

Aus der Klinik für Neurologie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit mit dem
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. W.H. Oertel



Untersuchung der zirkadianen Rhythmik der Exzitabilität des menschlichen
Motorkortex bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie
mittels Transkranieller Magnetstimulation

Inauguraldissertation

zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Martin Pfütze
aus Marburg

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 25.01.2007

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. H.M. Hamer
Koreferent: Prof. Dr. D. Hellwig

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 Epilepsie.....	1
1.1.1 Definition und Klassifikation.....	1
1.1.2 Pathophysiologie der Epilepsien.....	2
1.1.3 Juvenile Myoklonische Epilepsie	4
1.1.3.1 Klinik	5
1.1.3.2 Anfallsauslösende Faktoren.....	6
1.1.3.3 Zirkadiane Rhythmik	6
1.1.3.4 Therapie	7
1.2 Transkranielle Magnetstimulation	8
1.2.1 Geschichte.....	8
1.2.2 Physikalische Grundlagen.....	9
1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen der Stimulusverfahren.....	10
1.2.4 Sicherheit	13
2 ZIELSETZUNG	15
3 PROBANDEN, PATIENTEN UND METHODEN	17
3.1 Auswahl der Patienten	17
3.1.1 Einschlusskriterien.....	18
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	19
3.2 Auswahl der Probanden	19
3.2.1 Einschlusskriterien.....	19
3.2.2 Ausschlusskriterien.....	20
3.3 Abbruchkriterien	20
3.4 Messtechniken und Geräte.....	20
3.4.1 Ableitungstechnik	20
3.4.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	21
3.4.2.1 Positionierung der Spule.....	21
3.4.2.2 Paradigmen für die TMS.....	22
3.4.2.2.1 Paradigma 1: Testreiz und motorische Schwelle	22

3.4.2.2.2 Paradigma 2: Kortikale Silent Period	23
3.4.2.2.3 Paradigma 3: Doppelpuls-TMS	23
3.5 Zeitlicher Ablauf.....	24
3.6 Statistische Methoden.....	24
4 ERGEBNISSE	26
4.1 Studienkollektiv	26
4.1.1 Patientengruppe	26
4.1.2 Kontrollgruppe.....	26
4.2 TMS-Parameter.....	28
4.2.1 Tageszeitabhängige Vergleiche der Patientengruppen	28
4.2.2 Tageszeitabhängige Vergleiche der Kontrollgruppe	36
4.2.3 Vergleiche zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe	38
4.2.3.1 Patienten versus Kontrolle	38
4.2.3.2 Subgruppe A versus Kontrolle.....	41
4.2.3.3 Subgruppe B versus Kontrolle	44
4.2.4 Vergleiche der tageszeitabhängigen Differenzen	47
4.2.4.1 RMT und CSP	47
4.2.4.2 Intrakortikale Inhibition.....	48
4.2.4.3 Intrakortikale Fazilitation.....	49
5 DISKUSSION	50
6 ZUSAMMENFASSUNG	60
7 LITERATURVERZEICHNIS	62
8 ANHANG	78
8.1 Verzeichnis der Abkürzungen	78
8.2 Verzeichnis der Abbildungen	79
8.3 Verzeichnis der Tabellen	80
8.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer	81
8.5 Danksagung	82
8.6 Publikationen	83

1 EINLEITUNG

1.1 Epilepsie

1.1.1 Definition und Klassifikation

Mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 0,6% in Europa und 0,68% in den USA stellt die Epilepsie eine der häufigsten chronisch neurologischen Erkrankungen dar (Forsgren et al. 2005). Die Inzidenzrate liegt in Europa zwischen 50 und 55 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner pro Jahr.

Ein epileptischer Anfall repräsentiert die klinische Symptomatik von sich abnormal, synchron und exzessiv entladenden neuronalen Strukturen, vor allem des zerebralen Kortex. Gewöhnlich ist diese pathologische Aktivität selbstlimitierend. Bei einem einzelnen Anfall liegt noch keine Epilepsie vor. Diese Diagnose kann erst gestellt werden, wenn epileptische Anfälle ohne Provokation spontan rezidivieren (Benbadis und Luders 1996).

Erst kürzlich wurde ein Vorschlag zu einer neuen Klassifikation der Epilepsien und epileptischer Syndrome durch eine Task Force der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) veröffentlicht (Engel, Jr. 2001). Diese basiert auf der von der Arbeitsgruppe um Lüders aufgestellten Anfallsklassifikation (Luders et al. 1998).

Um Missverständnisse der Epileptogenese und anatomisch-pathophysiologischer Veränderungen bei Epilepsie vorzubeugen, und um neueren neurophysiologischen Erkenntnissen gerecht zu werden, sollten demnach Anfälle nach der neuen Klassifikation deskriptiv innerhalb von fünf Kategorien, oder sogenannten Achsen, eingeteilt werden. Diese Achsen beschreiben:

- die Anfallssemiologie
- den Anfallstyp, gegebenenfalls mit Lokalisation bei fokalen Anfällen und Stimuli für Reflexepilepsien
- die Zuordnung eines Syndroms (falls möglich)
- die Ätiologie der Anfälle
- den Grad der Beeinträchtigung durch die Anfälle (als optionale Angabe)

Neben dem *Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Seizures* (Blume et al. 2001) zur Charakterisierung der Anfallssemiologie bietet die Klassifikation für jede weitere Achse eine Liste von möglichen Beschreibungen.

1.1.2 Pathophysiologie der Epilepsien

Allen Epilepsien gemeinsam ist eine Störung des Gleichgewichtes zwischen interneuronaler Exzitation und Inhibition im Gehirn. Überwiegen erregende Einflüsse, kann es zu einem epileptischen Anfall kommen. Diesem Ungleichgewicht können viele Ursachen zu Grunde liegen. Neben pathologischen Elektrolytverschiebungen durch defekte Connexine (Allagnat et al. 2005), Malfunktion von Ionenkanälen mit daraus resultierenden Störungen der neuronalen Depolarisation (Haug et al. 2003) wurden z.B. auch fehlerhafte Signaltransduktion von inhibitorischen Neurotransmitter-Rezeptoren beschrieben (Cossette et al. 2002).

Es lassen sich die folgenden zwei klassischen Formen epileptischer Anfälle unterscheiden. Fokale Anfälle gehen von einem Areal der Hirnrinde aus. Es zeigt sich häufig im Oberflächen-Elektroenzephalogramm (EEG) ein umschriebenes Anfallsmuster. Die pathologische Erregung bleibt hierbei auf die Anfallsursprungszone beschränkt, oder breitet sich über den restlichen Kortex zu einem sekundär-generalisierten Anfall aus.

Primär generalisierte Anfälle dagegen zeigen von Beginn an eine über den gesamten Kortex verteilte gesteigerte neuronale Erregung, welche sich im EEG z.B. durch bilateral-synchrone Spike-Wave-Komplexe über beiden Hemisphären darstellt.

Fokale Anfälle entstehen vermutlich durch eine Dysfunktion lokaler neuronaler Verschaltungen (McNamara 1994). Durch die Erkenntnisse intrazellulärer Ableitungen aus epileptischen Neuronen macht man auf zellulärer Ebene als zugrunde liegendes elektrophysiologisches Phänomen den „paroxysmalen Depolarisationsshift“ (PDS) verantwortlich, welchen man im Sinne eines hochamplitudigen exzitatorischen postsynaptischen Potentials begreift (Matsumoto und Ajmone-Marsan 1964; Schmidt und Elger 2002). Hierunter

versteht man eine pathologisch prolongierte Depolarisation der Neurone. Diese Vorgänge werden gegebenenfalls zusätzlich von weiteren Mechanismen beeinflusst. Als die Iktogenese verstärkende Faktoren wurden sowohl ein Mangel des inhibitorischen Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA), pathologische Verknüpfungen von Neuronen, synaptische Reorganisation, als auch Moosfaser-aussprossung im traumatisierten Kortex („kindling model of epileptogenesis“) beschrieben (Babb et al. 1992; Bragin et al. 2000; Giaretta et al. 1987; Sutula et al. 1989).

Für die Entstehung primär generalisierter Anfälle dagegen spielen vor allem komplexe, thalamokortikale Verschaltungen eine Rolle (Coulter 1997). Auch die Synchronisation und Propagation fokaler Anfälle zu sekundär generalisierten Anfällen wird ähnlichen pathologischen Mechanismen zugeschrieben. Die grundlegende Verschaltung besteht in einer Rückkopplungs-Schleife zwischen Thalamuskernen und dem Kortex. Eine entscheidende Rolle kommt dabei dem GABAergen *Nucleus reticularis thalami* (NRT) zu. Dieser in die genannte Feedbackschleife integrierte Kernkomplex projiziert in die Thalamuskern, wo er eine Hyperpolarisation an den Neuronenmembranen bewirkt (Steriade 2001). Thalamusspezifische T-Typ Kalziumkanäle werden durch Hyperpolarisation der Membran geöffnet. Hierdurch kommt es zum exzessiven Kalziumeinstrom in die Zelle, was zur Depolarisation und damit zur Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle führt. Durch Rückkopplung über den NRT kann es so zu oszillierenden Erregungen des Thalamus kommen, welche wiederum durch oben genannte Verschaltung auf den Kortex übertragen werden. Diese physiologisch vorkommenden thalamokortikalen oszillierenden Erregungen werden besonders durch modulierende Afferenzen aus dem Hirnstamm (vor allem aus der *Formatio reticularis*, den Raphekernen und dem basalen Frontalhirn) beeinflusst. Man geht davon aus, dass es durch unterschiedliche, bisher nicht genauer bekannte pathologische Veränderungen dieses Systems zur Synchronisation und damit zu generalisierten Anfällen kommt (Blumenfeld 2005; Coulter 1997; Steriade 2005).

1.1.3 Juvenile Myoklonische Epilepsie

Die erste eindeutige klinische Beschreibung der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME) erfolgte durch Herpin (1867). Erst im letzten Jahrhundert erstellten Janz und Christian (1957) eine umfassende Charakterisierung dieser Erkrankung, die sie als Impulsive-petit-mal bezeichneten. Synonym wird die juvenile myoklonische Epilepsie auch als (Herpin-) Janz-Syndrom bezeichnet. Die JME ist ein klassischer Vertreter der primär generalisierten Epilepsien. Sie manifestiert sich vor allem in der zweiten Lebensdekade mit einem Häufigkeitsgipfel kurz nach der Pubertät (Janz und Christian 1957). Die Geschlechtsverteilung ist ausgeglichen (Janz und Durner 1997).

Die Erkrankung ist zum Teil genetisch determiniert. Bei ca. 30% der Erkrankten liegt eine positive Familienanamnese vor (Tsuboi und Christian 1973). Bei Untersuchungen von betroffenen Familien in Mexiko, Kanada und Los Angeles konnte übereinstimmend ein Zusammenhang mit verschiedenen Genloki auf Chromosom 6p gefunden werden (Bai et al. 2002; Cossette et al. 2002; Delgado-Escueta et al. 2002). Die beschriebenen Loki kodieren vor allem für GABA-Rezeptoruntereinheiten (Cossette et al. 2002). Auch mit einem für Connexine codierenden Gen auf Chromosom 15q14 wurde ein Zusammenhang beschrieben (Mas et al. 2004). In einer groß angelegten Studie konnte bei einer Vielzahl von Familien mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (IGE) wiederholt ein Zusammenhang mit einer Mutation auf Chromosom 3q nachgewiesen werden (Sander et al. 2000). Auf diesem Chromosom fanden sich bei Familien mit IGE Mutationen des Gens CLCN2, welches für einen vor allem zerebral exprimierten, spannungsabhängigen Chloridkanal codiert (Haug et al. 2003). Da sich die entsprechenden Genorte nicht bei allen JME-Familien nachweisen ließen und die Vererbungsmodi je nach Studie differierten, geht man bis heute von einem heterogenen, polygenetischen Erbgang aus. Die JME stellt 5-11% der Epilepsien des Jugend- und Erwachsenenalters dar (Renganathan und Delanty 2003).

Die Entwicklung einer JME wurde in keinem Fall in einem Zusammenhang mit Schädel-Hirn-Trauma, Enzephalitis oder Hirntumor beschrieben. MRT und CT zeigen in der Regel keine pathologischen Befunde (Janz und Durner 1997).

Sowohl für JME als auch für andere Formen der idiopathischen generalisierten Epilepsie (IGE) gibt es Hinweise aus neuropathologischen Untersuchungen, dass diskrete Störungen der frühen Hirnentwicklung in Form von Microdysgenesien ursächlich sein könnten (Meencke 1985; Meencke und Janz 1984; Meencke und Janz 1985). Der Zusammenhang zwischen genetischen und morphologischen Ursachen ist allerdings weiterhin unbekannt. Die Intelligenz der Patienten ist normal und die allgemeine neurologische Untersuchung ist unauffällig (Delgado-Escueta et al. 1996). Einzig in einer Studie lag bei einem Kollektiv von 66 Patienten bei 35% ein Tremor der Hände, ähnlich einem essentiellen Tremor, vor (Panayiotopoulos et al. 1994).

Im EEG zeigt sich gewöhnlich eine normale Hintergrundaktivität (Janz und Durner 1997). Interiktal zeigen sich vor allem generalisierte Spike-Wave-Komplexe mit einer Frequenz von 4-6 Hz. Iktal kommt es zu charakteristischen, bilateralen, symmetrischen Spike-Wave- oder Polyspike-Wave-Komplexen, welche gelegentlich frontozentral stärker ausgeprägt sind. Während der Myoklonien kommt es im EEG zu einem „burst“ von 5 bis 20 Spikes mit einer Frequenz von 10-16 Hz, welcher begleitet oder gefolgt wird von Slow-Waves mit einer Frequenz von 2-5 Hz. Die Anzahl der Spikes korreliert dabei mit der Intensität, nicht mit der Dauer der Myoklonien. Die EEG-Veränderungen persistieren zum Teil länger als die klinisch manifesten Anfälle.

1.1.3.1 Klinik

Das Alter bei Erstmanifestation beträgt in den meisten Fällen zwischen zwölf und 19 Jahren (Janz 1969; Tsuboi und Christian 1973). Leitsymptom ist der myoklonische Anfall, bei dem es vor allem in Schultergürtel und Armen zu kurzen, beidseitig synchronen, teils repetitiven, arrhythmischen Muskelkontraktionen kommt. Gegenstände die zum Zeitpunkt des Anfalls in der Hand gehalten werden (z.B. Kaffeetasse oder Zahnbürste), werden häufig weggeschleudert. Gelegentlich sind die Beine mitbetroffen. Durch die plötzliche Flexion in den Knien kann es zu Stürzen kommen. Auch bei unter Umständen minutenlang anhaltenden repetitiven myoklonischen Anfällen bleibt das Bewusstsein meist

erhalten. Bei massiven Myoklonien unter Einbeziehung vieler Muskelgruppen besteht aber meist doch ein kurzzeitiger Bewusstseinsverlust (Delgado-Escueta und Enrile-Bacsal 1984).

Bei ca. 95% der Patienten mit JME kommt es im weiteren Verlauf der Krankheit nach Monaten bis Jahren zu generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen (GTCS) (Delgado-Escueta und Enrile-Bacsal 1984; Janz und Christian 1957). Weniger häufig treten Absencen auf (15-40% der Patienten mit JME), die von den Betroffenen lediglich als „kurze Beeinträchtigung des Bewusstseins“ oder „Schläfrigkeit“ wahrgenommen werden (Delgado-Escueta und Enrile-Bacsal 1984; Janz 1969). Die Häufigkeit der genannten Anfallsformen variiert. Myoklonien und Absencen können täglich (auch mehrfach) auftreten. Die GTCS dagegen treten bei den meisten Patienten im Abstand von mehreren Monaten auf.

1.1.3.2 Anfallsauslösende Faktoren

Eine Vielzahl von Faktoren begünstigt das Auftreten von Anfällen bei juveniler myoklonischer Epilepsie. Stark gehäuft treten Anfälle unter Ermüdung, bzw. Schlafentzug oder unter Alkoholeinfluss auf. Vor allem die Kombination beider Faktoren machen einen Anfall sehr wahrscheinlich. Auch koffeinhaltige Getränke können in Einzelfällen die Anfallshäufigkeit steigern (Janz 1969; Kaufman und Sachdeo 2003). Bis zu 40% der Patienten mit JME weisen eine Photosensibilität auf (Appleton et al. 2000; Asconape und Penry 1984). Bei 20 bis 33% der weiblichen Patienten wird zudem eine katameniale Häufung beschrieben (da Silva et al. 2005; Panayiotopoulos et al. 1994).

1.1.3.3 Zirkadiane Rhythmik

Eine weitere Besonderheit der JME besteht darin, dass die Anfälle nahezu ausschließlich innerhalb der ersten zwei Stunden nach Erwachen auftreten (Mendez und Radtke 2001). Hierbei ist es nicht von Bedeutung, ob die Patienten motorisch aktiv werden und aufstehen, oder ob sie im Bett liegen bleiben. Die Uhrzeit des Erwachens spielt lediglich eine untergeordnete Rolle (Janz und Christian 1957). Auch nach kurzen Schlafphasen am Tage (z.B. Mittagsschlaf)

treten gelegentlich Anfälle auf. Mittels EEG konnte gezeigt werden, dass zwar während des Schlafes bei allen Patienten die für JME typischen generalisierten Polyspike-Slow-Wave-Komplexe vorhanden waren. Im Stadium des Erwachens trat aber hierbei eine signifikant erhöhte Entladungsrate auf (Dhanuka et al. 2001). Eine pathophysiologische Erklärung für diese zirkadiane Rhythmik besteht zur Zeit nicht.

1.1.3.4 Therapie

Neben der pharmakologischen Therapie muss die Vermeidung oder Reduktion von anfallsauslösenden Faktoren gewährleistet sein. Dazu gehört vor allem ein geregelter Schlaf-Wach-Rhythmus. Alkohol sollte gemieden und koffeinhaltige Getränke in Einzelfällen nicht am Abend konsumiert werden (Delgado-Escueta et al. 1996; Janz und Durner 1997). Bei bekannter Photosensibilität sollten entsprechende Lichtquellen (z.B. Discodrehorgel) ebenfalls vermieden werden.

Eines der Mittel der ersten Wahl zur pharmakologischen Therapie der JME ist Valproat (Delgado-Escueta et al. 1996; Janz und Durner 1997). Unter Monotherapie mit Valproat wurden 86% der Patienten anfallsfrei (Delgado-Escueta und Enrile-Bacsal 1984). Unter Carbamazepin oder Phenytoin als Monotherapeutikum, nimmt die Anfallsfrequenz, insbesondere der Myoklonien, dagegen in einigen Fällen zu (Genton et al. 2000). Trotz sehr guter Anfallskontrolle durch Valproat bleiben vor allem Teratogenität, Tremor, Alopezie und Gewichtszunahme als mögliche Nebenwirkung zu bedenken. Im Hinblick auf antikonvulsive Pharmaka der neueren Generation erscheinen daher zur Zeit auch Lamotrigin oder Topiramate als alternative Monotherapeutika in Frage zu kommen (Biton und Bourgeois 2005; Morris et al. 2004; Murphy und Delanty 2000). Vigabatrin, Gabapentin und Oxcarbazepin können dagegen eine Zunahme der Anfallshäufigkeit bewirken (Gelisse et al. 2004; Murphy und Delanty 2000).

Ist durch Monotherapie keine Anfallskontrolle zu erreichen, ist bei einigen Patienten Clonazepam als add-on erfolgreich eingesetzt worden (Delgado-Escueta et al. 1996). Die elektroenzephalographischen Veränderungen bleiben meist

lebenslang erhalten. Das Absetzen der Pharmakotherapie führt innerhalb von fünf Jahren in 75% bis 100% der Fälle zu rezidivierenden Anfällen (Delgado-Escueta und Enrile-Bacsal 1984; Janz et al. 1983; Lund et al. 1976). Eine lebenslange medikamentöse Therapie ist daher indiziert.

1.2 Transkranielle Magnetstimulation

1.2.1 Geschichte

Obwohl die elektrische Erregbarkeit des Kortex schon seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt war und verschiedene Tierversuche auf diesem Gebiet durchgeführt wurden, gelang es erst 1980 durch Merton und Morton, den Kortex am lebenden Menschen erfolgreich zu reizen (Merton und Morton 1980). Sie nutzten dafür elektrische Kondensatorentladungen mit einer Spitzenspannung um 1000 Volt, welche direkt über die Kopfhaut appliziert wurden. Die daraus resultierende Kontraktion eines Zielmuskels konnte dabei mit Hilfe eines Oberflächenmyogrammes abgeleitet werden. In den folgenden Jahren schlossen sich eine Reihe von Untersuchungen von Gesunden und Patienten an die zeigten, dass sich mit Hilfe der durch Reizung des Kortex erzeugten Potentiale Rückschlüsse auf die schnell leitenden, pyramidalen Leitungsbahnen gewinnen ließen (Cowan et al. 1984; Dick et al. 1984; Rothwell et al. 1984). Die wegen des hohen elektrischen Widerstandes von Haut, Fett- und Muskelgewebe benötigte Spannung von mindestens mehreren hundert Volt machte diese Untersuchung allerdings sehr schmerzhaft.

1985 entwickelte Barker daher einen Magnetfeld-Generator, durch den es möglich wurde, den Kortex schmerzfrei zu reizen (Barker et al. 1985). Neben der Erkenntnis, dass der im Hirn erzeugte elektrische Stromfluss bei dieser Technik geringer als bei elektrischer Reizung war (Barker et al. 1987), stellte sich die nicht-invasive transkranielle Magnetstimulation (TMS) als wesentlich leichter durchführbar heraus.

Seit 1986 wurden mit Hilfe dieser Technik eine Vielzahl von Untersuchungen durchgeführt, um die Physiologie der zentralen motorischen Regulation zu

erforschen (Kujirai et al. 1993; Triggs et al. 1992). Außerdem fanden etliche Studien zur Beeinflussbarkeit der TMS durch unterschiedliche Parameter (z.B. Schlaf, motorische Vorinnervation, mentale Aktivierung) (Hess et al. 1987b; Izumi et al. 1995; Muellbacher et al. 2000) und zum Ausschluss schädlicher Nebenwirkungen (z.B. Gehörschäden) (Collado-Corona et al. 2001) statt.

Heute kommt die transkranielle Magnetstimulation in der klinisch-neurologischen Routine zur Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit zum Einsatz. Daneben dient sie der Klärung wissenschaftlicher Fragestellungen. So lassen sich mittels TMS Wirkmechanismen antikonvulsiver Medikamente bestimmen (z.B. Reis et al. 2002) oder Erkenntnisse über die Pathophysiologie neurologischer Krankheitsbilder, unter anderem der Epilepsien (Hamer et al. 2005; Ziemann et al. 1998), gewinnen.

1.2.2 Physikalische Grundlagen

Die Funktionsweise der transkraniellen Magnetstimulation lässt sich anhand des physikalischen Effekts der elektromagnetischen Induktion erklären. Hierunter versteht man die Erzeugung elektrischer Felder durch sich verändernde Magnetfelder. Das heißt, ein elektrischer Leiter erfährt einen Induktionsstrom, wenn er entweder durch ein magnetisches Feld bewegt wird, oder sich das magnetische Feld um einen Leiter zeitlich oder räumlich ändert. Letzteres wird bei der TMS durch die Entladung eines Kondensators über eine Kupferspule und das daraus resultierende, kurzzeitige Magnetfeld (je nach Gerät um 2 Tesla über 200-600 μ s) erreicht, welches die Schädeldecke nahezu ohne Abschwächung durchdringt (Hess et al. 1987a). Wird das Magnetfeld nun senkrecht zur Schädeldecke ausgerichtet, so wird ein Gewebestrom im Kortex induziert, der parallel zur Schädeloberfläche gerichtet ist. Überschreitet der Stromfluss im Gewebe die Reizschwelle der Neurone, führt dies zu einer kortikalen Erregung (Barker et al. 1985).

Die Beschaffenheit des Magnetfeldes wird ganz maßgeblich durch die Spulenform geprägt. Bei der in dieser Studie verwendeten Spule handelt es sich um eine 8-förmige, oder sogenannte Schmetterlingsspule, deren Magnetfeld sich

gut zur fokalen Reizung eignet. Das damit erzeugte Feld hat sein Maximum einige Zentimeter unter dem Zentrum der Spule (Roth et al. 1991). Somit kann selektiv ein kleiner Bereich des Kortex erregt werden (Brasil-Neto et al. 1992).

1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen der Stimulusverfahren

Da der Motorkortex eine somatotope Gliederung besitzt, lassen sich je nach Ort der Reizung unterschiedliche Muskeln oder Muskelgruppen erregen. Durch Messung der elektrischen Aktivität über dem gewählten Zielmuskel werden motorisch evozierte Potentiale (MEP) abgeleitet.

Nach der Entwicklung der magnetischen Kortexreizung wurden die Erkenntnisse dieser Technik mit denen der schon länger bekannten elektrischen Kortexreizung verglichen (Caramia et al. 1989; Day et al. 1989). Aufgrund der Latenzen der motorisch evozierten Potentiale konnte man nach Abzug der peripheren Leitungszeit auf eine kortikospinale Leitung durch die Betz'schen Riesenpyramidenzellen schließen. Nur diese dick myelinisierten Axone sind in der Lage, eine zentrale Leitungszeit von 3 - 5,5 ms zu erreichen. Auffallend war jedoch eine Verzögerung der magnetisch evozierten Potentiale um ca. 2 ms gegenüber der elektrischen Stimulation (Hess et al. 1987a). Man geht davon aus, dass diese Verzögerung durch primäre Erregung von intrakortikalen Interneuronen bedingt wird (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992). Durch hohe Stimulusintensitäten und lateromediale Ausrichtung des induzierten Stromes lassen sich die kortikospinalen Neurone allerdings auch direkt erregen (Amassian et al. 1989; Werhahn et al. 1994).

Die grundlegenden Parameter der motorischen Exzitabilität sind die motorischen Schwellenwerte (MT, motor threshold) und die Amplitude des MEP. Als MT bezeichnet man die minimale Reizstärke, bei der gerade noch ein MEP hervorzurufen ist. Sie kann in Ruhe als (Ruhemotorschwelle, RMT, resting motor threshold) und unter willkürlicher, leichter tonischer Innervation des Muskels als aktive Motorschwelle (AMT, active motor threshold) bestimmt werden. Die RMT ist stets höher als die AMT (Hess et al. 1986).

Die Amplitude des MEP wird vom Minimum zum Maximum (peak-to-peak) gemessen. Sie nimmt durch Rekrutierung von nachgeschalteten Neuronen mit der Intensität der Stimulation und der Stärke der Vorinnervation zu (Hess et al. 1987a).

Neben den genannten exzitatorischen Eigenschaften führt die TMS auch zu inhibitorischen Effekten. Ein wichtiger inhibitorischer Parameter ist die kortikale Innervationsstille (CSP, cortical stimulation induced silent period). Unter tonischer Vorinnervation des Muskels kommt es nach dem MEP durch Applikation eines TMS-Impulses zu einer Phase der Hemmung der willkürlichen Muskelaktivität (Abb.1).

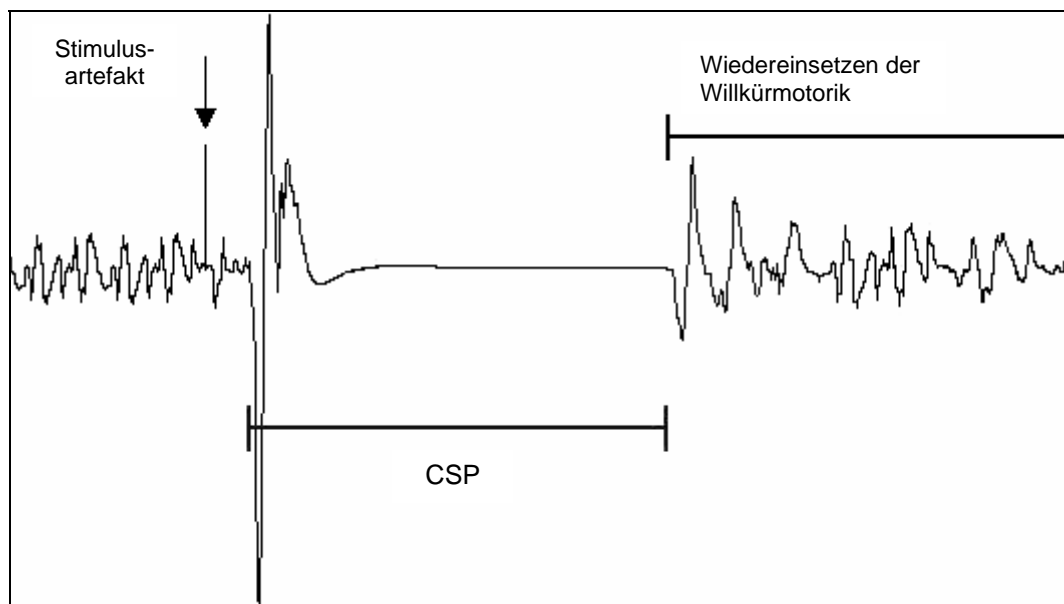


Abb. 1: Schematische Darstellung der kortikalen Silent Period (CSP)

Mit kurzer Latenz (ca. 20ms) entsteht nach erfolgtem Stimulus ein MEP, welches den Beginn der CSP markiert. Sie endet mit dem wiederkehrenden Einsetzen der Willkürmotorik.

Diese als CSP bezeichnete Phase entsteht im ersten Anteil vermutlich durch spinale inhibitorische Mechanismen, in der zweiten Hälfte aber durch eine kortikale, vermutlich $GABA_B$ vermittelte, Inhibition (Tergau et al. 1999). Diese Vermutung wird durch die CSP-verlängernde Wirkung von $GABA_B$ -agonistischen Pharmaka, sowie kontinuierlich intrathekal applizierten $GABA_B$ -Agonisten gestützt (Siebner et al. 1998; Ziemann et al. 1996a). Die Dauer der CSP hängt

neben der kortikalen Inhibition von der Reizstärke ab. Im Bereich der kleinen Handmuskeln sind bis ca. 200 ms als normal anzusehen (Roick et al. 1993).

Während die bisher beschriebenen Parameter nach einem einzelnen Stimulus auftreten, kann man bei der Doppelimpulstechnik weitere modulierende Mechanismen des Motorkortex differenzieren. Durch Verwendung eines Verbindungs-Moduls ist es möglich, innerhalb kürzester Zeit mit zwei Reizen über eine Spule das gleiche Kortexareal zu erregen. Stimuliert man direkt vor dem Testreiz mit einem zweiten, konditionierenden Magnetimpuls, sind die MEP bei kurzen Interstimulusintervallen (ISI) (1 bis 6 ms) deutlich verkleinert und bei längeren ISIs (8 bis 30 ms) im Verhältnis zum einzelnen Testreiz deutlich vergrößert (Kujirai et al. 1993). Für den konditionierenden Reiz wählt man üblicherweise eine Intensität von 75% der RMT. Somit lässt sich durch diesen allein kein MEP auslösen (Abb.2).

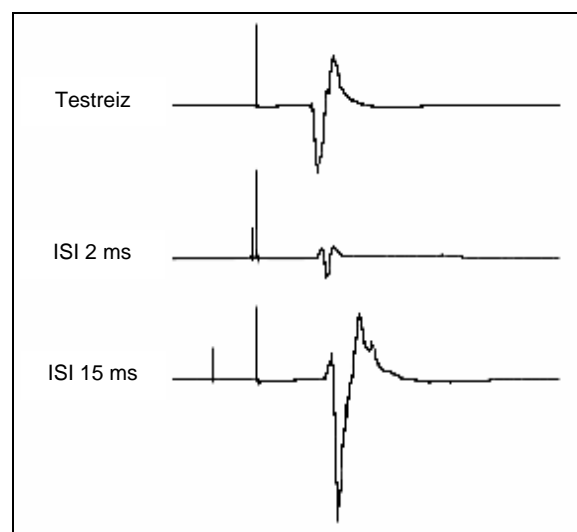


Abb. 2: Doppelimpuls-TMS, Einfluss des ISI auf den Testreiz. Bei kurzem ISI von 2 ms kommt es zu einem inhibitorischen, bei langem ISI von 15 ms dagegen zu einem facilitierenden Effekt, jeweils in Relation zum unkonditionierten Testreiz.

Über schmerztherapeutisch implantierte epidurale Elektroden auf Höhe des Zervikalmarks konnten kortikospinale Effekte durch TMS direkt abgeleitet werden (Di Lazzaro et al. 1998). Hierbei zeigte sich auf einen einzelnen überschwelligem Stimulus eine Salve von deszendierenden Potentialen (I-Wellen,

indirekte Wellen) die durch die primäre Erregung exzitatorischer, kortikaler Interneurone und damit repetitiver Stimulation der Pyramidenzellen erklärt werden konnten. Bei Doppelimpulsen mit kurzen Interstimulusintervallen dagegen konnten diese I-Wellen supprimiert werden, was auf eine intrakortikale Inhibition durch den konditionierenden Reiz schließen ließ. Folglich bezeichnet man die Reduktion der Amplitude bei kurzen Intervallen als intrakortikale Inhibition (ICI), die Größenzunahme bei langen Intervallen als intrakortikale Fazilitation (ICF). Beide Mechanismen sind unabhängig voneinander und vermutlich auf GABAerge (inhibitorische) und glutamaterge (exzitatorische) Interneurone zurückzuführen (Di Lazzaro et al. 1998; Kujirai et al. 1993; Liepert et al. 1997; Ziemann et al. 1996b; Ziemann et al. 1996a). Die GABAerge Wirkung wird hierbei vermutlich vor allem über GABA_A-Rezeptoren vermittelt (Nakamura et al. 1997).

1.2.4 Sicherheit

Da mittels TMS kortikale Neurone erregt werden, scheint es theoretisch möglich einen epileptischen Anfall auszulösen. Bisher liegen allerdings nur drei Berichte von Anfällen bei gesunden Probanden vor, die unter repetitiver TMS (rTMS) mit Reizfrequenzen von 10 Hz und mehr stimuliert wurden (Wassermann et al. 1996; Wassermann 1998). Unter der in hier vorliegender Studie durchgeführter Einzel- und Doppelimpulsstimulation sind bisher keine Anfälle bei Gesunden aufgetreten. Bei Epilepsiepatienten gibt es Berichte von vereinzelt aufgetretenen Anfällen unter TMS, bei denen ein Zusammenhang mit der Untersuchung nicht auszuschließen ist (Hufnagel et al. 1990; Hufnagel und Elger 1991). Studien im Rahmen praeoperativer Untersuchungen vor epilepsiechirurgischen Eingriffen zeigten bei Stimulation über den epileptogenen Arealen eine Aktivierung der Foci durch die TMS; es wurde sogar über das Auftreten eines fokalen Anfalles berichtet (Dhuna et al. 1991; Hufnagel et al. 1990). Bei ausschließlicher Reizung über dem Motorkortex fanden sich aber in einer anderen Untersuchung bei 58 Epilepsiepatienten weder EEG-Veränderungen, noch wurden Anfälle ausgelöst (Tassinari et al. 1990). Generell ist das Risiko als gering einzuschätzen, da z.B. im

National Hospital for Nervous Diseases, London, bei über 2000 Untersuchungen mit TMS kein einziger Anfall auftrat (Claus D 1989).

Auch wenn im Tierversuch unter sehr hohen Reizstärken von 2,8 Tesla bei Ratten mikrovakuoläre Veränderungen im Kortex berichtet wurden (Matsumiya et al. 1992), konnten in resezierten menschlichen Temporallappen von praeoperativ intensiv mit TMS stimulierten Patienten keine histologischen Veränderungen nachgewiesen werden (Gates et al. 1992).

Im Tierversuch erhobene Vermutungen, Gehörschäden durch TMS auszulösen, konnten ebenfalls im Menschen nicht bestätigt werden (Collado-Corona et al. 2001).

Bei degenerativen, inflammatorischen oder ischämischen Hirnprozessen sollte die Indikation für dieses Untersuchungsverfahren streng überdacht werden, da es hierbei in Einzelfällen möglich erscheint, in bisher anfallsfreien Personen epileptogene Foci zu aktivieren (Brogmus 1998).

Als absolute Kontraindikation für TMS ist allerdings das Vorhandensein von Gefäß-Clips nach neurochirurgischen Eingriffen, wie auch der Zustand nach Coiling von intrakraniellen Aneurysmen zu sehen. Da diese Metallteile durch den Magnetimpuls womöglich disloziert, oder erhitzt werden könnten, wäre eine Blutung mit unter Umständen letalem Ausgang als Folge theoretisch denkbar. Auch Personen mit implantierten elektrischen Geräten, wie Herzschrittmacher oder Cochleaimplantate, sollten nicht mittels TMS untersucht werden, da ähnlich wie bei der Magnetresonanztomographie, Funktionsstörungen oder gar die Zerstörung der Geräte durch das rasch wechselnde Magnetfeld möglich erscheinen (Pavlicek et al. 1983).

2 ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob es im Tagesverlauf bei Patienten mit JME zu Veränderungen der Exzitabilität des Motorkortex kommt, welche die Kumulation der Anfälle in den ersten beiden Stunden nach Erwachen erklären könnten. Darüber hinaus sollte erfasst werden, ob es diesbezüglich Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gibt.

Trotz einer Vielzahl von Studien, ist die Pathophysiologie der JME bisher unbekannt. Bei einer unabhängig von der Tageszeit und dem Vigilanzgrad der Patienten durchgeführten Untersuchung zeigte sich bei Patienten mit JME unter antikonvulsiver Therapie für beide Hemisphären gleichartig ausgeprägt eine signifikant verminderte intrakortikale Inhibition, während kortikale Fazilitation, Motorschwelle und kortikale Silent Period keine Unterschiede zu denen Gesunder aufwiesen (Manganotti et al. 2000). Die aufgrund dieser Eigenschaften des Motorkortex vermutete Malfunktion inhibitorischer, interneuronaler Schaltkreise ließ sich indirekt durch den Befund bestätigen, dass der zerebrale GABA-Gehalt bei antikonvulsiv behandelten JME-Patienten niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen lag (Petroff et al. 2001). Unklar bleibt weiterhin, warum die Anfälle nahezu ausschließlich innerhalb der ersten beiden Stunden nach Erwachen auftreten. Die zirkadianen Veränderungen der Neurotransmittersysteme sind nur unzureichend bekannt. Es konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass sowohl GABA als auch Glutamat tageszeitlich bedingten Schwankungen unterliegen (Marquez et al. 2000). Diese weisen jedoch tageszeitbedingt eine parallele Zu- und Abnahme beider Transmitter auf, ohne dass ein Überwiegen exzitatorischer oder inhibitorischer Effekte zu bestimmten Zeitpunkten nachgewiesen wurde. Es existiert bisher keine Untersuchung, welche tageszeitliche Schwankungen der Exzitabilität in-vivo am Menschen untersucht hat. Insbesondere sind mögliche zirkadiane Abweichungen der Exzitabilität bei JME im Vergleich zu Gesunden unbekannt.

Die TMS stellt eine verbreitete non-invasive Methode zur Darstellung der Exzitabilität der intrakortikalen Transmittersysteme dar. Hiermit sollte die Frage geklärt werden, ob es zu physiologischen Veränderungen der Exzitabilität im

Tagesverlauf bei Gesunden kommt und ob bei JME-Patienten Abweichungen bestehen, welche die Anfallshäufung am Morgen erklären könnten.

3 PROBANDEN, PATIENTEN UND METHODEN

Die Studie wurde prospektiv im Zeitraum von Oktober 2002 bis Juli 2005 an der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Das Studienziel und die Methoden wurden vor Beginn der Studie im Studienprotokoll festgelegt. Für die Durchführung der Versuche an den Probanden und Patienten lag die Genehmigung der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vor. Alle Probanden und Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis an der Studie teilzunehmen. Die Teilnehmer beider Gruppen wurden angewiesen ihren gewohnten Schlafrhythmus beizubehalten und mindestens zwölf Stunden vor Beginn der Untersuchung keine alkohol-, oder koffeinhaltigen Getränke zu konsumieren, bzw. keine neuro- oder psychoaktiven Medikamente, einschließlich Drogen einzunehmen. Patienten unter antikonvulsiver Therapie nahmen die Medikamente jeweils nach der Untersuchung ein.

Bei allen Patienten und Probanden wurde die Stimulation über der zur dominanten Hand kontralateralen Hemisphäre durchgeführt. In einer anderen Arbeit mit dem gleichen experimentellen Aufbau zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dominanter und nicht-dominanter Hemisphäre (Hamer et al. 2005). Die Händigkeit wurde anhand des Edinburgh Händigkeits-Inventars (Oldfield 1971) ermittelt.

3.1 Auswahl der Patienten

Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, deren Epilepsie-Syndrom klinisch eindeutig als juvenile myoklonische Epilepsie bestimmt werden konnte. Folgende Befunde wurden in Zusammenschau zur Diagnose herangezogen:

- Beginn der Erkrankung zwischen 10. und 16. Lebensjahr
- überwiegend morgendliche Myoklonien bis hin zu generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (≤ 2 Stunden nach Erwachen)
- normale Hintergrundaktivität im EEG mit interiktal generalisierten Spike/Polyspike-Wave-Komplexen mit Frequenzen von 3-5 Hz
- ggf. Photosensibilität

- unauffälliges MRT (falls vorhanden)
- keine signifikante Komorbidität

Es handelte sich dabei um stationäre oder ambulante Patienten der Neurologischen Klinik der Philipps-Universität Marburg, die unten stehende Einschlusskriterien zu erfüllen hatten.

Um die pathophysiologischen Vorgänge im Motorkortex bei Patienten mit JME möglichst unbeeinflusst zu evaluieren, erscheint es sinnvoller, nicht medizierte Patienten gegenüber medizierten Patienten vorzuziehen. Es war allerdings ethisch nicht zu vertreten, eine unter Umständen bereits begonnene medikamentöse Therapie für die vorliegende Untersuchung zu unterbrechen, da ein Absetzen der Pharmakotherapie bei 75% bis 100% der Patienten zu rezidivierenden Anfällen führt (Delgado-Escueta und Enrile-Bacsal 1984; Janz et al. 1983; Lund et al. 1976). Die Untersuchung erfolgte daher wenn möglich sofort nach Diagnosestellung. Durch Aufdosierung bedingt, war die Dosis der antikonvulsiven Medikamente somit gering. Um unmittelbare Einflüsse auf die Ergebnisse zu minimieren, nahmen diejenigen Patienten, bei welchen die antikonvulsive Therapie bereits begonnen wurde, die abendliche und morgendliche Dosis jeweils nach der Untersuchung ein. Ein Teil der Patienten wurde untersucht, nachdem sie der neurologischen Klinik zur Umstellung der antikonvulsiven Pharmakotherapie zugewiesen wurden.

3.1.1 Einschlusskriterien

Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Alter: ≥ 12 Jahre
- Fähigkeit und Willen, sich mittels TMS untersuchen zu lassen und die schriftliche Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, bzw. von einem Erziehungsberechtigten unterschreiben zu lassen.
- männliche und weibliche Patienten mit nach oben genannten Kriterien diagnostizierter juveniler myklonischer Epilepsie.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden bei Anamnese oder Vorliegen der folgenden Umstände nicht in die Studie eingeschlossen:

- Herzschrittmacher
- Intrakranielle Metallimplantate, wie z.B. Gefäß-Clips
- Intrakranielle elektronische Geräte, wie z.B. künstliche Cochleaimplantate
- Schädeldachdefekte
- Schwere progressive neurologische Erkrankung (z.B. Hirntumor, Multiple Sklerose)
- Schwere (eine stationäre Behandlung erfordernde) psychiatrische Erkrankung innerhalb der letzten sechs Monate, Suizidversuch in der Anamnese oder Psychose
- Schwangerschaft
- Psychogene Anfälle (nicht-epileptische Anfälle)
- Epileptischer Anfall in den letzten 24 Stunden
- Status epilepticus in den letzten 4 Wochen
- Drogenabusus

3.2 Auswahl der Probanden

Es wurden gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen, die unten stehende Einschlusskriterien zu erfüllen hatten. Bei den Probanden der Kontrollgruppe handelte es sich um Studenten verschiedener Fachrichtungen und Personal aus der Klinik für Neurologie.

3.2.1 Einschlusskriterien

- Alter: ≥ 12 Jahre
- neurologisch unauffälliger Befund
- keine regelmäßige Einnahme von Pharmaka

- Fähigkeit und Willen, sich mittels TMS untersuchen zu lassen und die schriftliche Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, bzw. von einem Erziehungsberechtigten unterschreiben zu lassen.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Für die Kontrollgruppe galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Patienten. Gesunde Probanden wurden ebenfalls bei Vorliegen einer der unter 3.1.2 genannten Erkrankung von der Untersuchung ausgeschlossen.

3.3 Abbruchkriterien

Die Teilnehmer beider Gruppen konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Wurde bei Patienten oder Probanden während der Studie eine der unter 3.1.4 genannten Erkrankungen festgestellt, wurde die Untersuchung abgebrochen und die Probanden aus der Studie ausgeschlossen.

3.4 Messtechniken und Geräte

Die Versuchsanordnung basierte auf der Beschreibung von Kujirai et al. (1993) und entsprach dem von Reis et al. (2002) beschriebenen Aufbau. Die Patienten saßen zur Versuchsdurchführung in halb liegender Position entspannt in einem bequemen Sessel. Um bewegungsbedingte Artefakte zu vermeiden, lag der Kopf in einer u-förmigen Kissenschale aus Schaumstoff fixiert. Die Arme lagen locker auf den Armlehnen auf.

3.4.1 Ableitungstechnik

Zur Registrierung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) wurde hier ein Oberflächenmyogramm (EMG) über dem *M. abductor digiti minimi* (ADM) abgeleitet, indem den Probanden jeweils eine Silberchlorid-Oberflächenelektrode über das erste Interphalangealgelenk des Kleinfingers, sowie über den Muskelbauch des ADM der dominanten Hand aufgeklebt wurde. Die Erdungselektrode wurde am gleichseitigen Unterarm angebracht. Das verstärkte und gefilterte (20 Hz bis 10 kHz) EMG-Signal wurde digitalisiert (Analog/Digital-Rate 40 kHz) und

auf einem mit einem Datenkollektions- und Analyseprogramm (Magnetix®, Dipl.-Ing. J. Ditterich, Abteilung für klinische Neurophysiologie der Universität München, Deutschland) ausgestatteten Computer aufgezeichnet. Bei allen Probanden wurden MEPs während Ruhebedingungen und unter willkürlicher Vorspannung des Zielmuskels abgeleitet.

Unter Ruhebedingungen wurde die Einhaltung der EMG-Stille zwischen den einzelnen Stimuli durch audiovisuelles Feedback kontrolliert. Weiterhin wurden die Patienten angewiesen, während der Untersuchung auf Sprechen, mentale Aktivität und Willkürkontraktionen anderer Muskeln zu verzichten, um deren fasilitierende Effekte auf die abgeleiteten Muskelpotentiale auszuschließen (Izumi et al. 1995; Muellbacher et al. 2000). Schlaf wurde wegen seiner je nach Schlafstadium exzitatorischen oder inhibierenden Einflüsse auf die Erregbarkeit des Kortex vermieden (Hess et al. 1987b).

Die willkürliche Vorspannung wurde über audiovisuelles Feedback kontrolliert. Hierbei spannten die Probanden den Zielmuskel mit ca. 30% der maximalen Kraft an. Zwischen den einzelnen Messreihen wurden kurze Ruhepausen eingehalten, um einer vorzeitigen Ermüdung vorzubeugen.

3.4.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

3.4.2.1 Positionierung der Spule

Zur Stimulation wurde eine fokale Schmetterlingsspule (Micromed Medizin-Elektronik, Gundelfingen, Deutschland, Außendurchmesser 90mm, Innendurchmesser 70mm) verwendet. Diese war über ein BiStim®-Modul mit zwei Magstim 200 Magnetstimulatoren mit einer maximalen Stimulationsleistung von jeweils 2,0 Tesla verbunden (alle „The Magstim Company“, Dyfed, UK), wodurch es möglich war, zwei Reize innerhalb weniger Millisekunden zu applizieren (Doppelimpuls-TMS).

Aufgrund der somatotopischen Gliederung des primären Motorkortex befindet sich das die Handmuskulatur versorgende Areal einige Zentimeter über dem Ohr. Um die optimale Spulenposition einzustellen, wurde die Spule in 5mm-Schritten

über den beschriebenen Bereich der dominanten Hemisphäre, das heißt kontralateral zur dominanten Hand, bewegt und mit überschwelligem Reizen (50% bis 60% der Geräteleistung) stimuliert. Hierbei lag die Spule flach auf und der Griff war stets in einem 45°-Winkel zur Parasagittalebene des Schädels nach dorsal geneigt. Der im Kortex resultierende Stromfluss war somit von dorsal nach ventral, und damit annähernd rechtwinklig zum Gyrus praecentralis ausgerichtet. Hierdurch konnten die Neurone am effektivsten transsynaptisch erregt werden (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992).

3.4.2.2 Paradigmen für die TMS

Für die Messung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitation wurden verschiedene TMS-Parameter untersucht, für die folgende Paradigmen mit dem Computerprogramm Magnetix® erstellt wurden.

3.4.2.2.1 Paradigma 1: Testreiz und motorische Schwelle

Hierbei war Stimulator 1 aktiv, Stimulator 2 war nicht aktiv. Die Pretriggerzeit betrug 50ms. Abgeleitet wurden maximal 200 Einzelimpulse, wobei die Stimuli zur Vermeidung der Habituation in einem computerisiert randomisierten Abstand von vier bis acht Sekunden erfolgten. Die Startintensität wurde je nach Exzitabilität des Probanden individuell zwischen 50% und 60% der maximalen Geräteleistung festgelegt.

Für den **Testreiz** (TR) wurde diejenige Intensität festgelegt, bei der sich konstant eine peak-to-peak-MEP-Amplitude von 1 bis 1,5 mV auslösen ließ.

Motorische Ruheschwelle (resting motor threshold, RMT): Die niedrigste Stimulations-Intensität, die benötigt wird, um ein MEP mit einer peak-to-peak-Amplitude von >50 µV bei vier von acht aufeinander folgenden Impulsen zu induzieren. Die Reduktion der Stimulatorintensität erfolgte von der Startintensität ausgehend in 1%-Schritten bis zum Erreichen der Schwelle.

3.4.2.2.2 Paradigma 2: Kortikale Silent Period

Hierbei war Stimulator 1 aktiv, Stimulator 2 war nicht aktiv. Die Pretriggerzeit betrug 50ms. Abgeleitet wurden 50 Einzelimpulse, wobei die Reize computergestützt randomisiert in einem Abstand von sechs bis neun Sekunden erfolgten. Die Stimulatorintensität wurde je nach RMT des jeweiligen Probanden individuell festgelegt.

Zur Bestimmung der **kortikal induzierten Silent Period (CSP)** wurden unter willkürlicher Vorspannung des Zielmuskels mit 30% der maximalen Kraft zehn Impulse bei der Stimulusintensität RMT+10% aufgezeichnet und die Dauer der induzierten CSP ermittelt. Diese wurde als Zeitspanne zwischen Beginn des induzierten MEPs und dem ersten Wiederauftreten von willkürlicher Muskelaktivität im EMG bei hoher Vergrößerung definiert. Für die CSP wurde für jede Untersuchung jeweils ein Mittelwert aus den zehn Einzelmessungen berechnet.

3.4.2.2.3 Paradigma 3: Doppelimpuls-TMS

Hierbei war Stimulator 1 und 2 aktiv. Die Pretriggerzeit betrug 50ms. Die Stimuli erfolgten in einem computerisiert randomisierten Abstand von vier bis acht Sekunden. Die Intensität von Stimulator 1 betrug 75% der individuell bestimmten RMT. Die Intensität von Stimulator 2 wurde entsprechend der unter Paradigma 1 genannten Testreizintensität festgelegt. Bei allen Messungen im Doppelimpulsverfahren war der ADM entspannt.

Folgende Parameter wurden so bestimmt:

Intrakortikale Inhibition und Fazilitation: Die intrakortikale Inhibition (ICI) wurde bei Interstimulusintervallen (ISI) von 2, 3 und 4 ms und die intrakortikale Fazilitation bei ISIs von 10 und 15 ms bestimmt, da sich diese als besonders aussagekräftig herausstellten (Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996b). Jeweils fünfzehn Messungen wurden für jedes einzelne ISI sowie den unkonditionierten Testreiz aufgezeichnet und gemittelt. (Zur Funktion des konditionierenden Reizes siehe auch 1.2.3)

Als konditionierte Muskelantwort (conditioned response, CR) wurde der prozentuale Anteil der mittleren peak-to-peak-Amplitude des konditionierten MEPs (MEPc) in Relation zur mittleren peak-to-peak-Amplitude des unkonditionierten MEPs (MEPuc) bezeichnet. Die konditionierende Antwort errechnete sich daher wie folgt:

$$CR = 100[\%] \times MEPc/MEPuc$$

Abgeleitet wurden 75 Doppelimpulse und 15 unkonditionierte Einzelimpulse in computergestützt randomisierter Reihenfolge.

3.5 Zeitlicher Ablauf

Alle Parameter wurden bei beiden Gruppen jeweils abends zwischen 17:00 Uhr und 20:00 Uhr, sowie morgens zwischen 6:00 Uhr und 9:00 Uhr bestimmt. Um den Zustand kurz nach Erwachen besser dem restlichen Tagesverlauf gegenüberstellen zu können, wurde darauf geachtet, dass die Versuchsteilnehmer vor der Untersuchung am späten Nachmittag nicht geschlafen hatten (kein Mittagsschlaf). Zur morgendlichen Messung wurde jeder Proband angewiesen, zu der für ihn üblichen Zeit aufzustehen. Die Untersuchung erfolgte anschließend innerhalb der ersten zwei Stunden nach Erwachen. Patienten, deren Anfahrt zur Klinik diese Zeit überschritten hätte, wurden im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes untersucht. Zwischen den beiden Untersuchungen eines Probanden lagen maximal 16 Stunden. Nur bei einem Patienten ergab sich aus logistischen Gründen ein Intervall von 36 Stunden zwischen morgendlicher Messung und der Untersuchung am Abend des darauf folgenden Tages.

3.6 Statistische Methoden

Die Analyse der Daten erfolgte mit der Software SPSS for Windows 10.0 (SPSS, Illinois, USA) und MS-Excel 2000 (Microsoft Corporation, USA).

Die Parameter der kortikalen Exzitabilität (MT, ICI, ICF, CSP) wurden jeweils einzeln ausgewertet. Für die Doppelimpulseffekte der ICI und ICF wurden die inhibitorischen und fazilitierenden ISIs jeweils einzeln in gesonderten Berechnungen untersucht.

Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) mit dem zweistufigen Innersubjektfaktor Tageszeit (Morgen, Abend) und den Zwischensubjektfaktoren Gruppenzugehörigkeit (Patienten, Kontrollen) zur Analyse der Parameter RMT, ISI 2, ISI 3, ISI 4, ISI 10, ISI 15 und CSP verwendet. Mit diesem Verfahren aufgedeckte Veränderungen innerhalb der Tageszeit oder zwischen den Gruppen wurden anschließend mittels eines nicht-parametrischen Testverfahrens näher untersucht. Folgende Testverfahren kamen hierbei zum Einsatz:

- Wilcoxon-signed-rank-Test für verbundene Stichproben zum Paarvergleich der einzelnen Exzitabilitätsparameter am Morgen und am Abend innerhalb einer Gruppe
- Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben zum Paarvergleich der einzelnen Exzitabilitätsparameter zwischen Patientengruppen und Kontrollpersonen zu einem festen Zeitpunkt

Auch wenn zur Berechnung nicht-parametrische Testverfahren eingesetzt wurden, wurde für die deskriptive Darstellung der Daten neben dem Median auch der Mittelwert angegeben, um der überwiegenden Mehrheit der TMS-Literatur Rechnung zu tragen und eine Vergleichbarkeit zu erleichtern.

Weiterhin wurden die tageszeitabhängigen Differenzen der bestimmten Parameter durch Subtraktion der abendlichen Werte abzüglich der morgendlichen Werte jeweils für Subgruppe A (mit Anfällen) und Subgruppe B (anfallsfrei) bestimmt und mittels ANOVA mit den entsprechenden tageszeitlichen Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

Als Signifikanzniveau wurde für alle verwendeten Tests $p < 0,05$ festgelegt. Da es sich um explorative Analysen mit multiplen Tests handelte, wurden alle p-Werte deskriptiv interpretiert und nicht als Hypothesentestung, sondern als Hypothesengenerierung verstanden. Eine Korrektur für multiple Tests wurde daher nicht durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Studienkollektiv

4.1.1 Patientengruppe

In die Patientengruppe wurden 12 Personen, davon 7 weiblich (58,3%) und 5 männlich (41,7%), eingeschlossen. Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 39 Jahren (Mittelwert = $22,8 \pm 8,8$ Jahre). Weitere Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Patienten wurden in zwei Subgruppen aufgeteilt. 8 Patienten, die aktuell Anfälle hatten, wurden in Subgruppe A aufgenommen. Von den 8 Patienten dieser Subgruppe standen 7 unter antikonvulsiver Therapie, ein Patient nahm keine Antikonvulsiva ein.

Alle 4 Patienten (33,3%) der Subgruppe B standen unter antikonvulsiver Therapie und waren zum Zeitpunkt der Untersuchung seit mindestens zwei Monaten anfallsfrei.

4.1.2 Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe wurden 10 Personen, davon 5 weiblich (50%) und 5 männlich (50%), eingeschlossen. Das Alter der Probanden lag zwischen 23 und 27 Jahren (Mittelwert = $25,0 \pm 1,3$ Jahre). Alle Probanden waren Rechtshänder.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

	Patient (Geschlecht)	Alter (Jahre)	Alter bei Erst- manifestation	EEG-Befund	GTCS	Myo- klonien	Absencen	Medikation * (mg/d)
Anfälle (Gruppe A)	1 (m)	20	20	gen. PSW 2-4 Hz	+++	+		keine
	2 (m)	39	13	gen. SW 3-4 Hz	+++	++		OXC (1200), ETX (1000), LTG (200)
	3 (w)	16	13	gen. SW 2-4 Hz		+++	++	LTG (500)
	4 (m)	20	15	gen. Spikes	++	+		CBZ (600)
	5 (w)	16	14	gen. SW 3-4 Hz	++		++	VPA (1200)
	6 (m)	35	20	keine ETP	+	+++		VPA (600)
	7 (w)	15	13	gen. PSW 3 Hz	+	+++	+	LTG (200)
	8 (m)	24	15	keine ETP	++	+		ETX (1000)
Anfallsfrei (Gruppe B)	9 (w)	16	13	gen. SW 3 Hz				LTG (400)
	10 (w)	16	14	gen. SW 3-4 Hz				LTG (100)
	11 (w)	19	18	gen. SW 3-4 Hz				VPA (1200)
	12 (w)	38	7	gen. SW 3-4 Hz				LEV (2500)

m: männlich; w: weiblich; gen.: generalisiert/e; ETP: epilepsietypische Potentiale; SW: Spike-Wave-Komplexe; PSW: Polyspike-Wave-Komplexe; GTCS: generalisierte tonisch-klonische Anfälle; +: gelegentliche Anfälle, ++: mindestens 1 Anfall / Monat, +++: mindestens 1 Anfall / Woche, CBZ: Carbamazepin; ETX: Ethosuximid; LEV: Levetiracetam; LTG: Lamotrigin; OXC: Oxcarbazepin; VPA: Valproat; *: Medikation zum Zeitpunkt der Testung (bei initialer Vorstellung in der hiesigen Klinik zur Optimierung der Pharmakotherapie, bzw. zur Therapiekontrolle)

4.2 TMS-Parameter

4.2.1 Tageszeitabhängige Vergleiche der Patientengruppen

Sämtliche hier bestimmten Parameter der motorkortikalen Exzitabilität (MT, CSP, ICI, ICF) zeigten in der Patientengruppe keine signifikanten Veränderungen im tageszeitabhängigen Vergleich morgens vs. abends (Tabelle 2; Abb. 3-5).

Tabelle 2: Exzitabilitätsparameter der Patienten im zirkadianen Vergleich

	Morgen (Mean ± SD)	Abend (Mean ± SD)	p
RMT [%]	42,2 ± 6,1	42,6 ± 6,1	0,505
ISI 2 [%]	36,9 ± 27,5	39,9 ± 31	0,583
ISI 3 [%]	38,7 ± 30,1	34,5 ± 27,3	0,388
ISI 4 [%]	56,0 ± 27,9	56,5 ± 31,5	0,814
ISI 10 [%]	109,1 ± 34,1	115,9 ± 45,3	0,695
ISI 15 [%]	115,9 ± 47	118,4 ± 51,9	0,875
CSP [ms]	179,2 ± 33,1	178,5 ± 22	0,754

Patienten (gesamt): n = 12; Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung

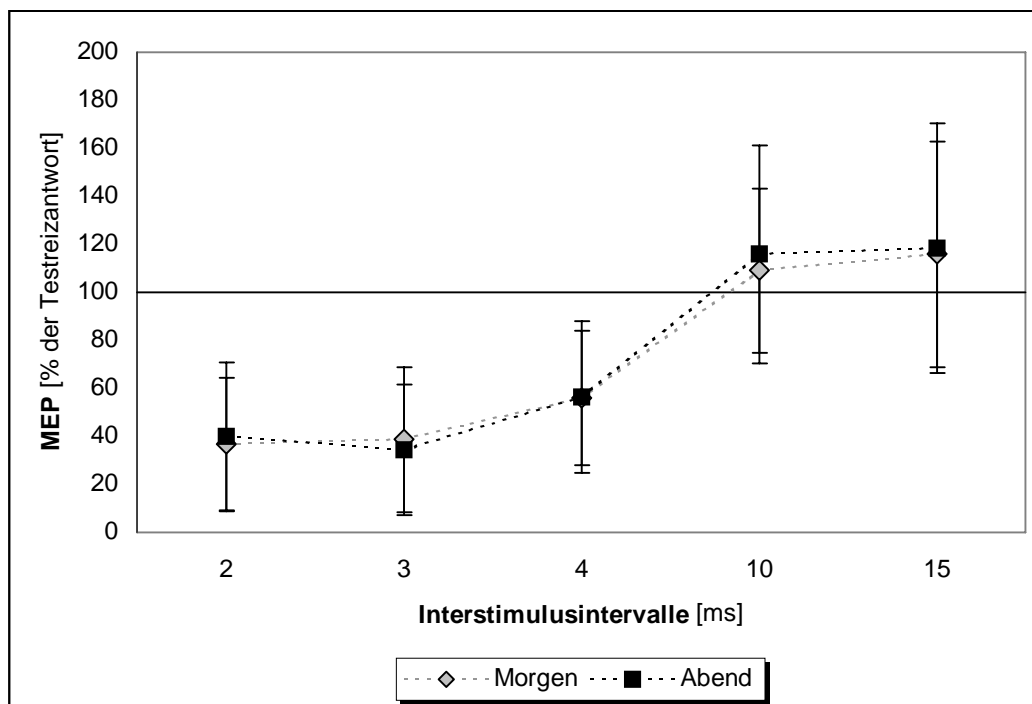


Abb. 3: ICI und ICF der Patientengruppe (gesamt, n = 12), Morgen versus Abend. Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

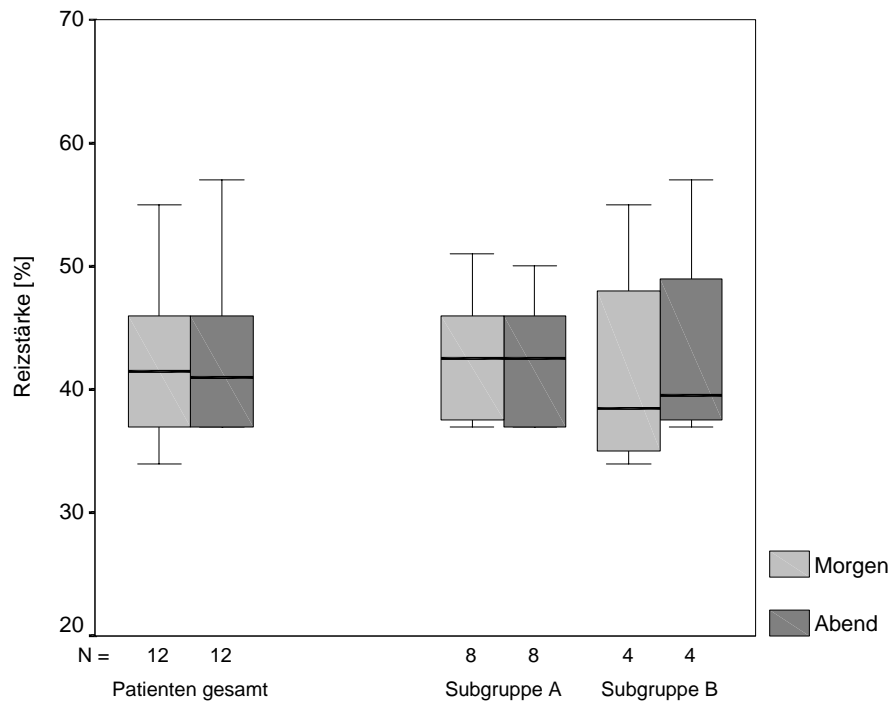


Abb. 4: RMT der Patientengruppe und -Subgruppen im Vergleich Morgen versus Abend. Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima

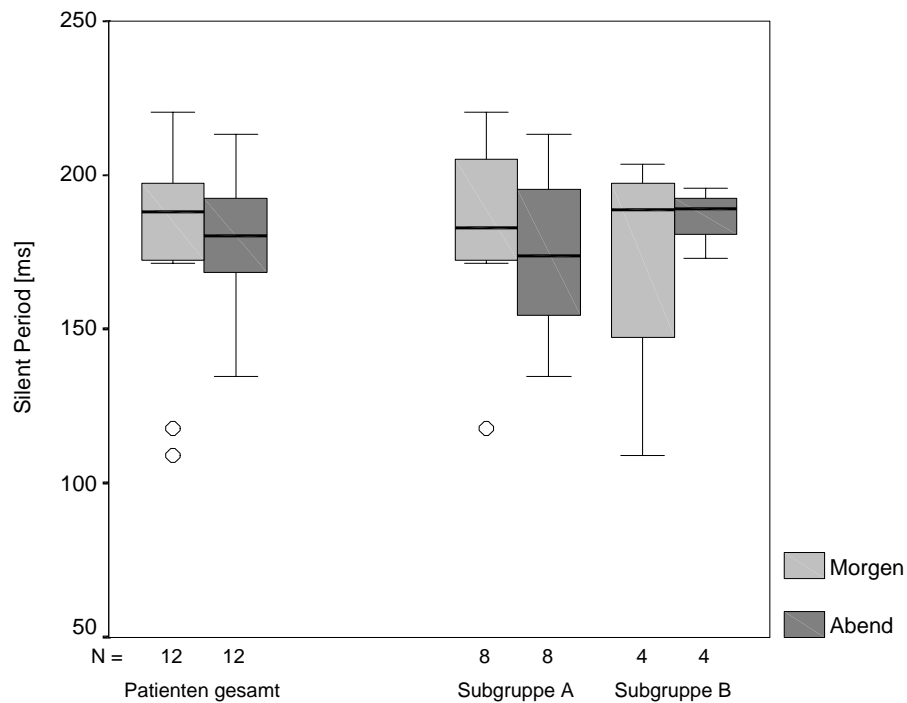


Abb. 5: CSP der Patientengruppe und -Subgruppen im Vergleich Morgen versus Abend. Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima; o: Ausreißer (Werte außerhalb des 1,5-fachen des Interquartilenbereiches)

Auch innerhalb der beiden Subgruppen A und B zeigten sich keine signifikanten gruppen-, und tageszeitabhängigen Unterschiede der kortikalen Exzitabilitätsparameter (*RMT*: $F = 0,462$; $P = 0,546$; *ISI 2*: $F = 9,132$; $P = 0,057$; *ISI 3*: $F = 1,803$; $P = 0,272$; *ISI 4*: $F = 4,700$; $P = 0,119$; *ISI 10*: $F = 6,753$; $P = 0,080$; *ISI 15*: $F = 0,708$; $P = 0,462$; *CSP*: $F = 1,033$; $P = 0,384$).

In der Subgruppe mit Anfällen unter antikonvulsiver Therapie (Gruppe A) zeigte sich in der posthoc Analyse eine tendenziell stärkere Inhibition bei ISI 2 am Morgen als am Abend ($p = 0,069$). Der fazilitatorische Effekt bei ISI 10 zeigte sich tendenziell am Morgen schwächer als am Abend ($p = 0,063$). (Tabelle 3, Abb. 6).

Der einzige unbehandelte JME-Patient mit Anfällen zeigte bei ISI 2 mit 42,1% am Morgen und 41,6% am Abend eine nahezu unveränderte ICI. Der fazilitatorische Effekt bei ISI 10 dagegen zeigte bei diesem Patienten im Sinne einer Exzitabilitätsminderung am Morgen gegenüber dem Abend mit 129,1% am Morgen und 211,8% (stärkster fazilitatorischer Effekt aller Probanden) am Abend den größten tageszeitabhängigen Unterschied aller teilnehmenden Probanden.

Tabelle 3: Exzitabilitätsparameter der Subgruppe A im zirkadianen Vergleich

	Morgen (Mean \pm SD)	Abend (Mean \pm SD)	p
RMT [%]	42,5 \pm 4,7	42,3 \pm 4,8	0,798
ISI 2 [%]	33,9 \pm 21,4	48,7 \pm 34,1	0,069
ISI 3 [%]	38,0 \pm 25,7	41,7 \pm 27,4	0,674
ISI 4 [%]	54,9 \pm 30,3	63,8 \pm 30,5	0,401
ISI 10 [%]	101,3 \pm 37,3	128,0 \pm 47,2	0,063
ISI 15 [%]	114,2 \pm 56,4	126,1 \pm 59,9	0,484
CSP [ms]	182,5 \pm 30,4	174,4 \pm 25,3	0,674

Subgruppe A (aktuell Anfälle): $n = 8$; Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung

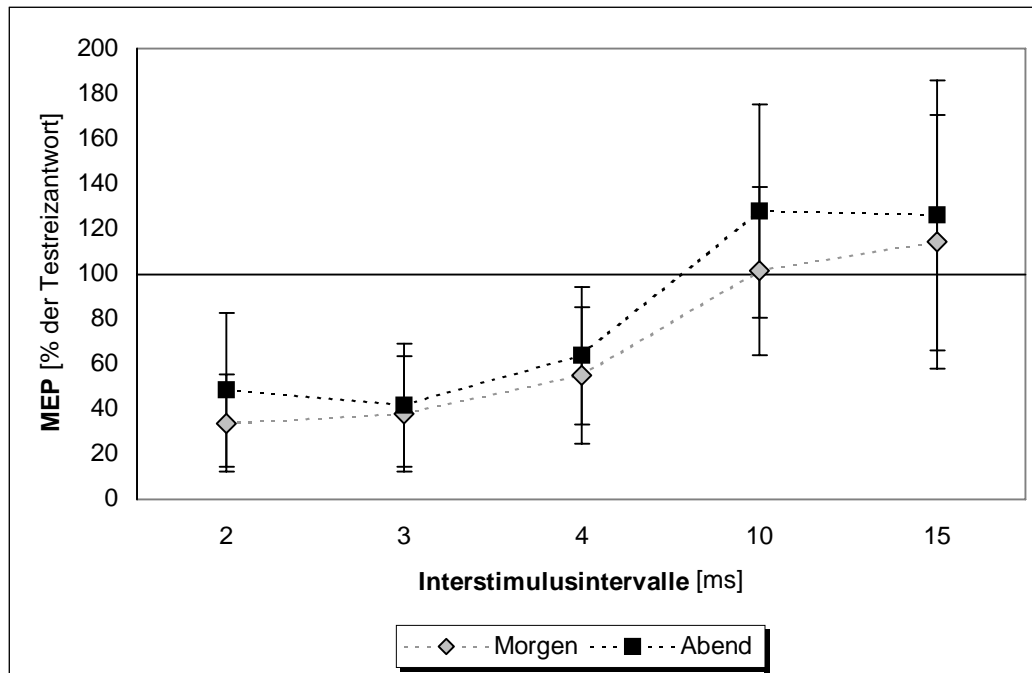


Abb. 6: ICI und ICF der Patienten-Subgruppe A (aktuell Anfälle, n = 8), Morgen versus Abend
 Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

In der anfallsfreien Subgruppe unter antikonvulsiver Therapie (Gruppe B), zeigte sich eine nicht signifikant verminderte Inhibition bei ISI 4 am Morgen gegenüber der Inhibition am Abend (ISI 4 morgens: $58,1\% \pm 22,3$; ISI 4 abends: $41,9\% \pm 28,2$; $p = 0,068$). Weiterhin wies diese Subgruppe einen Trend zu reduzierter Fazilitation bei ISI 10 am Abend im Vergleich zum Morgen auf (ISI 10 morgens: $124,7\% \pm 18,5$; ISI 10 abends: $91,8\% \pm 28,9$; $p = 0,068$) (Tabelle 4, Abb. 7).

Tabelle 4: Exzitabilitätsparameter der Subgruppe B im zirkadianen Vergleich

	Morgen (Mean ± SD)	Abend (Mean ± SD)	p
RMT [%]	41,5 ± 8,2	43,3 ± 8,1	0,102
ISI 2 [%]	42,9 ± 36,1	22,1 ± 9,5	0,273
ISI 3 [%]	40,1 ± 37,3	20,1 ± 20,4	0,144
ISI 4 [%]	58,1 ± 22,3	41,9 ± 28,2	0,068
ISI 10 [%]	124,7 ± 18,5	91,8 ± 28,9	0,068
ISI 15 [%]	119,4 ± 16,4	103,0 ± 23	0,465
CSP [ms]	172,6 ± 37,1	186,7 ± 8,5	1,000

Subgruppe B (anfallsfrei): n = 4; Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung

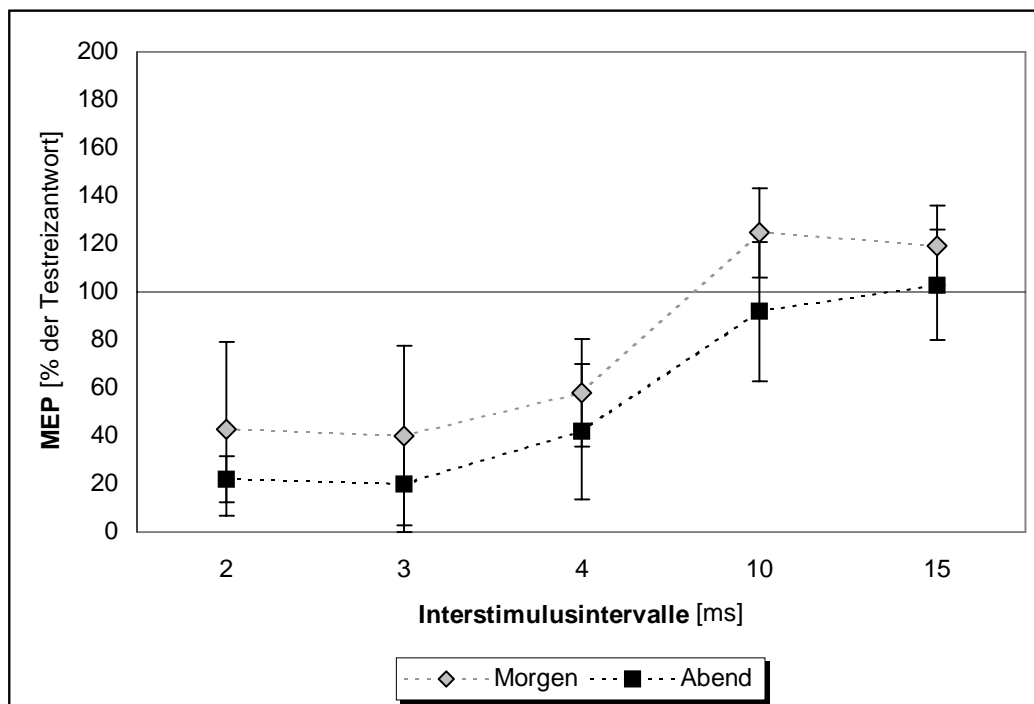


Abb. 7: ICI und ICF der Patienten-Subgruppe B (anfallsfrei, n = 4), Morgen versus Abend
 Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

Im Vergleich der Exzitabilitätsparameter der aktuell unter Anfällen leidenden Subgruppe A mit der anfallsfreien Subgruppe B zeigten sich sowohl am Morgen als auch am Abend keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 5, Abb. 8-11).

Tabelle 5: Vergleich der Exzitabilitätsparameter Subgruppe A versus Subgruppe B

	Subgruppe A (Mean ± SD)	Subgruppe B (Mean ± SD)	p
RMT m [%]	42,5 ± 4,7	41,5 ± 8,2	0,715
RMT a [%]	42,3 ± 4,8	43,3 ± 8,1	0,713
ISI 2 m [%]	33,9 ± 21,4	42,9 ± 36,1	1,000
ISI 2 a [%]	48,7 ± 34,1	22,1 ± 9,5	0,465
ISI 3 m [%]	38,0 ± 25,7	40,1 ± 37,3	1,000
ISI 3 a [%]	41,7 ± 27,4	20,1 ± 20,4	0,465
ISI 4 m [%]	54,9 ± 30,3	58,1 ± 22,3	1,000
ISI 4 a [%]	63,8 ± 30,5	41,9 ± 28,2	0,715
ISI 10 m [%]	101,3 ± 37,3	124,7 ± 18,5	0,273
ISI 10 a [%]	128,0 ± 47,2	91,8 ± 28,9	0,465
ISI 15 m [%]	114,2 ± 56,4	119,4 ± 16,4	0,715
ISI 15 a [%]	126,1 ± 59,9	103,0 ± 23	1,000
CSP m [ms]	182,5 ± 30,4	172,6 ± 37,1	1,000
CSP a [ms]	174,4 ± 25,3	186,7 ± 8,5	0,465

Subgruppe A (aktuell Anfälle): n = 8; Subgruppe B (anfallsfrei): n = 4; m: morgendlicher Wert; a: abendlicher Wert; Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung

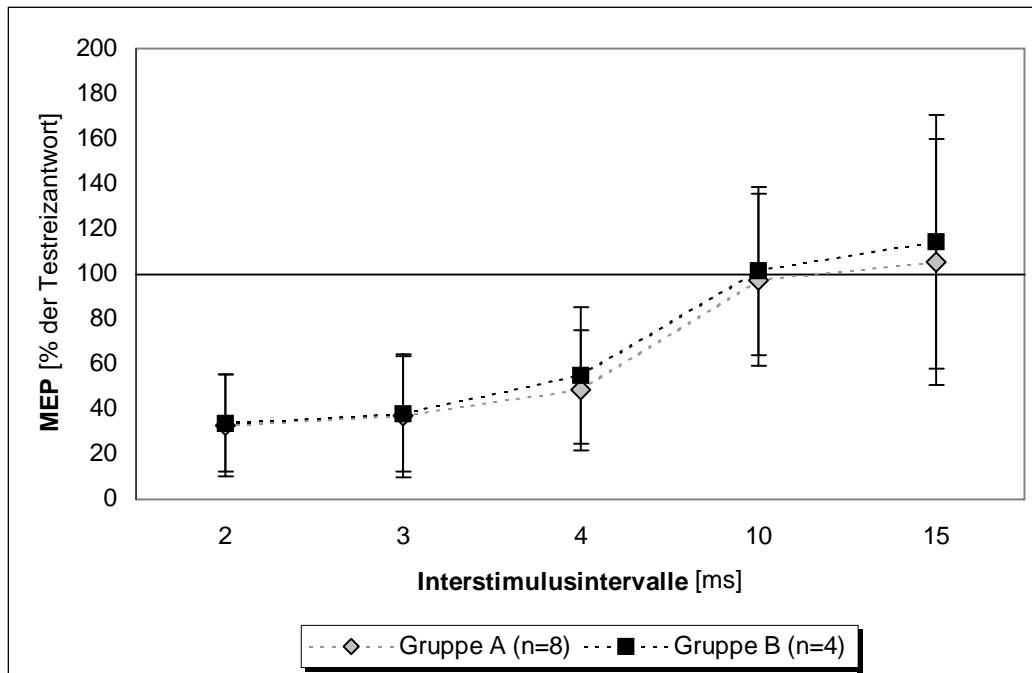


Abb. 8: ICI und ICF am Morgen, Vergleich der Subgruppen A (aktuell Anfälle) vs. B (anfallsfrei). Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

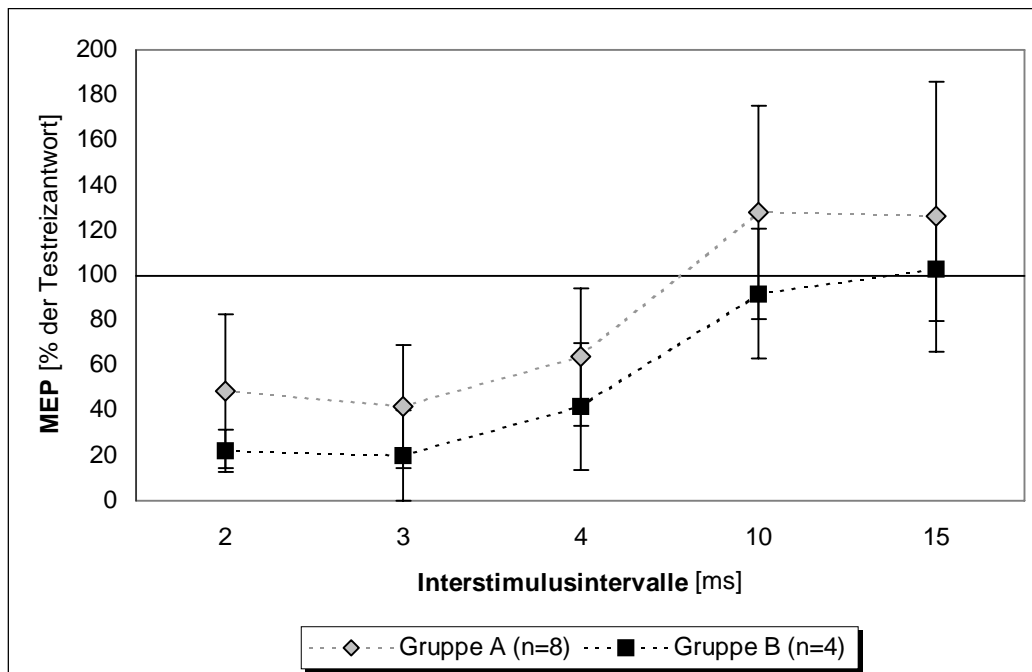


Abb. 9: ICI und ICF am Abend, Vergleich der Subgruppen A (aktuell Anfälle) vs. B (anfallsfrei). Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

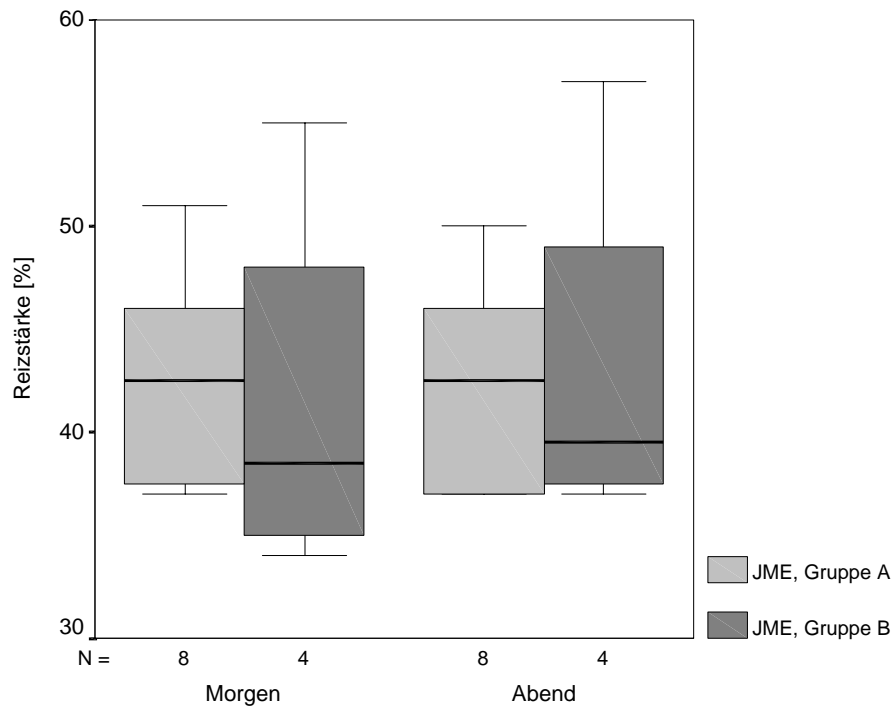


Abb. 10: Vergleich der Patienten-RMT, Subgruppe A (aktuell Anfälle) versus B (anfallsfrei)
Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima

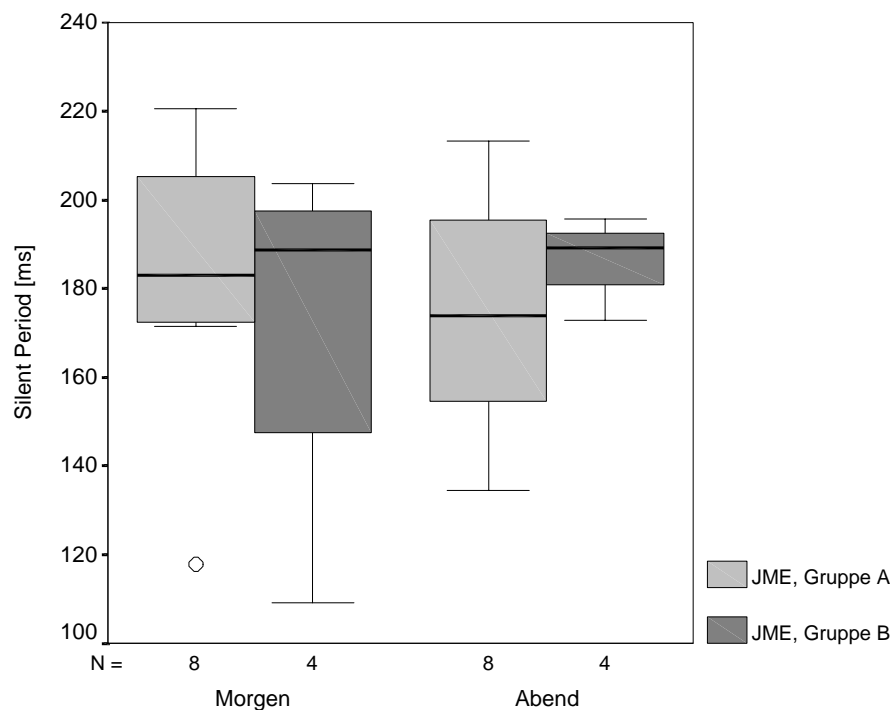


Abb. 11: Vergleich der Patienten-CSP, Subgruppe A (aktuell Anfälle) versus B (anfallsfrei)
Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima; o: Ausreißer
(Werte außerhalb des 1,5-fachen des Interquartilenbereiches)

4.2.2 Tageszeitabhängige Vergleiche der Kontrollgruppe

Sämtliche hier bestimmten Parameter der motorkortikalen Exzitabilität (MT, ICI, ICF, CSP) zeigten in der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen im tageszeitabhängigen Vergleich morgens vs. abends (Tabelle 6, Abb. 12-14).

Tabelle 6: Exzitabilitätsparameter der Kontrollgruppe im zirkadianen Vergleich

	Morgen (Mean ± SD)	Abend (Mean ± SD)	p
RMT [%]	39,8 ± 4,5	39,7 ± 4,9	0,952
ISI 2 [%]	40,8 ± 11,6	44,9 ± 24,4	0,445
ISI 3 [%]	37,3 ± 31,4	44,6 ± 30,3	0,114
ISI 4 [%]	63,8 ± 28,6	70,3 ± 31	0,203
ISI 10 [%]	134,5 ± 59,7	131,5 ± 29,2	0,959
ISI 15 [%]	118,5 ± 40	117,0 ± 31,6	0,878
CSP [ms]	189,1 ± 27,6	178,1 ± 25,3	0,093

Kontrollgruppe: n = 10; Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung

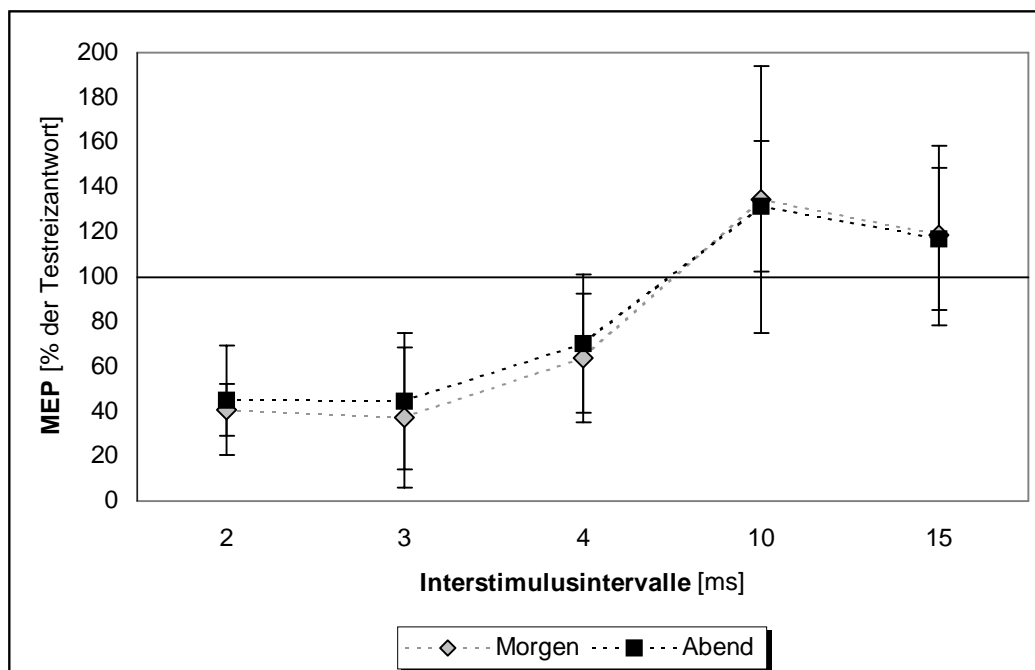


Abb. 12: ICI und ICF der Kontrollgruppe (n = 10), Morgen versus Abend. Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

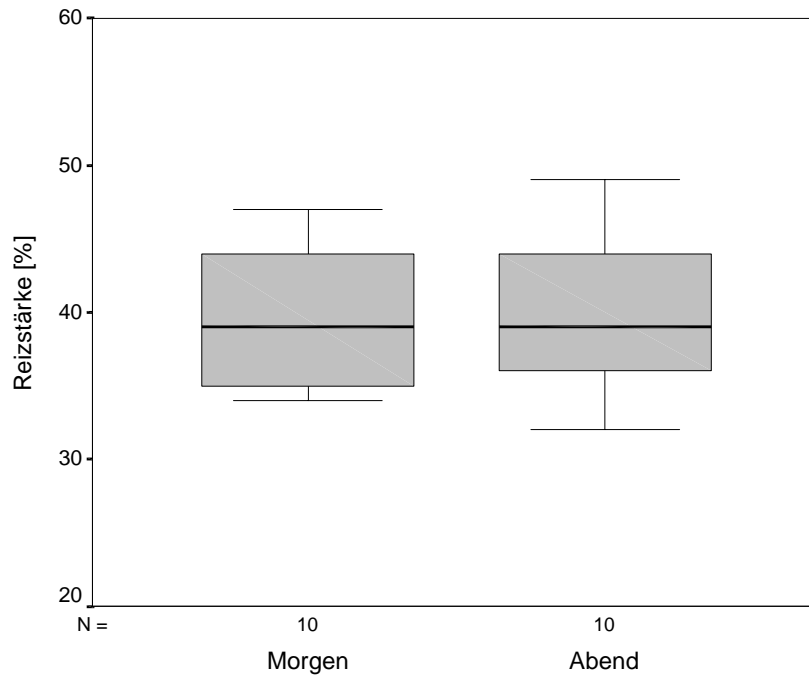


Abb. 13: RMT der Kontrollgruppe im Vergleich Morgen versus Abend.
Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima.

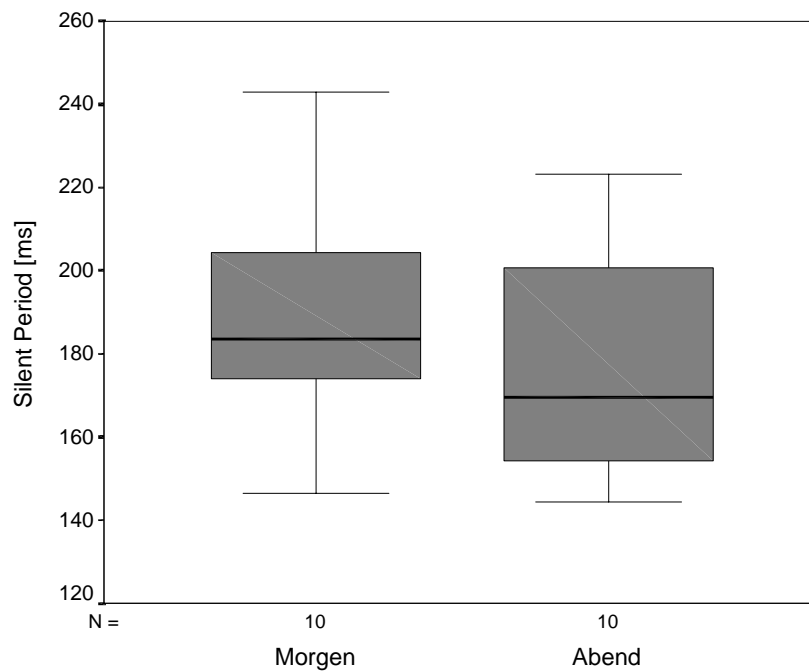


Abb. 14: CSP der Kontrollgruppe im Vergleich Morgen versus Abend.
Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima

4.2.3 Vergleiche zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe

4.2.3.1 Patienten versus Kontrolle

Im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten gruppen-, und tageszeitabhängigen Unterschiede der kortikalen Exzitabilitätsparameter (*RMT*: $F = 2,464$; $P = 0,151$; *ISI 2*: $F = 0,133$; $P = 0,724$; *ISI 3*: $F = 0,268$; $P = 0,641$; *ISI 4*: $F = 0,012$; $P = 0,920$; *ISI 10*: $F = 0,708$; $P = 0,462$; *ISI 15*: $F = 0,108$; $P = 0,764$; *CSP*: $F = 0,146$; $P = 0,728$) (Tabelle 7, Abb. 15-18).

Tabelle 7: Exzitabilitätsparameter im Vergleich Patienten versus Kontrolle

	JME (Mean \pm SD)	Kontrolle (Mean \pm SD)	p
RMT m [%]	42,2 \pm 6,1	39,8 \pm 4,5	0,123
RMT a [%]	42,6 \pm 6,1	39,7 \pm 4,9	0,202
ISI 2 m [%]	36,9 \pm 27,5	40,8 \pm 11,6	0,959
ISI 2 a [%]	39,9 \pm 31	44,9 \pm 24,4	0,646
ISI 3 m [%]	38,7 \pm 30,1	37,3 \pm 31,4	0,575
ISI 3 a [%]	34,5 \pm 27,3	44,6 \pm 30,3	0,799
ISI 4 m [%]	56,0 \pm 27,9	63,8 \pm 28,6	0,959
ISI 4 a [%]	56,5 \pm 31,5	70,3 \pm 31	0,878
ISI 10 m [%]	109,1 \pm 34,1	134,5 \pm 59,7	0,445
ISI 10 a [%]	115,9 \pm 45,3	131,5 \pm 29,2	0,959
ISI 15 m [%]	115,9 \pm 47	118,5 \pm 40	0,919
ISI 15 a [%]	118,4 \pm 51,9	117,0 \pm 31,6	0,575
CSP m [ms]	179,2 \pm 33,1	189,1 \pm 27,6	0,721
CSP a [ms]	178,5 \pm 22	178,1 \pm 25,3	0,646

Patienten (gesamt): $n = 12$; Kontrolle: $n = 10$; m: morgendlicher Wert; a: abendlicher Wert; Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung

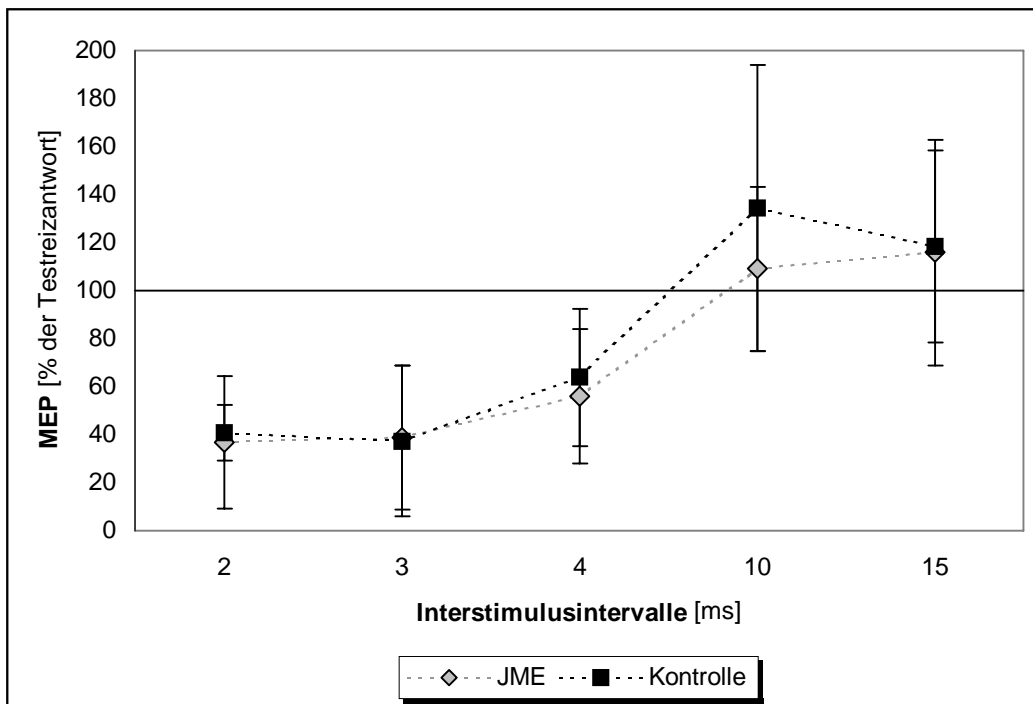


Abb. 15: ICI und ICF am Morgen, Patienten (gesamt, $n = 12$) versus Kontrolle ($n = 10$).
Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

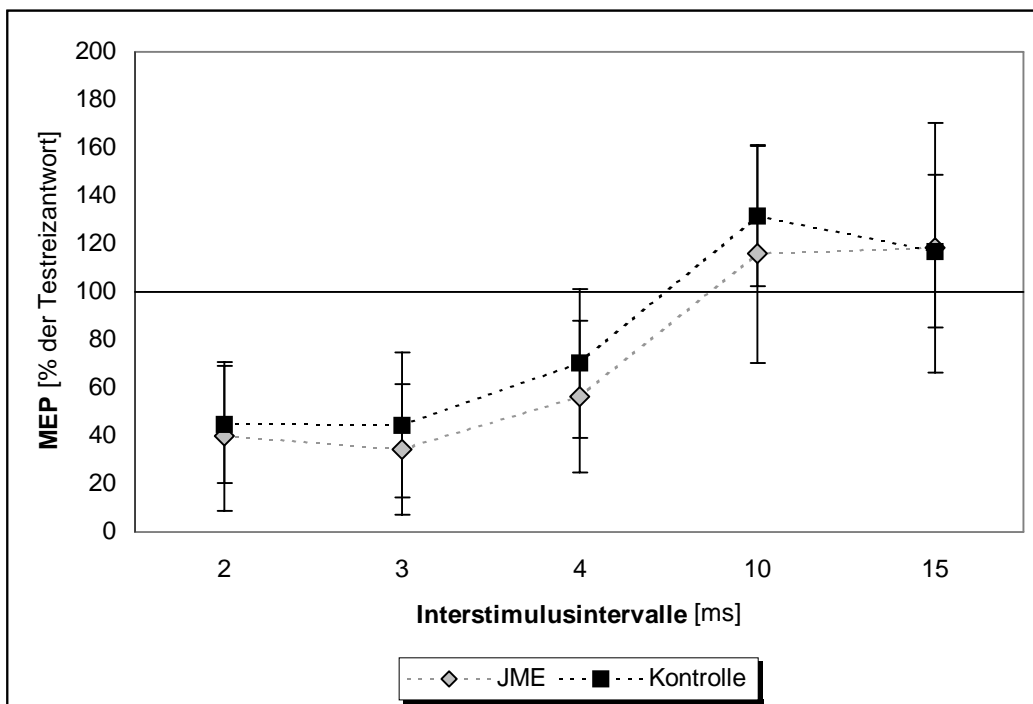


Abb. 16: ICI und ICF am Abend, Patienten (gesamt, $n = 12$) versus Kontrolle ($n = 10$).
Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

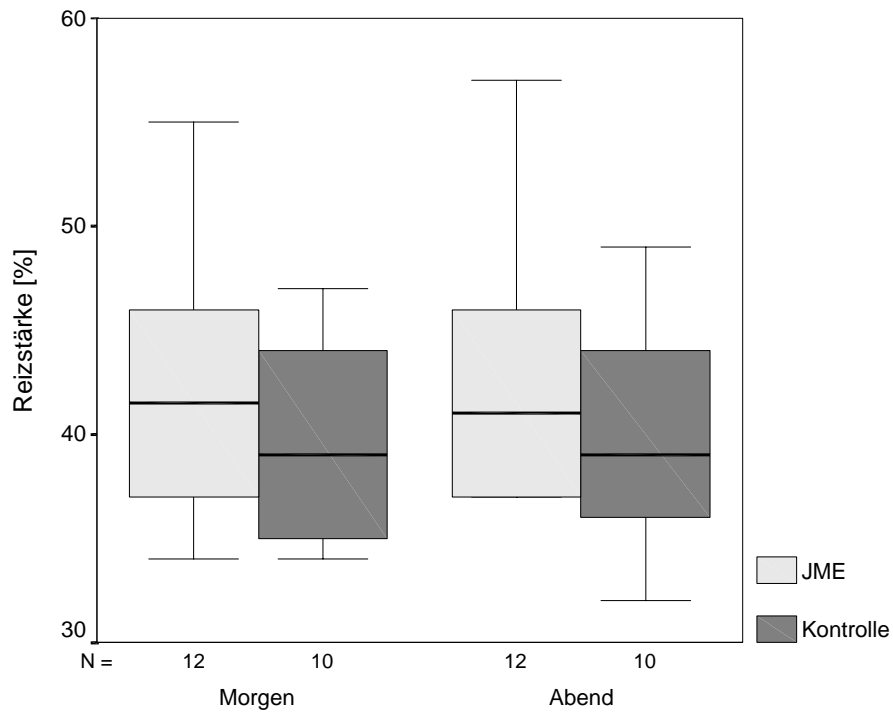


Abb. 17: Vergleich der RMT, Patienten (gesamt) versus Kontrolle morgens und abends. Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima

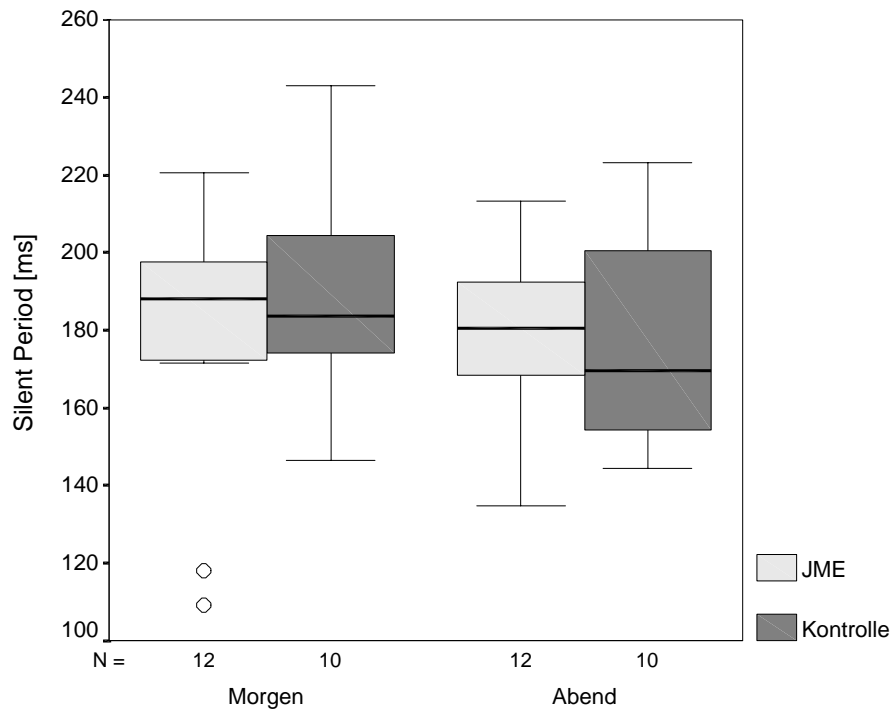


Abb. 18: Vergleich der CSP, Patienten (gesamt) versus Kontrolle morgens und abends. Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima; o: Ausreißer (Werte außerhalb des 1,5-fachen des Interquartilenbereiches)

4.2.3.2 Subgruppe A versus Kontrolle

Im Vergleich der unter Anfällen leidenden Subgruppe A mit der Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten gruppen-, und tageszeitabhängigen Unterschiede der kortikalen Exzitabilitätsparameter (*RMT*: $F = 0,366$; $P = 0,568$; *ISI 2*: $F = 1,012$; $P = 0,353$; *ISI 3*: $F = 0,230$; $P = 0,648$; *ISI 4*: $F = 0,056$; $P = 0,827$; *ISI 10*: $F = 0,134$; $P = 0,727$; *ISI 15*: $F = 0,026$; $P = 0,877$; *CSP*: $F = 0,429$; $P = 0,537$) (Tabelle 8, Abb. 19-22).

Tabelle 8: Exzitabilitätsparameter im Vergleich Subgruppe A versus Kontrolle

	JME (Gr. A) (Mean \pm SD)	Kontrolle (Mean \pm SD)	p
RMT m [%]	42,5 \pm 4,7	39,8 \pm 4,5	0,438
RMT a [%]	42,3 \pm 4,8	39,7 \pm 4,9	0,610
ISI 2 m [%]	33,9 \pm 21,4	40,8 \pm 11,6	0,401
ISI 2 a [%]	48,7 \pm 34,1	44,9 \pm 24,4	1,000
ISI 3 m [%]	38,0 \pm 25,7	37,3 \pm 31,4	0,484
ISI 3 a [%]	41,7 \pm 27,4	44,6 \pm 30,3	0,779
ISI 4 m [%]	54,9 \pm 30,3	63,8 \pm 28,6	0,779
ISI 4 a [%]	63,8 \pm 30,5	70,3 \pm 31	0,889
ISI 10 m [%]	101,3 \pm 37,3	134,5 \pm 59,7	0,779
ISI 10 a [%]	128,0 \pm 47,2	131,5 \pm 29,2	0,889
ISI 15 m [%]	114,2 \pm 56,4	118,5 \pm 40	0,889
ISI 15 a [%]	126,1 \pm 59,9	117,0 \pm 31,6	0,779
CSP m [ms]	182,5 \pm 30,4	189,1 \pm 27,6	0,674
CSP a [ms]	174,4 \pm 25,3	178,1 \pm 25,3	0,674

Subgruppe A (aktuell Anfälle): $n = 8$; Kontrolle: $n = 10$; m: morgendlicher Wert; a: abendlicher Wert; Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung

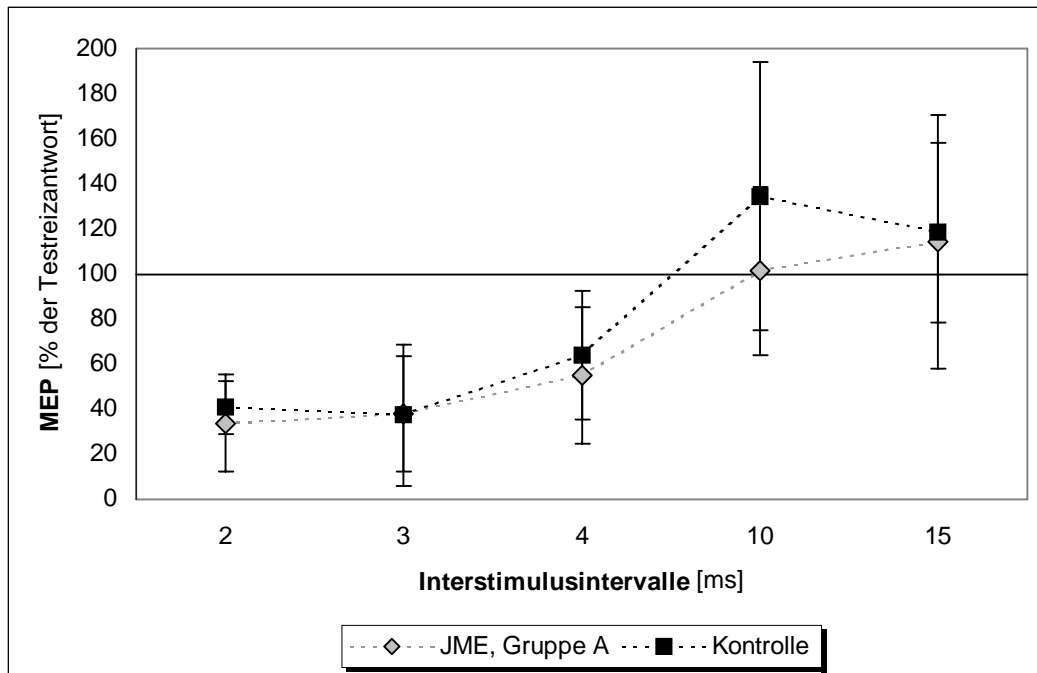


Abb. 19: ICI und ICF am Morgen, Patienten-Subgruppe A (n = 8) versus Kontrolle (n = 10).
Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

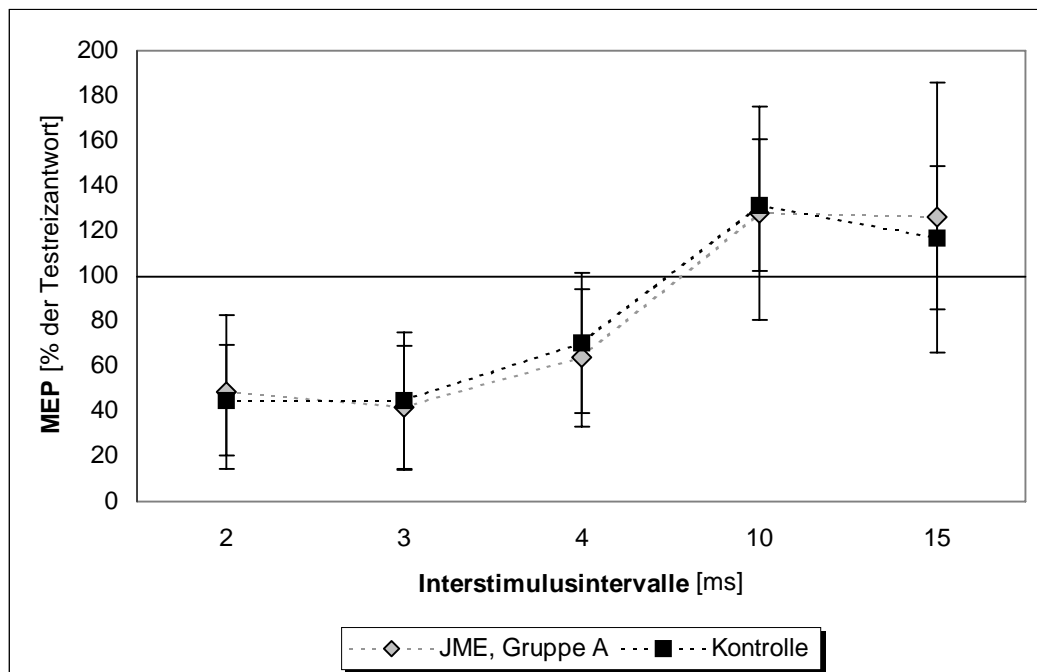


Abb. 20: ICI und ICF am Abend, Patienten-Subgruppe A (n = 8) versus Kontrolle (n = 10).
Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

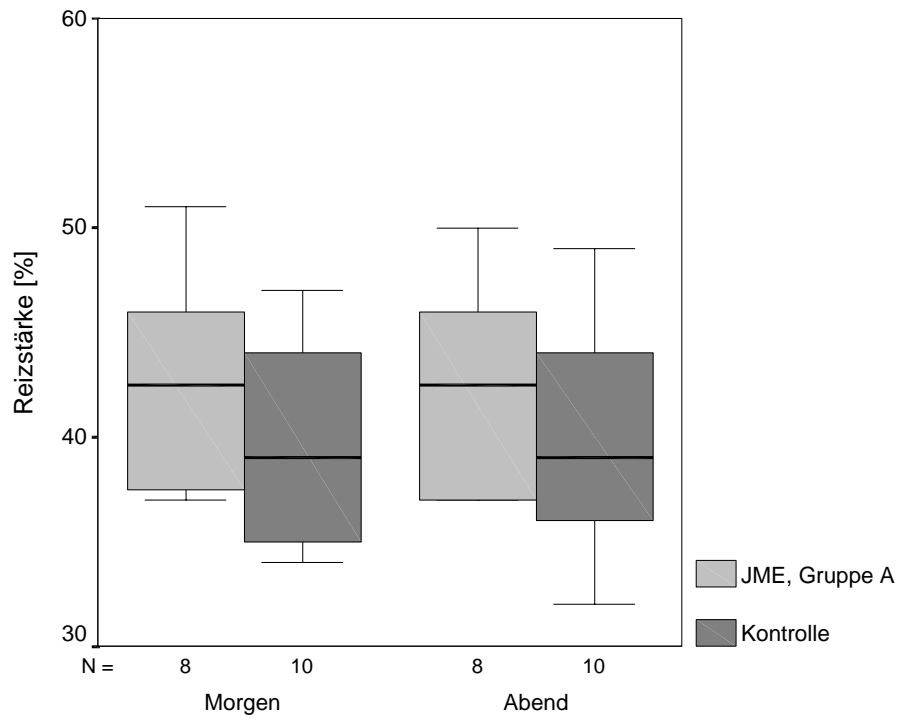


Abb. 21: Vergleich der RMT, Patienten-Subgruppe A versus Kontrolle morgens und abends. Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima

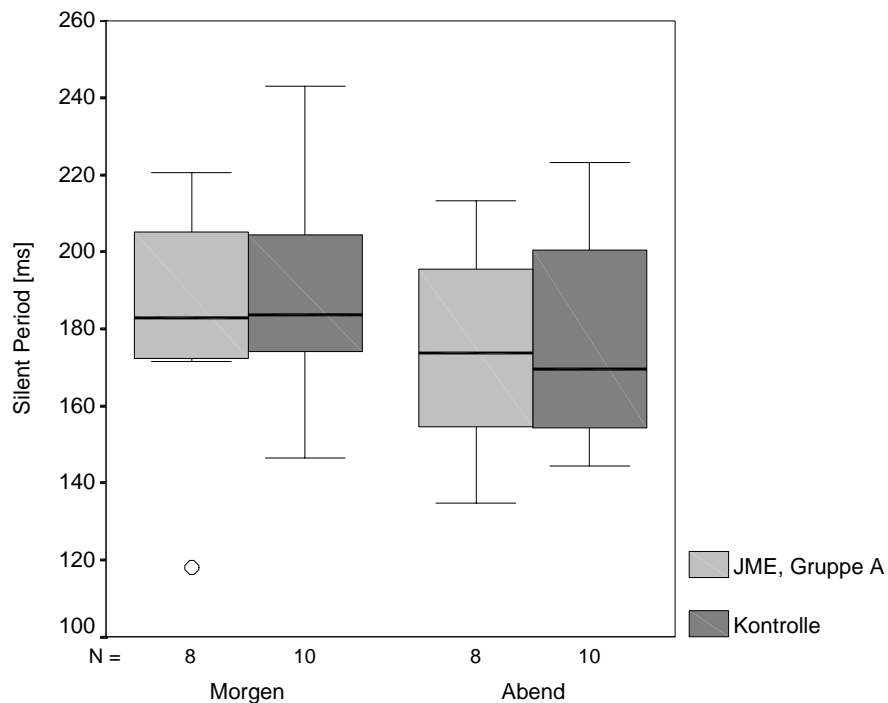


Abb. 22: Vergleich der CSP, Patienten-Subgruppe A versus Kontrolle morgens und abends. Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima; o: Ausreißer (Werte außerhalb des 1,5-fachen des Interquartilenbereiches)

4.2.3.3 Subgruppe B versus Kontrolle

Im Vergleich der anfallsfreien Subgruppe B mit der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten gruppen-, und tageszeitabhängigen Unterschiede der kortikalen Exzitabilitätsparameter (*RMT*: $F = 0,016$; $P = 0,908$; *ISI 2*: $F = 2,691$; $P = 0,199$; *ISI 3*: $F = 6,076$; $P = 0,090$; *ISI 4*: $F = 3,403$; $P = 0,162$; *ISI 10*: $F = 2,718$; $P = 0,108$; *ISI 15*: $F = 0,275$; $P = 0,536$; *CSP*: $F = 0,883$; $P = 0,384$).

Der fazilitatorische Effekt bei *ISI 10* zeigte einen Trend zu verringerter Exzitabilität der Gruppe B am Morgen gegenüber der Kontrollgruppe ($p = 0,068$) (Tabelle 9, Abb. 23-26).

Tabelle 9: Exzitabilitätsparameter im Vergleich Subgruppe B versus Kontrolle

	JME (Gr. B) (Mean \pm SD)	Kontrolle (Mean \pm SD)	p
RMT m [%]	41,5 \pm 8,2	39,8 \pm 4,5	0,715
RMT a [%]	43,3 \pm 8,1	39,7 \pm 4,9	1,000
ISI 2 m [%]	42,9 \pm 36,1	40,8 \pm 11,6	0,715
ISI 2 a [%]	22,1 \pm 9,5	44,9 \pm 24,4	0,144
ISI 3 m [%]	40,1 \pm 37,3	37,3 \pm 31,4	0,465
ISI 3 a [%]	20,1 \pm 20,4	44,6 \pm 30,3	0,068
ISI 4 m [%]	58,1 \pm 22,3	63,8 \pm 28,6	0,715
ISI 4 a [%]	41,9 \pm 28,2	70,3 \pm 31	0,144
ISI 10 m [%]	124,7 \pm 18,5	134,5 \pm 59,7	0,068
ISI 10 a [%]	91,8 \pm 28,9	131,5 \pm 29,2	0,273
ISI 15 m [%]	119,4 \pm 16,4	118,5 \pm 40	0,715
ISI 15 a [%]	103,0 \pm 23	117,0 \pm 31,6	0,465
CSP m [ms]	172,6 \pm 37,1	189,1 \pm 27,6	0,465
CSP a [ms]	186,7 \pm 8,5	178,1 \pm 25,3	0,465

Subgruppe B (anfallsfrei): $n = 4$; Kontrolle: $n = 10$; m: morgendlicher Wert; a: abendlicher Wert; Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung

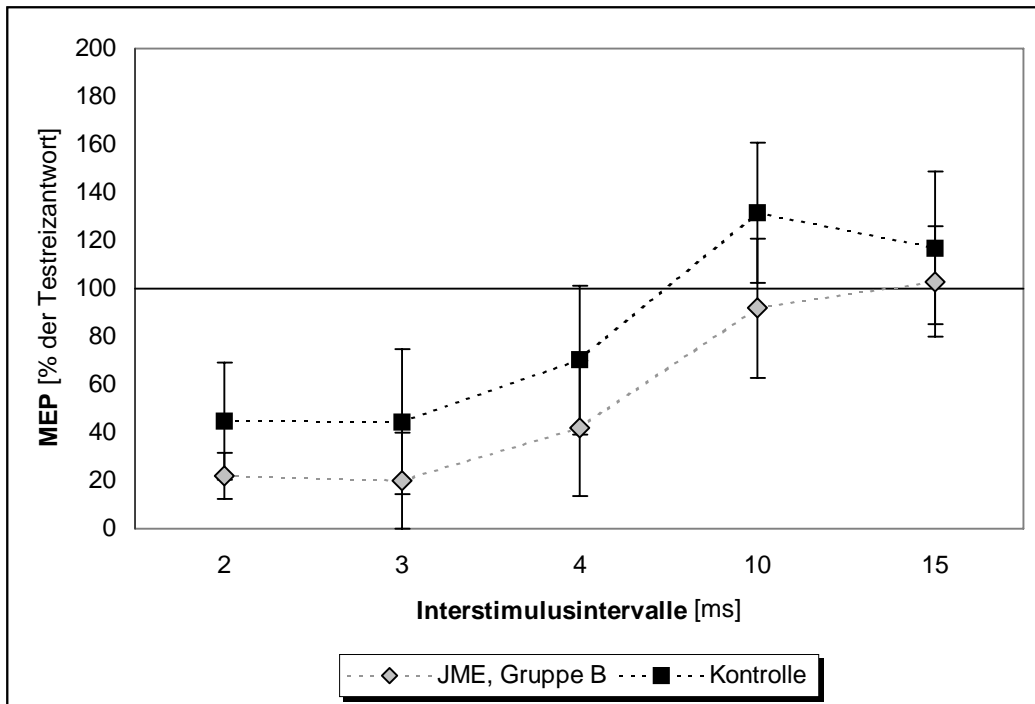


Abb. 23: ICI und ICF am Morgen, Patienten-Subgruppe B (n = 4) versus Kontrolle (n = 10).
Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

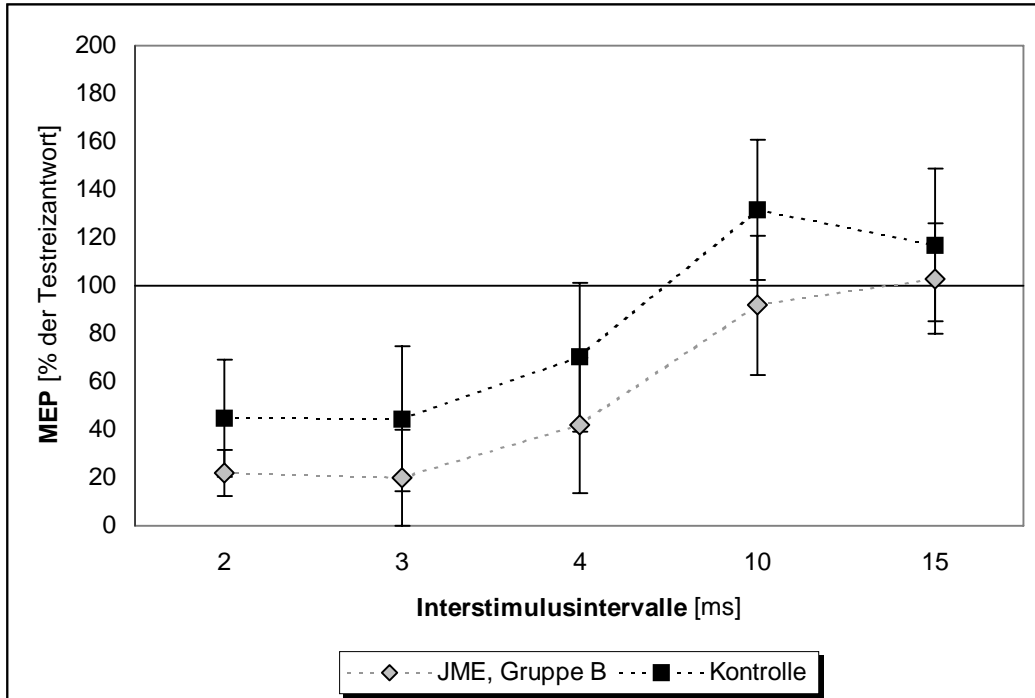


Abb. 24: ICI und ICF am Abend, Patienten-Subgruppe B (n = 4) versus Kontrolle (n = 10).
Marker: Mittelwerte; Whiskers: Standardabweichung

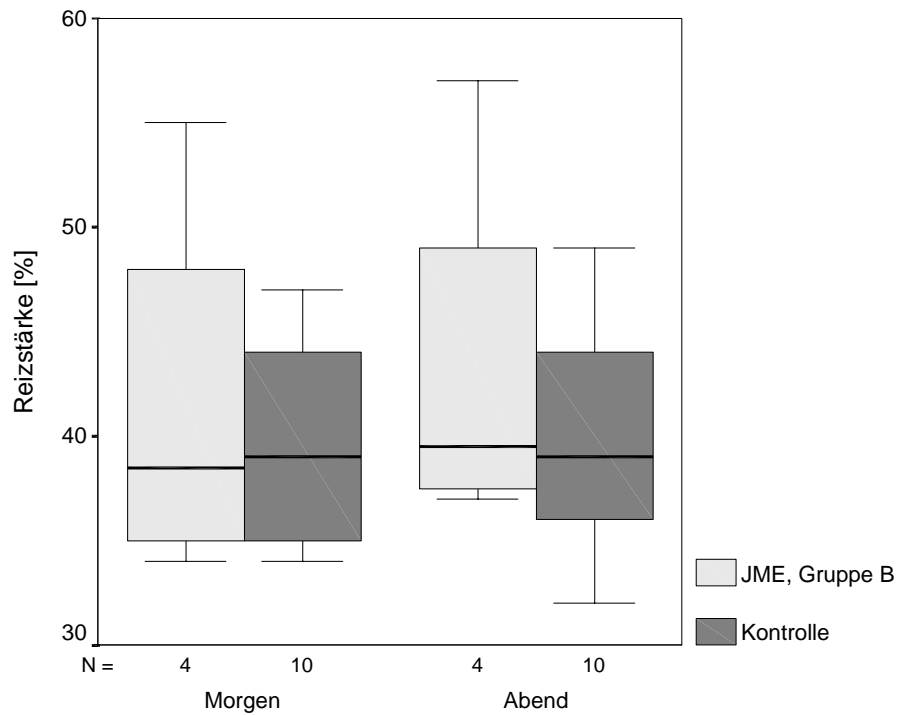


Abb. 25: Vergleich der RMT, Patienten-Subgruppe B versus Kontrolle morgens und abends. Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima

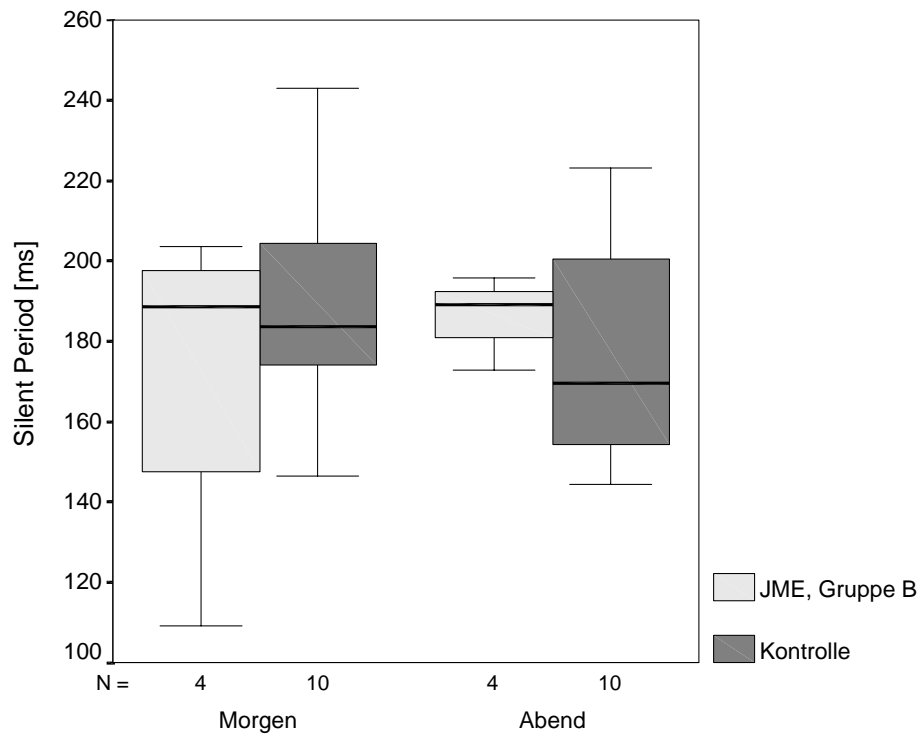


Abb. 26: Vergleich der CSP, Patienten-Subgruppe B versus Kontrolle morgens und abends. Linie: Median; Boxen: 25% - 75% Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima

4.2.4 Vergleiche der tageszeitabhängigen Differenzen

4.2.4.1 RMT und CSP

Die tageszeitlich bedingten Differenzen des abendlichen Wertes abzüglich des morgendlichen Wertes zeigten sowohl für die RMT als auch für die CSP keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den JME-Subgruppen A (aktuell Anfälle; *RMT*: $F = 0,203$; $P = 0,668$; *CSP*: $F = 1,065$; $P = 0,342$) und B (anfallsfrei; *RMT*: $F = 1,829$; $P = 0,269$; *CSP*: $F = 0,502$; $P = 0,530$). Die tageszeitlich bedingten Differenzen der RMT und CSP sind graphisch in Abb. 27 dargestellt.

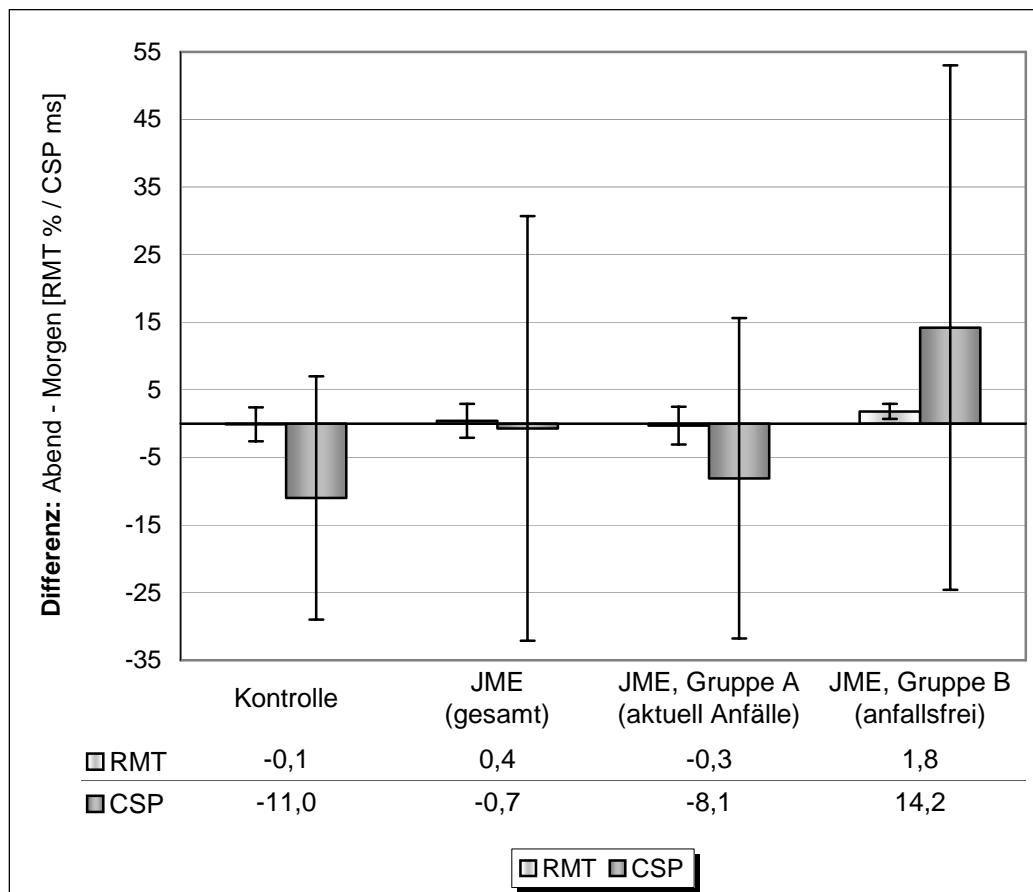


Abb. 27: Tageszeitliche Differenzen der RMT und CSP (Abend minus Morgen).

Balken: Mittelwerte der Differenzen, Whiskers: Standardabweichung

RMT: positive Werte entsprechen einer höheren Exzitabilität am Morgen als am Abend

CSP: positive Werte entsprechen einer geringeren Inhibition am Morgen als am Abend

Werte als absolute Werte (RMT in %, CSP in ms)

4.2.4.2 Intrakortikale Inhibition

Die tageszeitlich bedingten Differenzen des abendlichen Wertes abzüglich des morgendlichen Wertes zeigten für alle Parameter der ICI keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den JME-Subgruppen A (aktuell Anfälle; *ISI 2*: $F = 0,526$; $P = 0,496$; *ISI 3*: $F = 0,460$; $P = 0,523$; *ISI 4*: $F = 0,429$; $P = 0,537$) und B (anfallsfrei; *ISI 2*: $F = 2,544$; $P = 0,209$; *ISI 3*: $F = 5,208$; $P = 0,107$; *ISI 4*: $F = 1,849$; $P = 0,267$). Die tageszeitlich bedingten Differenzen der ICI sind graphisch in Abb. 28 dargestellt.

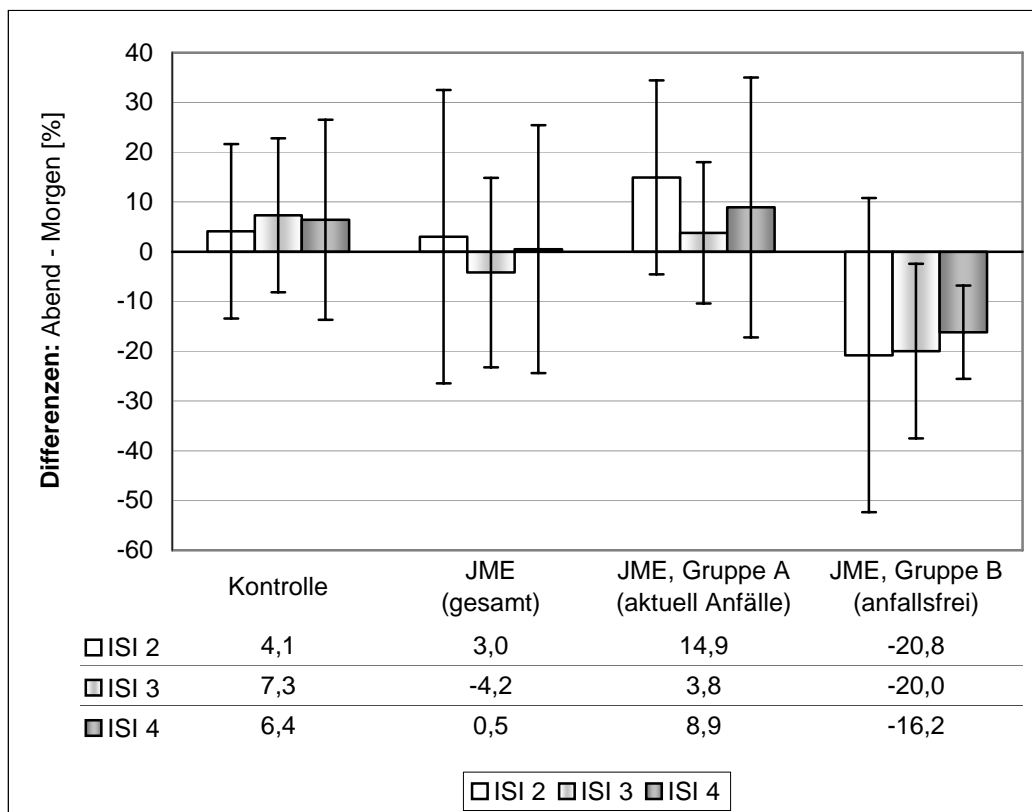


Abb. 28: Tageszeitliche Differenzen der ICI (Abend minus Morgen).
 Balken: Mittelwerte der Differenzen, Whiskers: Standardabweichung
 Positive Werte entsprechen einer erhöhten Inhibition am Morgen gegenüber abends.
 Negative Werte entsprechen einer verminderten Inhibition am Morgen gegenüber abends.

4.2.4.3 Intrakortikale Fazilitation

Die tageszeitlich bedingten Differenzen des abendlichen Wertes abzüglich des morgendlichen Wertes zeigten für alle Parameter der ICF keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den JME-Subgruppen A (aktuell Anfälle; *ISI 10*: $F = 0,026$; $P = 0,877$; *ISI 15*: $F = 0,001$; $P = 0,972$) und B (anfallsfrei; *ISI 10*: $F = 7,443$; $P = 0,144$; *ISI 15*: $F = 3,162$; $P = 0,173$). Die tageszeitlich bedingten Differenzen der ICF sind graphisch in Abb. 29 dargestellt.

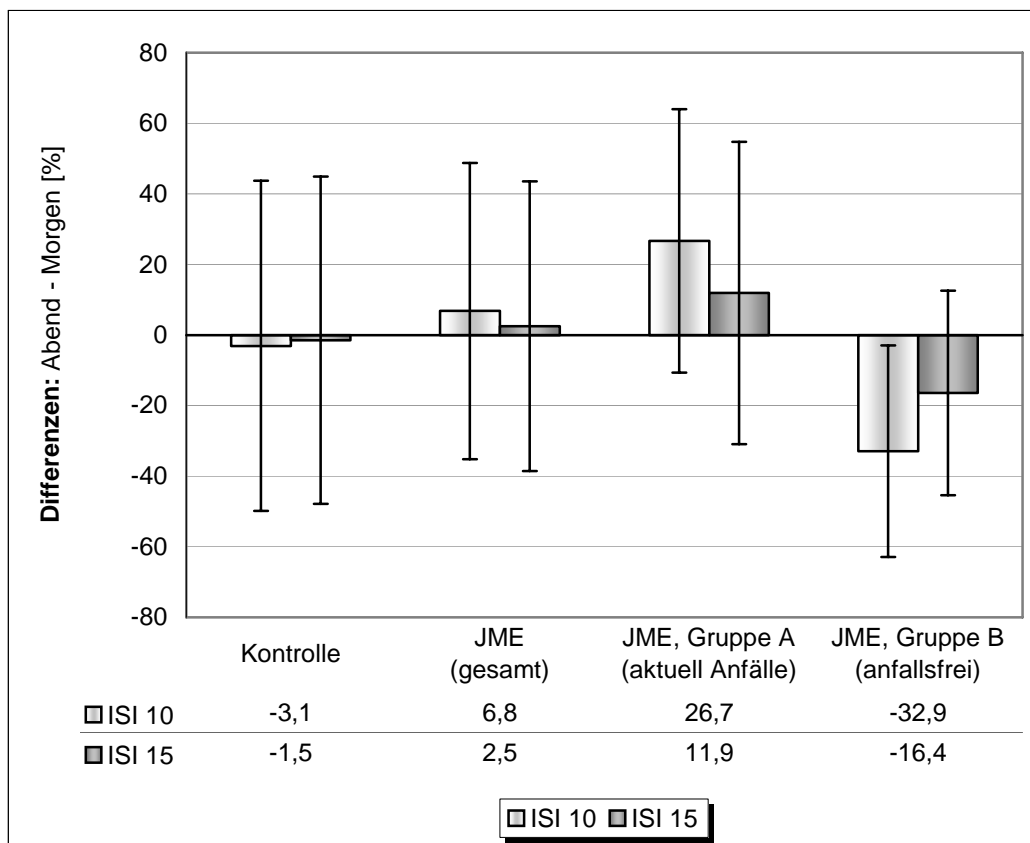


Abb. 29: Tageszeitliche Differenzen der ICF (Abend minus Morgen).
 Balken: Mittelwerte der Differenzen, Whiskers: Standardabweichung
 Positive Werte entsprechen einer verminderten Fazilitation am Morgen gegenüber abends.
 Negative Werte entsprechen einer erhöhten Fazilitation am Morgen gegenüber abends.

5 DISKUSSION

In dieser prospektiven Studie wurde an Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) und an gesunden Probanden die Exzitabilität des Motorkortex in Abhängigkeit von der Tageszeit mittels transkranieller Magnetstimulation in Einzel- und Doppelimpulstechnik untersucht. Die hier vorliegende Arbeit ist die erste TMS-Studie, welche die Veränderungen der Exzitabilität des Motorkortex bei Patienten mit JME im Tagesverlauf untersucht hat. Auch zur zirkadianen Rhythmik der mit den hier verwendeten TMS-Parametern gemessenen Exzitabilität des Kortex wacher, gesunder Probanden lagen bislang keine Daten vor.

Tageszeitabhängiger Vergleich der JME-Patienten

Im intraindividuellen Vergleich der an JME erkrankten Patienten zeigten sich für die Motorschwellen (MT), die intrakortikale Inhibition (ICI), die intrakortikale Fazilitation (ICF) und für die kortikale Silent Period (CSP) keine signifikanten Unterschiede zwischen morgens und abends erhobenen Parametern. Auch innerhalb der beiden Patienten-Subgruppen (anfallsfrei versus nicht anfallsfrei) zeigten sich keine intraindividuellen Unterschiede der genannten Parameter im Vergleich der Messungen am Morgen und am Abend.

Es konnte mittels EEG gezeigt werden, dass bei JME-Patienten um den Zeitpunkt des Erwachens eine gesteigerte Exzitabilität vorliegt (Dhanuka et al. 2001). Dennoch gibt es zur Zeit keine pathophysiologischen Modelle, welche die zirkadiane Rhythmik der Anfälle bei JME erklären können. Auch die allgemeinen pathophysiologischen Grundlagen der Anfallsentstehung bei JME sind bisher weitgehend unbekannt (Zifkin et al. 2005). In Studien zur Genetik konnte wiederholt neben anderen Formen der IGE auch für einige Patienten mit JME ein Zusammenhang mit einer Mutation des Gens *CLCN2* nachgewiesen werden (D'Agostino et al. 2004; Sander et al. 2000; Zifkin et al. 2005). Die beschriebenen Mutationen auf *CLCN2* führten zur Expression eines veränderten Phänotyps spannungsabhängiger Chloridkanäle (Haug et al. 2003). Diese Veränderungen

resultierten zum einen in einer Verminderung der für die GABAerge Inhibition erforderlichen transmembranösen Chloridgradienten, zum anderen in der Modulation der Spannungsabhängigkeit der mutierten Chloridkanäle, welche sich in Form von spontanen Membrandepolarisationen und Hyperexzitabilität der betroffenen Neurone manifestierten (Haug et al. 2003).

Die in der vorliegenden Studie verwendeten TMS-Parameter spiegeln nur eine begrenzte Anzahl von kortikalen Exzitabilitätsparametern wider. Die MT ist hauptsächlich von der Durchlässigkeit spannungsabhängiger Natrium- und Kalzium-Kanäle abhängig (Chen et al. 1997; Ziemann et al. 1996a). Während die ICI und ICF vor allem durch GABA_Aerge und glutamaterge kortikale Interneurone vermittelt wird (Chen 2004; Nakamura et al. 1997; Ziemann 2003), reflektiert die CSP in erster Linie die GABA_B-vermittelte intrakortikale Inhibition (Siebner et al. 1998; Tergau et al. 1999; Ziemann 2003). Da Veränderungen der intrakortikalen Exzitabilität durch den vorbeschriebenen spannungsabhängigen Chloridkanal nicht sicher mittels den hier verwendeten TMS-Parametern zu erfassen sind, besteht die Möglichkeit, dass eine eventuell durch diesen Kanal bedingte Abweichung der morgendlichen, intrakortikalen Exzitabilität bei Patienten mit JME in dieser Studie nicht darstellbar war.

Auch die Lokalisation der epileptogenen Zone bei JME könnte dazu beigetragen haben, dass in der vorliegenden Studie keine Veränderungen der intrakortikalen Exzitabilität nachzuweisen waren. Es herrscht derzeit Konsens darüber, dass die Entstehung von Spike-Wave-Entladungen auf physiologisch vorhandenen Schleifen für Schlaf-Spindel-Oszillationen basiert (Blumenfeld 2005). Beide Rhythmen entstehen innerhalb thalamokortikaler Netzwerke mit Rückkopplungsmechanismen unter Einfluss des *Ncl. reticularis thalami* (Coulter 1997; McCormick und Bal 1997; Steriade 2001). Die Ergebnisse einer Vielzahl von tierexperimentellen Arbeiten zu generalisierten Spike-Wave-Entladungen konnten zeigen, dass neben dem thalamokortikalen Netzwerk auch weitere subkortikale Strukturen, wie Hirnstamm und Basalganglien, eine Rolle in der Entstehung von generalisierten Anfällen, wie bei JME, spielen können und synchronisierte Entladungen nicht zwangsläufig von einer einzigen Region initiiert werden

(Blumenfeld 2005). Die Entstehung der Spike-Wave-Phänomene ist vielmehr vom jeweiligen Epilepsiesyndrom abhängig und auf verschiedenen Ebenen möglich (Blumenfeld 2005). Die in der vorliegenden Studie mittels TMS erhobenen Parameter spiegeln vor allem die Inhibition und Fazilitation auf kortikaler Ebene wider (Kujirai et al. 1993). Auf motorkortikaler Ebene konnten hierbei keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die JME-spezifischen Veränderungen vor allem subkortikal lokalisiert sind. Diese Annahme wird durch eine Vielzahl von Untersuchungen unterstützt (Aghakhani et al. 2004; Kim et al. 2005; Miller et al. 1993; Miller und Ferrendelli 1990; Mory et al. 2003). Bei Patienten mit JME scheint vor allem die Dysfunktion des Thalamus eine entscheidende pathophysiologische Rolle zu spielen (Mory et al. 2003). Experimentell konnte an einem Nagermodell gezeigt werden, dass der *Ncl. centralis medialis* der intralaminären Kerngruppe die Exzitabilität zerebraler Strukturen reguliert und die Schwelle generalisierter Anfälle sowie deren Ausprägung zu kontrollieren vermag (Miller und Ferrendelli 1990). Es erscheint möglich, dass Pathomechanismen der JME in diesem Kerngebiet lokalisiert sind, da mehrfach ein Zusammenhang von JME mit auf Chromosom 6p codierten GABA-Rezeptoruntereinheiten beschrieben wurde (Bai et al. 2002; Cossette et al. 2002), und die Instillation von GABA-Agonisten in den Bereich der afferenten Leitungsbahnen des *Ncl. centralis medialis* zu den für JME typischen Befunden mit vor allem in den vorderen Extremitäten auftretenden Myoklonien und generalisierten Anfällen führte (Janz 2000; Miller et al. 1993; Miller und Ferrendelli 1990). Durch enge Verbindungen der intralaminären Kerngruppe mit dem aufsteigenden aktivierenden retikulären System (ARAS) (Trepel 1999), wäre bei Beteiligung dieses Kerngebietes eine Bindung der Anfälle an das Erwachen denkbar, ohne dass es zwangsläufig zu Veränderungen der interiktalen Exzitabilität des Motorkortex käme. Dies wird durch Arbeiten unterstützt, welche mittels Magnetresonanz Spektroskopie und Positronen Emissions Tomographie (PET) wiederholt pathologische Veränderungen im Thalamus von Patienten mit JME zeigen konnten, während

sich die kortikale Funktion nicht von der gesunder Personen unterschied (Aghakhani et al. 2004; Kim et al. 2005; Mory et al. 2003).

Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass Abweichungen der morgendlichen motorkortikalen Exzitabilität bei JME durch diverse pharmakologische Effekte der eingenommenen Antikonvulsiva in der vorliegenden Studie nicht messbar waren, obwohl die Mehrzahl der Patienten nicht anfallsfrei war.

Vergleiche mit weiteren TMS-Studien zur JME

Im interindividuellen Vergleich zwischen an JME erkrankten Patienten und gesunden Kontrollpersonen ergaben sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede der MT, der ICI, der ICF und der CSP.

Motorische Schwellen

Interessanterweise zeigten in der vorliegenden Studie die motorischen Schwellen (MT) der Epilepsiepatienten unabhängig von der Tageszeit keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dies erscheint in Bezug auf die Wirkmechanismen nahezu aller in dieser Studie eingenommenen Pharmaka auf den ersten Blick widersprüchlich. Der Hauptwirkmechanismus von Lamotrigin (LTG) besteht in einer Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle (Meldrum 1996). Damit führt LTG wie auch andere Pharmaka mit Natriumkanal blockierender Wirkung sowohl bei Patienten mit komplex-partiellen Anfällen, wie auch bei gesunden Kontrollpersonen zu einer signifikanten Erhöhung der durch TMS bestimmten MT (Chen et al. 1997; Manganotti et al. 1999; Ziemann et al. 1996a). Auch für Carbamazepin und Levetiracetam ist ein die MT erhöhender Effekt bekannt (Reis et al. 2004; Ziemann et al. 1996a). Erst vor kurzem ist ebenso für Oxcarbazepin eine Erhöhung der MT beschrieben worden (Kimiskidis et al. 2005). Bei generalisierter Epilepsie führte auch Valproat nach eineinhalb- bis zehnmonatiger Therapie zu einer signifikanten Erhöhung der MTs (Reutens et al. 1993). Einzig zu Ethosuximid existiert keine TMS-Studie bezüglich der MTs. Da Ethosuximid zu einer Blockade von Kalziumkanälen führt (Huguenard 2002) und Pharmaka mit Kalziumkanal-Antagonismus einen schwellenhebenden Effekt

auf die MT besitzen (Reis et al. 2004), ist davon auszugehen, dass es bei Therapie mit Ethosuximid ebenfalls zu einer Anhebung der MT kommt. Allerdings bestätigen diese Ergebnisse vorausgehende Untersuchungen, die bei vor allem unter Phenobarbital- und Valproattherapie stehenden Kollektiven von JME-Patienten ebenfalls keine Veränderungen der MT nachweisen konnten (Caramia et al. 1996; Manganotti et al. 2000; Manganotti et al. 2004).

Für die fehlende Erhöhung der MT bei JME-Patienten trotz Einnahme von Pharmaka mit schwellenhebendem Effekt ist vor allem der folgende Erklärungsansatz denkbar. Möglicherweise ist bei JME die MT im allgemeinen vermindert und wird durch entsprechende Pharmaka auf das Niveau von gesunden Kontrollpersonen angehoben. Dies wird durch eine Studie gestützt, die bei einer kleinen nicht pharmakologisch therapierten Subgruppe von JME-Patienten eine signifikant verminderte RMT gegenüber behandelten Patienten, wie auch gegenüber gesunden Kontrollpersonen gefunden hat (Manganotti et al. 2000). Ähnliche Ergebnisse konnten für ein Kollektiv von 56 Patienten mit unterschiedlichen Formen von generalisierter Epilepsie gezeigt werden (Reutens et al. 1993). Auch hier waren die MT von 20 unbehandelten Patienten mit IGE (davon 17 mit GTCS, zehn mit Myoklonien und zwölf mit Absencen, ohne weitere Angabe von Syndromen) gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Bei Patienten unter antikonvulsiver Pharmakotherapie ließen sich diese Veränderungen dagegen nicht nachweisen. Ob es sich hierbei um eine ursächliche, oder eine sekundäre Veränderung der kortikalen Exzitabilität bei JME handelt, ist den vorliegenden Ergebnissen nicht zu entnehmen.

Intrakortikale Inhibition (ICI) und Fazilitation (ICF)

Weder innerhalb der ersten zwei Stunden nach Erwachen, noch im restlichen Tagesverlauf zeigte sich in der vorliegenden Studie bei JME-Patienten ein Unterschied der ICI zu gesunden Kontrollpersonen. Auch die ICF war im Vergleich zwischen Patienten mit JME und Gesunden unverändert.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen der von Caramia *et al.* und Manganotti *et al.* untersuchten JME-Patienten (Caramia et al. 1996; Manganotti et

al. 2000; Manganotti et al. 2004). Die Arbeitsgruppen um Caramia und Manganotti konnten bei den von ihnen untersuchten Kollektiven von JME-Patienten eine signifikant verminderte ICI im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen (Caramia et al. 1996; Manganotti et al. 2000; Manganotti et al. 2004). Die ICF bei JME unterschied sich auch in diesen Studien nicht signifikant von der gesunder Kontrollpersonen. Zumindest zum Teil lassen sich diese von der vorliegenden Studie abweichenden Ergebnisse durch unterschiedliche Versuchsbedingungen erklären, was durch stark unterschiedliche ICI-Werte innerhalb der jeweiligen Kontrollgruppen reflektiert wird. Während die ICI (ISI 2-4 ms) bei den von beiden italienischen Arbeitsgruppen untersuchten gesunden Kontrollen zwischen 13% und 32,1% des unkonditionierten MEP lagen (Caramia et al. 1996; Manganotti et al. 2000; Manganotti et al. 2004), führte die Doppelimpuls-TMS bei ISI 2-4 ms bei den gesunden Kontrollen in der vorliegenden Studie durchschnittlich zu einer ICI von 50,3% des unkonditionierten MEP. Die deutlich geringere ICI bei gesunden Kontrollen in der vorliegenden Studie trug sicherlich dazu bei, dass sich hier bezüglich der ICI keine signifikante Differenz zwischen den Kontrollen und den an JME erkrankten Patienten nachweisen ließ. Andere epileptologische Arbeiten die Doppelimpulsuntersuchungen einsetzten berichteten von einer ICI der Kontrollen von 27,1% bis 63% (Di Lazzaro et al. 2005; Ilic et al. 2003; Reis et al. 2002; Schwenkreis et al. 2000; Werhahn et al. 1999; Ziemann et al. 1996a). Da derzeit keine Normwerte für die ICI und ICF gesunder Personen bei nicht standardisierten Bedingungen definiert sind, erscheint eine sichere Aussage über die Relation der ICI von JME-Patienten zu der Gesunder aufgrund dieser Variabilität nur eingeschränkt möglich. Auf der anderen Seite könnten die von den Patienten der vorliegenden Studie eingenommenen antikonvulsiven Pharmaka mögliche Abweichungen der motorkortikalen Inhibition verwischt haben. Acht von zwölf Patienten nahmen in Mono- oder Kombinationstherapie chronisch LTG, VPA und OXC ein, die alle eine Verstärkung GABAerger kortikaler Mechanismen, bzw. der GABA-abhängigen ICI in MRS und TMS-Studien gezeigt haben (Cunningham et al. 2003; Gobbi und Janiri 2006; Kimiskidis et al. 2005; Kuzniecky et al. 2002;

Ziemann et al. 1996a). Daher ist nicht auszuschließen, dass dadurch eine möglicherweise herabgesetzte ICI bei Patienten mit JME wieder angeglichen wurde, obwohl ein Teil der Patienten noch unter Anfällen litt.

Kortikale Silent Period (CSP)

Die Silent Period zeigte in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten der einzigen Studie, welche bisher die CSP von Patienten mit JME mit der CSP einer gesunden Kontrollgruppe verglichen hat (Manganotti et al. 2000). In dieser Studie standen die Patienten ebenfalls zum Großteil unter dem Einfluss antikonvulsiver Pharmaka. Es kann somit in beiden Studien nicht ausgeschlossen werden, dass mögliche Unterschiede sowohl zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, als auch zwischen am Morgen und am Abend bei Patienten erhobenen Parametern durch die eingenommenen antikonvulsiven Pharmaka unkenntlich gemacht wurden.

Tageszeitabhängiger Vergleich der Kontrollgruppe

Auch im intraindividuellen Vergleich der gesunden Kontrollpersonen ohne pharmakologische Einflüsse zeigten sich für die MT, die ICI, die ICF und die CSP keine signifikanten Unterschiede zwischen morgens und abends erhobenen Parametern.

Die physiologischen Veränderungen der zerebralen Exzitabilität im Schlaf-Wach-Rhythmus sowie im Tagesverlauf sind bisher nur unzureichend verstanden. Das Zusammenspiel von inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen auf das kortikospinale System ist abhängig von der Bewusstseinslage und scheint sowohl für jedes einzelne Schlafstadium, als auch für jeden Vigilanzgrad des wachen Menschen spezifisch zu sein (Salih et al. 2005). Für die jeweiligen Änderungen der Exzitabilitätsparameter wird eine Vielzahl von Mechanismen verantwortlich gemacht, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten zum Tragen kommen. Unter anderem kommt es durch tageszeitlich bedingte Schwankungen von Hormonspiegeln zu Veränderungen innerhalb der Transmittersysteme. Im Tierversuch

konnte an der Ratte mittels in-vivo Mikrodialyse gezeigt werden, dass sowohl die zerebrale GABA-Konzentration, wie auch die zerebrale Glutamatkonzentration vom Melatoninspiegel abhängig sind (Marquez et al. 2000). Bei hohen Melatoninspiegeln während der Nacht stiegen die Konzentrationen von GABA und Glutamat. Mit Lichteinfall am Tag kam es durch Regulation über den *Ncl. suprachiasmaticus* zur Inhibition der Melatoninsynthese (Kalsbeek et al. 2000). Der verringerte Melatoninspiegel führte bei Ratten daraufhin zu sinkenden zerebralen Konzentrationen von GABA und Glutamat (Marquez et al. 2000). Die Konzentrationen beider Neurotransmitter blieben danach bis zum erneuten Anstieg mit Einsetzen der Dunkelheit am Abend stabil, ohne dass es zum Überwiegen exzitatorischer oder inhibitorischer Einflüsse im weiteren Tagesverlauf kam. Auch wenn die direkte Vergleichbarkeit beider Methoden eingeschränkt ist, unterstützt die vorliegende Arbeit diese Ergebnisse dahingehend, dass es auch hier im Tagesverlauf zu keinen signifikanten Veränderungen im Verhalten der exzitatorischen und inhibitorischen Transmittersysteme kam.

Neben dem hormonell bedingten zirkadianen Wandel der Transmittersysteme, kommt es auch zu kurzfristigen Änderungen der zerebralen Aktivität. Am gesunden Menschen konnte mittels $H_2^{15}O$ PET gezeigt werden, dass es nach Erwachen durch aktives Aufwecken zur Reorganisation zerebraler funktioneller Schaltkreise kommt, welche erst nach einer gewissen Zeitspanne zur stabilen Aktivität des wachen Hirns führten (Balkin et al. 2002). Nach Erwachen sind trotz zunehmender Vigilanz vermutlich weiterhin schlafhaltende Mechanismen aktiv, welche erst innerhalb der folgenden 20 bis 30 Minuten vollends deaktiviert werden (Balkin et al. 2002; Bertini et al. 2004; Jewett et al. 1999). Um den Zeitpunkt des Erwachens kam es zu einer lokal gesteigerten Durchblutung subkortikaler Strukturen, während die Durchblutung des Neokortex erst nach 20 Minuten signifikant anstieg (Balkin et al. 2002). Eine generalisierte Abnahme der gesamtzerebralen Durchblutung nach Erwachen konnte am Menschen wiederholt dargestellt werden (Braun et al. 1997; Hajak et al. 1994). Hierfür sind zwei verschiedene ursächliche Effekte denkbar. Zum einen erscheint es möglich, dass

der Kortex in der ersten Phase nach Erwachen eine generalisierte Verminderung der Exzitabilität aufweist, und somit erst langsam in den wachen Zustand überführt wird. Zum anderen könnte die verminderte zerebrale Durchblutung nach Erwachen in einer selektiven Aktivitätsminderung inhibitorischer Interneurone begründet sein. Letztere Annahme wird durch frühere Erkenntnisse unterstützt, nach denen bei Affen in präzentralen, pyramidalen Motoneuronen während des Erwachens im Vergleich zum Slow-wave-Schlaf eine deutlich kürzere Inhibition von synaptisch evozierten Potentialen, wie auch von spontanen Entladungen nachzuweisen war (Steriade und Deschenes 1974). Dieses auch als Disinhibition bezeichnete Phänomen ging in den meisten Fällen zusätzlich mit gesteigerter Fazilitation einher (Steriade et al. 1974; Steriade und Deschenes 1974). Auch die mittels TMS bestimmte intrakortikale Fazilitation war bei Untersuchungen innerhalb der ersten zehn Minuten nach Erwachen aus dem REM-Schlaf signifikant erhöht, ohne dass eine Veränderung der ICI nachzuweisen war (De Gennaro et al. 2004). Diese Ergebnisse unterstützen zwar die Vorstellung, dass es im Tagesverlauf sowohl zu langfristigen, wie auch kurzfristigen Veränderungen der zerebralen Exzitabilität kommt. Da die beschriebenen Effekte jedoch nur innerhalb der ersten Minuten nach Erwachen nachzuweisen waren, ergibt sich hieraus keine hinreichende Erklärung für die zeitliche Bindung der Anfälle bei JME innerhalb der ersten zwei Stunden nach Erwachen.

Untersuchungen der durch das Corpus callosum vermittelten transcallosalen Inhibition dagegen konnten zeigen, dass subkortikale Strukturen bei Gesunden einer zirkadianen Rhythmik unterliegen (Bertini et al. 2004). Hierbei kam es in der Nacht zu einer interhemisphärischen Diskonnektion beider Hemisphären durch eine massive Inhibition im Bereich der kommissuralen Fasern. Dieses inhibitorische Phänomen nahm nach Erwachen abrupt ab und stabilisierte sich im weiteren Tagesverlauf wieder.

Da die in der vorliegenden Studie mittels TMS erhobenen Parameter vor allem die Inhibition und Fazilitation auf kortikaler Ebene widerspiegeln, ist eine Aussage über Exzitabilitätsveränderungen auf subkortikaler Ebene nur eingeschränkt möglich. Auch wenn in der vorliegenden Studie bei gesunden Probanden keine

signifikanten Unterschiede zwischen morgendlicher und abendlicher intrakortikaler Exzitabilität erhoben werden konnten, ist demnach nicht auszuschließen, dass es im Tagesverlauf zu physiologisch vorhandenen zerebralen Exzitabilitätsveränderungen kommt, welche die Anfallsentstehung innerhalb der ersten zwei Stunden nach Erwachen bei Patienten mit JME begünstigen könnten. Eine zirkadiane Rhythmik der intrakortikalen Exzitabilität konnte jedoch nach den hier erhobenen Ergebnissen nicht aufgezeigt werden.

Ausblick

Da sich die Exzitabilitätsparameter unter antikonvulsiver Therapie nicht von denen gesunder Kontrollpersonen unterscheiden ließen, spricht die vorliegende Arbeit gegen die Annahme, dass TMS zum jetzigen Zeitpunkt bei bereits begonnener Therapie zur Diagnostik, oder zur Differenzierung verschiedener Epilepsie-Syndrome, wie z.B. der JME, herangezogen werden kann, wie von einigen Autoren vorgeschlagen wurde (Caramia et al. 1996; Manganotti et al. 2004). Eine Untersuchung der Patienten direkt im Anschluss an die Erstdiagnose und vor Therapiebeginn wäre wünschenswert, um zu überprüfen inwieweit sich bei unmedizierten Patienten mit JME Abweichungen der kortikalen Exzitabilität durch TMS nachweisen lassen.

Es sollte weiterhin in zukünftigen TMS-Studien bei Patienten unter antikonvulsiver Therapie darauf geachtet werden, nur Patienten einzuschließen, deren Pharmaka bereits ausreichend mittels TMS charakterisiert wurden. Hierdurch wäre gewährleistet, dass die Ergebnisse unter der Kenntnis der entsprechenden Effekte beurteilt werden könnten.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) ist eine häufige Form der primär generalisierten Epilepsien, welche durch generalisierte myoklonische Anfälle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTCS) gekennzeichnet ist. Typischerweise treten diese Anfälle nahezu ausschließlich innerhalb der ersten zwei Stunden nach Erwachen auf. Trotz einer Vielzahl von Studien zur Klinik, zu elektrophysiologischen Charakteristika und zur genetischen Prädisposition der JME blieben bislang die zugrunde liegenden Pathomechanismen in vielen Aspekten unklar. Vor allem auch die zirkadianen Veränderungen der Exzitabilität des menschlichen Motorkortex bei JME sind bisher nur unzureichend verstanden.

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) bietet die Möglichkeit, nicht-invasiv und differenziert die Exzitabilität des menschlichen Motorkortex wiederholt in-vivo zu untersuchen. Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung möglicher zirkadianer Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität bei Patienten mit JME und deren Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

In der vorliegenden Studie wurde hierzu mittels Einzel- und Doppelimpuls-TMS die Exzitabilität von zwölf an JME erkrankten Patienten (8 mit Anfällen, 4 anfallsfrei, 11 antikonvulsiv behandelt mit Lamotrigin, Valproat, Oxcarbazepin, Levetiracetam, Carbamazepin, Ethosuximid) und zehn gesunden Kontrollpersonen untersucht. Dazu wurden in den ersten zwei Stunden nach dem Erwachen und am Abend jeweils die Motorschwellen (MT), die intrakortikale Inhibition (ICI), die intrakortikale Fazilitation (ICF), sowie die kortikale Silent Period (CSP) bestimmt und mittels parametrischer und nichtparametrischer Testverfahren für abhängige und unabhängige Stichproben (ANOVA, Wilcoxon-signed-rank-Test, Mann-Whitney-U-Test) intra- und interindividuell im Sinne einer explorativen Analyse ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $P < 0,05$ festgelegt.

Bei JME-Patienten fanden sich keine signifikanten intraindividuellen Veränderungen ($P > 0,05$) aller gemessener Parameter am Morgen (RMT: $42,2 \pm 6,1$ %, ICI: $36,9 \pm 27,5$ %, ICF: $109,1 \pm 34,1$ %, CSP: $179,2 \pm 33,1$ ms)

gegenüber der abendlichen Messung (RMT: $42,6 \pm 6,1$ %, ICI: $39,9 \pm 31$ %, ICF: $115,9 \pm 45,3$ %, CSP: $178,5 \pm 22$ ms). Auch im intraindividuellen Vergleich der gesunden Kontrollen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (morgens: RMT: $39,8 \pm 4,5$ %, ICI: $40,8 \pm 11,6$ %, ICF: $134,5 \pm 59,7$ %, CSP: $189,1 \pm 27,6$ ms; abends: RMT: $39,7 \pm 4,9$ %, ICI: $44,9 \pm 24,4$ %, ICF: $131,5 \pm 29,2$ %, CSP: $178,1 \pm 25,3$ ms). Der interindividuelle Vergleich beider Gruppen zeigte am Abend und am Morgen ebenfalls keine signifikanten Differenzen ($P > 0,05$).

Die hier gemessenen TMS-Parameter, welche die Exzitabilität des Motorkortex reflektieren, konnten keine signifikanten intra- oder interindividuellen tageszeitlichen Unterschiede aufdecken. Dies könnte darauf zurück zu führen sein, dass bei JME ähnlich der Absencen-Epilepsie subkortikale Strukturen wie der Thalamus zur Anfallsentstehung entscheidend beitragen, deren funktionelle Charakterisierung sich der TMS entziehen. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass die antikonvulsive Medikation der Patienten mögliche kortikale Auffälligkeiten bei JME-Patienten verschleiert hat. So ließ sich eine zu erwartende Anhebung der motorischen Schwelle bei den JME-Patienten trotz Einnahme von Pharmaka mit eindeutig schwellenhebenden Eigenschaften (Valproat, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Carbamazepin) im Vergleich zu Gesunden nicht nachweisen. Daraus könnte eine gegenüber Gesunden verminderte motorische Schwelle bei nicht behandelten JME-Patienten gefolgert werden. Zukünftige Untersuchungen von nicht medizierten JME-Patienten könnten diese Hypothese überprüfen.

Die Ergebnisse sprechen darüber hinaus dafür, dass bei Gesunden keine physiologischen zirkadianen Veränderungen der kortikalen Exzitabilität existieren.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG, Hawco C, Andermann F, Dubeau F, Gotman J. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004; 127: 1127-1144.
2. Allagnat F, Krattinger N, Nicod P, Meda P, Haefliger JA. [Gap functions and pathology]. *Rev Med Suisse* 2005; 1: 1126-3.
3. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ. Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74: 401-416.
4. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 108-111.
5. Asconape J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 108-114.
6. Babb TL, Pretorius JK, Mello LE, Mathern GW, Levesque MF. Synaptic reorganizations in epileptic human and rat kainate hippocampus may contribute to feedback and feedforward excitation. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 9:193-202; discussion; 203.: 193-202.
7. Bai D, Alonso ME, Medina MT, Bailey JN, Morita R, Cordova S, Rasmussen A, Ramos-Peek J, Ochoa A, Jara A, Donnadieu FR, Cadena G, Yamakawa K, Delgado-Escueta AV. Juvenile myoclonic epilepsy: linkage to chromosome 6p12 in Mexico families. *Am J Med Genet* 2002; 113: 268-274.
8. Balkin TJ, Braun AR, Wesensten NJ, Jeffries K, Varga M, Baldwin P, Belenky G, Herscovitch P. The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain* 2002; 125: 2308-2319.

9. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 1987; 20: 100-109.
10. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107.
11. Benbadis SR, Luders HO. Epileptic syndromes: an underutilized concept. *Epilepsia* 1996; 37: 1029-1034.
12. Bertini M, De Gennaro L, Ferrara M, Curcio G, Romei V, Fratello F, Cristiani R, Pauri F, Rossini PM. Reduction of transcallosal inhibition upon awakening from REM sleep in humans as assessed by transcranial magnetic stimulation. *Sleep* 2004; 27: 875-882.
13. Biton V, Bourgeois BF. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1705-1708.
14. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-1218.
15. Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 9:21-33.: 21-33.
16. Bragin A, Wilson CL, Engel J, Jr. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 6:S144-52.: S144-S152.
17. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, 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. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 132-136.

18. Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Selbie S, Belenky G, Herscovitch P. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain* 1997; 120: 1173-1197.
19. Brogmus KE. Provokation eines epileptischen Anfalls durch transkranielle Magnetstimulation - eine Falldarstellung. *Akt Neurologie* 1998; 25: 156-158.
20. Caramia MD, Gigli G, Iani C, Desiato MT, Diomedi M, Palmieri MG, Bernardi G. Distinguishing forms of generalized epilepsy using magnetic brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 98: 14-19.
21. Caramia MD, Pardal AM, Zarola F, Rossini PM. Electric vs magnetic transcranial stimulation of the brain in healthy humans: a comparative study of central motor tracts 'conductivity' and 'excitability'. *Brain Res* 1989; 479: 98-104.
22. Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2004; 154: 1-10.
23. Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997; 49: 881-883.
24. Claus D. Die transkranielle motorische Stimulation. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1989.
25. Collado-Corona MA, Mora-Magana I, Cordero GL, Toral-Martinon R, Shkurovich-Zaslavsky M, Ruiz-Garcia M, Gonzalez-Astiazaran A. Transcranial magnetic stimulation and acoustic trauma or hearing loss in children. *Neurol Res* 2001; 23: 343-346.
26. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, Saint-Hilaire JM, Carmant L, Verner A, Lu WY, Wang YT, Rouleau GA. Mutation of

- GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184-189.
27. Coulter DA. Thalamocortical Anatomy and Physiology. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 341-51.
 28. Cowan JM, Rothwell JC, Dick JP, Thompson PD, Day BL, Marsden CD. Abnormalities in central motor pathway conduction in multiple sclerosis. *Lancet* 1984; 2: 304-307.
 29. Cunningham MO, Woodhall GL, Jones RS. Valproate modifies spontaneous excitation and inhibition at cortical synapses in vitro. *Neuropharmacology* 2003; 45: 907-917.
 30. D'Agostino D, Bertelli M, Gallo S, Cecchin S, Albiero E, Garofalo PG, Gambardella A, St Hilaire JM, Kwiecinski H, Andermann E, Pandolfo M. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1500-1502.
 31. da Silva SP, Lin K, Garzon E, Sakamoto AC, Yacubian EM. Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2005; 14: 340-346.
 32. Day BL, Dressler D, Maertens dN, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989; 412:449-73.: 449-473.
 33. De Gennaro L, Bertini M, Ferrara M, Curcio G, Cristiani R, Romei V, Fratello F, Pauri F, Rossini PM. Intracortical inhibition and facilitation upon awakening from different sleep stages: a transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 3099-3104.

34. Delgado-Escueta AV, Bai D, Bailey J, Medina MT, Alonso ME, Morita R, Suzuki T, Ganesh S, Sugimoto T, Yamakawa K, Ochoa A, Jara-Prado A, Rasmussen A, Ramos-Peek M, Cordova S, Rubio-Donnadieu F. [Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12: clinical and genetic advances]. *Rev Neurol* 2002; 35: 82-86.
35. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984; 34: 285-294.
36. Delgado-Escueta AV, Serratos JM, Medina MT. Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Wyllie E, editor. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Williams & Wilkins, 1996: 484-501.
37. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure* 2001; 10: 374-378.
38. Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 1991; 41: 1067-1071.
39. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Dileone M, Pilato F, Nardone R, Ranieri F, Musumeci G, Fiorilla T, Tonali P. Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol* 2005; 564: 661-668.
40. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 1998; 119: 265-268.
41. Dick JP, Cowan JM, Day BL, Berardelli A, Kachi T, Rothwell JC, Marsden CD. The corticomotoneurone connection is normal in Parkinson's disease. *Nature* 1984; 310: 407-409.

42. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
43. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245-253.
44. Gates JR, Dhuna A, Pascual-Leone A. Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 1992; 33: 504-508.
45. Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldy-Moulinier M, Crespel A. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004; 45: 1282-1286.
46. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000; 55: 1106-1109.
47. Giaretta D, Avoli M, Gloor P. Intracellular recordings in pericruciate neurons during spike and wave discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Brain Res* 1987; 405: 68-79.
48. Gobbi G, Janiri L. Sodium- and magnesium-valproate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 185: 255-262.
49. Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Variszegi M, Matzander G, Sander D, Conrad B, Ruther E. Relationship between cerebral blood flow velocities and cerebral electrical activity in sleep. *Sleep* 1994; 17: 11-19.
50. Hamer HM, Reis J, Mueller HH, Knake S, Overhof M, Oertel WH, Rosenow F. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area--a TMS study. *Brain* 2005; 128: 811-818.

51. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramirez A, Poser B, Maljevic S, Hebeisen S, Kubisch C, Rebstock J, Horvath S, Hallmann K, Dullinger JS, Rau B, Haverkamp F, Beyenburg S, Schulz H, Janz D, Giese B, Muller-Newen G, Propping P, Elger CE, Fahlke C, Lerche H, Heils A. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 2003; 33: 527-532.
52. Herpin TH. *Des Accés incomplets d'Epilepsie*. Bailliere, Paris: 1867.
53. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci Lett* 1986; 71: 235-240.
54. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987a; 388:397-419.: 397-419.
55. Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schriefer TN. Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neurosci Lett* 1987b; 82: 47-52.
56. Hufnagel A, Elger CE. Induction of seizures by transcranial magnetic stimulation in epileptic patients. *J Neurol* 1991; 238: 109-110.
57. Hufnagel A, Elger CE, Klingmuller D, Zierz S, Kramer R. Activation of epileptic foci by transcranial magnetic stimulation: effects on secretion of prolactin and luteinizing hormone. *J Neurol* 1990; 237: 242-246.
58. Huguenard JR. Block of T-Type Ca(2+) Channels Is an Important Action of Succinimide Antiabsence Drugs. *Epilepsy Curr* 2002; 2: 49-52.

59. Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U. Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. *Neuroreport* 2003; 14: 773-776.
60. Izumi S, Findley TW, Ikai T, Andrews J, Daum M, Chino N. Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74: 207-213.
61. Janz D. *Die Epilepsien*. Stuttgart: Thieme, 1969.
62. Janz D. Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking cycle. *Clin Neurophysiol* 2000; 111 Suppl 2:S103-10.: S103-S110.
63. Janz D, Christian W. Impulsive-Petit mal. *Deutsche Zeitschrift Nervenheilkunde* 1957; 176: 348-386.
64. Janz D, Durner M. Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Engel Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 2389-400.
65. Janz D, Kern A, Mossinger HJ, Puhlmann U. [Relapse prognosis following reduction of drugs in epilepsy treatment]. *Nervenarzt* 1983; 54: 525-529.
66. Jewett ME, Wyatt JK, Ritz-De Cecco A, Khalsa SB, Dijk DJ, Czeisler CA. Time course of sleep inertia dissipation in human performance and alertness. *J Sleep Res* 1999; 8: 1-8.
67. Kalsbeek A, Garidou ML, Palm IF, Van D, V, Simonneaux V, Pevet P, Buijs RM. Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 3146-3154.
68. Kaufman KR, Sachdeo RC. Caffeinated beverages and decreased seizure control. *Seizure* 2003; 12: 519-521.

69. Kim JH, Im KC, Kim JS, Lee SA, Kang JK. Correlation of interictal spike-wave with thalamic glucose metabolism in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuroreport* 2005; 16: 1151-1155.
70. Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S, Sotirakoglou K, Kazis DA, Kazis A, Mills KR. Silent period to transcranial magnetic stimulation: construction and properties of stimulus-response curves in healthy volunteers. *Exp Brain Res* 2005; 163: 21-31.
71. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-519.
72. Kuzniecky R, Ho S, Pan J, Martin R, Gilliam F, Faught E, Hetherington H. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. *Neurology* 2002; 58: 368-372.
73. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm* 1997; 104: 1207-1214.
74. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, Dinner DS, Ebner A, Foldvary N, Geller E, Hamer H, Holthausen H, Kotagal P, Morris H, Meencke HJ, Noachtar S, Rosenow F, Sakamoto A, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Wyllie E. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-1013.
75. Lund M, Reintoft H, Simonsen N. [A controlled sociological and psychological study on patients with juvenile myoclonus epilepsy]. *Nervenarzt* 1976; 47: 708-712.
76. Manganotti P, Bongiovanni LG, Zanette G, Fiaschi A. Early and late intracortical inhibition in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1129-1138.

77. Manganotti P, Bongiovanni LG, Zanette G, Turazzini M, Fiaschi A. Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: a study with magnetic brain stimulation. *Epilepsia* 1999; 40: 316-321.
78. Manganotti P, Tamburin S, Bongiovanni LG, Zanette G, Fiaschi A. Motor responses to afferent stimulation in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 77-80.
79. Marquez dP, Castaneda TR, Galindo A, del Arco A, Segovia G, Reiter RJ, Mora F. Melatonin disrupts circadian rhythms of glutamate and GABA in the neostriatum of the aware rat: a microdialysis study. *J Pineal Res* 2000; 29: 209-216.
80. Mas C, Taske N, Deutsch S, Guipponi M, Thomas P, Covanis A, Friis M, Kjeldsen MJ, Pizzolato GP, Villemure JG, Buresi C, Rees M, Malafosse A, Gardiner M, Antonarakis SE, Meda P. Association of the connexin36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *J Med Genet* 2004; 41: e93.
81. Matsumiya Y, Yamamoto T, Yarita M, Miyauchi S, Kling JW. Physical and physiological specification of magnetic pulse stimuli that produce cortical damage in rats. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 278-287.
82. Matsumoto H, Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. *Experimental Neurology* 1964; 9: 286-304.
83. McCormick DA, Bal T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 1997; 20:185-215.: 185-215.
84. McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 1994; 14: 3413-3425.
85. Meencke HJ. Neuron density in the molecular layer of the frontal cortex in primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 450-454.

86. Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984; 25: 8-21.
87. Meencke HJ, Janz D. The significance of microdysgenesis in primary generalized epilepsy: an answer to the considerations of Lyon and Gastaut. *Epilepsia* 1985; 26: 368-371.
88. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 6:S4-11.: S4-11.
89. Mendez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 106-127.
90. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.
91. Miller JW, Ferrendelli JA. The central medial nucleus: thalamic site of seizure regulation. *Brain Res* 1990; 508: 297-300.
92. Miller JW, Gray BC, Turner GM, Bardgett ME. An ascending seizure-controlling pathway in the medial brainstem and thalamus. *Exp Neurol* 1993; 121: 106-112.
93. 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.
94. Morris GL, Hammer AE, Kustra RP, Messenheimer JA. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 509-512.
95. Mory SB, Li LM, Guerreiro CA, Cendes F. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia* 2003; 44: 1402-1405.

96. Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M. Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 344-349.
97. Murphy K, Delanty N. Primary Generalized Epilepsies. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2: 527-542.
98. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997; 498: 817-823.
99. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
100. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35: 285-296.
101. Pavlicek W, Geisinger M, Castle L, Borkowski GP, Meaney TF, Bream BL, Gallagher JH. The effects of nuclear magnetic resonance on patients with cardiac pacemakers. *Radiology* 1983; 147: 149-153.
102. Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Homocarnosine and seizure control in juvenile myoclonic epilepsy and complex partial seizures. *Neurology* 2001; 56: 709-715.
103. Reis J, Tergau F, Hamer HM, Muller HH, Knake S, Fritsch B, Oertel WH, Rosenow F. Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex. *Epilepsia* 2002; 43: 1149-1156.
104. Reis J, Wentrup A, Hamer HM, Mueller HH, Knake S, Tergau F, Oertel WH, Rosenow F. Levetiracetam influences human motor cortex excitability mainly by modulation of ion channel function--a TMS study. *Epilepsy Res* 2004; 62: 41-51.

105. Renganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J* 2003; 79: 78-80.
106. Reutens DC, Berkovic SF, Macdonell RA, Bladin PF. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann Neurol* 1993; 34: 351-355.
107. 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: 489-498.
108. Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 47-56.
109. Rothwell JC, Day BL, Berardelli A, Marsden CD. Effects of motor cortex stimulation on spinal interneurons in intact man. *Exp Brain Res* 1984; 54: 382-384.
110. Salih F, Khatami R, Steinheimer S, Hummel O, Kuhn A, Grosse P. Inhibitory and excitatory intracortical circuits across the human sleep-wake cycle using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2005; 565: 695-701.
111. Sander T, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio MC, Bianchi A, Zara F, Luna D, Bulteau C, Kaminska A, Ville D, Cieuta C, Picard F, Prud'homme JF, Bate L, Sundquist A, Gardiner RM, Janssen GA, de Haan GJ, Kasteleijn-Nolst-Trenite DG, Bader A, Lindhout D, Riess O, Wienker TF, Janz D, Reis A. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1465-1472.
112. Schmidt D, Elger CE. *Praktische Epilepsiebehandlung*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2002.

113. Schwenkreis P, Liepert J, Witscher K, Fischer W, Weiller C, Malin JP, Tegenthoff M. Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level. A study using transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2000; 135: 293-299.
114. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1209-1212.
115. Steriade M. The GABAergic reticular nucleus: a preferential target of corticothalamic projections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 3625-3627.
116. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci* 2005; 28: 317-324.
117. Steriade M, Deschenes M. Inhibitory processes and interneuronal apparatus in motor cortex during sleep and waking. II. Recurrent and afferent inhibition of pyramidal tract neurons. *J Neurophysiol* 1974; 37: 1093-1113.
118. Steriade M, Deschenes M, Oakson G. Inhibitory processes and interneuronal apparatus in motor cortex during sleep and waking. I. Background firing and responsiveness of pyramidal tract neurons and interneurons. *J Neurophysiol* 1974; 37: 1065-1092.
119. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989; 26: 321-330.
120. Tassinari CA, Michelucci R, Forti A, Plasmati R, Troni W, Salvi F, Blanco M, Rubboli G. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 1990; 40: 1132-1133.

121. Tergau F, Wanschura V, Canelo M, Wischer S, Wassermann EM, Ziemann U, Paulus W. Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 124: 447-454.
122. Trepel M. Diencephalon. In: Trepel M, editor. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München, Jena: Urban und Fischer, 1999: 161-79.
123. Triggs WJ, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH, Shahani BT, Day BJ. Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Ann Neurol* 1992; 32: 345-351.
124. Tsuboi T, Christian W. On the genetics of the primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of impulsive petit mal type. A clinical and electroencephalographic study of 399 probands. *Humangenetik* 1973; 20;19: 155-182.
125. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.
126. Wassermann EM, Cohen LG, Flitman SS, Chen R, Hallett M. Seizures in healthy people with repeated "safe" trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet* 1996; 347: 825-826.
127. Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 138-146.
128. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; 517 (Pt 2): 591-597.

129. Ziemann U. Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56:226-31.: 226-231.
130. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996a; 40: 367-378.
131. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996b; 496: 873-881.
132. Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Res* 1998; 30: 11-30.
133. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 147-153.

8 ANHANG

8.1 Verzeichnis der Abkürzungen

ADM	M. abductor digiti minimi (<i>engl. abductor digiti minimi muscle</i>)
AMT	Aktive Motorschwelle (<i>engl. active motor threshold</i>)
CR	MEP nach Doppelstimulus (<i>engl. conditioned response</i>)
CSP	Kortikal induzierte Innervationsstille (<i>engl. cortical stimulation induced silent period</i>)
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
GABA	Gammaaminobuttersäure (<i>engl. γ-amino-butyric-acid</i>)
ICI	Intrakortikale Inhibition
ICF	Intrakortikale Fazilitation
ISI	Interstimulusintervall
JME	juvenile myoklonische Epilepsie
LTG	Lamotrigin
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MEP _c	konditioniertes motorisch evoziertes Potential
MEP _{uc}	unkonditioniertes motorisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomographie
NRT	Nucleus reticularis thalami
PDS	paroxysmaler Depolarisationsshift
RMT	Ruhemotorschwelle (<i>engl. resting motor threshold</i>)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	Testreiz
ZNS	Zentrales Nervensystem

8.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Schematische Darstellung der kortikalen Silent Period (CSP).....	11
Abb. 2: Doppelimpuls-TMS, Einfluss des ISI auf den Testreiz.....	12
Abb. 3: ICI und ICF der Patientengruppe, Morgen versus Abend.....	28
Abb. 4: RMT der Patientengruppen im Vergleich Morgen versus Abend.....	29
Abb. 5: CSP der Patientengruppen im Vergleich Morgen versus Abend.....	29
Abb. 6: ICI und ICF der Patienten-Subgruppe A, Morgen versus Abend.....	31
Abb. 7: ICI und ICF der Patienten-Subgruppe B, Morgen versus Abend.....	32
Abb. 8: ICI und ICF am Morgen, Vergleich der Subgruppen A vs. B.....	34
Abb. 9: ICI und ICF am Abend, Vergleich der Subgruppen A vs. B.....	34
Abb. 10: Vergleich der Patienten-RMT, Subgruppe A versus B.....	35
Abb. 11: Vergleich der Patienten-CSP, Subgruppe A versus B.....	35
Abb. 12: ICI und ICF der Kontrollgruppe, Morgen versus Abend.....	36
Abb. 13: RMT der Kontrollgruppe im Vergleich Morgen versus Abend.....	37
Abb. 14: CSP der Kontrollgruppe im Vergleich Morgen versus Abend.....	37
Abb. 15: ICI und ICF am Morgen, Patienten versus Kontrolle.....	39
Abb. 16: ICI und ICF am Abend, Patienten versus Kontrolle.....	39
Abb. 17: Vergleich der RMT, Patienten versus Kontrolle morgens und abends...	40
Abb. 18: Vergleich der CSP, Patienten versus Kontrolle morgens und abends...	40
Abb. 19: ICI und ICF am Morgen, Patienten-Subgruppe A versus Kontrolle.....	42
Abb. 20: ICI und ICF am Abend, Patienten-Subgruppe A versus Kontrolle.....	42
Abb. 21: Vergleich der RMT, Subgruppe A vs. Kontrolle morgens und abends..	43
Abb. 22: Vergleich der CSP, Subgruppe A vs. Kontrolle morgens und abends...	43
Abb. 23: ICI und ICF am Morgen, Subgruppe B versus Kontrolle.....	45
Abb. 24: ICI und ICF am Abend, Subgruppe B versus Kontrolle.....	45
Abb. 25: Vergleich der RMT, Subgruppe B vs. Kontrolle morgens und abends..	46
Abb. 26: Vergleich der CSP, Subgruppe B vs. Kontrolle morgens und abends....	46
Abb. 27: Tageszeitliche Differenzen der RMT und CSP.....	47
Abb. 28: Tageszeitliche Differenzen der ICI.....	48
Abb. 29: Tageszeitliche Differenzen der ICF.....	49

8.3 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs.....	27
Tabelle 2: Exzitabilitätsparameter der Patienten im zirkadianen Vergleich.....	28
Tabelle 3: Exzitabilitätsparameter der Subgruppe A im zirkadianen Vergleich ...	30
Tabelle 4: Exzitabilitätsparameter der Subgruppe B im zirkadianen Vergleich ...	32
Tabelle 5: Vergleich der Exzitabilitätsparameter Subgruppe A versus B	33
Tabelle 6: Exzitabilitätsparameter der Kontrollgruppe im zirkadianen Vergleich	36
Tabelle 7: Exzitabilitätsparameter im Vergleich Patienten versus Kontrolle.....	38
Tabelle 8: Exzitabilitätsparameter im Vergleich Subgruppe A versus Kontrolle .	41
Tabelle 9: Exzitabilitätsparameter im Vergleich Subgruppe B versus Kontrolle..	44

8.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

Arnold, Aumüller, Bach, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Becker, Bertalanffy, Bien, Brück, Christiansen, Daut, Eilers, Engelhardt-Cabillic, Feuser, Freyschmidt-Paul, Garrel v., Geks, Gerdes, Geus, Görg, Gotthardt, Gotzen, Grimm, Griss, Gudermann, Hamer, Happle, Hellinger, Hellwig, Hertl, Hesse, Hörsch, Hofmann, Jungclas, Kern, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolman, Köster, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Krones, Lammel, Lang, Langer, Lemke, Lippert, Löffler, Lohoff, Maisch, Mann, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Nies, Oertel, Petermann, Pfeiffer, Rager, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Röhrenbeck, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schueffel, Schultz, Seitz, Steininger, Stiletto, Suske, Vogelmeier, Vohland, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zielke

8.5 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Felix Rosenow möchte ich für die Vergabe dieses interessanten Themas und seine schnellen Hilfestellungen bei Organisationsproblemen danken.

Herrn PD Dr. Hajo Hamer danke ich, da er mir vor, wie auch nach Übernahme der Arbeit als Doktorvater nach seiner Habilitation, jederzeit als Ansprechpartner beratend zur Seite stand und neben der fundierten Einführung ins wissenschaftliche Arbeiten viele wertvolle Tipps und Anregungen für mich hatte.

Bei Frau Dr. Janine Reis bedanke ich mich für die intensive Einarbeitung in Theorie und praktische Durchführung der TMS, sowie für die ausführliche Einführung in die statistische Methodik.

Besonderer Dank gebührt allen an dieser Studie teilnehmenden Patienten und Probanden, die die Durchführung dieser Arbeit durch eigenes wissenschaftliches Interesse überhaupt ermöglicht haben.

Dank auch an das gesamte Team der EEG-Abteilung für die problemlose Koordination der Raum- und Gerätenutzung.

Ich danke Daniel John für die vielen wertvollen Anregungen und Diskussionen zum Thema. Für die Motivation und Unterstützung während der Arbeit danke ich Nicola Möller und Daniel John.

Besonders danken möchte ich schließlich meinen Eltern, die diese Arbeit herausragend unterstützt und ermöglicht haben.

8.6 Publikationen

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit sind folgende Veröffentlichungen entstanden, bzw. geplant:

Originalartikel:

Pfütze M, Reis J, Haag A, John D, Rosenow F, Oertel WH, Hamer HM: Lack of daytime dependent differences of motorcortical excitability in juvenile myoclonic epilepsy as measured by transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Research*; in review

Reis J, Haag A, John D, Heimeroth A, Alberty K, Pfütze M, Oertel WH, Hamer HM, Rosenow F.: Age and gender matched values of transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. (in Vorbereitung)

Abstract:

Pfütze M, Reis J, John D, Oertel WH, Rosenow F, Hamer HM: Zirkadiane Rhythmik der Exzitabilität des Motorkortex bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie – eine TMS-Studie. *Zeitschrift für Epileptologie* 2006; 19(2):134

Poster:

J. Reis, A. Heimeroth, H.-H. Mueller, H.M. Hamer, W.H. Oertel, F. Rosenow: Korrelation von Fotosensibilität im EEG und kortikaler Exzitabilität, gemessen mit transkranieller Magnetstimulation, bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie – eine Pilotstudie. *77. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*, Düsseldorf, 2004.