topiramate und (C) 200 mg Topiramate. Daten für das Gesamtkollektiv in % des Testreiz-MEPs(100%). * $p < 0,001$.

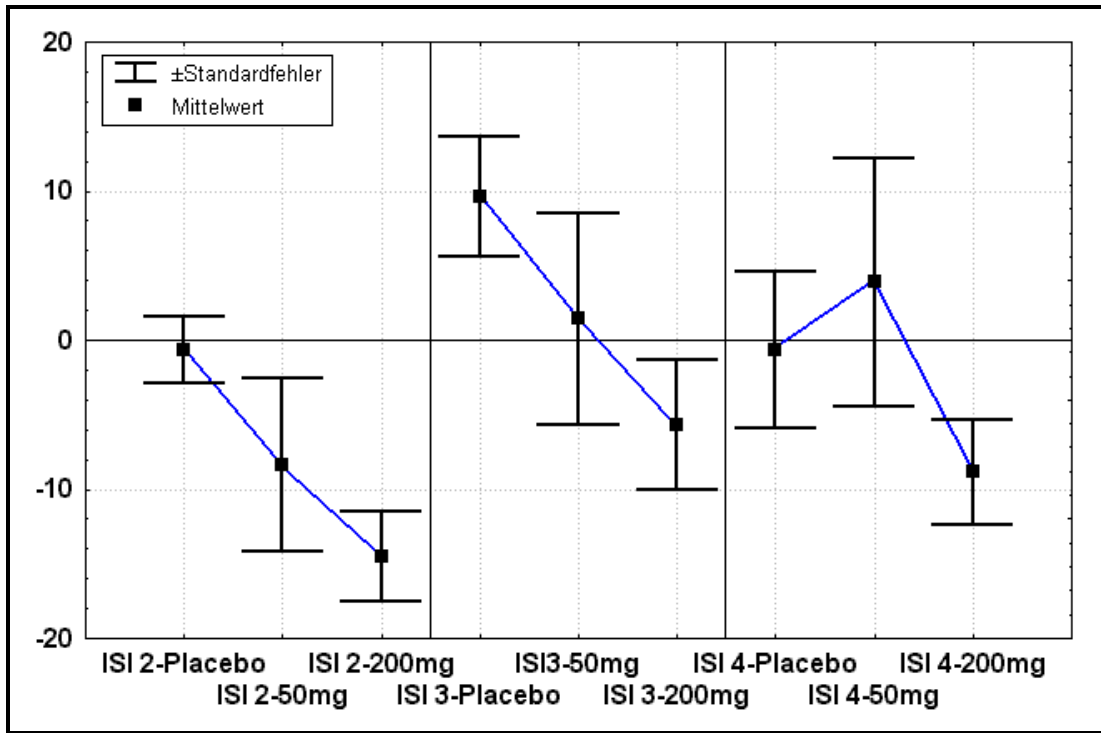


Abbildung 24: Intrakortikale Inhibition zwei Stunden nach Einnahme von Placebo (PL), 50 mg TPM und 200 mg TPM als absolute Abweichung von der Baseline (in % des Testreiz-MEPs).

Werte in % des Stimulator-outputs. Daten für das Gesamtkollektiv.

5.2.2.4 Doppelimpuls-TMS bei längeren ISIs (Intrakortikale Fazilitation)

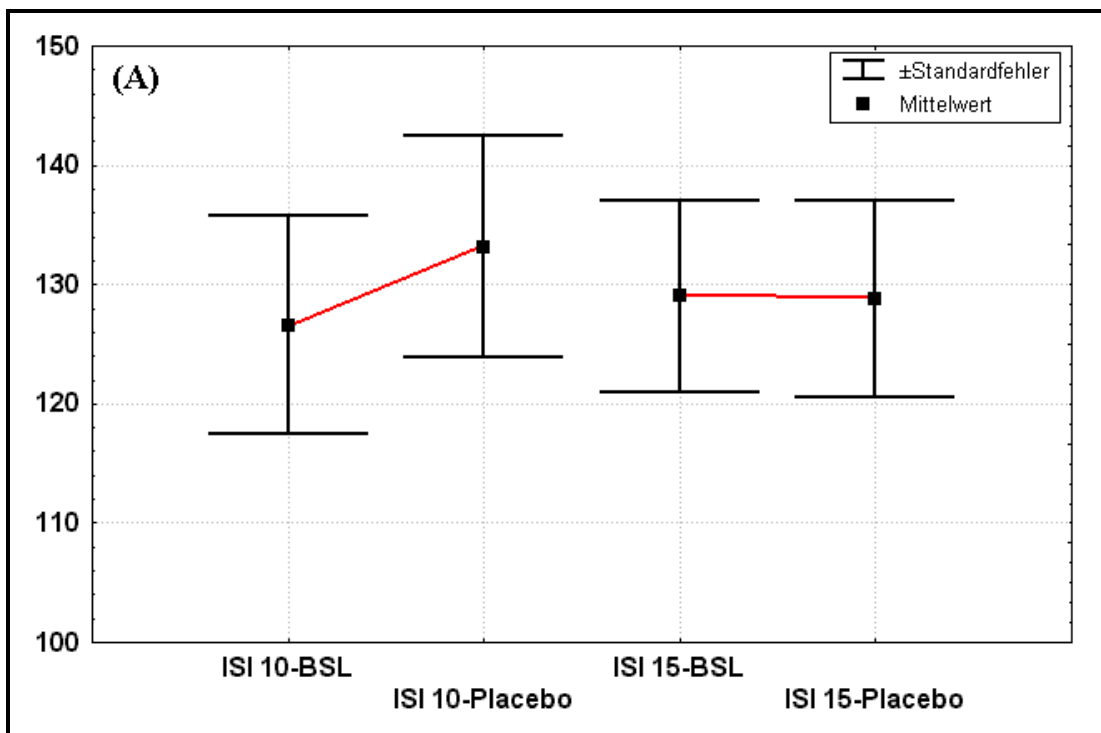
Zwei Stunden nach Einnahme von 50 mg Topiramamat ergab sich bei den untersuchten Interstimulusintervallen eine Reduktion der peak-to-peak-Amplitude der konditionierten Muskelantwort (conditioned response, CR) um 20,6% bei ISI 10 und 13,9% bei ISI 15. Nach Einnahme von 200 mg Topiramamat lag die Größe der CR bei ISI 10 um 23% und bei ISI 15 um 13% niedriger als vor der Einnahme. Bei beiden Dosierungen entspricht dies einer Abnahme der Fazilitation, die im Gegensatz zur Inhibition nur für ISI 10 dosisabhängig erschien. Alle Gruppenvergleiche ergaben jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 10: Peak-to-peak-Amplituden der konditionierten MEPs bei ISI 10 und 15 in % des unconditionierten MEPs vor (BSL) und nach Einnahme (MED) der Medikation. Daten als Mittelwert (mean) ± Standardfehler (SEM).

	Placebo (mean ± SEM)		Topiramat 50 mg (mean ± SEM)		Topiramat 200 mg (mean ± SEM)	
	BSL	MED	BSL	MED	BSL	MED
ISI 10	126,6 ± 9,2	133,2 ± 9,2	146,1 ± 7,9	125,5 ± 7,6	147,0 ± 10,5	124,0 ± 9,7
ISI 15	129,0 ± 8,0	128,8 ± 8,3	148,8 ± 15,6	134,9 ± 6,9	132,5 ± 10,1	119,5 ± 4,3

Tabelle 11: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für ISI 10 und 15. Getestet wurden jeweils Baseline (BSL) versus 2-Stunden-Wert (MED) (siehe auch Tab. 10).

	Placebo	Topiramat 50 mg	Topiramat 200 mg
	p	p	p
ISI 10	0,3507	0,0569	0,1790
ISI 15	0,9851	0,9702	0,2322



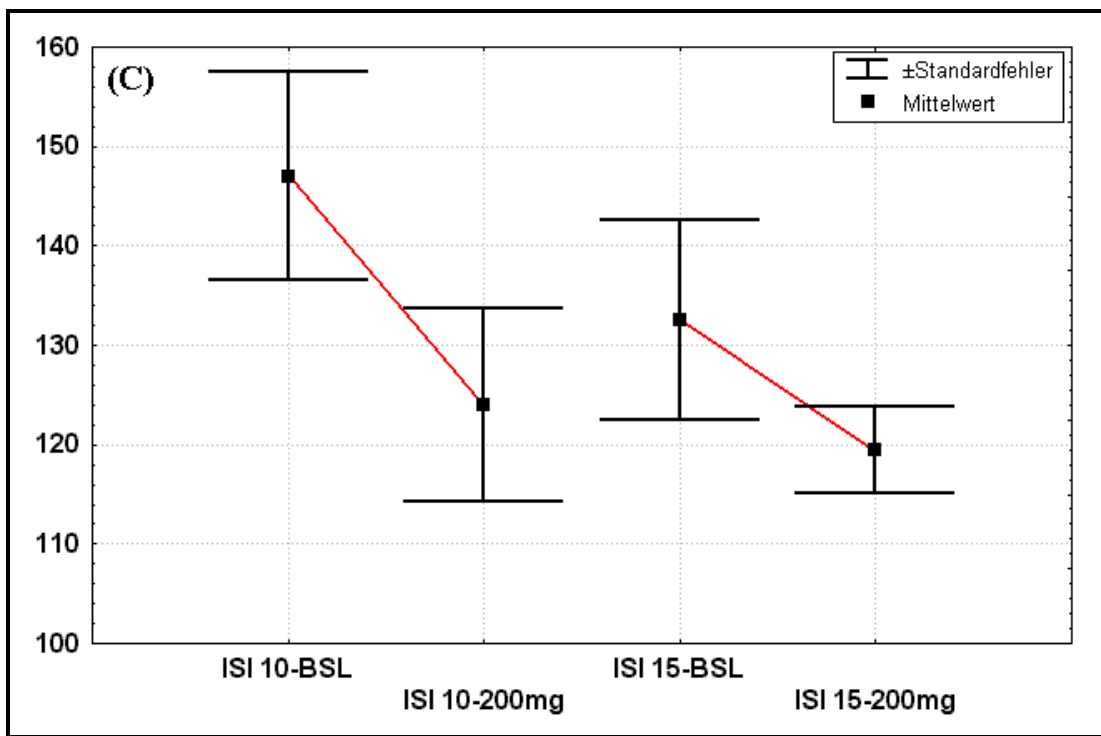
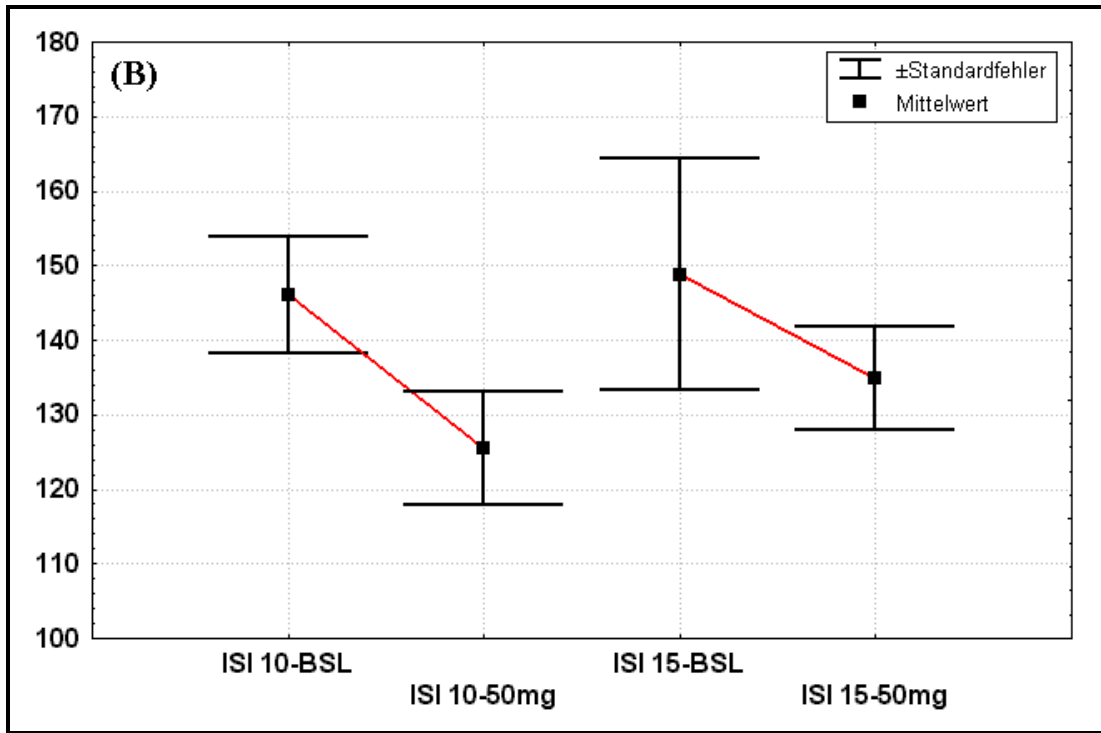


Abbildung 25A-C: Intrakortikale Fazilitation bei verschiedenen Interstimulusintervallen vor und zwei Stunden nach Einnahme.

(A) Placebo, (B) 50 mg Topiramate und (C) 200 mg Topiramate. Daten für das Gesamtkollektiv in % des Testreiz-MEPs(100%).

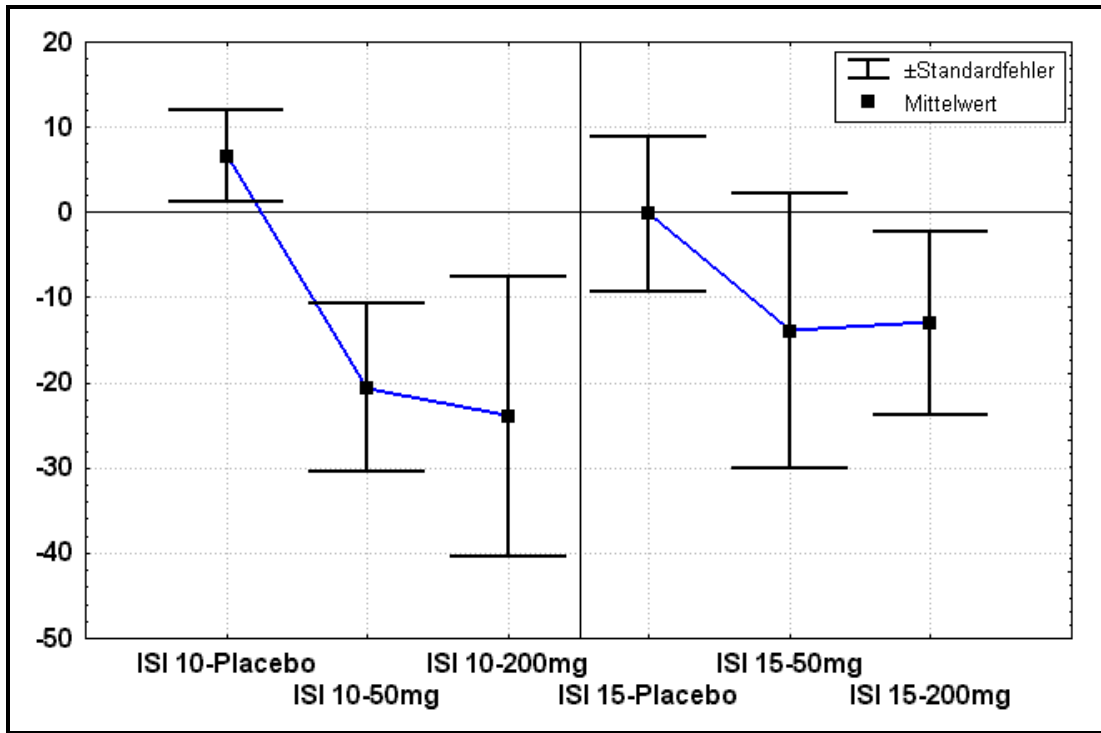


Abbildung 26: Intrakortikale Fazilitation zwei Stunden nach Einnahme von Placebo, 50 mg TPM und 200 mg TPM als absolute Abweichung von der Baseline-Messung. Werte in % des Stimulator-outputs. Daten für das Gesamtkollektiv.

5.2.4 Placebokontrolle der Experimente

Die Messwerte zwei Stunden nach Einnahme von Placebo unterschieden sich nicht wesentlich von den Werten vor Einnahme. Der größte Effekt zeigte sich bei ISI 3 durch einen Anstieg der konditionierten Muskelantwort um 9,7%, was einer verminderten Inhibition entspricht, und bei CSP 140 durch eine Verlängerung der CSP um 16 ms (siehe auch Kapitel 5.2.2.2 und 5.2.2.3). Diese Abweichungen entsprachen jedoch nicht einem generellen Trend der Daten unter Placebo und waren nicht signifikant. Es lag somit kein Placeboeffekt vor.

5.3 Unerwünschte Wirkungen

Nach Einnahme von Placebo beschrieben drei Versuchspersonen (15%) leichte Nebenwirkungen (Schwindel, Müdigkeit, Denkverlangsamung). Der durchschnittliche Nebenwirkungs-Score für Placebo lag bei $0,2 \pm 0,3$ Punkten (Min-Max: 0-2) von maximal 54 Punkten.

Nach Einnahme von 50 mg Topiramamat bemerkten 8 Versuchspersonen (40%) leichte Nebenwirkungen und nach 200 mg Topiramamat bemerkten 18 Personen (90%) mäßige sowie eine Person (5%) starke Nebenwirkungen wie Schwindel, Parästhesien, Somnolenz, Denkverlangsamung, Koordinationsstörungen und Geschmackstörungen, die ca. 30 Minuten nach Applikation einsetzten und in sechs bis 48 Stunden voll reversibel waren. Die Nebenwirkung Geschmackstörung war zu Beginn der Studie nicht als typische Nebenwirkung von Topiramamat bekannt und wurde aufgrund ihres häufigen Auftretens im Studienkollektiv mit in den Nebenwirkungs-Score aufgenommen.

Der errechnete durchschnittliche Nebenwirkungs-Score lag für 50 mg Topiramamat bei $1,4 \pm 1,7$ Punkten (Min-Max: 0-7) und für 200 mg Topiramamat bei $7,1 \pm 3,7$ Punkten (Min-Max: 0-22) von maximal 54. Intensität und Dauer der Nebenwirkungen waren eindeutig dosisabhängig, erforderten aber keinen vorzeitigen Abbruch einer Sitzung.

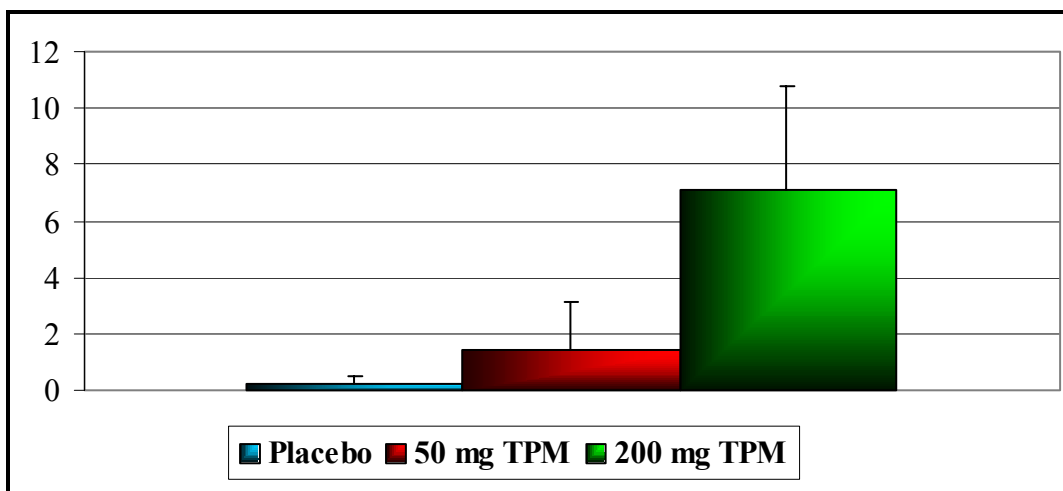


Abbildung 27: Durchschnittlicher Nebenwirkungs-Score aller Probanden zwei Stunden nach Dosisapplikation. Daten als Mittelwert + Standardabweichung. Auf der y-Achse dargestellte Punktzahl = x von maximal 54 Punkten.

Bezüglich der Verträglichkeit der verabreichten Medikation ergaben sich für die beiden Topiramate-Dosen zwei Gruppen. Gruppe 1 erreichte unter 50 und 200 mg Topiramate maximal einen NW-Score von 5 Punkten. Gruppe 2 erreichte bis auf einen Probanden unter 50 mg einen NW-Score unter 5 Punkten. Nach Einnahme von 200 mg Topiramate erreichten alle 12 Gruppenmitglieder jedoch einen Score von mindestens 6 Punkten. Nebenwirkungen der Gruppe 1 konnten für beide Dosen als „leicht“ klassifiziert werden (NW-Score 0,1-5,4 von 54 Punkten), eine Dosisabhängigkeit zeigte sich hier in sehr geringem Maße. In Gruppe 2 zeigte sich eine deutliche dosisabhängige Zunahme der Nebenwirkungen und somit eine Änderung der Nebenwirkungsschwere. Die Schwere der Nebenwirkungen wurde mit „leicht“ für 50 mg und „mäßig“ (5,5-11 Punkte) bis „stark“ (>11 Punkte) für 200 mg klassifiziert (siehe Abbildung 28).

Tabelle 12: Übersicht über die aufgetretenen Nebenwirkungen
 Absolute Anzahl der Probanden pro Nebenwirkung, qualitative Erhebung (vorhanden/nicht vorhanden).

Berichtete Nebenwirkung	Placebo	50 mg TPM	200 mg TPM
Müdigkeit	1	1	1
Schwindel	1	4	11
Übelkeit	0	2	3
Erbrechen	0	0	0
Somnolenz	0	5	13
Kopfschmerzen	1	2	5
Koordinationsstörung, Bradykinese	0	1	9
Sprachstörungen	0	1	5
Anästhesie/ Parästhesie	0	3	12
Denkverlangsamung	1	4	16
Gedächtnisstörungen	0	0	4
Nystagmus	0	0	3
Doppelbilder	0	0	1
Sehstörungen	0	1	5
Nervosität	0	0	2
Unruhe	0	0	4
Aggressives Verhalten	0	0	1
Stimmungsschwankungen	0	1	5
Geschmacksstörungen (neue NW)	0	7	9

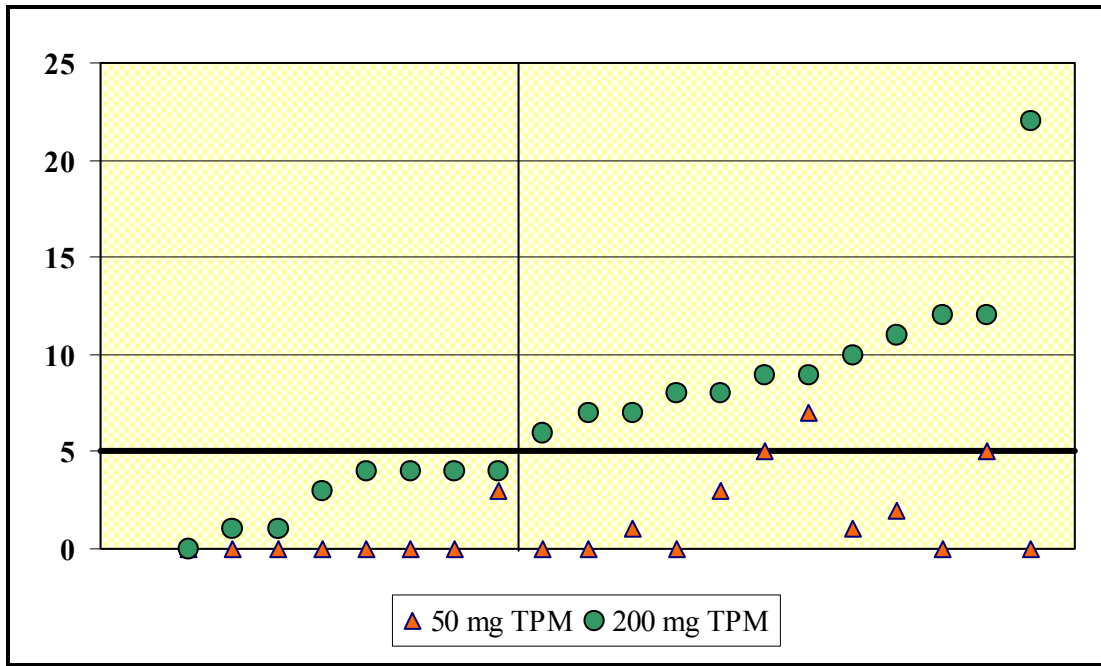


Abbildung 28: Erreichter Nebenwirkungs-Score der Probanden unter 50 und 200 mg TPM. Es ergaben sich zwei Gruppen. Gruppe 1 links der Vertikalen, Gruppe 2 rechts der Vertikalen. In beiden Gruppen dosisabhängige Zunahme der Nebenwirkungen. In Gruppe 2 dosisabhängige Zunahme der NW-Intensität. Cut-off value war 5 Punkte (10% der max. Punktzahl) zur Differenzierung zwischen leichten (<5) und mäßig bis starken NW (>5). Nur eine Probandin zeigte sehr starke NW (Cut-off value >11) und könnte als Ausreißer bewertet werden.

5.4 Korrelation von Nebenwirkungen und Exzitabilität

Ein linearer Zusammenhang zwischen Höhe des Nebenwirkungs-Scores und der gemessenen Zunahme der Inhibition unter der Bedingung ISI 2 nach Einnahme von 200 mg Topiramate wurde nicht festgestellt (Spearman Korrelationskoeffizient: $p=0,87$, $R=0,06$, Abbildung 29). Es gab sowohl Probanden, welche eine erhebliche Zunahme der ICI aufwiesen ohne Nebenwirkungen zu haben und andererseits Probanden, die über erhebliche Nebenwirkungen berichteten ohne eine wesentliche Änderung der ICI aufzuweisen.

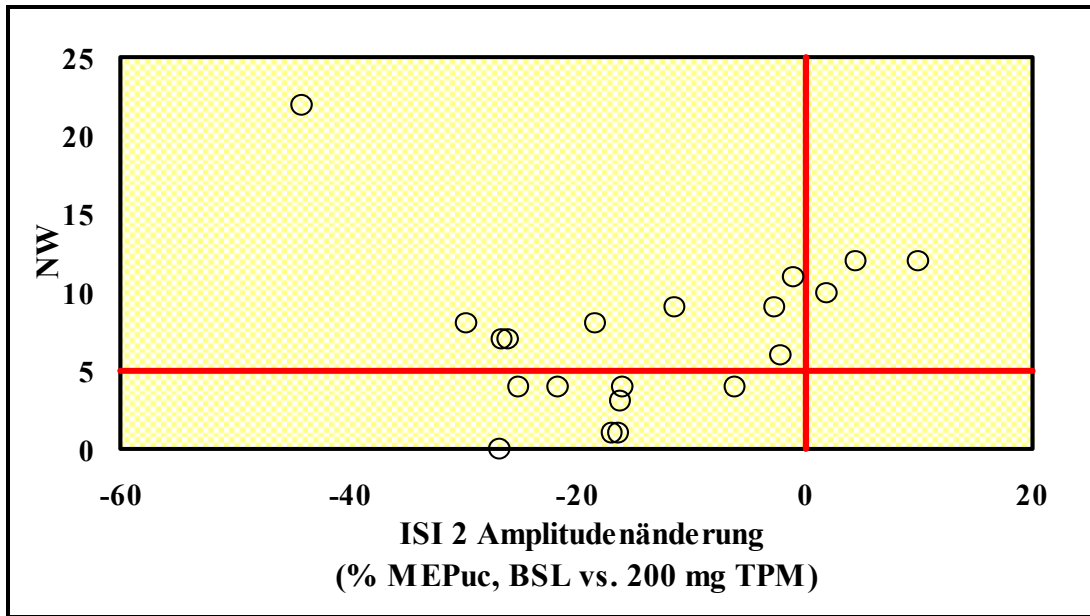


Abbildung 29: Korrelation von Nebenwirkungen und Exzitabilitätsänderung. Differenz der MEP-Amplitude unter ISI 2-Paradigma relativ zum unconditionierten Teststimulus vor (BSL) und zwei Stunden nach Einzeldosis von 200 mg TPM (x-Achse) korreliert mit dem Nebenwirkungs-Score (NW, y-Achse). Trennung der Nebenwirkungsintensität in leichte und stärkere Nebenwirkungen anhand der Punktzahl des NW-Score (rote Linie, >5 mäßige und starke NW, <5 leichte NW).

6 DISKUSSION

In dieser doppelblinden placebokontrollierten prospektiven Studie wurde an 20 gesunden Versuchspersonen der akute Effekt einer oralen Dosis (50 und 200 mg) des Antiepileptikums Topiramat auf die kortikale Erregbarkeit des Motorkortex untersucht. Die Untersuchung der Versuchspersonen erfolgte mit Transkranieller Magnetstimulation in Einzel- und Doppelstimulationstechnik.

Das Ergebnis der Arbeit zeigt, dass Topiramat dosisabhängig und signifikant zu einer Zunahme der intrakortikalen Inhibition bei geringer Abnahme der intrakortikalen Fazilitation führt, während die membranpotenzialabhängigen TMS-Parameter (RMT, AMT) sowie die kortikal induzierte Silent Period unbeeinflusst bleiben.

6.1 Diskussion der Methode

6.1.1 Diskussion der Messtechnik

Die Studie wurde nach Analyse und Ausschluss möglicher Stör- und Einflussfaktoren unter bestmöglichen Bedingungen und mit großer Sorgfalt durchgeführt (siehe Methoden, Kapitel 4). Zu Beginn jeder Messung wurde von jedem Probanden zunächst eine aktuelle Messung aller TMS-Parameter (Baseline) durchgeführt. Obwohl sich die Dauer einer Messung dadurch um ca. 30 Minuten erhöhte, wurde diese Kontrollmessung benötigt, da eine inter- und intraindividuelle Variabilität verschiedener TMS-Parameter von einigen Arbeitsgruppen beschrieben wurde (Boroojerdi et al. 2000a; Maeda et al. 2002). Auch wenn in einigen Publikationen diese Variabilität nicht signifikant war (Maeda et al. 2002), sollte eine mögliche intraindividuelle Variabilität anhand auftretender Unterschiede der Ausgangswerte im Studienkollektiv berücksichtigt werden, um den Medikamenteneffekt jeweils auf die aktuelle kortikale Exzitabilität beziehen zu können. D.h. die Medikamentenmessung wurde immer in Verhältnis zur aktuellen Baseline analysiert. Die intraindividuelle Variabilität der Baselines war auch in unserer Studie nicht signifikant, so dass geringe Variationen als nicht relevant für den Messablauf

eingestuft und demnach die Veränderung der TMS-Parameter nach TPM-Einnahme auf die Wirkung der Medikamente zurückgeführt wurden. Die Variabilität der Auswertung zwischen verschiedenen Untersuchern („inter-investigator variability 17,3% für ICI“ bei Boroojerdi *et al.* 2000b) wurde mittels computerunterstützter Datenauswertung durch eine einzige Person ausgeschlossen.

6.1.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Studie wurde an gesunden Personen durchgeführt. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Epilepsie, die das Medikament Topiramate letztlich einnehmen, müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden: Zum einen handelt es sich um eine Untersuchung des Motorkortex. Ob diese Ergebnisse auf andere Teile des Gehirns übertragbar sind, kann diese Arbeit nicht beantworten und ist Gegenstand aktueller Forschung. Zum Anderen kann durch funktionelle Bildgebung, TMS, Histologie u.v.m. gut belegt werden, dass das Gehirn von Patienten mit Epilepsie strukturelle und/oder funktionelle Schäden aufweist, die sich von der intakten Anatomie und Funktion eines gesunden Gehirns unterscheiden. Ob es im geschädigten Gehirn durch TPM, wie anzunehmen, zu gleichartigen pharmakologischen Auswirkungen auf die Exzitabilität wie bei Gesunden kommt, müsste eine Folgestudie vergleichend untersuchen. Letztlich handelt es sich bei den pharmakologischen TMS-Studien nur um eine Momentaufnahme der kortikalen Erregbarkeit, da die Wirkung der Einzeldosis und dadurch die Möglichkeiten der Messwiederholungen in Abhängigkeit von der Halbwertszeit der getesteten Substanz begrenzt sind. Theoretisch hätte man jedoch noch weitere Messungen, z.B. fünf, zehn und 20 Stunden ($\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ und 1 Halbwertszeit) nach Medikamenteneinnahme durchführen können, um auch mittelfristige Effekte einschließlich der Reversibilität der Erregbarkeitsänderung zu erfassen. Darauf wurde in dieser Studie verzichtet, um die Probanden nicht übermäßig zu belasten. Langzeiteffekte verschiedener Medikamente über Wochen an gesunden Personen zu prüfen, ist ethisch schwer begründbar.

Abschließend muss auch berücksichtigt werden, dass die Messung derzeit nur speziellen Labors vorbehalten bleibt, da eine aufwendige Messapparatur sowie genau instruiertes Personal erforderlich ist.

6.1.3 Diskussion der statistischen Methode

An der Studie nahmen insgesamt 20 Probanden teil. Diese Anzahl wurde vor Studienbeginn festgelegt. Es ist anzumerken, dass es sich dabei um das bislang größte publizierte Studienkollektiv handelt, welches in einer TMS-Studie zur Pharmakologie zentralnervös wirksamer Substanzen untersucht wurde. Die statistische Auswertung wurde aufgrund der großen Anzahl an Messparametern vor Studienbeginn in eine konfirmatorische und eine explanatorische Analyse unterteilt. Aufgrund der multiplen Wirkmechanismen von Topiramat sollten zumindest explanatorisch alle Parameter untersucht werden, um keine relevanten Wirkungen zu vernachlässigen. Als statistische Methode wurde der Wilcoxon-sign-rank-Test für verbundene Stichproben angewendet. Es handelt sich hierbei um einen nonparametrischen Test, der nach eingehender statistischer Beratung durch das Institut für Biometrie der Philipps-Universität Marburg gewählt wurde. Ausschlaggebend war, dass er unabhängig vom Vorliegen einer Normalverteilung ist, die bezüglich der hohen interindividuellen Variabilität der TMS-Parameter, v.a. der motorischen Schwellen, nicht immer gegeben ist (Boroojerdi et al. 2000b; Tergau et al. 2003).

In die explanatorische Analyse wurden 36 statistische Tests einbezogen, sodass nach Bonferroni-Korrektur ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ als statistisch signifikant galt. Aufgrund der großen Anzahl der *a-posteriori*-Vergleiche wurde das Signifikanzniveau sehr konservativ gewählt. Dies hätte durch eine Reduktion redundanter Parameter, welche erfahrungsgemäß den gleichen pathophysiologischen Hintergrund reflektieren, vermieden werden können (z.B. CSP nur bei zwei verschiedenen Intensitäten, nur ISI 2 und 3, nur ISI 10 usw.). Der Vorteil der Anwendung der Bonferroni-Korrektur liegt andererseits im Auffinden hochsignifikanter Effekte, wie im vorliegenden Fall die ICI bei ISI 2.

Da die bei der Planung der Studie bis dato publizierten pharmakologischen TMS-Studien ohne Placebokontrolle durchgeführt wurden, sollte in dieser Studie das Vorliegen eines Placebo-Effektes untersucht werden. Ein solcher konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden (siehe auch 5.2.4). Ein Placebo-Effekt kann jedoch in jeder Studie, abhängig vom Studiendesign, auftreten, sodass eine Placebokontrolle im Sinne einer Standardisierung von Studienabläufen bei TMS-Experimenten prinzipiell in Zukunft beibehalten werden sollte.

6.1.4 Diskussion der methodischen Unterschiede zu anderen pharmakologischen TMS-Studien

Die Durchsicht der publizierten Literatur zum Thema TMS und Medikamenteneffekt wies einige Probleme anderer, bereits publizierter Studiendesigns auf. Bei den meisten Studien wurden nur wenige Probanden mit TMS untersucht. Die Fallzahlen lagen bei n=4 (Boroojerdi et al. 2000b), n=6 (Sohn et al. 2001), n=8 (Ziemann et al. 1996a; Ziemann et al. 1998a; Werhahn et al. 1999) bis n=11 (Ziemann et al. 1996b) im Vergleich zu n=20 Probanden in dieser Arbeit (Reis et al. 2002). Damit stellt sich die Frage, inwieweit die Signifikanz bzw. fehlende Signifikanz der publizierten Messergebnisse durch die (geringen) Fallzahlen bedingt wurde. In vielen Studien wird statistisch der Student-t-Test verwandt. Ob eine Prüfung auf Normalverteilung der Daten stattgefunden hat, ist oft nicht zu ersehen. Ebenso fehlen Bonferroni-korrekturen meistens und Placebokontrollen immer. Es wäre ratsam, für die Anwendung der TMS und Auswertung der TMS-Parameter ein geeignetes, universell einsetzbares Protokoll (placebokontrollierte Doppelblindstudie, große Fallzahl, geeignete Statistik) zu erstellen, welches eine optimale Vergleichbarkeit der publizierten Daten im Hinblick auf einen möglichen Einsatz als präklinisches *in-vivo*-Diagnostikum zur Untersuchung pharmakologischer Modulation der kortikalen Erregbarkeit gewährleistet. Dazu soll mit der vorliegende Arbeit wesentlich beigetragen werden.

6.2 Effekte auf TMS-Parameter, denen Ionenkanalfunktionen zugrunde liegen (Paradigma 1)

Nach Gabe von 50 und 200 mg Topiramate wurden keine signifikanten Veränderungen der motorischen Schwellen (RMT, AMT) sowie der MEP-Amplituden gefunden. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass TPM weder die neuronale Membranexzitabilität, die neuromuskuläre Transmission noch die Anzahl der durch TMS aktivierten kortikospinalen Neurone beeinflusst. Darüber hinaus lässt die intraindividuelle Stabilität der MEP-Amplituden vor und nach Medikamenteneinnahme vermuten, dass es sich hierbei wirklich um einen fehlenden akuten Effekt des Medikamentes handelt und nicht durch unspezifische Effekte wie z.B. die in 65% der Probanden aufgetretene leichtgradige Schläfrigkeit verursacht ist, welche zur

Reduktion der MEP-Amplituden führen kann (Hess et al. 1987b). Keine der Versuchspersonen schlief während der Versuchsdurchführung, so dass eine artifizielle Zunahme der MEP-Amplituden mit daraus resultierender Maskierung des Medikamenteneffektes ausgeschlossen werden kann.

Im Falle eines Effektes von TPM auf die motorischen Schwellen hätte man eine Erhöhung dieser erwartet. Diese trat nicht auf. Auch hier ist anzunehmen, dass die geklagte Müdigkeit einiger Probanden nicht zu einer Verfälschung des Messergebnisses führt, da sich sonst additiv eine Schwellenerhöhung hätte zeigen sollen. Es bleibt zu überdenken, ob es unter TPM, entgegen der Erwartungen, zu einer Abnahme der motorischen Schwellen kommen könnte und durch den Effekt der Somnolenz (mögliche Schwellenerhöhung) somit nivelliert würde. Dies erscheint aufgrund der Ergebnisse publizierter TMS-Studien zu Ionenkanalblockern und unter Berücksichtigung der Effekte auf die MEP-Amplituden unwahrscheinlich.

Verschiedene TMS-Studien mit ähnlichem Studiendesign konnten eine signifikante Erhöhung der RMT und AMT nach Verabreichung von Pharmaka mit Natrium- oder Kalziumkanal-blockierender Wirkung zeigen. Einzelne orale Dosen von Carbamazepin, Losigamon (in Deutschland nicht zugelassen) und Phenytoin führten zu einer Erhöhung der RMT um durchschnittlich 6-10% und zu einer Erhöhung der AMT um 3-7% (Chen et al. 1997), lediglich eine Studie zeigte keinen Effekt von Carbamazepin (Schulze-Bonhage et al. 1996), was möglicherweise auf eine sehr grobe Bestimmung der Schwellenwerte in 5%-Schritten zurückzuführen ist (Schulze-Bonhage et al. 1996; Ziemann et al. 1996a). Der Kalziumkanalblocker Levetiracetam führte zu einer Erhöhung der RMT und AMT um jeweils 2% (Reis et al. 2003, in review). Die unveränderten motorischen Schwellen nach Einnahme von bis zu 200 mg TPM überraschen, hätte man doch aufgrund der *in vitro* nachgewiesenen Wirkung als Natrium- und Kalziumkanalblocker eine Schwellenzunahme erwartet. Es stellt sich die Frage, warum andere Natriumkanalblocker *in vitro* und *in vivo* (bezüglich TMS) gleichartige Effekte zeigen, während TPM im Paradigma 1 keine relevanten Veränderungen der Schwellen bewirkt. Betrachtet man die genaue Wirkweise der Natriumkanalblocker auf zellulärer Ebene, fällt auf, dass sich TPM und klassische Substanzen wie Phenytoin oder Lamotrigin bezüglich der Effektivität der blockierenden Wirkung unterscheiden. McLean *et al.* (2000) untersuchten natriumkanalabhängige Aktionspotenziale an kultivierten Rückenmarksneuronen von

Mäusen. Sie konnten zeigen, dass eine durch Depolarisation induzierte spontane repetitive Entladung (engl.: „spontaneous repetitive firing“, SRF) der Neurone durch Phenytoin und Lamotrigin (in äquivalenten Konzentrationen) vollständig blockiert wird, während für TPM ein „Konzentrationsoptimum“ vorliegen muss. Bei Konzentrationen von bis zu 3 μmol kommt es zu einer spannungsabhängigen Blockade des SRF. In hohen Konzentrationen von 30-600 μmol wird allerdings nur bei 30% der Neurone diese spontane Entladung vollständig blockiert. Ca. 30% werden intermittierend blockiert, 10% erst nach zeitlicher Verzögerung und 30% der Neurone bleiben nach TPM-Zugabe unbeeinflusst. Im Unterschied zu Phenytoin und Lamotrigin war die Wirksamkeit von TPM in dieser Studie zusätzlich abhängig von der TPM-Expositionszeit der Neurone sowie von der Intensität und Dauer der neuronalen Aktivität.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie unter Berücksichtigung des sehr komplexen zellulären Wirkmechanismus, der sowohl ein optimales intrazerebrales Milieu als auch eine optimale lokale TPM-Konzentration erfordert, ist es unwahrscheinlich, dass die Natriumkanalblockade der Hauptwirkmechanismus von TPM ist. Unterstützt durch die Ergebnisse von McLean *et al.* (2000) kann geschlossen werden, dass die Natriumkanalblockade durch TPM für den antikonvulsiven Effekt im menschlichen Kortex weniger relevant ist, als bisher angenommen wurde (Wu *et al.* 1998). Es bleibt ungeklärt, ob der auf diesem Mechanismus beruhende Anteil des antikonvulsiven Potenzials bei Langzeiteinnahme, im Sinne einer längeren TPM-Exposition menschlicher Neurone, an Bedeutung zunimmt.

Für die Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle vom L-Typ (Shank *et al.* 2000; Zhang *et al.* 2000) gelten auf zellulärer Ebene ähnliche Beobachtungen. Diese Blockade ist bei niedrigen Konzentrationen (10 mmol) stärker ausgeprägt als bei hohen Konzentrationen (50 mmol), so dass wahrscheinlich auch hier ein Konzentrations-Optimum vorliegen muss, um diesen Mechanismus zu aktivieren. Da L-Typ-Kalzium-Kanäle auf Zellsomata und proximalen Nervenzelldendriten besonders häufig lokalisiert sind, wurde angenommen, dass auch dieser Mechanismus zur antikonvulsiven Aktivität von TPM beitragen kann (Zhang *et al.* 2000), aufgrund der Ergebnisse unserer Studie erscheint jedoch auch dieser Mechanismus wenig relevant.

6.3 Effekte auf TMS-Parameter, denen GABA_Berge Mechanismen zugrunde liegen (Paradigma 2)

Die Entstehung der kortikal induzierten Silent Period (CSP) ist bislang nicht genau geklärt, publizierte Daten zu diesem Thema sind uneinheitlich. Mehrere Autoren vermuteten, dass die frühe Phase der CSP von spinalen inhibitorischen Mechanismen überlagert ist, während die späte Phase auf supraspinalen inhibitorischen Prozessen beruht (Roick et al. 1993; Tergau et al. 1999). Es besteht Konsens darüber, dass die CSP von der Aktivierung GABAerger inhibitorischer Interneurone im Kortex abhängt (Hallett 1995; Tergau et al. 1999; Krnjevic et al. 1964). Während L-DOPA zu einer Verlängerung der CSP (bei Parkinson-Patienten mehr als bei Gesunden) führt, kommt es nach Gabe von Neuroleptika mit daraus resultierendem medikamentös induzierten Parkinson-Syndrom zu einer Verkürzung der CSP. Dies wurde als Modulation der Aktivität der Interneurone im Bereich der Basalganglien unter Beeinflussung des retikulären Thalamuskerns (*Nucleus reticularis thalami*) interpretiert (Priori et al. 1994). Neuroanatomisch gesehen handelt es sich um GABAerge Neurone vom *Striatum* zum *Pallidum* und zur *Substantia nigra* (Vicq-d'Azur-Bündel) und von der *Substantia nigra* und dem *Pallidum* zum *Thalamus*. Hallett *et al.* (1995) argumentierten, dass die CSP im zeitlichen Verlauf der GABA_B-Rezeptor-vermittelten Komponente des inhibitorischen postsynaptischen Potenzials (IPSP) folgt und damit die Aktivierung postsynaptischer GABA_B-Rezeptoren reflektieren könnte. Siebner *et al.* (1998) untersuchten den Verlauf der CSP während intrathekaler Applikation von Baclofen bei einem Patienten mit Dystonie und entdeckten, dass die Infusion dieses selektiven GABA_B-Rezeptor-Agonisten zu einer dosisabhängigen Verlängerung der CSP führte. GABA_B-Rezeptoren scheinen die kortikale Exzitabilität auf verschiedene Arten zu beeinflussen:

Zum Einen resultiert die langdauernde kaliumabhängige Komponente des IPSP aus einer Aktivierung postsynaptischer GABA_B-Rezeptoren (McCormick 1992), die eine höhere GABA-Konzentration und ebenfalls eine längere Expositionszeit benötigen als GABA_A-Rezeptoren (Otis und Mody 1992). Zum Anderen befinden sich auch auf den terminalen Axonendigungen inhibitorischer GABAerger Interneurone GABA_B-Rezeptoren (Bowery et al. 1980; Bowery 1989), deren Aktivierung zu einer

Suppression der stimulationsinduzierten kurzdauernden GABA_A-Rezeptor-medierten Komponente des IPSP führt (Otis und Mody 1992). Daraus würde insgesamt eine Hemmung der Hemmung (im Sinne einer negativen Rückkopplung, da die vorherige Aktivierung Bedingung ist) resultieren. Es wurde vermutet, dass diese präsynaptische Hemmung inhibitorischer Afferenzen nach Verabreichung des GABA-Reuptake-Hemmers Tiagabin und (nicht signifikant) von Vigabatrin, einem irreversiblen GABA-Transaminase-Inhibitor, zu einer Abnahme der ICI führt (Werhahn et al. 1999, siehe 6.3).

Schließlich werden auch glutamaterge, thalamokortikale Projektionen vom Relais-kern des *Thalamus* zur Zellschicht VI (innere Körnerschicht) durch GABA_Berge inhibitorische Afferenzen vom *Nucleus reticularis thalami* (NRT) moduliert (Snead 1995). Die Neurone des NRT spielen eine große Rolle in der Pathogenese der Absencen-Epilepsie.

Die GABA_B-Rezeptor-vermittelte langdauernde Komponente des IPSP reguliert wahrscheinlich auch das thalamokortikale oszillatorische Verhalten mittels Kalziumeinstrom über T-Typ-Kalziumkanäle (von Krosigk et al. 1993). Dieser Mechanismus wurde als weiterer Basismechanismus für die Verlängerung der CSP nach Verabreichung von Tiagabin angenommen (Werhahn et al. 1999). Im Gegensatz zur CSP nach TMS blieb die CSP nach peripherer Nervenstimulation, die nachweislich auf spinalen Mechanismen beruht, nach Tiagabin-Einnahme unverändert, was die Annahme einer rein intrakortikalen Wirkung unterstützt. Des Weiteren wird die CSP durch einzelne orale Dosen anderer GABAerger Medikamente wie Lorazepam, Gabapentin und Ethanol signifikant verlängert (Ziemann et al. 1995; Ziemann et al. 1996a; Ziemann et al. 1996b). Es ist bekannt, dass sich einige GABAerge Medikamente (Tiagabin, Vigabatrin, Gabapentin), die hauptsächlich über eine Steigerung der GABA-Konzentration im Gehirn wirken (ohne spezifische GABA_A-Rezeptor-Affinität), speziell bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und im Tiermodell dieser Epilepsieform prokonvulsiv auswirken können (Hosford und Wang 1997; Berkovic 1998; Knake et al. 1999).

Die Einnahme von Topiramate zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die CSP. Tendenziell sank die Dauer der CSP unter der höheren Medikation, dies steht im Gegensatz zur ggf. zu erwartenden CSP-Verlängerung und lässt darauf schließen,

dass ein relevanter Einfluss auf die motorkortikale Erregbarkeit über GABA_B-Rezeptoren entweder nicht vorliegt oder unter den Versuchsbedingungen nicht erfasst wurde. Interessanterweise konnte man mittels Magnetresonanz-Spektroskopie des humanen Okzipitalhirns eine regional erhöhte GABA-Konzentration nach Einnahme von TPM messen (Kuzniecky et al. 1998; Kuzniecky et al. 2002; Petroff et al. 2001), die zu einem unspezifischen aktivierenden Effekt auf GABA_B-Rezeptoren führen könnte (Werhahn et al. 1999). Inwieweit diese Daten auf den Motorkortex übertragbar sind, bleibt unklar. Ein Argument gegen einen GABA_Bergen Effekt im Bereich des Motorkortex kann aus klinischer Erfahrung heraus angeführt werden. Korreliert mit der Wirkstärke der GABA_Bergen Komponente scheint sich bei idiopathischen generalisierten Epilepsien ein prokonvulsiver Nebeneffekt zu manifestieren. Für TPM wurden solche Effekte bislang nicht beschrieben (Berkovic 1998). Eine genaue Erörterung dieses Aspektes findet sich in Kapitel 6.6.

6.4 Effekte auf TMS-Parameter, denen GABA_Aerge und/oder glutamaterge Mechanismen zugrunde liegen (Paradigma 3)

Intrakortikale Inhibition und Fazilitation wurden im Rahmen der Studie mittels Doppelimpuls-TMS untersucht. Bei kurzen ISIs von 1 bis 6 ms produziert der konditionierende Stimulus ein im Verhältnis zum Testreiz geringeres MEP, bei längeren Interstimulusintervallen von 7 bis ca. 30 ms kommt es zu einer Amplitudenzunahme des unkonditionierten MEPs. Derzeit besteht Konsens darüber, dass diese beiden Phänomene die Aktivierung kortikaler interneuronaler Verschaltungen auf Ebene der Synapsen durch den konditionierenden Stimulus reflektieren. Beide Phänomene sind voneinander unabhängig und werden zum Teil über die Aktivierung postsynaptischer GABA_A-Rezeptoren reguliert. Die Analyse der bislang TMS-getesteten GABAergen Antiepileptika belegt deren suppressiven Effekt auf die Exzitabilität. Diese kann ICI, ICF oder beide Parameter betreffen. Gabapentin, Ethanol und Baclofen reduzieren signifikant die ICF und erhöhen signifikant die ICI. Lorazepam reduziert fast vollständig die ICF bei gleichzeitig geringer Zunahme der ICI. Vigabatrin reduziert die ICF signifikant (und erhöht die ICI nicht signifikant). Lorazepam und Ethanol erhöhen zusätzlich die GABA-Neurotransmission via Benzodiazepinrezeptor. Prinzipiell scheint es einen stärker modifizierenden Effekt

auf die ICF im Gegensatz zur ICI zu geben, der vermutlich durch unterschiedliche Schwellen und Spulenorientierungen während der TMS zustande kommt (Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996b; Ziemann et al. 1996c).

Ein weiterer transsynaptischer Mechanismus beeinflusst die Exzitabilität: Studien zu Glutamat-Rezeptor-Blockern, wie z.B. den NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantin, Dextromethorphan und Riluzol zeigten eine signifikante Suppression der ICF und (ausser bei Riluzol) eine geringe Zunahme der ICI ohne membranmodifizierenden Effekt und ohne Effekt auf die CSP. Man kann also vermuten, dass ICI und ICF über GABA und Glutamat reguliert werden, wobei keiner der beiden Parameter spezifisch für einen Transmitter ist.

Wie bereits erwähnt haben die GABAergen Substanzen keinen Effekt auf die motorischen Schwellen gezeigt. Dies verdeutlicht auch, dass diese TMS-Parameter (Paradigma 3) spezifisch für transsynaptische Wirkmechanismen (ICI, ICF) zu sein scheinen und so von membranabhängige Wirkmechanismen (RMT, AMT) zu unterscheiden sind (Paradigma 1).

Die Einnahme von 200 mg TPM führte zu einer signifikanten Zunahme der ICI im Vergleich zu den Baseline-Werten, was sowohl in der konfirmatorischen Analyse ($p=0,0072$ für ISI 3) als auch in der explanatorischen Analyse (Reduktion der peak-to-peak-MEP-Amplitude um 15% bei ISI 2, $p=0,0007$) bestätigt werden konnte. Die MEP-Amplitude nahm bei ISI 10 um 23% und bei ISI 15 um 13% ab, was einer Abnahme der ICF entspricht. Der Effekt erreichte jedoch keine Signifikanz.

Demnach entspricht der Effekt von TPM den Effekten der zuvor untersuchten GABAergen und glutamatantagonistischen Substanzen. Es wäre möglich, dass durch das Paradigma 3 die *in vitro* nachweisbare Aktivierung am GABA_A-Rezeptor und/oder die antagonisierende Wirkung am Glutamatrezeptor reflektiert wird. Vergleicht man TPM mit den anderen in diesem Abschnitt genannten Pharmaka, erscheint der Effekt auf die ICI robuster als auf die ICF zu sein. Dies könnte auf die Wirkung als GABA_A-Rezeptor-Agonist, non-NMDA-Rezeptor-Antagonist oder auf die Interaktion multipler Wirkmechanismen zurückzuführen sein (Reis et al. 2002; Shank et al. 2000; White et al. 2000; Wu et al. 1998). Eine Studie von Werhahn *et al.* (1999) beschrieb für den GABA-Reuptake-Hemmer Tiagabin eine signifikante Abnahme der ICI und eine Zunahme der ICF (nicht signifikant). Unter der Vorstellung, dass GABA-Wiederaufnahme-Hemmer die GABA_Berge Komponente des IPSP modulieren (TGB verlängert auch die CSP, siehe 6.2), beschrieben sie diese

Effekte auf die ICI als präsynaptische GABA_B-vermittelte Hemmung GABA_A-Rezeptor-vermittelter Inhibition (Hemmung der Hemmung, Werhahn et al. 1999). Dies könne dann sekundär auch ein Überwiegen exzitatorischer Mechanismen verursachen, so dass es zu einer Zunahme der ICF kommt. Im Umkehrschluss wäre es demnach vorstellbar, dass TPM als GABA_A-Rezeptor-Agonist deshalb einen robusteren Effekt auf ICI hat, weil es in dem Fall nicht zu einer präsynaptischen GABA_B-vermittelten Inhibition der GABA_A-ergenen Wirkung (im Sinne einer fehlenden negativen Rückkopplung) kommt.

Die Verschiedenheit der Effekte von TPM und anderen o.g. Medikamenten auf unterschiedliche TMS-Parameter stützt die Hypothese, dass es sich bei ICI und ICF um voneinander unabhängige Phänomene handelt, denen verschiedene Schwellenwerte und neuronale Verschaltungen zugrunde liegen.

6.5 Korrelation zwischen Nebenwirkungen und Exzitabilität unter TPM

Im Rahmen dieser Arbeit konnte keine Korrelation zwischen akuter Exzitabilitätsänderung und der Schwere der Nebenwirkungen gefunden werden. Man kann also nicht behaupten, dass die Exzitabilitätsänderung das Auftreten von Nebenwirkungen bedingt. Auch bei guter Verträglichkeit war bei den acht Probanden mit geringen Nebenwirkungen ein Effekt auf die ICI vorhanden. Dieses Ergebnis spiegelt auch Erfahrungen in der klinischen Anwendung an Patienten wider. Es gibt Patienten mit gutem antikonvulsiven Effekt und keinen bis wenigen Nebenwirkungen und solche Patienten, die starke Nebenwirkungen bei fehlender Effektivität zeigen (Stephen et al. 2000). Da es sich bei dieser Studie um eine Einzeldosisexposition mit TPM handelt, wären hier weitere prospektive Untersuchungen indiziert, um o.g. Korrelation bei Patienten unter TPM akut und im Langzeitverlauf zu beurteilen.

6.6 Können TMS-Parameter prokonvulsive Effekte verschiedener Antikonvulsiva reflektieren?

Es ist sehr interessant, dass einige Antikonvulsiva, für die GABAerge Wirkmechanismen vermutet oder nachgewiesen wurden, verschiedene Effekte auf die intrakortikale Exzitabilität aufweisen. Während TPM die ICI deutlich verstärkt, senkt es die ICF nur mäßig (Reis et al. 2002). Während Lorazepam und Gabapentin die ICI gering erhöhen, senken sie die ICF sehr ausgeprägt. Vigabatrin senkt beide Parameter (Ziemann et al. 1996a; Ziemann et al. 1996b) und Tiagabin senkt dosisabhängig die ICI bei geringer Zunahme der ICF (Werhahn et al. 1999). Zusammengefasst nimmt der inhibitorische Effekt der Medikamente (ICI und ICF) in der Reihenfolge TPM→Lorazepam→Vigabatrin→Tiagabin ab. Gleichzeitig scheint die Tendenz zur Auslösung von Myoklonien und Absencen bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie oder im Tiermodell (z.B. „lethargic mouse model“: lh/lh-mouse model) in der gleichen Reihenfolge zuzunehmen (Berkovic 1998; Hosford und Wang 1997). Lorazepam und TPM sind in der Behandlung der IGE als effektiv und nicht prokonvulsiv eingestuft worden (Biton et al. 1999; Wheless 2000), im Gegensatz dazu führt Tiagabin bei Patienten mit IGE oder auch fokalen Epilepsien zu einer Häufigkeitszunahme der Myoklonien und Absencen bis hin zum Status epilepticus (Hosford und Wang 1997; Knake et al. 1999; Eckardt und Steinhoff 1998). Somit besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen prokonvulsivem Potenzial eines Medikamentes und dessen Modulation der intrakortikalen Exzitabilität. Diese Vermutung wird durch eine Studie unterstützt, in der Patienten mit JME, einer Unterform der IGE, mit TMS untersucht wurden. Tatsächlich kommt es bei der JME selektiv und signifikant zu einer Verminderung der ICI, welche durch die in der Regel effektive Therapie mit Valproinsäure teilweise normalisiert wird (Manganotti et al. 2000). Dies könnte erklären, warum v.a. Vigabatrin und Tiagabin prokonvulsiv wirken, da es hier sozusagen zu einem Verstärkereffekt kommt, wenn die Reduktion der ICI pharmakologisch potenziert wird. Während aus der Gruppe der Ionenkanalblocker Carbamazepin und Phenytoin prokonvulsive Aktivität bei Patienten mit IGE zeigten (Perucca 2001), erwies sich Lamotrigin in der Behandlung der Absencen-Epilepsie und im Tiermodell (lh/lh-

mouse-model) als Absenzen-protektiv. Interessanterweise ergab eine TMS-Studie für Lamotrigin eine Zunahme der ICI (Ziemann et al. 1996a; Hosford und Wang 1997), was für einen Ionenkanalblocker primär nicht erwartet würde. Dies unterstützt jedoch die o.g. Hypothese hinsichtlich anfallsprotektiver Effekte in Korrelation zur ICI. Prinzipiell ist zu berücksichtigen, dass es bei Patienten mit einer IGE auf zellulärer Ebene, z.T. genetisch bedingte, strukturelle Veränderungen im Bereich der Ionenkanäle geben kann (Manganotti et al. 2000, Haug et al. 2003), die zu einer Funktionsbeeinträchtigung und damit zu einer kontraproduktiven Wirkung der Medikamente führen könnten.

Die hochinteressante Hypothese, dass das prokonvulsive Potenzial bzw. die Effektivität von Pharmaka bei Patienten mit IGE durch TMS-Messungen vorher-sagbar sein könnte, ist in prospektiven Studien zu klären.

6.7 Ausblick

6.7.1 Akute Nebenwirkungen als Prädiktoren für Tolerabilität von TPM

Das Auftreten von Nebenwirkungen im Rahmen dieser Studie war deutlich dosisabhängig. Interessanterweise scheint aber die Verträglichkeit des Medikamentes individuell unterschiedlich zu sein. Einige Probanden vertrugen die Testdosis gut, andere sehr schlecht, was die breite Punkteverteilung von 0/54 bis 22/54 im Nebenwirkungsscore erklärt. In der klinischen Betreuung von Epilepsie-Patienten fällt häufig auf, dass Topiramate bei ca. einem Viertel der Patienten trotz guter antikonvulsiver Wirksamkeit zu nicht tolerablen Nebenwirkungen führt, die letztlich das Absetzen des Medikamentes erzwingen (Stephen et al. 2000). Zusätzlich kommt es bei einem Teil der Patienten nicht zur Anfallsreduktion. Die meisten Patienten dagegen beklagen nach Abschluss der Titrationsphase nur geringe Nebenwirkungen. Eine ähnliche Verteilung von Effekt und Verträglichkeit zeigte sich auch im Studienkollektiv dieser Arbeit, da es sowohl Probanden mit deutlicher Exzitabilitätsänderung (bei Patienten möglicherweise einer Anfallsprophylaxe entsprechend) und geringen Nebenwirkungen gab (40%), als auch Probanden mit geringer Exzitabilitätsänderung und stärkeren Nebenwirkungen (15%). Die interessante Frage der Vorhersagbarkeit der Langzeitverträglichkeit mittels des NW-

Scores nach einmaliger Medikamenten-Exposition wäre ebenfalls in einer prospektiven Studie zu untersuchen.

6.7.2 TMS-Parameter als Prädiktoren für Effektivität von TPM

Bereits nach einer Einmaldosis TPM zeigte sich in dieser Studie ein deutlicher, z.T. dosisabhängiger Effekt auf verschiedene TMS-Parameter. Daraus ergibt sich die interessante Frage, ob die Effektivität einer TPM-Langzeittherapie für einen Patienten individuell bereits nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis prädiziert werden kann. Auch dazu wäre eine kontrollierte prospektive Studie nötig, die zu Therapiebeginn und während der Aufdosierungsphase des Medikamentes mehrfach die Exzitabilität des Patienten in Abhängigkeit von der verabreichten TPM-Dosis evaluiert. Sollte sich im Verlauf eine vergleichbare Exzitabilitätsänderung zeigen, die man mit der Änderung nach Einzeldosis vergleichen kann (bei äquivalenter Dosis), könnte man dieses Modell nutzen, um bereits zu Therapiebeginn die Effektivität des Medikamentes einzuschätzen. Damit würden sich völlig neue Einsatzbereiche für die Doppelimpuls-TMS eröffnen: Zusätzlich zur Anwendung als Routine-Diagnostikum bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen und als Forschungsinstrument hinsichtlich unklarer pharmakologischer Wirkmechanismen zentralnervös wirksamer Medikamente wäre eventuell die Früh- und Langzeit-Prädiktion der Wirkung einer antikonvulsiven Therapie möglich. Doppelimpuls-TMS könnte wesentlich zur Entscheidungsfindung bei der Auswahl eines individuell geeigneten Medikamentes beitragen und eventuell schlecht wirksame und wenig verträgliche Therapien frühzeitig erkennen lassen.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) gilt heute in der neurophysiologischen Diagnostik als etabliertes Verfahren zur Untersuchung zentralmotorischer Bahnen und zur Erfassung der Erregbarkeit des menschlichen Motorkortex.

In *in-vivo*-Studien wurden mit unterschiedlichen Parametern der Einzel- und Doppelimpuls-TMS verschiedene Wirkmechanismen antikonvulsiv wirksamer Medikamente dargestellt (Ionenkanalblockade, Glutamat-Rezeptor-Antagonismus, GABA-Rezeptor-Agonismus).

Topiramate (Topamax[®], TPM) ist ein neueres Antikonvulsivum mit breitem klinischen Anwendungsspektrum. In *in-vitro*-Studien wurden fünf Wirkmechanismen für TPM eruiert, die zu dessen klinischer Wirksamkeit im Sinne einer Anfallsprophylaxe bei fokalen und generalisierten Epilepsien beitragen könnten:

1. Die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle
2. Der GABA_A-Rezeptor-Agonismus

Diese beiden Mechanismen wurden kontrovers als der jeweilige Hauptwirkmechanismus diskutiert. Des Weiteren:

3. Die Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle vom L-Typ
4. Die Blockade des Kainat/AMPA-Glutamatrezeptors
5. Die Hemmung der Carboanhydrase II und IV.

In vivo wurde mittels Magnetresonanztomographie zusätzlich eine Erhöhung der zerebralen GABA-Konzentration nach TPM-Gabe nachgewiesen (6. Wirkmechanismus).

In einer placebokontrollierten Doppelblind-Crossover-Studie wurden an 20 gesunden Probanden mit drei neu erstellten Einzel- und Doppelimpuls-TMS-Paradigmen die Effekte einer oral verabreichten Einzeldosis von 50 mg und 200 mg TPM auf die motorischen Schwellen (RMT, AMT), die kortikal induzierte Silent Period (CSP), sowie die intrakortikale Inhibition (ICI) und Fazilitation (ICF) untersucht.

Ziel der Studie war der Nachweis einer Änderung einzelner TMS-Parameter durch TPM, um damit zu klären, welcher der fünf *in vitro* nachgewiesenen Wirkmechanismen von TPM für die Modulation der Erregbarkeit des Motorkortex *in vivo* relevant sein könnte. Des Weiteren wurden die auftretenden Nebenwirkungen

analysiert und mit den Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit korreliert, um den Zusammenhang zwischen Effektivität und Tolerabilität zu evaluieren.

Zwei Stunden nach Einnahme von 200 mg TPM zeigte sich im Paradigma 3 eine signifikante, deutlich dosisabhängige Zunahme der ICI bei Anwendung kurzer Interstimulusintervalle ($p=0,0072$ für Interstimulusintervall 3 ms, confirmatorische Analyse; $p=0,0007$ für Interstimulusintervall 2 ms, explanatorische Analyse, Wilcoxon-sign-rank-Test für unverbundene Stichproben mit Bonferronikorrektur). Zusätzlich ergab sich eine leichte, nur teilweise dosisabhängige Abnahme der ICF bei längeren Interstimulusintervallen (10 und 15 ms), die jedoch keine Signifikanz erreichte. Die motorischen Schwellen (RMT, AMT) und die CSP blieben nach 50 und 200 mg TPM konstant.

Aus den Ergebnissen der Arbeit ist zu folgern, dass die antikonvulsive Wirkung von TPM am menschlichen Motorkortex durch eine GABA_Aerge Wirkung vermittelt wird, die sich typischerweise als Zunahme der ICI widerspiegelt. Möglicherweise spiegelt die geringe Abnahme der ICF den gleichen Mechanismus, bzw. additiv das anti-glutamaterge Potenzial von TPM wider. Eine GABA_B-vermittelte Modulation, die zu einer Verminderung der ICF führen könnte, scheint aufgrund der unbeeinflussten CSP, die ebenfalls auf GABA_Berger, transsynaptischer Modulation beruht, unwahrscheinlich. Eine Beeinflussung der kortikalen Erregbarkeit durch die *in vitro* beschriebene und als Hauptwirkmechanismus postulierte ionenkanal-blockierende Wirkung von TPM scheint *in vivo* ebenfalls nicht relevant zu sein.

Die TMS hat sich im Rahmen dieser Studie als geeignet für die *in vivo*-Charakterisierung der Wirkweise eines neues Medikamentes erwiesen. Da die Methode schon mehrfach zusätzliche Erkenntnisse zu den tierexperimentellen und humanen Studienergebnissen erbrachte, bietet es sich an, mit TMS bereits in der präklinischen Phase neue Antikonvulsiva am Menschen zu charakterisieren, da es sich hierbei um eine günstige und noninvasive Methode handelt, die Hinweise für relevante Wirkmechanismen erbringen kann.

Darüber hinaus regt die vorliegende Arbeit weitere Studien an, mit TMS die Vorhersagbarkeit der antikonvulsiven Langzeitwirkung und möglichen prokonvulsiven Effekte von Medikamenten anhand der akut auftretenden Effekte auf die Exzitabilität zu untersuchen.

8 REFERENZEN

1. Amassian, V. E., Cracco, R. Q., and Maccabee, P. J. Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 74: 401-416, 1989.
2. Babb, T. L., Pretorius, J. K., Mello, L. E., Mathern, G. W., and Levesque, M. F. Synaptic reorganizations in epileptic human and rat kainate hippocampus may contribute to feedback and feedforward excitation. *Epilepsy Research Suppl* 9: 193-202, 1992.
3. Barker, A. T., Jalinous, R., and Freeston, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106-1107, 1985.
4. Benbadis, S. R. and Luders, H. O. Epileptic syndromes: an underutilized concept. *Epilepsia* 37: 1029-1034, 1996.
5. Ben-Menachem, E. Potential antiepileptic drugs. R.H.Levy, R. H. Mattson B. S. Meldrum. *Topiramate, Antiepileptic Drugs*. 4th edn, New York, 1063-1070. New York, Raven Press. 1995.
6. Berkovic, S. F. Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia* 39 Suppl 3: S11-S14, 1998.
7. Bialer, M., Johannessen, S. I., Kupferberg, H. J., Levy, R. H, Loiseau, P., and Perucca, E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (Eilat V). *Epilepsy Research* 43, 11-58, 2001.
8. Biton, V., Montouris, G. D., Ritter, F., Riviello, J. J., Reife, R., Lim, P., and Pledger, G. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 52: 1330-1337, 1999.
9. Boroojerdi, B., Battaglia, F., Muellbacher, W., and Cohen, L. G. Voluntary teeth clenching facilitates human motor system excitability. *Clinical Neurophysiology* 111: 988-993, 2000a.
10. Boroojerdi, B., Kopylev, L., Battaglia, F., Facchini, S., Ziemann, U., Muellbacher, W., and Cohen, L. G. Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm. *Muscle and Nerve* 23: 1594-1597, 2000b.

-
11. Bowery, N. GABAB receptors and their significance in mammalian pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences* 10: 401-407, 1989.
 12. Bowery, N. G., Hill, D. R., Hudson, A. L., Doble, A., Middlemiss, D. N., Shaw, J., and Turnbull, M. (-)Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature* 283: 92-94, 1980.
 13. Bragin, A., Engel, J., Jr., Wilson, C. L., Vizingin, E., and Mathern, G. W. Electrophysiologic analysis of a chronic seizure model after unilateral hippocampal KA injection. *Epilepsia* 40: 1210-1221, 1999.
 14. Bragin, A., Wilson, C. L., and Engel, J., Jr. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia* 41 Suppl 6: S144-S152, 2000.
 15. Brandt, S. A., Ploner, C. J., and Meyer, B. U. [Repetitive transcranial magnetic stimulation. Possibilities, limits and safety aspects]. *Nervenarzt* 68: 778-784, 1997.
 16. Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., Panizza, M., Nilsson, J., Roth, B. J., and Hallett, M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *Journal of Clinical Neurophysiology* 9: 132-136, 1992.
 17. Cantello, R., Civardi, C., Cavalli, A., Varrasi, C., Tarletti, R., Monaco, F., and Migliaretti, G. Cortical excitability in cryptogenic localization-related epilepsy: interictal transcranial magnetic stimulation studies. *Epilepsia* 41: 694-704, 2000.
 18. Cantello, R., Gianelli, M., Civardi, C., and Mutani, R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 42: 1951-1959, 1992.
 19. Chen, R., Samii, A., Canos, M., Wassermann, E. M., and Hallett, M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 49: 881-883, 1997.
 20. Classen, J., Witte, O. W., Schlaug, G., Seitz, R. J., Holthausen, H., and Benecke, R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 94: 19-25, 1995.
 21. Claus, D. Die transkranielle motorische Stimulation. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag. 1989.

-
22. Cohen, L. G., Roth, B. J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., Friauf, W., and Hallett, M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 75: 350-357, 1990.
 23. Cossette, P., Liu, L., Brisebois, K., Dong, H., Lortie, A., Vanasse, M., Saint-Hilaire, J. M., Carmant, L., Verner, A., Lu, W. Y., Wang, Y. T., and Rouleau, G. A. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nature Genetics* 31: 184-189, 2002.
 24. Dedek, K., Fusco, L., Teloy, N., and Steinlein, O. K. Neonatal convulsions and epileptic encephalopathy in an Italian family with a missense mutation in the fifth transmembrane region of KCNQ2. *Epilepsy Research* 54: 21-27, 2003.
 25. Delvaux, V., Alagona, G., Gerard, P., De, P., V, Delwaide, P. J., and Maertens, d. N. Reduced excitability of the motor cortex in untreated patients with de novo idiopathic "grand mal" seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 71: 772-776, 2001.
 26. Dhuna, A., Gates, J., and Pascual-Leone, A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 41, 1067-1071. 1991.
 27. DiLazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., and Rothwell, J. C. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Experimental Brain Research* 119: 265-268, 1998.
 28. Dose, D. R., Walker, S. A., Gisclon, L. G., and Nayak, R. K. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *Journal of Clinical Pharmacology* 36: 884-891, 1996.
 29. Eckardt, K. M. and Steinhoff, B. J. Nonconvulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine treatment. *Epilepsia* 39: 671-674, 1998.
 30. Edgley, S. A., Eyre, J. A., Lemon, R. N., and Miller, S. Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *Journal of Physiology* 425: 301-320, 1990.
 31. Ferrier, D. *The functions of the brain*. London, Smith, Elder. 1876.

-
32. Feuerstein, T. J. and Jurna, I. Antikonvulsiva, Konvulsiva. Pharmakotherapie der Epilepsie. In Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., and Starke, K. eds. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg, Berlin, Spektrum Akademischer Verlag GmbH. 263-273. 1998.
 33. Fritsch, G. and Hitzig, E. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. Archs. Anat. Physiol. Wiss. Med. 37: 300-322, 1870.
 34. Gibbs, J. W., Sombati, S., DeLorenzo, R. J., and Coulter, D. A. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 41 Suppl 1: S10-S16, 2000.
 35. Hallett, M. Transcranial magnetic stimulation. Negative effects. *Advances in Neurology* 67: 107-113, 1995.
 36. Haug, K., Warnstedt, M., Alekov, A. K., Sander, T., Ramirez, A., Poser, B., Maljevic, S., Hebeisen, S., Kubisch, C., Rebstock, J., Horvath, S., Hallmann, K., Dullinger, J. S., Rau, B., Haverkamp, F., Beyenburg, S., Schulz, H., Janz, D., Giese, B., Müller-Newen, G., Propping, P., Elger, C. E., Fahlke, C., Lerche, H., and Heils, A. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nature Genetics* 33: 527-532, 2003.
 37. Heinemann, U., Zhang, C. L., and Eder, C. Entorhinal cortex-hippocampal interactions in normal and epileptic temporal lobe. *Hippocampus* 3: 89-97, 1993.
 38. Hess, C. W., Mills, K. R., and Murray, N. M. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *Journal of Physiology* 388: 397-419, 1987a.
 39. Hess, C. W., Mills, K. R., Murray, N. M., and Schriefer, T. N. Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neuroscience Letters* 82: 47-52, 1987b.
 40. Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. 1952. *Bulletins of Maths and Biology* 52: 25-71, 1990.
 41. Hosford, D. A. and Wang, Y. Utility of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin, and topiramate against human absence seizures. *Epilepsia* 38: 408-414, 1997.

-
42. Hufnagel, A. Neues zur Erwachsenenepileptologie 2001. www.update-epileptologie.de, Internetpublikation, 56-74. 2001.
 43. Hufnagel, A. and Elger, C. E. Induction of seizures by transcranial magnetic stimulation in epileptic patients. *Journal of Neurology* 238: 109-110, 1991.
 44. Hufnagel, A., Elger, C. E., Klingmüller, D., Zierz, S., and Kramer, R. Activation of epileptic foci by transcranial magnetic stimulation: effects on secretion of prolactin and luteinizing hormone. *Journal of Neurology* 237: 242-246, 1990.
 45. Izumi, S., Findley, Z. W., Ikai, T., Andrews, J., Daum, M., and Chino, N. Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 74: 207-214, 1995.
 46. Jalinous, R. Guide to Magnetic stimulation. 1-50. 1996. Witland, Wales, The Magstim Company. Internetpublikation. www.magstim.com/download
 47. Jarzyna, R., Lenarcik, E., and Bryla, J. Chloroquine is a potent inhibitor of glutamate dehydrogenase in liver and kidney-cortex of rabbit. *Pharmacological Research* 35: 79-84, 1997.
 48. Kiers, L., Ctos, D., Chiappa, K. H., and Fang, J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 89, 415-423. 1993.
 49. Kleine, B. U., Praamstra, P., Stegeman, D. F., and Zwartz, M. J. Impaired motor cortical inhibition in Parkinson's disease: motor unit responses to transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research* 138: 477-483, 2001.
 50. Knake, S., Hamer, H. M., Schomburg, U., Oertel, W. H., and Rosenow, F. Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 8: 314-317, 1999.
 51. Krnjević, K., Randić, M., and Straughan, D. W. Cortical inhibition. *Nature* 201: 1294-1296, 1964.
 52. Krüger, K. und Janssen-Cilag GmbH, Neuss. Topamax-Einsatz weltweit stark gestiegen. Persönliche Kommunikation, www.topamax.de. 2003.
 53. Kuchling, H. Taschenbuch der Physik, 3. völlig überarbeitete und erweiterte Auflage. 1998.

-
54. Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., and Marsden, C. D. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology* 471: 501-519, 1993.
 55. Kuzniecky, R., Hetherington, H., Ho, S., Pan, J., Martin, R., Gilliam, F., Hugg, J., and Faught, E. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 51: 627-629, 1998.
 56. Kuzniecky, R., Ho, S., Pan, J., Martin, R., Gilliam, F., Faught, E., and Hetherington, H. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. *Neurology* 58: 368-372, 2002.
 57. Lerche, H., Weber, Y. G., Baier, H., Jurkat-Rott, K., Kraus, d. C., Ludolph, A. C., Bode, H., and Lehmann-Horn, F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: further heterogeneity in a large family. *Neurology* 57: 1191-1198, 2001.
 58. Lerche, H., Jurkat-Rott, K., and Lehmann-Horn, F. Ion channels and epilepsy. *American Journal of Medical Genetics* 106: 146-159, 2001.
 59. Liepert, J., Schwenkreis, P., Tegenthoff, M., and Malin, J. P. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *Journal of Neural Transmission* 104: 1207-1214, 1997.
 60. Löffler, G. and Petrides, P. E. *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag. 1998, 1-1155.
 61. Luders, H., Acharya, J., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bleasel, A., Burgess, R., Dinner, D. S., Ebner, A., Foldvary, N., Geller, E., Hamer, H., Holthausen, H., Kotagal, P., Morris, H., Meencke, H. J., Noachtar, S., Rosenow, F., Sakamoto, A., Steinhoff, B. J., Tuxhorn, I., and Wyllie, E. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 39: 1006-1013, 1998.
 62. Maeda, F., Gangitano, M., Thall, M., and Pascual-Leone, A. Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clinical Neurophysiology* 113: 376-382, 2002.
 63. Manganotti, P., Bongiovanni, L. G., Zanette, G., and Fiaschi, A. Early and late intracortical inhibition in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 41: 1129-1138, 2000.

-
64. Manganotti, P., Bongiovanni, L. G., Zanette, G., Turazzini, M., and Fiaschi, A. Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: a study with magnetic brain stimulation. *Epilepsia* 40: 316-321, 1999.
 65. Markind, J. E. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 55: 554-562, 1998.
 66. Martin, R., Kuzniecky, R., Ho, S., Hetherington, H., Pan, J., Sinclair, K., Gilliam, F., and Faught, E. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 52: 321-327, 1999.
 67. Matsumoto, H. and Ajmone-Marsan, C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. *Experimental Neurology* 9, 286-304. 1964.
 68. McCormick, D. A. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology* 9: 212-223, 1992.
 69. McLean, M. J., Bukhari, A. A., and Wamil, A. W. Effects of topiramate on sodium-dependent action-potential firing by mouse spinal cord neurons in cell culture. *Epilepsia* 41 Suppl 1: S21-S24, 2000.
 70. McNamara, J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy. *Journal of Neuroscience* 14: 3413-3425, 1994.
 71. Mecarelli, O., Piacenti, A., Pulitano, P., Vicenzini, E., Rizzo, C., Rinalduzzi, S., de Feo, M. R., and Accornero, N. Clinical and electroencephalographic effects of topiramate in patients with epilepsy and healthy volunteers. *Clinical Neuropharmacology* 24: 284-289, 2001.
 72. Merton, P. A. and Morton, H. B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227, 1980.
 73. Mills, K. R., Boniface, S. J., and Schubert, M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 85: 17-21, 1992.
 74. Muellbacher, W., Facchini, S., Boroojerdi, B., and Hallett, M. Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clinical Neurophysiology* 111: 344-349, 2000.

-
75. Noachtar, S., Rosenow, F., Arnold, S., Baumgartner, C., Ebner, A., Hamer, H., Holthausen, H., Meencke, H. J., Muller, A., Sakamoto, A. C., Steinhoff, B. J., Tuxhorn, I., Werhahn, K. J., Winkler, P. A., and Luders, H. O. [Semiologic classification of epileptic seizures]. *Nervenarzt* 69: 117-126, 1998.
 76. Oldfield, R.C., The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113, 1971.
 77. Otis, T. S. and Mody, I. Differential activation of GABAA and GABAB receptors by spontaneously released transmitter. *Journal of Neurophysiology* 67: 227-235, 1992.
 78. Pascual-Leone, A., Cohen, L. G., Brasil-Neto, J. P., and Hallett, M. Non-invasive differentiation of motor cortical representation of hand muscles by mapping of optimal current directions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 93: 42-48, 1994.
 79. Perucca, E. The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia* 42 Suppl 3: 31-35, 2001.
 80. Petroff, O. A., Hyder, F., Mattson, R. H., and Rothman, D. L. Topiramate increases brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in patients with epilepsy. *Neurology* 52: 473-478, 1999.
 81. Petroff, O. A., Hyder, F., Rothman, D. L., and Mattson, R. H. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. *Epilepsia* 41: 675-680, 2000.
 82. Petroff, O. A., Hyder, F., Rothman, D. L., and Mattson, R. H. Topiramate rapidly raises brain GABA in epilepsy patients. *Epilepsia* 42: 543-548, 2001.
 83. Petroff, O. A., Rothman, D. L., Behar, K. L., Collins, T. L., and Mattson, R. H. Human brain GABA levels rise rapidly after initiation of vigabatrin therapy. *Neurology* 47: 1567-1571, 1996.
 84. Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, M., Accornero, N., and Manfredi, M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 117: 317-323, 1994.

-
85. Privitera, M. D. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Annals of Pharmacotherapy* 31: 1164-1173, 1997.
 86. Reife, R., Pledger, G., and Wu, S. C. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 41 Suppl 1: S66-S71, 2000.
 87. Reife, R. A., Pledger, G., and Dose, D. R. Relationship of steady-state plasma topiramate (TPM) concentration to clinical efficacy and tolerability. *Epilepsia* 36 Suppl. 3: S152, 1995.
 88. Reis, J., Tergau, F., Hamer, H. M., Müller, H. H., Knake, S., Fritsch, B., Oertel, W. H., and Rosenow, F. Topiramate selectively increases motor cortex excitability in human motor cortex. *Epilepsia* 43: 1149-1156, 2002.
 89. Reis, J., Wentrup, A., Hamer, H., Müller, H. H., Knake, S., Tergau, F., Oertel, W. H., and Rosenow, F. Levetiracetam influences ion channel function but not intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. 2003. (in Review bei *Epilepsia*)
 90. Roick, H., von Giesen, H. J., and Benecke, R. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Experimental Brain Research* 94: 489-498, 1993.
 91. Rosenfeld, W. E., Dose, D. R., Walker, S. A., and Nayak, R. K. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997.
 92. Roth, B. J., Saypol, J. M., Hallett, M., and Cohen, L. G. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 81: 47-56, 1991.
 93. Rothwell, J. C. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neuroscience Methods* 74: 113-122, 1997.
 94. Rudiak, D. and Marg, E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 93: 358-371, 1994.
 95. Sachdeo, R. C. Topiramate. Clinical profile in epilepsy. *Clinical Pharmacokinetics* 34: 335-346, 1998.
 96. Sander, J. W. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 34: 1007-1016, 1993.

-
97. Sander, J. W. and Shorvon, S. D. Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 61: 433-443, 1996.
 98. Schmidt, D. and Elger, C. E. *Praktische Epilepsiebehandlung*. Stuttgart, Thieme Verlag. 2002.
 99. Schulze-Bonhage, A., Knott, H., and Ferbert, A. Effects of carbamazepine on cortical excitatory and inhibitory phenomena: a study with paired transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 99: 267-273, 1996.
 100. Seilwinder, J., Kammer, T., Andra, W., and Bellemann, M. E. A 3D FEM model for calculation of electromagnetic fields in transcranial magnetic stimulation. *Biomedical Technology (Berlin)* 47 Suppl 1 Pt 1: 285-288, 2002.
 101. Shank, R. P., Gardocki, J. F., Vaught, J. L., Davis, C. B., Schupsky, J. J., Raffa, R. B., Dodgson, S. J., Nortey, S. O., and Maryanoff, B. E. Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 35: 450-460, 1994.
 102. Shank, R. P., Gardocki, J. F., Streeter, A. J., and Maryanoff, B. E. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 41 Suppl 1: S3-S9, 2000.
 103. Siebner, H. R., Dressnandt, J., Auer, C., and Conrad, B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle and Nerve* 21: 1209-1212, 1998.
 104. Sills, G. J., Leach, J. P., Kilpatrick, W. S., Fraser, C. M., Thompson, G. G., and Brodie, M. J. Concentration-effect studies with topiramate on selected enzymes and intermediates of the GABA shunt. *Epilepsia* 41 Suppl 1: S30-S34, 2000.
 105. Skradski, S. and White, H. S. Topiramate blocks kainate-evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia* 41 Suppl 1: S45-S47, 2000.
 106. Snead, O. C., III Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Annals of Neurology* 37: 146-157, 1995.
 107. Sohn, Y. H., Kaelin-Lang, A., Jung, H. Y., and Hallett, M. Effect of levetiracetam on human corticospinal excitability. *Neurology* 57: 858-863, 2001.
 108. Staley, K. J., Soldo, B. L., and Proctor, W. R. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors. *Science* 269: 977-981, 1995.

-
109. Stefan, H. Epileptogenese: Intra- und extrazelluläre Mechanismen. In Stefan, H. ed. Epilepsien. Diagnose und Behandlung. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. 6-11. 1999.
 110. Stefan, K., Kunesch, E., Benecke, R., and Classen, J. Effects of riluzole on cortical excitability in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology* 49: 536-539, 2001.
 111. Steinhoff, B. J., Stodieck, S. R., Zivcec, Z., Schreiner, R., von Maffei, C., Plendl, H., and Paulus, W. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the brain in patients with mesiotemporal epileptic foci. *Clinical Electroencephalography* 24: 1-5, 1993.
 112. Steinlein, O. K. Channelopathies can cause epilepsy in man. *European Journal of Pain* 6 Suppl A: 27-34, 2002.
 113. Stephen, L. J., Sills, G. J., and Brodie, M. J. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 41: 977-980, 2000.
 114. Stöcker, H. Taschenbuch der Physik. Formeln, Tabellen, Übersichten. Frankfurt am Main, Verlag Harri Deutsch. 1994.
 115. Streeter, A. J., Stahle, P. L., Holland, M. L., Pritchard, J. F., and Takacs, A. R. Pharmacokinetics and bioavailability of topiramate in the beagle dog. *Drug Metabolism Disposition* 23: 90-93, 1995.
 116. Sutula, T., Cascino, G., Cavazos, J., Parada, I., and Ramirez, L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Annals of Neurology* 26: 321-330, 1989.
 117. Tassinari, C. A., Michelucci, R., and Forti, A. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 40, 1132-1133. 1990.
 118. Tergau, F., Wanschura, V., Canelo, M., Wischer, S., Wassermann, E. M., Ziemann, U., and Paulus, W. Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research* 124: 447-454, 1999.
 119. Tergau, F., Ziemann, U., Paulus, W., and Steinhoff, B. J. Transkranielle Magnetstimulation in der Epileptologie. Persönliche Kommunikation. 2003.

-
120. Triggs, W. J., Macdonell, R. A., Cros, D., Chiappa, K. H., Shahani, B. T., and Day, B. J. Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Annals of Neurology* 32: 345-351, 1992.
 121. Van der Kamp, W., Zwindermann, A. H., Ferrari, M. D., and van Dijk, J. G. Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 13, 164-171. 1996.
 122. von Krosigk, M., Bal, T., and McCormick, D. A. Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. *Science* 261: 361-364, 1993.
 123. Walker, M. C. and Sander, J. W. Topiramate: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy. *Seizure*. 5: 199-203, 1996.
 124. Wassermann, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 108, 1-16. 1998.
 125. Wassermann, E. M., Cohen, L. G., Flitman, S. S., Chen, R., and Hallett, M. Seizures in healthy people with repeated "safe" trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet* 347: 825-826, 1996.
 126. Werhahn, K. J., Fong, J. K., Meyer, B. U., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., and Thompson, P. D. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 93: 138-146, 1994.
 127. Werhahn, K. J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., and Classen, J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *Journal of Physiology* 517 (Pt 2): 591-597, 1999.
 128. Werhahn, K. J., Lieber, J., Classen, J., and Noachtar, S. Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Research* 41: 179-189, 2000.
 129. Wheless, J. W. Use of topiramate in childhood generalized seizure disorders. *Journal of Child Neurology* 15 Suppl 1: S7-13, 2000.

-
130. White, H. S., Brown, S. D., Woodhead, J. H., Skeen, G. A., and Wolf, H. H. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 41 Suppl 1: S17-S20, 2000.
 131. Wilson, S. A., Lockwood, R. J., Thickbroom, G. W., and Mastaglia, F. L. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *Journal of Neurological Sciences* 114: 216-222, 1993a.
 132. Wilson, S. A., Thickbroom, G. W., and Mastaglia, F. L. Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *Journal of Neurological Sciences* 118: 134-144, 1993b.
 133. Wu, S. P., Tsai, J. J., and Gean, P. W. Frequency-dependent inhibition of neuronal activity by topiramate in rat hippocampal slices. *British Journal of Pharmacology* 125: 826-832, 1998.
 134. Wu, W. N., Heebner, J. B., and Streeter, A. J. Evaluation of the absorption, excretion, pharmacokinetics and metabolism of the anticonvulsant topiramate in healthy men. *Pharmacological Research* 11 (Suppl.): S30-S34, 1994.
 135. Zhang, X., Velumian, A. A., Jones, O. T., and Carlen, P. L. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 41 Suppl 1: S52-S60, 2000.
 136. Ziemann, U., Lonnecker, S., and Paulus, W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 118: 1437-1446, 1995.
 137. Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B. J., and Paulus, W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology* 40: 367-378, 1996a.
 138. Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B. J., and Paulus, W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Experimental Brain Research* 109: 127-135, 1996b.
 139. Ziemann, U., Rothwell, J. C., and Ridding, M. C. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology* 496: 873-881, 1996c.

-
140. Ziemann, U., Chen, R., Cohen, L. G., and Hallett, M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 51: 1320-1324, 1998a.
 141. Ziemann, U., Tergau, F., Wassermann, E. M., Wischer, S., Hildebrandt, J., and Paulus, W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *Journal of Physiology* 511: 181-190, 1998b.

9 ANHANG

9.1 Abkürzungen

AMT	Aktive Motorische Schwelle, engl. active motor threshold
BSL	Baseline, Basalwert-Messung TMS
CR	MEP nach Doppelstimulus, engl. conditioned response
CS	Konditionierender Reiz, engl. conditioning stimulus
CSP	Kortikal induzierte Postinnervationsstille, engl. cortical induced silent period
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
ICF	Intrakortikale Fazilitation
ICI	Intrakortikale Inhibition
MED	Medikamenten-Effektmessung TMS
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
NRT	Nucleus reticularis thalami
PET	Positronenemissionstomographie
RMT	Motorische Ruheschwelle, engl. resting motor threshold
SRF	Spontane repetitive Entladung, engl. sustained repetitive firing
SPECT	Einzel-Photonen-Emissions-Computertomographie, engl. single photon emission computer tomography
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TPM	Topiramat, Topamax®
TR	Testreiz

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkungsweise verschiedener Antikonvulsiva an der Synapse	5
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Ringspule.....	9
Abbildung 3: Schematische Übersicht der makroskopischen und mikroskopischen Wirkungen der TMS	10
Abbildung 4: Verschiedene Spulen der Firma Magstim.....	11
Abbildung 5: Induziertes elektrisches Feld verschiedener Spulenformen.	11
Abbildung 6: Schematische Darstellung eines motorisch evozierten Potenzials bei willkürlich vorgespanntem Muskel mit nachfolgender postexzitatorischer Innervationsstille (CSP) nach Magnetstimulation.	14
Abbildung 7: Oberflächenelektroden an der Hand einer Probandin.	26
Abbildung 8: Das verwendete BiStim-Modul, die Magnetstimulatoren und die fokale Schmetterlings-Spule mit 70 mm internem Durchmesser.....	28
Abbildung 9: Platzierung der Kopfschale und Kopfschale allein.	28
Abbildung 10A+B: Über dem Handareal des motorischen Kortex positionierte Spule.....	29
Abbildung 11: Paradigmenmenü des Programmes „Magnetix®“	31
Abbildung 12: Beispiel für normale Intrakortikale Inhibition (graue Rauten) und Fazilitation (weisse Rauten) eines Probanden.....	32
Abbildung 13: Analysefenster des Programmes „Magnetix®“	33
Abbildung 14: Übersicht über die Versuchsdurchführungen	36
Abbildung 15: Studienkollektiv, Einteilung nach Alter und Geschlecht.....	39
Abbildung 16: Differenz der MEP-Amplituden nach Einnahme von Placebo bzw. 200 mg TPM im Vergleich zum Ausgangswert.	42
Abbildung 17A-C: Motorische Ruheschwellen der einzelnen Probanden vor und zwei Stunden nach Einnahme der Medikation.....	44
Abbildung 18A-C: Aktive motorische Schwellen der einzelnen Probanden vor und zwei Stunden nach Einnahme der Medikation.....	45
Abbildung 19: RMT-Abweichung von der Baseline zwei Stunden nach Einnahme von Placebo, 50 mg TPM und 200 mg TPM.....	46
Abbildung 20: AMT-Abweichung von der Baseline zwei Stunden nach Einnahme von Placebo, 50 mg TPM und 200 mg TPM.....	46
Abbildung 21A-C: Absolute CSP-Dauer der einzelnen Probanden exemplarisch bei einer Stimulusintensität von AMT+30% vor und zwei Stunden nach Medikation.	48

Abbildung 22: Abweichung der Silent Period-Dauer (in ms) von der Baseline (0) bei verschiedenen getesteten Stimulusintensitäten (AMT, AMT+10% bis AMT+40%) zwei Stunden nach Einnahme.	49
Abbildung 23A-C: Intrakortikale Inhibition bei verschiedenen Interstimulusintervallen vor und zwei Stunden nach Einnahme.	51
Abbildung 24: Intrakortikale Inhibition zwei Stunden nach Einnahme von Placebo (PL), 50 mg TPM und 200 mg TPM als absolute Abweichung von der Baseline (in % des Testreiz-MEPs).	52
Abbildung 25A-C: Intrakortikale Fazilitation bei verschiedenen Interstimulusintervallen vor und zwei Stunden nach Einnahme.	54
Abbildung 26: Intrakortikale Fazilitation zwei Stunden nach Einnahme von Placebo, 50 mg TPM und 200 mg TPM als absolute Abweichung von der Baseline-Messung.	55
Abbildung 27: Durchschnittlicher Nebenwirkungs-Score aller Probanden zwei Stunden nach Dosisapplikation.	56
Abbildung 28: Erreichter Nebenwirkungs-Score der Probanden unter 50 und 200 mg TPM.	59
Abbildung 29: Korrelation von Nebenwirkungen und Exzitabilitätsänderung.	60

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wirkmechanismen der Antikonvulsiva	6
Tabelle 2: Unerwünschte Ereignisse unter Topiramate und unter Placebo.....	24
Tabelle 3: Studienkollektiv, Übersicht über Alter, Händigkeit und Reihenfolge der drei Messungen	40
Tabelle 4: Motorische Schwellen vor und zwei Stunden nach Einnahme der Medikation.	43
Tabelle 5: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für die motorischen Schwellen.	43
Tabelle 6: CSP-Dauer in ms bei verschiedenen Stimulusintensitäten (AMT+ x%) vor und zwei Stunden nach Einnahme der Medikation.	47
Tabelle 7: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für die CSP.....	47
Tabelle 8: Peak-to-peak-Amplituden der konditionierten MEPs bei ISI 2 bis 4 in % des unconditionierten MEPs vor (BSL) und nach Einnahme (MED) der Medikation.	50
Tabelle 9: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für ISI 2 bis 4.....	50
Tabelle 10: Peak-to-peak-Amplituden der konditionierten MEPs bei ISI 10 und 15 in % des unconditionierten MEPs vor (BSL) und nach Einnahme (MED) der Medikation.....	53
Tabelle 11: Berechnete p-Werte (Wilcoxon-Test) für ISI 10 und 15.	53
Tabelle 12: Übersicht über die aufgetretenen Nebenwirkungen.....	58

9.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

In Marburg:

Achilles, Amon, Arnold, Aumüller, Aziz, Barth, Basler, Bauer, Baum, Beato, Becker, Berendes, Berger, Berndt, Bernhardt, Bertalanffy, Besedovsky, Bien, Brilla, Cetin, Czubayko, Daut, Diedrich, Dittrich, Dodel, Donner-Banzhoff, Eilers, Effendy, Eisele, Elsässer, Engenhardt-Cabillic, Eschenbach, Fehmann, Feuser, Friederich, Fruhstorfer, Fuhrmann, Gemsa, Gente, Geus, Golenhofen, Göke, Görg, Gotzen, Graul, Grimm, Griss, Grundner, Gudermann, Hackenberg, Hamer, Happle, Hadewig, Hasilik, Hebebrand, Heeg, Heidenreich, Heidenreich, Hellinger, Hellwig, Hemmer, Hering, Herrler, Hess, Herzum, Heufelder, Hildebrandt, Hilgermann, Hochban, Hofmann, Huffmann, Jacob, Joseph, Jungclas, Kälble, Kaffarnik, Kann, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Klenk, Klingmüller, Klose, Klaus, Knoll, Koch, Koranzky, Köhler, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhn, Kuni, Lammel, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Legrum, Lengsfeld, Lennartz, Lill, Lippert, Liss, Löffler, Lohoff, Lorenz, Lotzmann, Ludwig, Lürs, Lütcke, Maier, Maisch, Mann, Mattejat, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Netter, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Nies, Niessing, Noll, Nüsing, Oepen, Oertel, Penzel, Peter, Petermann, Pieper, Pfeiffer, Pohlen, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Roeper, Rosemann, Rosenow, Rothmund, Rupec, Rupp, Schachtschabel, Schäfer, Schepelmann, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnabel, Schneider, Schreiber, Schueffel, Schuermann, Schumacher, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Sommer, Stachniss, Steiniger, Stiletto, Stinner, Stempel, Sturm, Sure, Suske, Thomas, Vedder, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, Westermann, Wichert v., Wiegandt, Wilke, Wirth, Wolf, Wulf, Zielke.

In Hongkong:

Au, Cheng, Chow, Chu, Ho, Fan, Lin, Liu, Lo, Lu, Luk, Patil, Poon, Yuen, Saing, Tam, Wei, Wong.

In Bern:

Ferrari, Frey, Huynh-Do, Mohaupt, Uehlinger, Vogt.

9.5 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Felix Rosenow für die Überlassung des Themas und die exzellente und vertrauensvolle Betreuung als Doktorandin. Er gab mir die Möglichkeit, die Arbeit unter sehr motivierenden Bedingungen und in großer Freiheit durchführen zu können.

Herrn Dr. Frithjof Tergau danke ich für die Einführung in die Technik und Durchführung der Transkraniellen Magnetstimulation, die hilfreiche Durchsicht der Ergebnisse und Manuskripte sowie für seine konstruktive Kritik.

Herrn PD Dr. Hajo M. Hamer danke ich, da er mir mit großer Motivation Techniken des wissenschaftlichen Arbeitens näherbrachte, sowie Herrn Dr. Hans-Helge Müller für seine wertvollen Beratungen bezüglich der statistischen Auswertung.

Außerdem gebührt allen an der Studie teilnehmenden Probanden ein ganz besonderes Dankeschön, da die Arbeit ohne ihre Bereitschaft, an wissenschaftlicher Forschung mitzuwirken, nicht möglich gewesen wäre.

Danke auch an Heike Assmann und das Personal der EEG-Abteilung für die problemlose Koordination bezüglich der Messtermine und Räumlichkeiten.

Für die unermüdliche Durchsicht des Manuskriptes und Motivation während der praktischen Durchführung der Arbeit möchte ich mich bei Julika Krug, Martina Neitzke, Brita Fritsch und Günter Höglinger bedanken. Julika und Brita auch vielen Dank für die Erstellung der Fotos.

Meiner Mutter Irene Reis möchte ich als Dank diese Arbeit widmen. Für mich von unschätzbarem Wert war der Weitblick, mit dem sie meine Ziele und Fähigkeiten gefördert und unterstützt hat und mir auf meinem Weg mit Rat und Tat zur Seite stand.

9.6 Publikationen und Preise

Im Rahmen der Arbeit an der vorliegenden Dissertation sind folgende Veröffentlichungen und Auszeichnungen entstanden:

Originalartikel

Reis J, Tergau F, Hamer HM, Müller HH, Knake S, Fritsch B, Oertel WH, Rosenow F. Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex
Epilepsia 43(10);1149-1156, 2002.

Preise

1. Preis Hirnforschertag der Klinik für Neurologie, Zentrum für Nervenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, 08.02.2000

Young Investigators Award, 13th International Conference on Biomagnetism, Jena, Germany, 2002.

Vortrag und Buchbeitrag

“Effects of topiramate on human motor cortex excitability as measured by transcranial magnetic stimulation”. 13th International Conference on Biomagnetism, Jena, Germany, 2002 (Video: <http://biomag2002.uni-jena.de> unter “oral sessions”)

Proceeding als Buchbeitrag in H. Nowak, J. Haueisen, F. Giessler, R. Huonker (Hrsg.). Biomag 2002: Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism August 10-14, 2002; Jena, Germany, VDE Verlag GmbH, Taschenbuch. ISBN 3800727145

Abstracts

Reis J, Tergau F, Müller HH, Hamer HM, Overhof M, Knake S, Oertel WH, Rosenow F. Topiramate selectively decreases corticocortical excitability in human motor cortex – a transcranial magnetic stimulation study. Joint Meeting 2001 American Epilepsy Society and American Clinical Neurophysiology Society, Philadelphia, USA, 2001. **Epilepsia 42 (Suppl. 7): 42-43, 2001.**

Reis J, Tergau F, Hamer HM, Müller HH, Knake S, Oertel WH, Rosenow F. Effekte des Antiepileptikums Topiramate auf die Erregbarkeit des menschlichen Motorkortex – Eine Studie mittels Transkranieller Magnetstimulation. 74. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Aachen, 2001. **Aktuelle Neurologie 28(S2):88, 2001**

Reis J, Tergau F, Hamer HM, Müller HH, Overhof M, Knake S, Oertel WH, Rosenow F. Effekte des Antiepileptikums Topiramate auf die Erregbarkeit des menschlichen Motorkortex – Eine Studie mit TMS. 46. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Neurophysiologie, Bonn, 2001. **Klinische Neurophysiologie 32:193, 2001.**

**Weitere Abstracts und Publikationen ohne direkten Zusammenhang zur
Dissertationsarbeit:**

Knake S, Hamer HM, Wakat JP, Dittmer C, Pilgramm G, Reis J, Oertel WH, Rosenow F. Determination of hemispheric language dominance: a comparison between functional Transcranial Doppler Ultrasonography (fTCD) and Wada Test. Joint Meeting 2001 American Epilepsy Society and American Clinical Neurophysiology Society, Philadelphia, USA, 2001. **Epilepsia 42 (Suppl. 7): 242, 2001.**

Reis J, Knake S, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F. Efficacy and tolerability of Levetiracetam in the treatment of focal and generalized epilepsy. 12th Meeting of the European Neurological Society, Berlin, 2002. **Journal of Neurology 249 (Suppl. 1):77, 2002.**

Reis J, Wentrup A, Hamer HM, Müller HH, Knake S, Oertel WH, Rosenow F. Levetiracetam influences cortical excitability by modulation of ion-channel function in human motor cortex. 76. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Hamburg, 2003. **Aktuelle Neurologie 30 (S1):S70, 2003.**

Reis J, Wentrup A, Hamer HM, Müller HH, Knake S, Oertel WH, Rosenow F. Levetiracetam modulates human cortical excitability by ion channels. Joint Meeting 2003, American Academy of Electrodiagnostic Medicine and IFCN, San Francisco, USA, 2003. **Muscle and Nerve Suppl. 12: S131, 2003.**

Hamer HM, Reis J, Müller HH, Overhoff M, Hattemer K, Oertel WH, Rosenow F. Verminderte GABAerge Inhibition im Motorkortex von Patienten mit fokaler Epilepsie. 76. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Hamburg, 2003. **Aktuelle Neurologie 30 (S1):S70, 2003.**

Reis J, Wentrup A, Tergau F, Hamer HM, Müller HH, Knake S, Fritsch B, Oertel WH, Rosenow F. Levetiracetam influences ion channel function but not intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex (**Originalartikel, in Review bei Epilepsia**)

Epilepsia, 43(10):1149–1156, 2002
Blackwell Publishing, Inc.
© International League Against Epilepsy

Clinical Research

Topiramate Selectively Decreases Intracortical Excitability in Human Motor Cortex

*Janine Reis, †Frithjof Tergau, *Hajo M. Hamer, ‡Hans-Helge Müller, *Susanne Knake, *Brita Fritsch, *Wolfgang H. Oertel, and *Felix Rosenow

**Interdisciplinary Epilepsy Center, Department of Neurology, Philipps-University, Marburg; †Department of Clinical Neurophysiology, Georg-August University, Göttingen; and ‡Institute of Medical Biometry and Epidemiology, Philipps University, Marburg, Germany*

Summary: *Purpose:* Topiramate (TPM) is a novel drug with broad antiepileptic effect in children and adults. In vitro studies suggest activity as sodium-channel blocker, as γ -aminobutyric acid type A (GABA_A)-receptor agonist and as non-*N*-methyl-D-aspartate (NMDA)-glutamate receptor antagonist.

Methods: With transcranial magnetic stimulation (TMS), we evaluated which of the mechanisms of action of TPM detected in vitro are relevant for the modulation of human motor cortex excitability. In a double-blind, placebo-controlled, crossover study design, we investigated the effect of single oral doses of 50 mg and 200 mg TPM on motor thresholds, cortical silent period (CSP), and on intracortical inhibition (ICI) and intracortical facilitation (ICF) in 20 healthy subjects.

Results: A significant dose-dependent increase of ICI was noticed after 200 mg TPM as compared with placebo at short

interstimulus intervals of 2 to 4 ms. TPM had no effect on motor thresholds or the CSP.

Conclusions: We conclude that a single dose of TPM selectively increases ICI by GABA_Aergic and/or glutamatergic mechanisms without a relevant influence on measures, depending on ion-channel blockade or GABA_B-receptor activity. The decrease of intracortical excitability (as measured by ICI and ICF) caused by TPM may correlate with its lack of proconvulsive potential in idiopathic generalized epilepsy, because drugs without this action or with less pronounced action may exacerbate seizures in this condition. **Key Words:** Topiramate—Transcranial magnetic stimulation—Antiepileptic drug—Intracortical inhibition—Intracortical facilitation—Human motor cortex—GABA—Glutamate—Ion channels.

Topiramate [2,3:4,5-bis-*O*-(1-methylethylidene) β -D-fructo-pyranose sulfamate] (TPM) is a structurally novel compound that has demonstrated a broad spectrum of antiepileptic activities in both experimental and clinical studies in children and adults with focal and generalized epilepsies (1–4). Several pharmacologic mechanisms of action of TPM have been identified and are thought to contribute to its anticonvulsant action (5). These include (a) its activation-dependent sodium channel-blocking effect, which reduces the duration and frequency of action potentials during spontaneous epileptiform bursts of neuronal firing (6–8); (b) positive modulation of γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors to increase chloride fluxes across the membrane of cultured cerebral cells, resulting in hyperpolarization and subsequent stabilization of seizure threshold (9,10); (c) its in-

hibition of the kainate and aminohydroxy-methylisoxazole propionic acid (AMPA) glutamate receptor subtypes (11,12); (d) its inhibition of L-type high voltage-activated calcium channels (13); and (e) the weak inhibition of the carboanhydrase isoenzymes II and IV (14). Furthermore, it has been suggested that TPM increases cerebral GABA levels in humans (15–17). This would suggest that unspecific GABA_Bergic effects also could be relevant.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) can be used to explore the effects of antiepileptic drugs (AEDs) on different mechanisms influencing the excitability of human motor cortex (18,19). Different TMS measures of cortical excitability are preferentially influenced by different classes of AEDs: (a) motor thresholds (MTs) are significantly increased by single doses of ion-channel blockers such as carbamazepine (CBZ), phenytoin (PHT), valproate (VPA), losigamone (LSG), and lamotrigine (LTG) (18,19); (b) the cortical stimulation-induced silent period (CSP) is lengthened in a dose-dependent fashion by intrathecal application of baclofen,

Accepted May 8, 2002.

Address correspondence and reprint requests to Dr. F. Rosenow at Department of Neurology, Philipps University, Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35033 Marburg, Germany. E-mail: rosenow@mail.uni-marburg.de

a selective GABA_B-receptor agonist (20). Therefore the CSP, at least in part, depends on GABA_Bergic intracortical inhibition (21); (c) intracortical excitability, as measured by the paired-pulse paradigm, is decreased by GABAergic drugs such as gabapentin (GBP) and baclofen, as well as by glutamate-receptor antagonists such as riluzole and dextromethorphan (19,22,23).

We used single and paired-pulse TMS to investigate which of the mechanisms of action of TPM detected *in vitro* are relevant for the modulation of the excitability of the human motor cortex and, therefore, presumably for the antiepileptic effect of this compound.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Twenty healthy volunteers participated in the study (nine men and 11 women; mean age, 27.8 ± 5.8 years; range, 21–52 years). None of the subjects had a history of neurologic illness or was taking medication at the time of the study. All subjects were right-handed, except one man and one woman. The subjects were instructed not to take any neuro- or psychoactive drugs, alcohol included, for ≥ 24 h before the experiments. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki, and approval was obtained from the Ethics Committee of the Philipps-University Marburg. All subjects gave their informed written consent.

Experimental procedures

Experimental procedures were based on those described by Kujirai et al. (24). Motor evoked potentials were recorded with surface electromyogram (EMG) from the abductor digiti minimi muscle (ADM) contralateral to the dominant side of motor cortex, with the active electrode near the motor point and the reference electrode placed on the metacarpophalangeal joint. The raw signal was amplified and bandpass filtered (20 Hz to 10 kHz). The EMG raw signal was digitized (analog/digital rate, 40 kHz) and recorded onto a PC by using a data-collection and -averaging program (Magnetix; Center for Sensorimotor Research, Munich, Germany) for offline analysis.

Both resting and active conditions were studied for all subjects. During the resting condition, EMG silence was monitored by visual and auditory feedback. During the active condition, subjects contracted the ADM voluntarily with ~30% of maximal force, also monitored by audiovisual feedback. Between the trials, subjects relaxed for several minutes to avoid fatigue.

TMS was delivered through a focal figure-of-eight-shaped magnetic coil (each loop measured 90 mm in external diameter) connected to two Magstim 200 magnetic stimulators via a BiStim-module (all Magstim; Whitland, Dyfed, U.K.). Subjects were seated in an armchair with the head fixed in a plastic foam headrest. The

coil was placed flat on the skull over the dominant motor cortex at the site optimal for contralateral ADM activation. The current induced in the brain beneath the junction of the coil flowed from posterior to anterior, approximately perpendicular to the assumed line of the central sulcus (left hemisphere in 18 subjects, right hemisphere in two subjects). This is thought to be the most effective way to activate the corticospinal system transsynaptically (25). This coil position was marked directly on the scalp to ensure accurate repositioning of the coil. In all double-pulse procedures, the interval between trials was randomly changed between 4 and 6 s; in single-pulse procedures, the intertrial interval was randomly changed between 8 and 10 s by the computer.

Measures of motor cortex excitability

Several TMS measures were used to investigate motor cortex excitability.

1. The resting motor threshold (RMT) was defined as the lowest stimulator output intensity needed to induce a motor evoked potential (MEP) of $>50 \mu\text{V}$ peak-to-peak amplitude in at least four of eight consecutive trials, with a step-by-step intensity resolution of 1% of the maximal stimulator output (26).
2. The active motor threshold (AMT) was defined as the lowest stimulator-output intensity needed to induce a MEP of $>50 \mu\text{V}$ in the moderately active ADM muscle (~30% of maximal force) in at least four of eight consecutive trials.
3. Intracortical inhibition (ICI) and facilitation (ICF) were tested at short interstimulus intervals (ISIs) of 2, 3, and 4 ms and longer interstimulus intervals of 10 and 15 ms by using the method described elsewhere (24,26). The effect of a conditioning stimulus delivered before a second stimulus (test stimulus) was investigated. The conditioning stimulus was set at an intensity of 90% of AMT that produces no changes of excitability in the spinal cord (24). The intensity of the test stimulus was adjusted to produce MEPs of ~1.5 mV peak-to-peak amplitude at rest. Fifteen trials of the unconditioned control single test stimuli and 15 paired stimuli of each ISI were recorded, delivered 5 s apart in random order generated by the data-collection and data-averaging program. The curve average was used to define amplitudes. The conditioned response was defined as the mean amplitude of the conditioned responses belonging to the ISI, expressed as percentage of the mean amplitude of the unconditioned test responses. The amplitudes of the MEPs were measured from peak to peak.
4. The cortical stimulation-induced silent period (CSP) was measured in 10 trials each at stimulus intensities of 100, 110, 120, 130, and 140% AMT

in the moderately active ADM, as recommended by Tergau et al. (27,28). CSP duration was defined in the individual trials from the time of the first turning point of the stimulus-induced MEP to the first reoccurrence of voluntary EMG activity. This measure was selected because in our investigation, the MEP latency with this point had a lower variability (standard deviation) than did the MEP latency with the initial upward deflection. The time of the first turning point was determined by the PC software. CSP offset time was determined by a single investigator; therefore, interobserver variability was excluded (29). For each stimulus intensity, an average was calculated (23).

TPM has favorable pharmacokinetic properties. It has a high bioavailability, is rapidly absorbed, and maximal plasma levels are reliably reached within 2 h (30,31). There is a close correlation between plasma and cerebrospinal fluid (CSF) levels, and transport across the blood-brain barrier is not restricted by a saturable transport mechanism (32). For these reasons, all parameters of motor cortex excitability were measured before (baseline) and 2 h after a single oral dose of either placebo or 50 or 200 mg of TPM. Daily doses of 50 to 200 mg have been proven to be effective in the treatment of focal epilepsy by monotherapy trials (4). In our study, doses were given as identical amounts of white powder of indistinguishable bitter taste. Each subject participated in three sessions. Sessions were applied in a pseudo-randomized order established by one of the investigators. Subjects and the investigators performing the measurements and analyzing the raw data were blinded for the order of application until all data were acquired.

Stimulation sessions lasted ~3.5 h, during which subjects received a total of ~150 paired and 180 single

stimuli. Stimulation sessions were separated by ≥ 3 days to guarantee return to baseline levels, and a maximum of 28 days was allowed between sessions. To avoid influence of the subjects' biologic rhythm on the measurement, the sessions took place at the same time of day.

The intensity of those side effects (SEs) associated with the long-term use of TPM was recorded in a semi-quantitative fashion (0, not noticed, to 3, strong) by using a standardized questionnaire. A cumulative side-effect score was calculated and correlated with the dose and with the measures of cortical excitability to investigate whether effect and side effects can occur independently.

Statistical analysis

Because the data did not always show a normal distribution, the Wilcoxon signed rank test for matched pairs was used for statistical analysis. Before we conducted the experiments, we defined two primary outcome measures: the amplitude difference under the ISI3 condition and the duration of the CSP at 130% AMT stimulation. These measures were chosen because they reflect GABAergic inhibition, which was thought to be most likely involved in the effect of TPM on the human motor cortex. As fixed in the protocol, the comparison of 200 mg of TPM versus placebo was of main interest (confirmatory analysis). The level of significance was set to $p < 0.05$ for the confirmatory analysis. After Bonferroni adjustment for applying two tests, a value of $p < 0.025$ per test was regarded as statistically significant. Subsequently baseline values of all parameters were compared with the values measured 2 h after ingestion of placebo or 50 or 200 mg of TPM (explanatory analysis). In total 38 tests were performed (see Table 1). Thus adjusting for multiple testing also in the explanatory analysis, a level of significance of $p < 0.001$ per test was chosen.

TABLE 1. Explanatory comparison of TMS measurements at baseline versus 2 h after placebo, 50 mg, or 200 mg topiramate

Measures	Placebo (mean \pm SD)			Topiramate, 50 mg (mean \pm SD)			Topiramate, 200 mg (mean \pm SD)		
	BSL	MED	p Value	BSL	MED	p Value	BSL	MED	p Value
RMT (%)	41.4 \pm 4.2	41.6 \pm 4.7	0.5321	41.2 \pm 5.4	41.1 \pm 5.7	0.7536	41.2 \pm 5.5	40.4 \pm 4.8	0.5075
AMT (%)	29.5 \pm 4.4	29.2 \pm 4.1	0.5068	29.2 \pm 4.2	29.0 \pm 4.1	0.6248	29.9 \pm 5.3	29.4 \pm 5.3	0.3795
ISI 2 (%)	52.8 \pm 22.3	52.1 \pm 23.1	0.7369	62.9 \pm 23.6	54.6 \pm 22.2	0.0859	63.7 \pm 27.8	49.1 \pm 24.0	0.0007
ISI 3 (%)	48.2 \pm 25.4	57.9 \pm 29.4	0.0251	59.9 \pm 23.6	61.3 \pm 24.6	0.4115	57.0 \pm 28.4	49.6 \pm 26.4	0.0479
ISI 4 (%)	71.0 \pm 21.6	70.3 \pm 22.7	0.8228	79.0 \pm 20.3	82.8 \pm 24.2	0.6012	75.0 \pm 20.9	66.1 \pm 22.1	0.0100
ISI 10 (%)	126.6 \pm 30.6	133.2 \pm 32.3	0.3507	146.1 \pm 28.9	125.5 \pm 28.2	0.0569	147.0 \pm 32.2	124.0 \pm 31.9	0.1790
ISI 15 (%)	129.0 \pm 21.7	128.8 \pm 26.7	0.9851	148.8 \pm 46.3	134.9 \pm 24.7	0.9702	132.5 \pm 28.3	119.5 \pm 14.9	0.2322
CSP (100%)	22.3 \pm 7.5	21.1 \pm 7.3	0.6274	21.9 \pm 8.6	20.5 \pm 8.3	0.2472	21.5 \pm 11.8	22.7 \pm 11.4	0.7228
CSP (110%)	71.4 \pm 22.7	67.9 \pm 20.8	0.4115	71.7 \pm 26.6	68.4 \pm 28.7	0.6274	71.9 \pm 23.5	64.1 \pm 19.3	0.0333
CSP (120%)	130.4 \pm 34.3	127.8 \pm 35.9	0.6009	134.0 \pm 39.6	127.0 \pm 38.7	0.4115	136.7 \pm 32.0	129.7 \pm 32.8	0.1084
CSP (130%)	171.3 \pm 33.3	175.3 \pm 31.4	0.2790	174.6 \pm 39.5	166.7 \pm 37.6	0.1259	172.2 \pm 27.1	169.3 \pm 35.5	0.4331
CSP (140%)	197.3 \pm 33.2	213.3 \pm 44.3	0.0366	200.6 \pm 44.2	193.6 \pm 36.9	0.6012	196.0 \pm 34.2	198.7 \pm 40.3	0.1913

Values for motor thresholds (RMT, AMT) are given in percentage of maximal stimulator output. MEP amplitudes for different interstimulus intervals (ISIs) are given in percentage of the unconditioned MEP amplitude, and CSP durations are given in milliseconds. The Wilcoxon signed rank test for matched pairs was used for statistical analysis.

CSP, cortical silent period; MEP, motor evoked potential; TMS, transcranial magnetic stimulation; BSL, baseline; MED, median.

Bold indicates that this difference remains statistically significant after Bonferroni correction for multiple testing.

RESULTS

Confirmatory analysis

The ICI at an ISI of 3 ms increased significantly 2 h after a single dose of 200 mg of TPM as compared with 2 h after placebo ($p = 0.0072$). This was consistent with the general trend of the data (see later).

The CSP duration at 130% AMT stimulation (primary outcome measure) was not significantly different after a single dose of 200 mg TPM as compared with placebo ($p = 0.2443$).

Explanatory analysis

In Table 1, the data at baseline and 2 h after placebo or 50 or 200 mg TPM are given as means \pm standard deviations. The p values given are for the comparison baseline versus 2 h after placebo, 50 mg, or 200 mg TPM by using the Wilcoxon signed rank test for matched pairs. Figure 1 shows the same data as medians and 25% and 75% quartiles.

Motor thresholds

The resting and active motor thresholds (RMTs, AMTs) were not influenced by a single dose of 50 or 200 mg TPM, as compared with baseline (Table 1, Fig. 1).

Paired pulse TMS at short interstimulus intervals: intracortical inhibition

With short ISIs of 2–4 ms, ICI was increased 2 h after a single oral dose of 50 or 200 mg TPM as compared

with baseline measures (Table 1). This increase occurred in a dose-dependent fashion (Fig. 1) and was most robust for the comparison of 200 mg with baseline at an ISI of 2 ms ($p = 0.0007$).

Paired pulse TMS at long interstimulus intervals: intracortical facilitation

With long ISIs of 10 and 15 ms, ICF was decreased 2 h after a single oral dose of 200 mg TPM as compared with baseline measures. However, this decrease was not statistically significant (Fig. 1, Table 1).

Cortical stimulation-induced silent period

The duration of the CSP expectedly increased with increasing stimulation intensities between 100 and 140% AMT. The rate of increase was similar between groups or when compared with baseline measures or placebo (Table 1, Fig. 2). At a stimulus intensity of 110% AMT, the CSP was shorter after 200 mg TPM as compared with baseline, and at a stimulus intensity of 140% AMT, the CSP was longer after placebo as compared with baseline. None of these differences was statistically significant (Fig. 2, Table 1).

Placebo effects

As a rule, values obtained after placebo were not different from baseline values. Therefore we regarded minor differences observed for single measures [e.g., the

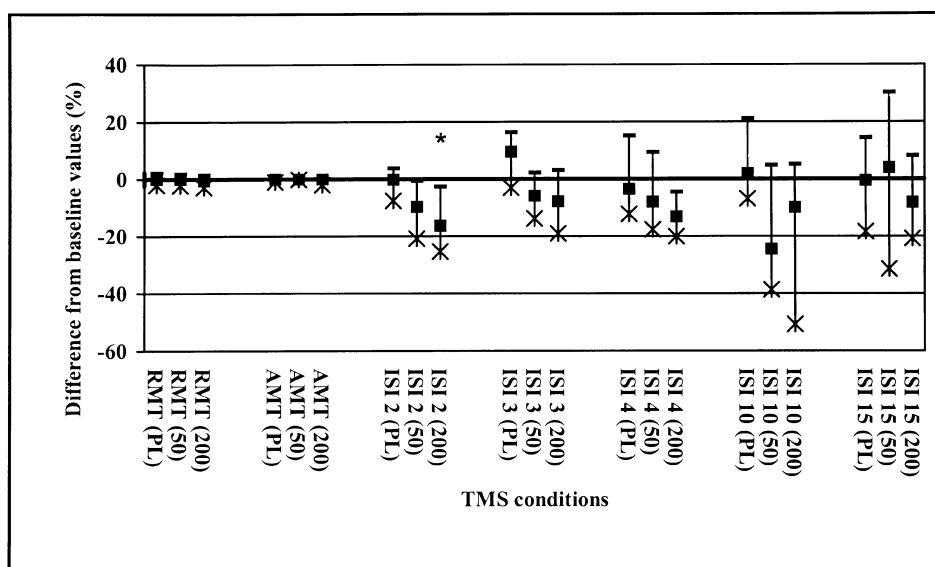


FIG. 1. The relative differences between baseline values (0-line) and values obtained 2 h after a single dose of placebo (PL) and 50 mg (50) and 200 mg (200) of topiramate (TPM) are shown in percentage of the baseline values. Data are presented as median and quartiles. The figure shows a dose-dependent increase in intracortical inhibition at interstimulus intervals (ISIs) of 2–4 ms. After Bonferroni correction for multiple comparisons, the effect of 200 mg TPM was significant at an ISI of 2 ms ($p < 0.001$, Wilcoxon signed rank test).

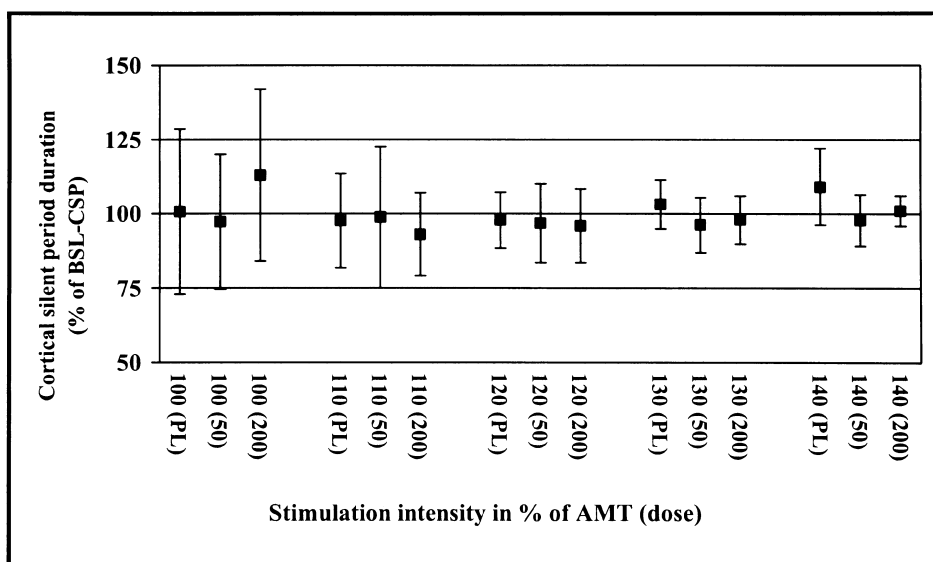


FIG. 2. Cortical stimulation-induced silent period duration after administration of placebo and 50 and 200 mg topiramate given in percentage of the baseline duration, set to 100%. Data are given as mean \pm SD. Level of significance, * $p < 0.001$, Wilcoxon signed rank test, Bonferroni corrected. No significant changes were observed after drug administration.

comparison of baseline vs. placebo at an ISI of 3 ms (Table 1)] as incidental and not related to the general trend of the data.

Side effects

After the administration of placebo, three subjects reported adverse effects of low intensity (average SE score, 0.2 ± 0.3); after 50 mg TPM, eight subjects reported mild adverse effects (average SE score, 1.4 ± 1.7). After administration of 200 mg TPM, all but one subject reported mild to moderate adverse effects (average SE score, 7.1 ± 3.7) such as vertigo, paresthesia, somnolence, slowing of mental processing, bradykinesia, ataxia, and taste perversion starting at ~ 30 min after TPM intake and resolving within 6–24 h. Many of the side effects observed resembled those seen with long-term administration (i.e., slowing of mental processing). The intensity and frequency of these effects were clearly dose dependent, but did not interfere with the ability of the subjects to complete the study. There was no correlation between a cumulative SE score and the observed changes in measures of motor cortex excitability 2 h after ingestion of 200 mg TPM (Spearman correlation: $p = 0.87$; $R = 0.06$).

DISCUSSION

The principal new finding of this study is that a single oral dose of TPM selectively and dose-dependently in-

creased ICI without affecting motor thresholds (RMT, AMT) or the duration of the CSP.

Does topiramate influence TMS measures of GABA_A-receptor agonism and/or a non-NMDA glutamate receptor antagonism in human motor cortex?

ICI and ICF are thought to reflect the activation of inhibitory and excitatory cortical interneuronal circuits by the conditioning TMS pulse (19,24). Both measures are regulated in part by GABA via postsynaptic GABA_A-receptor activation (33,34). However, glutamate-receptor blockers of the NMDA subtype, such as memantine, dextromethorphan, or less specifically, riluzole have similar effects on ICI and ICF (22,23,35). These glutamate antagonists as well as GABA_Aergic drugs such as lorazepam (LZP) mainly decrease ICF and to a lesser extent increase ICI without significantly influencing motor thresholds or the CSP (19,22,23,34,35).

TPM similarly decreases cortical excitability via ICI and ICF, suggesting that the GABA_A-receptor activation demonstrated *in vitro* may be relevant for the anticonvulsant activity of TPM (9). However, in contrast to other GABA_Aergic drugs or NMDA antagonists, TPM, as a non-NMDA antagonist and GABA_A agonist, appears to be the first compound that has a more robust effect on ICI than on ICF. This difference may be due to

the inhibition of non-NMDA glutamate receptor subtypes shown *in vitro* or by an interaction of the multiple modes of action reported for TPM (2,10).

The differential effect of TPM and other drugs on ICI and ICF provides further evidence for the hypothesis that ICF and ICI are independent phenomena with different thresholds, different sensitivities to magnetic coil orientation, and based on different neuronal circuitry (24,33).

Does topiramate influence TMS measures of ion channel blockade in human motor cortex?

The fact that motor thresholds and MEP amplitudes were not altered suggests that a single dose of TPM does not alter neuronal membrane excitability, neuromuscular transmission, or the number of corticospinal neurons activated by TMS. Furthermore, the stability of these measures indicates that the effects observed are specific for TPM and not due to unspecific effects such as somnolence, which may alter MEP amplitudes (36). These findings are in contrast to the effect of AEDs that act mainly by blockage of sodium or calcium channels. Single oral doses of CBZ, LSG, and PHT all significantly increase the motor thresholds without influencing intracortical excitability (19,37). This indicates that the inhibition of voltage-gated sodium channels by TPM demonstrated *in vitro* is not relevant for its anticonvulsive effect in humans, as had previously been suggested (6,7). The lack of a single-dose effect on MTs in human motor cortex of TPM as compared with PHT or LTG may relate to different effects of TPM as compared with the classic ion-channel blocking AEDs on the cellular level. McLean et al. (6) studied sodium-dependent action potentials in cultured mouse spinal cord neurons. In this model, depolarization-induced spontaneous repetitive firing (SRF) was blocked completely by PHT or LTG, whereas TPM even at high concentrations blocked SRF in only 30% of the neurons, suggesting that sodium-channel blockade may not be the primary mechanism responsible for the anticonvulsant activity of TPM.

Does topiramate influence TMS measures of GABA_B-receptor agonism in human motor cortex?

The CSP, at least in its later part, is attributed to the activation of GABAergic inhibitory interneurons in the cortex (38). Because the CSP follows a time course similar to that of the late GABA_B receptor-induced component of the IPSP, it has been suggested that the CSP reflects activation of postsynaptic GABA_B receptors (39). The fact that baclofen, a selective GABA_B-receptor agonist, prolongs the CSP in a dose-dependent fashion if applied intrathecally supports this view (20). TPM, in contrast, did not prolong CSP significantly, suggesting that GABA_Bergic mechanisms are not relevant to its effect on intracortical excitability. Our results support GABA_A receptor-specific binding as demonstrated by *in vitro* studies (5,12,40). Conversely, magnetic resonance

imaging studies of the human occipital lobe suggest that TPM increases brain GABA concentration (15–17), which would be expected to result in an unspecific GABA_B-receptor activation (26). These contrasting findings may reflect regional or anatomic differences between the occipital lobe and the motor cortex.

Do TMS measures of cortical excitability reflect proconvulsive effects of antiepileptic drugs?

It is very interesting that different AEDs presumed or proven to act via GABAergic mechanisms such as LTP, TPM, gabapentin (GBP), vigabatrin (VGB), and tiagabine (TGB) have different to opposite effects on ICI and ICF: TPM increases ICI more than it decreases ICF; LTP and GBP increase ICI less than they decrease ICF; VGB slightly decreases ICI and decreases ICF (19); and TGB decreases ICI significantly and tends to increase ICF in a dose-dependent fashion (26). In short, the inhibitory effect on cortical excitability as measured by ICI and ICF decreases in this order from TPM and LTP to TGB. The tendency of these drugs to increase the frequency of myoclonic seizures and absences in patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE) or in certain animal models of IGE (i.e., the lethargic mouse) increases in the same order (41,42). LTP and TPM are actually effective in the treatment of IGE (3,43), whereas TGB is most likely to induce myoclonic seizures and absences in patients with IGE or even focal epilepsies (42,44,45). Therefore the effect of these GABAergic AEDs on ICI and ICF appears to correlate with their proconvulsive effect in IGE. The finding that ICI is selectively and strongly decreased in juvenile myoclonic epilepsy (a form of IGE), especially if untreated, could be interpreted as supportive evidence for this hypothesis (21). Furthermore, of the ion-channel-blocking agents, CBZ and PHT have proconvulsive activity in IGE and do not influence ICI, whereas LTG slightly increases ICI (19) and is effective in the treatment of absence epilepsy and in animal models of IGE (42). In patients with IGE, there are presumably structural changes in the function of ion channels (21), and the effects of prolonged use of TPM on GABA_Aergic and GABA_Bergic inhibition may be quite different over time compared with a single-exposure study. Therefore prospective studies will be needed to investigate whether proconvulsive activity in IGE can be predicted from TMS measures of ICI and ICF.

Methodologic issues

With a placebo-controlled design, we did not observe a constant placebo effect. It could, therefore, be argued that placebo-controlled study designs are not necessary in TMS research. However, for principal statistical reasons, it may be considered prudent to apply standard placebo-controlled study designs to the field of TMS in the future.

The reproducibility of the results of paired-pulse TMS studies has been investigated. A high variability across subjects and, less important, between sessions was reported (46). To address this issue, we chose to use a relatively large number of subjects. Because the data were not distributed normally, nonparametric data analysis was performed. To avoid misinterpretation due to multiple testing, we used only two predefined parameters for confirmatory analysis and Bonferroni adjustment for multiple testing for both confirmatory and explanatory data analysis.

Are TMS measures predictive of anticonvulsive efficacy of TPM?

There was no apparent correlation between the measures of cortical excitability (effect) and the severity of the side effects occurring. Similarly, in clinical studies of TPM, a substantial proportion of the patients experienced significant seizure reduction or even seizure freedom, frequently without developing relevant side effects. Conversely, some 30% have to discontinue TPM due to intolerable side effects, lack of efficacy, or both (4). Currently, there are no reliable predictors for seizure reduction. The question arises whether the effect of a single dose of TPM on cortical excitability (especially ICI) may be predictive of long-term anticonvulsive efficacy in the individual patient. If this were the case, prediction of efficacy could become a new clinical application for paired-pulse TMS.

Acknowledgment: This work was partially supported by the ULRAN-Foundation Professorship for Neurology/Epileptology, by Neurokard, Butzbach, Germany, and by the Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany.

REFERENCES

1. Wauquier A, Zhou S. Topiramate: a potent anticonvulsant in the amygdala-kindled rat. *Epilepsy Res* 1996;24:73-7.
2. White HS. Clinical significance of animal seizure models and mechanism of action studies of potential antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997;38(suppl 1):S9-17.
3. Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures: Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999;52:1330-7.
4. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000;41:977-80.
5. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S3-9.
6. McLean MJ, Bukhari AA, Wamil AW. Effects of topiramate on sodium-dependent action-potential firing by mouse spinal cord neurons in cell culture. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S21-4.
7. Wu SP, Tsai JJ, Gean PW. Frequency-dependent inhibition of neuronal activity by topiramate in rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol* 1998;125:826-32.
8. Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1997;231:123-6.
9. Brown SD, Wolf HH, Swinyard EA, et al. The novel anticonvulsant topiramate enhances GABA-mediated chloride flux. *Epilepsia* 1993;34(suppl 2):122-3.
10. White HS, Brown SD, Woodhead JH, et al. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res* 1997;28:167-79.
11. Gibbs JW III, Sombati S, DeLorenzo RJ, et al. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S10-6.
12. White HS, Brown SD, Woodhead JH, et al. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S17-20.
13. Zhang X, Velumian AA, Jones OT, et al. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S52-60.
14. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, et al. Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1994;35:450-60.
15. Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S, et al. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 1998;51:627-9.
16. Kuzniecky R, Ho S, Pan J, et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. *Neurology* 2002;58:368-72.
17. Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, et al. Topiramate rapidly raises brain GABA in epilepsy patients. *Epilepsia* 2001;42:543-8.
18. Manganotti P, Bongiovanni LG, Zanette G, et al. Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: a study with magnetic brain stimulation. *Epilepsia* 1999;40:316-21.
19. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996;496:873-81.
20. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, et al. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998;21:1209-12.
21. Manganotti P, Bongiovanni LG, Zanette G, et al. Early and late intracortical inhibition in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1129-38.
22. Schwenkreis P, Liepert J, Witscher K, et al. Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level: a study using transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2000;135:293-9.
23. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, et al. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 1998;51:1320-4.
24. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-19.
25. Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:17-21.
26. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, et al. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999;517:591-7.
27. Tergau F, Wanschura V, Canelo M, et al. Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999;124:447-54.
28. Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, et al. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 1993;114:216-22.
29. Garvey MA, Ziemann U, Becker DA, et al. New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1451-60.
30. Ben-Menachem E. Potential antiepileptic drugs. In: Levy RH, ed. *Topiramate: antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1995:1063-70.
31. Walker MC, Sander JW. Topiramate: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy. *Seizure* 1996;5:199-203.
32. Christensen J, Hojskov CS, Dam M, et al. Plasma concentration of topiramate correlates with cerebrospinal fluid concentration. *Ther Drug Monit* 2001;23:529-35.
33. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, et al. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996;40:367-78.

34. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, et al. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996;109:127-35.
35. Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, et al. Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 1999;270:137-40.
36. Hess CW, Mills KR, Murray NM, et al. Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neurosci Lett* 1987;82:47-52.
37. Chen R, Samii A, Canos M, et al. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997;49:881-3.
38. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: negative effects. *Adv Neurol* 1995;67:107-13.
39. Roick H, von Giesen HJ, Benecke R. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 1993;94:489-98.
40. Sills GJ, Leach JP, Kilpatrick WS, et al. Concentration-effect studies with topiramate on selected enzymes and intermediates of the GABA shunt. *Epilepsia* 2000;41:30-4.
41. Berkovic SF. Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia* 1998;39(suppl 3):S11-4.
42. Hosford DA, Wang Y. Utility of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin, and topiramate against human absence seizures. *Epilepsia* 1997;38:408-14.
43. Wheless JW. Use of topiramate in childhood generalized seizure disorders. *J Child Neurol* 2000;15(suppl 1):S7-13.
44. Knake S, Hamer HM, Schomburg U, et al. Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 1999;8:314-7.
45. Eckardt KM, Steinhoff BJ. Nonconvulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine treatment. *Epilepsia* 1998;39:671-4.
46. Borojerd B, Kopylev L, Battaglia F, et al. Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm. *Muscle Nerve* 2000;23:1594-7.