

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Zyklusabhängige Veränderungen corticaler Exzitabilität bei
gesunden Frauen und Patientinnen mit katamenialer Epilepsie:
eine TMS Studie**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

Von

Katja Hattemer
aus Plettenberg

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg am 28.09.2006
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Herr Prof. Dr. med. Bernhard Maisch
Referent: Herr PD Dr. Hajo M. Hamer
Korreferent: Herr Prof. Dr. Bertalanffy

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	3
1. Katameniale neurologische Erkrankungen	3
1.1 Pathophysiologie	3
1.2 Ovulatorische Zyklen	4
1.3 Anovulatorische Zyklen	5
2. TMS	6
3. Ziele der Studie	11
B. Methoden	12
1. Probandinnen	12
2. Patientinnen mit Epilepsie	13
3. Datenschutz, Aufklärung und Einverständniserklärung	14
4. Testzeitpunkte	15
5. Versuchsaufbau	15
6. Statistische Auswertung	19
C. Ergebnisse	22
1. Probandinnen	22
1.1 Intracorticale Inhibition	23
1.2 Intracorticale Fazilitierung	26
1.3 Ruhemotorschwelle	28
1.4 Corticale Silent Period	29
2. Patientinnen mit Epilepsie	31
2.1 Intracorticale Inhibition	36
2.2 Intracorticale Fazilitierung	38
2.3 Ruhemotorschwelle	41
2.4 Corticale Silent Period	43
D. Diskussion	47
1. Gesunde Frauen	49
1.1 Östrogene	49
1.2 Progesteron	50
1.3 Klinische Korrelation	52
2. Patientinnen mit Epilepsie	53
2.1 Klinische Korrelation	53

2.2	Corticale Exzitabilität bei Epilepsiepatientinnen	54
2.3	Hormonelle Veränderungen bei Epilepsiepatientinnen und Patientinnen mit PMS	55
2.4	Medikamentöse Effekte	56
2.5	Therapieoptionen	57
3.	Schlussfolgerungen und offene Fragen	58
E.	Zusammenfassung	60
F.	Literaturverzeichnis	62
G.	Anhang	79
1.	Verzeichnis der Abkürzungen	79
2.	Verzeichnis der Abbildungen	80
3.	Verzeichnis der Tabellen	82
4.	Probandinnen-/Patientinneninformation	83
5.	Einverständniserklärung	87
6.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	89
7.	Danksagungen	90

A. Einleitung

1. Katameniale neurologische Erkrankungen

Eine Reihe von Krankheitsbildern wie beispielsweise Migräne (Murialdo et al. 1986), Angststörungen (Gulinello et al. 2002), Depression (Backstrom et al. 2003a; Sundstrom, I et al. 2003), prämenstruelles Syndrom (PMS; Backstrom et al. 2003b; Smith et al. 2003) und Epilepsie (Morrell 1999) können katamenial auftreten, das heisst sie werden in Intensität und Häufigkeit vom Menstruationszyklus beeinflusst. Besonders für Epilepsien ist der Verlauf der Anfallsfrequenz während des weiblichen Zyklus in zahlreichen Studien untersucht worden (Bauer et al. 1998; Cummings et al. 1995; Duncan et al. 1993; Herzog et al. 1997; Rosciszewska 1980).

Es existieren verschiedene Definitionen der katamenialen Epilepsie mit entsprechend schwankenden Angaben über die Häufigkeit ihres Auftretens. Herzog et al. schlägt als Definition eine Verdopplung der Anfallsfrequenz in einer Zyklusphase im Vergleich zu den übrigen Zyklusphasen vor und beobachtete eine katameniale Epilepsie nach diesem Kriterium bei etwa einem Drittel der Epilepsiepatientinnen (Herzog et al. 1997). Nach Duncan et al. liegt eine katameniale Epilepsie vor, wenn 75% der Anfälle innerhalb von 4 Tagen vor bis 10 Tagen nach Beginn der Menstruationsblutung auftreten. Dieses Kriterium erfüllten etwa 12,5% der Epilepsiepatientinnen (Duncan et al. 1993). Breiter gefasste Definitionen fanden eine Häufigkeit von bis zu 78% (Rosciszewska 1980; Tauboll et al. 1991).

Die Ursachen für katameniales Auftreten verschiedener Erkrankungen sind vermutlich in Schwankungen der weiblichen Sexualsteroiden während des Menstruationszyklus zu suchen, deren genauer Pathomechanismus allerdings noch kontrovers diskutiert wird (Backstrom et al. 2003a; Bauer 2001; Gulinello und Smith 2003; Herzog und Frye 2003; Morrell 1999; Sundstrom, I et al. 2003; Woolley et al. 1997).

1.1 Pathophysiologie

Als wichtiger Angriffspunkt der Sexualsteroiden im ZNS hat sich in Tierstudien das GABA-erge System erwiesen. Sexualsteroiden beeinflussen die Transkription der Glutamat-Decarboxylase (Weiland 1992b) und damit die GABA-Synthese. Vermutliche Wirkmechanismen am GABA_A-Rezeptor sind eine allosterische

Veränderung der Bindungskapazität für Barbiturate und Benzodiazepine, eine veränderte Leitfähigkeit für Cl-Ionen und eine Beeinflussung der Transkription der Untereinheiten des Rezeptors (Backstrom et al. 2003a; Gulinello et al. 2003; Nicoletti et al. 1985; Reddy 2003; Smith et al. 1987; Tauboll und Gjerstad 1993). Östrogene sollen über diese Mechanismen die corticale Exzitabilität steigern, Progesteron soll eine hemmende Wirkung haben.

Es bleibt bisher ungeklärt, ob die an Tieren oder Zellkulturen gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind, wie einige wenige Studien aufgrund von durch Sexualsteroiden hervorgerufenen EEG-Veränderungen nahe legen (Backstrom et al. 1984; Logothetis et al. 1959), und ob sie das Auftreten katamenialer Erkrankungen wie Migräne (Silberstein 2000), PMS (Backstrom et al. 2003b; Epperson et al. 2002; Rapkin et al. 1997; Smith et al. 2003; Wang et al. 1996), Angststörungen (Gulinello et al. 2002) und Epilepsie (Morrell 1999; Smith et al. 1999) erklären können.

Einige Studien beschrieben ebenfalls einen Effekt der Sexualsteroiden auf das glutamaterge System (Smith et al. 1987; Weiland 1992a) und auf Opioidrezeptoren (Silberstein 2000).

1.2 Ovulatorische Zyklen

Der normale weibliche Zyklus schwankt zwischen 25 und 30 Tagen (Morrell 1992). Relativ konstant ist dabei die zweite Zyklushälfte von der Ovulation bis zum Beginn der Menstruationsblutung, die 14 Tage beträgt (Herzog et al. 1997).

Vier Zyklusphasen können unterschieden werden:

- *Follikuläre Phase (F)*: Tag 4 bis 9 (4 bis 9 Tage nach Beginn der Menstruationsblutung)
- *Ovulation (O)*: Tag 10 bis -13 (10 Tage nach Beginn der Menstruationsblutung bis 13 Tage vor Beginn der folgenden Menstruationsblutung)
- *Lutealphase (L)*: Tag -12 bis -4 (12 bis 4 Tage vor Beginn der folgenden Menstruationsblutung)
- *Menstruation (M)*: Tag -3 bis +3 (3 Tage vor bis 3 Tage nach Beginn der Menstruationsblutung)

In der Phase der Follikelreifung sind die Serumkonzentrationen von Östrogenen und Progesteron relativ niedrig. Ab etwa dem 7. Tag, an dem sich einer der heranreifenden Follikel als dominant gegenüber den anderen herausstellt, kommt es zu stetig steigenden Östradiolkonzentrationen im Blut. Etwa 36-48h vor der Ovulation erreicht der Östrogenspiegel mit bis zu 400pg/ml seinen präovulatorischen Gipfel (Foldvary-Schaefer und Falcone 2003). Das durch das luteinisierende Hormon (LH) aufrechterhaltene Corpus luteum produziert in der Lutealphase Progesteron und in 10 bis 20-fach geringeren Mengen Östrogene. Bestimmung der Progesteronwerte im Serum, die in ovulatorischen Zyklen in der Regel auf über 5ng/ml ansteigen, dient dem Nachweis ovulatorischer Zyklen (Herzog et al. 1997). Progesteronabfall bei Untergang des Corpus luteum löst die Menstruation aus.

Während ovulatorischer Zyklen ist für Epilepsiepatientinnen ein gehäuftes Auftreten epileptischer Anfälle um die Ovulation und während der Menstruation beschrieben worden (Bauer et al. 1998; Gueirreiro und Ramos 1991; Herkes et al. 1993; Herzog et al. 1997; Newmark und Penry 1980). Es wird angenommen, dass die Ursachen für diese Anfallshäufung der präovulatorische Östrogenpeak (Backstrom 1976; Herzog et al. 1997) beziehungsweise der rasche Abfall des Progesteronspiegels zur Menstruation hin sind (Herzog et al. 1997; Laidlaw 1956). Während der Lutealphase kommt es häufig zu einer Verminderung der Anfallsfrequenz im Vergleich zur folliculären Phase, was auf den vermuteten protektiven Effekt der erhöhten Progesteronwerte zurückgeführt wird (Backstrom 1976). Gesicherte Daten beim Menschen liegen allerdings noch nicht vor.

Für weitere katameniale Erkrankungen wie Migräne, Depression oder PMS ist eine prämenstruelle oder menstruelle Verschlechterung der Symptomatik in ovulatorischen Zyklen beschrieben worden (Backstrom et al. 2003a; MacGregor und Hackshaw 2004; Smith et al. 2003).

1.3 Anovulatorische Zyklen

In anovulatorischen Zyklen ist die Follikelreifung gestört. Die fehlende Ovulation führt dazu, dass die Östrogenstimulation der Follikelreifung über den Zyklus anhält. Der mittzyklische Östrogenpeak sowie der luteale Anstieg des Progesterons bleiben aus, während Östrogene in der zweiten Zyklushälfte gegenüber der ersten erhöht sind. Insgesamt ist in anovulatorischen Zyklen das

Verhältnis der Östrogene zum Progesteron erhöht (Foldvary-Schaefer und Falcone 2003; Herzog et al. 1997).

Obwohl es bei Epilepsiepatientinnen gehäuft zu hormonellen Störungen und Zyklusunregelmässigkeiten wie Oligomenorrhoe oder anovulatorischen Zyklen kommt und etwa ein Drittel der Patientinnen mit Temporallappenepilepsien sowie 27% der Patientinnen mit generalisierten Epilepsien (Bauer et al. 1998; Cummings et al. 1995; Morrell et al. 2002) im Vergleich zu 11% gesunder Frauen (Morrell et al. 2002) unter anovulatorischen Zyklen leiden, ist über die genaue Anfallsverteilung in diesen Zyklen wenig bekannt und vorhandene Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse (Bauer et al. 1998; Herkes et al. 1993; Herzog et al. 1997; Newmark und Penry 1980).

Über die pathophysiologischen Ursachen für das Auftreten von PMS, Depression, Angststörungen und Migräne während anovulatorischer Zyklen ist bisher wenig bekannt.

2. TMS

Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht-invasive und einfach durchführbare Methode zur Untersuchung der zentralmotorischen Nervenbahnen, die erstmals 1985 beschrieben wurde (Barker et al. 1985). Im Vergleich zur schon seit 1954 durchgeführten transkraniellen elektrischen Stimulation (TES; Gualtierotti und Paterson 1954) ist TMS weniger schmerzhaft und stellt daher ein breiter anwendbares Verfahren der Stimulation des Motorcortex zur Verfügung.

TMS beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Ein hochkapazitiver Kondensator wird über eine Kupferdrahtspule entladen, wobei Entladungsströme von etwa 4000A auftreten (Barker et al. 1985). Dadurch hervorgerufene Magnetfeldänderungen um die Spule erzeugen durch die intakte Schädeldecke hindurch im corticalen Gewebe Induktionsströme, die zur Erregung corticaler Neurone führen (Mills et al. 1987; Tergau et al. 1999). Die Erregung des Motorcortex ruft Kontraktionen der innervierten Muskeln hervor, die mittels Oberflächen-EMG abgeleitet werden können und als Maß für die corticale Erregung dienen.

Der Wirkmechanismus der TMS ist durch Vergleiche mit TES und peripherer Nervenstimulation untersucht worden. Durch Vergleiche zwischen transkranieller elektrischer oder magnetischer Stimulation und Messung peripherer

Leistungszeiten ergab sich für die zentrale Leitungszeit zu den kleinen Handmuskeln ca. 6,1ms (Mills et al. 1987). Diese Dauer spricht dafür, dass die durch TMS oder TES ausgelöste Erregung motorischer corticaler Zellen über den Tractus corticospinalis an die α - Motoneuronen übertragen wird, dass also die Betzchen Riesenpyramidenzellen erregt werden (Mills et al. 1987). Unterschiede in den Leistungszeiten elektrischer und magnetischer Cortexstimulation, bei denen die magnetische gegenüber der elektrischen regelhaft eine um 1,4-2,7ms längere Latenz aufwies (Day et al. 1987), weisen darauf hin, dass durch TMS corticospinale Neurone transsynaptisch erregt werden, während elektrische Reize direkt an den corticospinalen Neuronen wirken.

Neben den runden Spulen mit Durchmessern von 4-12cm werden auch achtförmige Spulen verwendet, da mit diesen eine bessere Fokussierung des Magnetreizes möglich ist (Rosler et al. 1989). Während bei runden Spulen ein

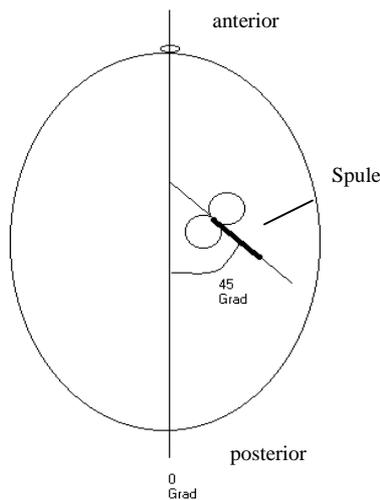


Abbildung 1: Optimale Spulenposition

kreisförmiges elektrisches Feld parallel zur Reizspule entsteht und sich die stärkste Reizwirkung unter der Konvexität befindet, summiert sich die Reizwirkung beider Kreise in Zentrum der achtförmigen Spule (Mills et al. 1992). Das räumliche Auflösungsvermögen der achtförmigen Spulen beträgt etwa 0,5 cm² (Tergau et al. 1999).

Zur optimalen Erregung der Neurone des Motorcortex mit einer achtförmigen Induktionsspule muss der Stromfluss im zentralen Segment der Spule in einem Winkel von etwa 45 Grad zur Sagittalebene nach hinten gerichtet sein

(Abb. 1; Mills et al. 1992; Ziemann et al. 1998)).

Für die Untersuchung corticaler Erregung mittels TMS haben sich besonders die Areale zur Steuerung der kleinen Handmuskeln bewährt, deren Aktivierung hinsichtlich Amplitude und Latenz am unempfindlichsten gegenüber Abweichungen von der optimalen Spulenposition ist (Mills et al. 1987).

Mit Hilfe der TMS können verschiedene Einzel- und Doppelimpulsparameter gemessen werden, die unterschiedliche Transmittersysteme beeinflussen.

Einzelimpulsparameter

- Motorische Schwellen: Zu den grundlegenden Einzelimpulsmessungen zur Bestimmung der corticalen Exzitabilität gehören die motorischen Schwellenwerte (MT, „motor threshold“), die sowohl für den ruhenden (RMT, „resting motor threshold“) als auch für den mit 30% der maximalen Kraft aktivierten Muskel (AMT, „activated motor threshold“) bestimmt werden. Schwellenwerte entsprechen der minimalen Stimulusintensität, bei der in 50% der Fälle eine gerade noch nachweisbare motorische Antwort in einem Zielmuskel abgeleitet werden kann. Neuropharmakologische Studien haben gezeigt, dass die MT vermutlich Natrium-Kanal-abhängige Mechanismen an den Nervenzellmembranen widerspiegeln (Borojerdi et al. 2001; Tergau et al. 1999; Ziemann et al. 1996; Ziemann 2004). Die AMT liegt unterhalb der RMT, was sowohl auf spinale als auch auf supraspinale Mechanismen zurückzuführen ist (Hess et al. 1986). Motorische Schwellen weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Der Nutzen der MT für Gruppenvergleiche ist dadurch eingeschränkt, sie stellen jedoch durch ihre hohe intraindividuelle Stabilität einen geeigneten Parameter für Longitudinalstudien dar (Borojerdi et al. 2000).

- Corticale Silent Period: Bei der corticalen Silent Period (CSP) wird durch einen TMS-Impuls im Intensitätsbereich zwischen 110% und 130% der RMT in einem willkürlich aktivierten Muskel eine Signalstille im EMG erzeugt.

Die CSP ist ein Maß für inhibitorische Prozesse. Sie wird durch mehrere verschiedene Mechanismen generiert. Die frühe Phase der CSP (bis etwa 50ms) ist überlagert von spinalen inhibitorischen Mechanismen, während die späte Phase (ab etwa 50ms) auf supraspinalen, wahrscheinlich rein corticalen inhibitorischen Prozessen beruht (Fuhr et al. 1991; Inghilleri et al. 1993; Tergau et al. 1999). Dies zeigt sich darin, dass während der späten Phase der CSP der periphere Nerv nahezu uneingeschränkt stimulierbar ist (Day et al. 1987; Roick et al. 1993; Tergau et al. 1999). Die CSP spiegelt vermutlich GABA_B-erge Mechanismen wider (Werhahn et al. 1999; Ziemann et al. 1996; Ziemann 2004).

Doppelimpulsparameter

- Intracorticale Inhibition und Fazilitierung: Weitere Möglichkeiten der Untersuchung corticaler Inhibition und Fazilitierung ergeben sich durch die Methode der Doppelstimulation, bei der über dieselbe Spule zwei Reize appliziert werden. Von Interesse ist dabei die Wirkung des vorausgehenden, konditionierenden Stimulus (CS) auf den folgenden Teststimulus (TS). Da der CS unterhalb der MT liegt, ist eine Beeinflussung auf spinaler Ebene ausgeschlossen (Kujirai et al. 1993). Sein Effekt auf den überschwelligen TS muss also auf rein supraspinale Mechanismen zurückzuführen sein. Die Beobachtung, dass unterschiedliche I-Wellen durch den CS unterschiedlich stark beeinflusst werden, spricht dafür, dass dieser nicht direkt die Erregbarkeit der Pyramidenzellen beeinflusst, sondern über transsynaptische Inhibition wirkt (Di Lazzaro et al. 1998), vermutlich über eine Beeinflussung des glutamatergen und GABA_A-ergen Systems (Hanajima et al. 1998; Kujirai et al. 1993; Nakamura et al. 1997).

Durch Variation der Interstimulusintervalle (ISI) können das glutamaterge und GABA-erge System unterschiedlich stark beeinflusst werden. Kurze ISI von 2 und 3ms führen hauptsächlich zu GABA_A-vermittelter intracorticaler Inhibition (ICI), lange ISI von 10 und 15ms vorwiegend über glutamaterge Mechanismen zu intracorticaler Fazilitierung (ICF; Kujirai et al. 1993; Nakamura et al. 1997; Ziemann et al. 1996). Bei ISI 100-200ms treten wiederum inhibitorische Effekte auf, die zeitlich mit den inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSP) an GABA_B-Rezeptoren übereinstimmen und daher wahrscheinlich durch GABA_B-vermittelte Prozesse hervorgerufen werden (McCormick 1989; Nakamura et al. 1997).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Erregbarkeit der corticalen Neurone durch TMS durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst wird, die bei der Messung kontrolliert werden müssen. So wurde durch unerwartete laute Geräusche 30-60ms vor dem TMS-Reiz die EMG-Antwort der Handmuskulatur vermindert (Furubayashi et al. 2000). Weitere Faktoren mit einem Einfluss auf corticale Exzitabilität oder Inhibition waren eine verstärkte Fazilitierung durch mentale Prozesse wie Rechnen (Rossi et al. 1998), eine Amplitudenminderung der MEP während non-REM Schlafstadien sowie eine Amplitudenzunahme während REM-Schlaf (Hess et al. 1987b) und eine Amplitudenzunahme der MEP durch

Voraktivierung der betroffenen Muskeln oder Aktivierung anderer Muskeln (Hess et al. 1986; Hess et al. 1987a; Hufnagel et al. 1990; Liepert et al. 1998; Muellbacher et al. 2000).

Untersuchungen zum Einfluss der untersuchten Hemisphäre zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Die meisten Studien fanden unveränderte motorische Schwellen in beiden Hemisphären (Civardi et al. 2000; Priori et al. 1999), jedoch beschrieben einige Autoren gegenüber der nicht-dominanten Hemisphäre erniedrigte motorische Schwellen in der dominanten Hemisphäre (Macdonell et al. 1991; Triggs et al. 1994). Andere Autoren fanden eine verkürzte CSP in der dominanten gegenüber der nicht-dominanten Hemisphäre (Macdonell et al. 1991; Priori et al. 1999) und eine verstärkte Inhibition und Fazilitierung in der linken gegenüber der rechten Hemisphäre bei Rechtshändern (Civardi et al. 2000). In unserem Labor haben sich in früheren Studien keine Differenzen zwischen den beiden Hemisphären gezeigt (Hamer et al. 2005).

Werden einige Ausschlusskriterien wie Herzschrittmacher und intrakranielle Metallimplantate und elektronische Geräte (z.B. künstliche Cochlea) beachtet, ist TMS als sichere Untersuchungsmethode anzusehen (Anand und Hotson 2002; Chokroverty et al. 1995)). Weder direkt nach der TMS noch in einer Langzeitstudie über 16-24 Monate haben sich Veränderungen des EEGs, psychomotorischer Testergebnisse oder Prolaktin- und Cortisolspiegel ergeben (Chokroverty et al. 1995).

Obwohl das Auftreten epileptischer Anfälle unter TMS bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie in Einzelfällen beschrieben wurde und ein Zusammenhang mit der Untersuchung nicht auszuschließen ist (Classen et al. 1995), konnten Studien an größeren Patientenkollektiven bei Stimulation über dem Motorcortex weder eine Induktion epileptischer Anfälle durch TMS noch eine Verschlechterung der Anfallsfrequenz in der Langzeitbeobachtung feststellen (Tassinari et al. 1990). Ebenso wurde keine Zunahme epileptischer Aktivität im EEG nach TMS beobachtet (Steinhoff et al. 1993). Lediglich bei repetitiver TMS (rTMS) mit hohen Frequenzen von 20Hz zeigte sich eine erhöhte Anfallsbereitschaft in größeren Studien (Anand und Hotson 2002; Ebert und Ziemann 1999). Insgesamt wird TMS mit Einzel- oder Doppelstimulation daher als sichere Untersuchungsmethode auch für Epilepsiepatienten angesehen (Bridgers 1991; Steinhoff et al. 1993).

3. Ziele der Studie

Bisher werden die Ursachen für das Auftreten katamenialer Anfallshäufungen bei Epilepsiepatientinnen und zyklusabhängiger Schwankungen einer Reihe anderer Erkrankungen wie PMS oder Migräne noch nicht vollständig verstanden. Dies gilt insbesondere für anovulatorische Zyklen.

In dieser Studie soll daher mittels TMS bei gesunden Frauen untersucht werden, inwieweit es durch hormonelle Schwankungen der Sexualsteroiden zu Veränderungen der corticalen Exzitabilität im Verlauf des Menstruationszyklus kommt und wie sich diese Schwankungen in anovulatorischen und ovulatorischen Zyklen unterscheiden. Über die verschiedenen Einzel- und Doppelstimulationsparadigmen bietet TMS die Möglichkeit, exzitatorische und inhibitorische Funktionen des Motorcortex getrennt zu untersuchen (Smith et al. 1999).

Bei Epilepsiepatientinnen kann es zu hormonellen Veränderungen im Vergleich zu gesunden Frauen kommen (Bonuccelli et al. 1989; Narbone et al. 1990). Untersuchungen von Patientinnen mit katamenialer Epilepsie sollen aufdecken, ob sich der Einfluss der Sexualsteroiden auf die corticale Exzitabilität von den bei gesunden Frauen beobachteten Effekten unterscheidet und ob dadurch der katameniale Verlauf der Erkrankung zumindest zum Teil erklärt werden kann.

Zusammenfassend soll durch die vorliegende Studie geklärt werden, ob TMS zyklusabhängige Veränderungen der Sexualsteroiden und ihren Einfluss auf corticale exzitatorische oder inhibitorische Prozesse aufdecken kann, die zu einer pathophysiologischen Erklärung für katameniale Erkrankungen beitragen.

B. Methoden

1. Probandinnen

Über einen Zeitraum von zwei Jahren (2002-2003) wurden gesunde Probandinnen im gebärfähigen Alter in die Studie aufgenommen. Die Rekrutierung erfolgte mittels Zeitungsannoncen und einem Aushang in der Universität Marburg.

Probandinnen mussten den folgenden Auswahlkriterien entsprechen:

a. Einschlusskriterien

- a) Alter 18-40 Jahre
- b) Regelmäßiger Menstruationszyklus von 26-30 Tagen in den letzten 6 Monaten
- c) Unauffällige neurologische Untersuchung
- d) Rechtshändigkeit

b. Ausschlusskriterien

- a) Neurologische Erkrankungen
- b) Prämenstruelles Syndrom
- c) Einnahme von Medikamenten mit Einfluß auf das zentrale Nervensystem
- d) Hormonelle Kontrazeption, Schwangerschaft, Stillzeit
- e) Schwankungen der Zykluslänge von mehr als ± 1 Tag
- f) Ovariectomie
- g) Endokrinologische Störungen (z.B. Hypo- oder Hyperthyreose oder Hyperandrogenämie)
- h) Metallhaltige Implantate/ Metallsplitter im Kopf-Hals-Bereich, Vagusnerv-Stimulator, Herzschrittmacher
- g) Schädeldachdefekte oder Operationen mit Eröffnung der Schädelkalotte

Im untersuchten Monat wurde bei allen Frauen der Zyklusverlauf durch Bestimmung der Sexualhormonspiegel überwacht. Östradiol und LH wurden 14 Tage vor dem erwarteten Beginn der Menstruationsblutung (Tag -14), zum vermuteten Zeitpunkt des Östrogenpeaks, der die Ovulation auslöst, bestimmt. Progesteronwerte im Serum wurden während der Lutealphase, 7 Tage vor Beginn der Menstruationsblutung (Tag -7), gemessen. Die Probandinnen wurden anhand des Progesteronspiegels in die ovulatorische (Progesteron $>5\text{ng/ml}$) oder

anovulatorische Studiengruppe (Progesteron <5ng/ml) eingeordnet (Herzog et al. 1997).

2. Patientinnen mit Epilepsie

Über einen Zeitraum von zwei Jahren (2003-2005) wurden Patientinnen mit katamenialer Epilepsie im gebärfähigen Alter in die Studie aufgenommen, die alle im Epilepsiezentrum des Universitätsklinikums der Philipps-Universität Marburg rekrutiert wurden.

Die Patientinnen mussten den folgenden Auswahlkriterien entsprechen:

a. Einschlusskriterien

- a) Katameniale Epilepsie (in mindestens vier der letzten sechs Monate Verdopplung der Anfallsfrequenz während einer oder zwei der vier oben beschriebenen Zyklusphasen im Vergleich zu den übrigen Zyklusphasen; Herzog et al. 1997)
- b) Aktive Epilepsie (mindestens ein Anfall pro Monat in den letzten sechs Monaten)
- c) Alter 18-40 Jahre
- d) Regelmäßiger Menstruationszyklus von 26-30 Tagen in den letzten 6 Monaten
- e) Unauffällige neurologische Untersuchung
- f) Rechtshändigkeit

b. Ausschlusskriterien

- a) Neurologische Erkrankungen (ausgenommen Epilepsie)
- b) Prämenstruelles Syndrom
- c) Hormonelle Kontrazeption, Schwangerschaft, Stillzeit
- d) Schwankungen der Zykluslänge von mehr als ± 1 Tag
- e) Ovariectomie
- f) Endokrinologische Störungen (z.B. Hypo- oder Hyperthyreose oder Hyperandrogenämie)
- g) Metallhaltige Implantate/ Metallsplinter im Kopf-Hals-Bereich, vagal nerve stimulator, Herzschrittmacher
- h) Schädeldachdefekte oder Operationen mit Eröffnung der Schädelkalotte

- i) Keine Umstellung der antiepileptischen Medikation drei Monate vor und während des untersuchten Zyklus

Analog zu den gesunden Probandinnen wurde bei den Epilepsiepatientinnen der Zyklusverlauf durch Bestimmung der Sexualhormonspiegel überwacht. Eine stattgehabte Ovulation wurde bei Progesteronspiegeln $>5\text{ng/ml}$ angenommen (Herzog et al. 1997). Bei zwei Patientinnen kam es zu einem Verlust der Blutprobe an Tag -7 . Die Patientinnen wurden nach Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. S. Schmidt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Marburg aufgrund der hohen ovulatorischen LH- und Östrogenwerte als ovulatorisch klassifiziert.

3. Datenschutz, Aufklärung und Einverständniserklärung

Jeder Probandin und Patientin wurde in einem Losverfahren eine Nummer zugeteilt. Alle in den Computer eingegebenen Daten wurden nur anhand dieser Probandinnen-Nummer identifiziert, sodass sichergestellt wurde, dass die Identität anonym bleibt. Die personenbezogenen Daten sind nur anhand einer Schlüsselliste den Probandinnen und Patientinnen zuzuordnen, die getrennt von den Daten aufbewahrt und nach zwei Jahren vernichtet wird.

Vor Durchführung der Untersuchungen im Rahmen der Studie wurden die Probandinnen und Patientinnen über Ziele, Untersuchungsmethoden und Risiken der Studie mündlich und mit Hilfe des Probandinnen-/Patientinneninformationsblattes (Anhang 1) aufgeklärt. Über die Speicherung personenbezogener Daten wurden sie gemäß dem Hessischen Datenschutzgesetz unterrichtet. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (Anhang 2) wurden die Probandinnen und Patientinnen in die Studie aufgenommen. Das Original der unterzeichneten Einwilligung blieb beim Untersucher, eine Kopie erhielt die Probandin oder Patientin.

Probandinnen und Patientinnen konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden.

Die Studie erhielt ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg.

4. Testzeitpunkte

Basierend auf der Einteilung der Zyklusphasen nach Bauer (1998) und Herzog et al. (1997) wurden die Probandinnen zu den folgenden Zeitpunkten in den vier Zyklusphasen untersucht. Tag 1 des Zyklus wurde als Beginn der Menstruationsblutung definiert:

- Tag 8 (± 1 Tag): Mitte zwischen Beginn der Menstruation und Ovulation (follikuläre Phase)
- Tag -14 (± 1 Tag): 14 Tage vor dem erwarteten Beginn der Menstruation (Ovulation)
- Tag -7 (± 1 Tag): 7 Tage vor dem erwarteten Beginn der Menstruation (Lutealphase)
- Tag 2 (± 1 Tag): Tag 2 nach Beginn der Menstruation (Menstruation)

Obwohl die Menstruation nach dieser Einteilung den Beginn des Zyklus (Tag 1) darstellt, wurde in der vorliegenden Studie die menstruelle Untersuchung der Probandinnen und Patientinnen im direkten Anschluss an die Untersuchungen der vorausgehenden drei Zyklusphasen durchgeführt. Dadurch wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass die Menstruation durch den vorhergehenden Eisprung mit seinen Hormonveränderungen beeinflusst wird (Bauer et al. 1998).

Obwohl diese Einteilung die Zyklusphasen ovulatorischer Zyklen beschreibt, wurden auch die Messungen anovulatorischer Zyklen daran orientiert, um Vergleichbarkeit mit ovulatorischen Zyklen zu gewährleisten.

Bei einer der ovulatorischen Frauen war der gemessene Zyklus um mehr als einen Tag kürzer und bei einer der anovulatorischen Frauen um mehr als einen Tag länger als erwartet. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse, die in diesen Zyklen erhoben wurden, verworfen und die Messungen im folgenden Zyklus wiederholt, der bei beiden Frauen den Einschlusskriterien entsprach. Die Ergebnisse der zweiten Messungen wurden in die Studie aufgenommen.

5. Versuchsaufbau

Für die TMS wurde eine achtförmige Spule verwendet (Außendurchmesser der beiden Ringe je 9cm, Stromfluß im zentralen Segment von anterior nach posterior, Abb. 2).

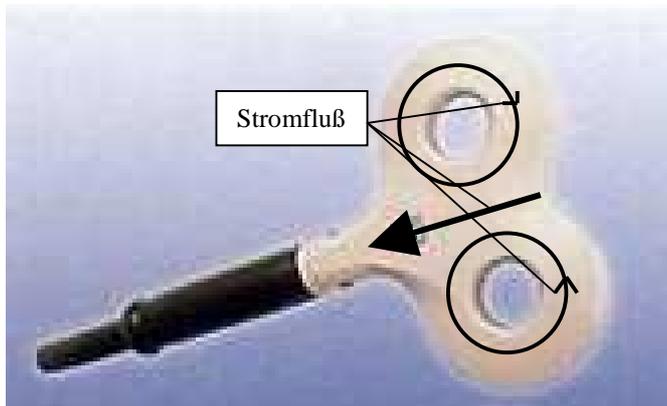


Abbildung 2: verwendete TMS- Spule und Richtung des Stromflusses

Die Spule war über ein Bistim Modul (Magstim®, Whitland, Dyfeld, UK) mit zwei Stimulatoren des Typs Magstim 200 (Magstim®, Whitland, Dyfeld, UK) verbunden. Maximale Stimulusintensität war 2T. Probandinnen und Patientinnen saßen zurückgelehnt in einem Sessel, der Kopf war mit Hilfe einer Kopfschale aus Styropor fixiert.

Die Spule wurde in einem Winkel von 45 Grad zur Sagittalebene flach auf dem Schädel der Probandin oder Patientin platziert, sodass sie im Gehirn einen Stromfluss von posterior nach anterior, etwa senkrecht zum Sulcus centralis, induzierte. Unter Stimulation mit überschwelligem Reizen und Ableitung von MEP wurde ihre Position im Bereich des Motorcortex variiert, um die ideale Position zur Erzeugung eines MEP festzustellen. Die Spulenposition, mit der die größten Amplituden der MEP hervorgerufen werden konnten, wurde auf der Kopfhaut markiert, um die Position im Lauf der Untersuchung zu kontrollieren und bei nachfolgenden Untersuchungen die Spule exakt zu readjustieren.

Die Ableitung der Muskelaktivität erfolgte mittels Oberflächen-EMG (Ag/AgCl-Elektroden) vom kontralateralen M. abductor digiti minimi. Die Ableitelektrode wurde über dem Muskelbauch des M. abductor digiti minimi befestigt, die Referenzelektrode lateral über der Articulatio interphalangea manus proximalis V. Das Rohsignal wurde verstärkt, gefiltert (20 Hz zu 10 kHz) und auf einem PC mittels eines Datenverarbeitungsprogramms (Magnetix®, Center for Sensorimotor Research, München) gespeichert und off-line ausgewertet (Abb. 3).

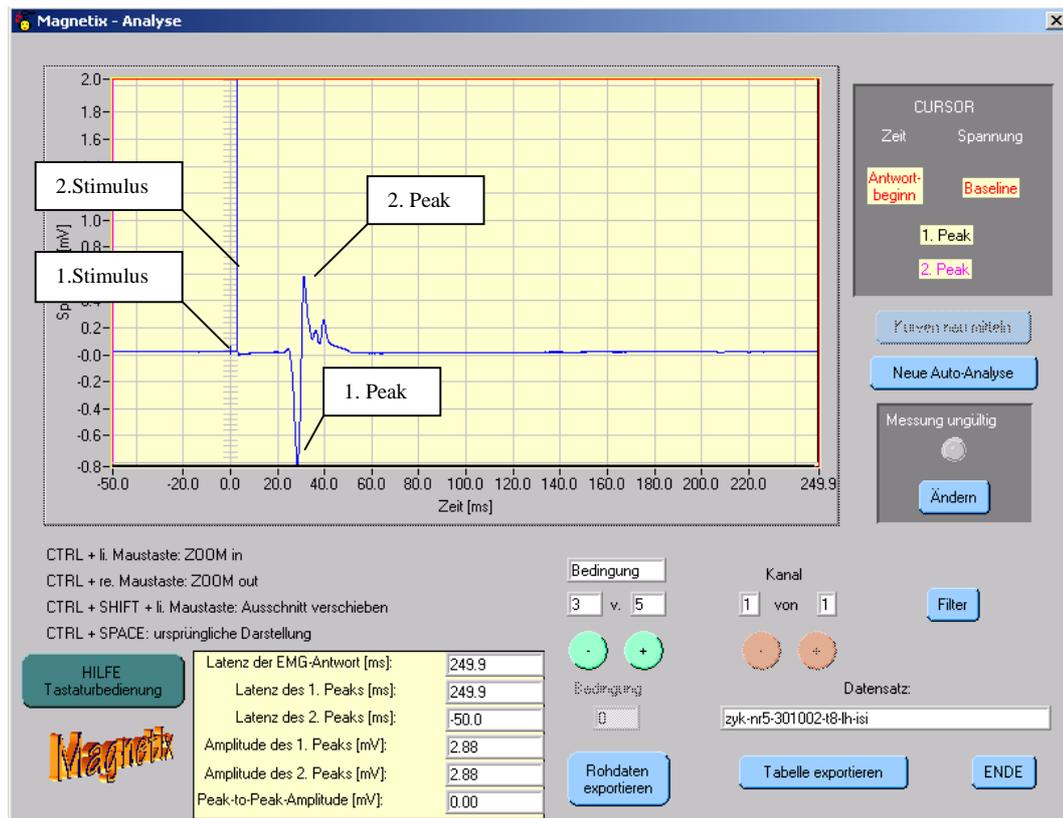


Abbildung 3: Beispiel des Datenverarbeitungsprogramms; Doppelstimulation mit ISI 10ms bei ovulatorischer Probandin 2; Mittelwert der 15 Einzelmessungen

Zu jedem der genannten Zeitpunkte wurden folgende Parameter bestimmt:

- Motorische Ruheschwelle für den ruhenden Muskel (resting motor threshold, RMT): Die RMT wurde definiert als die minimale Stimulusintensität, die nötig ist, um in mindestens 5 von 10 Fällen ein MEP von über 50 μ V Peak-zu-Peak Amplitude hervorzurufen (Ziemann et al. 1998). Vollständige Entspannung des Muskels wurde mittels audiovisuellem Feedback überprüft. Für die Bestimmung der RMT wurde die Stimulusintensität in Schritten von 1% der maximalen Stimulusintensität variiert.
- Intracorticale Inhibition und Fazilitierung: Intracorticale Inhibition (ICI) und Fazilitierung (ICF) wurden bei kurzen ISI von 2ms und 3ms (ICI) und langen ISIs von 10ms und 15ms (ICF) bestimmt. Die Stimulusintensität des CS betrug 75% der RMT. Die Intensität des Testreizes (test stimulus; TS) wurde so gewählt, dass er ohne CS im ruhenden Muskel ein MEP von durchschnittlich 1,5mV Peak-zu-Peak-Amplitude (test response; TR) auslöste. 15 Messungen pro ISI und 15 Messungen mit alleinigem TS ohne

vorherigen CS wurden in zufälliger, Computer-generierter Reihenfolge durchgeführt. Der Mittelwert der 15 Einzelmessungen ergab die Peak-zu-Peak-Amplitude des MEP für jede der fünf Bedingungen. Ergebnisse wurden in Prozent des unconditionierten MEP (TR) angegeben.

- Corticale Silent Period (CSP): Die CSP in einem mit etwa 30% der maximalen Kraft angespannten Muskel wurde bei einer Intensität von 110% der RMT bestimmt. 20 Einzelmessungen wurden durchgeführt. Die Muskelanspannung wurde mittels audiovisuellem Feedback kontrolliert. Als CSP wurde der Zeitraum vom Beginn des MEP bis zum Wiederauftreten der willkürlichen Muskelaktivität definiert. Die Dauer der CSP wurde von einer einzelnen Untersucherin, der Autorin, bestimmt, die während der Auswertung der CSP für die Zugehörigkeit zur Gruppe der Patientinnen oder gesunden Probandinnen mit ovulatorischen oder anovulatorischen Zyklen sowie für die Zyklusphase geblindet war.

Alle TMS-Messungen wurden von einer Untersucherin, der Autorin, durchgeführt, die für die Eingruppierung der Probandinnen als anovulatorisch oder ovulatorisch geblindet war. Eine Verblindung für die Zugehörigkeit zur Gruppe der Patientinnen war nicht möglich, da die Patientinnen der Untersucherin bekannt waren. Bei allen Probandinnen und Patientinnen wurden alle Messungen in dem gleichen Zyklus durchgeführt, um die hormonellen Veränderungen und Änderungen der Exzitabilität kontinuierlich erfassen zu können und auszuschließen, dass die Ergebnisse durch unterschiedliche Hormonschwankungen in unterschiedlichen Zyklen (beispielsweise durch Auftreten sowohl ovulatorischer als auch anovulatorischer Zyklen bei einer Frau) verfälscht werden. Die Messungen begannen aus diesem Grund immer mit der folliculären Phase, sodass eine Blindung der Untersucherin für die Zyklusphasen während der Messungen nicht durchgeführt werden konnte.

Da sich bei Patienten mit fokalen Epilepsien in früheren Studien ein interhemisphärischer Unterschied zwischen beiden Hemisphären gezeigt hat (Hamer et al. 2005), wurden bei den Epilepsiepatientinnen beide Hemisphären mit TMS untersucht. Um einen Vergleich der linken und rechten Hemisphären der Patientinnen mit den Ergebnissen ovulatorischer gesunder Frauen zu ermöglichen, wurden auch bei den gesunden Frauen beide Hemisphären untersucht. Zwei der

gesunden Probandinnen mit ovulatorischen Zyklen verweigerten aus Zeitgründen die Untersuchung der rechten Hemisphäre. .

Für jeden der Parameter RMT, AMT, ICI, ICF und CSP wurde für jede Frau, Zyklusphase und Hemisphäre durch Mittelwertbildung der 15 beziehungsweise 20 Einzelmessungen ein einziger Wert berechnet. Um die Variablen für die statistische Auswertung zu reduzieren wurden die Parameter ICI beziehungsweise ICF als arithmetisches Mittel der Doppelstimulation mit ISI 2ms und 3ms (ICI) beziehungsweise 10ms und 15ms (ICF) ermittelt.

6. Statistische Auswertung

Sexualsterioide beeinflussen die corticale Exzitabilität vermutlich über das GABA-erge System (Backstrom et al. 2003b; Morrell 1999; Woolley et al. 1997). Der Schwerpunkt der Studie lag daher bei Probandinnen wie Patientinnen auf dem intra- und interindividuellen Vergleich der TMS-Parameter ICI und CSP, die hauptsächlich inhibitorische Prozesse über GABA_A- (ICI; Kujirai et al. 1993; Nakamura et al. 1997; Ziemann et al. 1996) und GABA_B-Rezeptoren (CSP; Werhahn et al. 1999; Ziemann 2004) widerspiegeln. Die Parameter RMT und ICF wurden als sekundäre Parameter ausgewertet.

Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den vier Zyklusphasen als intraindividuellem Faktor und der Zugehörigkeit zu Frauen mit anovulatorischen oder ovulatorischen Zyklen als Gruppenfaktor wurde zur Analyse der Parameter RMT, ICI, ICF und CSP der gesunden Frauen verwendet. Mit diesem Verfahren aufgedeckte Veränderungen zwischen beiden Gruppen sowie im Verlauf anovulatorischer oder ovulatorischer Zyklen wurden mittels nicht-parametrischer Testverfahren näher untersucht. Dabei wurden folgende Testverfahren durchgeführt:

- Friedman-Test für multiple intraindividuelle Messzeitpunkte während anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen
- Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Paarvergleich der einzelnen Zyklusphasen während anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen
- Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben zum Vergleich der Daten der Frauen mit anovulatorischen und ovulatorischen Zyklen

Entsprechend dem Großteil der Studien ging zur Datenreduktion bei der statistischen Auswertung der gesunden, rechtshändigen Frauen jeweils nur die linke, dominante Hemisphäre ein (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992; Smith et al. 2003), da sich in unserem Labor bei gesunden Frauen keine interhemisphärischen Unterschiede gezeigt haben.

Weiterhin wurden die bei den Patientinnen mit Epilepsie erhobenen Parameter RMT, ICI, ICF und CSP mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den vier Zyklusphasen als intraindividuellem Faktor und der Zugehörigkeit zu Patientinnen oder gesunden Kontrollpersonen als Gruppenfaktor untersucht. In die statistische Auswertung gingen jeweils korrespondierende (rechte oder linke) Hemisphären der Patientinnen und gesunden Frauen ein, um auszuschliessen, dass eventuelle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen durch in einigen wenigen Studien beschriebene fragliche interhemisphärische Unterschiede verfälscht werden (Bettucci et al. 1992; Macdonell et al. 1991; Priori et al. 1999; Triggs et al. 1994; Triggs et al. 1997). Mit der Varianzanalyse aufgedeckte signifikante Veränderungen zwischen den beiden Gruppen sowie im Verlauf des Menstruationszyklus bei Patientinnen wurden mittels nicht-parametrischer Testverfahren näher untersucht. Dabei wurden folgende Testverfahren durchgeführt:

- Friedman-Test für multiple intraindividuelle Messzeitpunkte für die Patientinnen
- Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Paarvergleich der einzelnen Zyklusphasen der Patientinnen
- Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben zum Vergleich der Messwerte der Patientinnen mit den Ergebnissen der gesunden Frauen

Für die anovulatorische Probandin 7 lagen keine vollständigen Datensätze vor, da die Probandin ihre Einwilligung nach 3 Messungen zurückzog. Während ovulatorischer Zyklen wurden die Ergebnisse der ICI für Probandin 3 an Tag -14 und für Probandin 7 an Tag -7 verworfen, da sie durch willkürliche Muskelaktivität überlagert waren. Patientin 1 verweigerte an Tag -7 schmerzbedingt die Messung der CSP.

Diese Probandinnen wurden in der Varianzanalyse sowie für den Friedman- Test nicht berücksichtigt, da für diese Testverfahren vollständige Datensätze erforderlich sind. Ergebnisse dieser Probandinnen wurden jedoch während der Zyklusphasen, für die Ergebnisse vorlagen, in den interindividuellen Vergleich einbezogen.

Da es sich um eine explorative Analyse handelte, wurde als Signifikanzniveau $P < 0,05$ ohne Bonferroni- Korrektur festgelegt.

Da bisher nicht nachgewiesen wurde, ob TMS-Parameter normalverteilt sind, müssen diese Parameter eigentlich mittels nicht-parametrischer Testverfahren ausgewertet werden. In der vorliegenden Studie wurde wie auch bereits in früheren Studien (Smith et al. 2003) trotzdem eine Varianzanalyse durchgeführt, da es kein vergleichbares nicht-parametrisches Testverfahren gibt. Für die weitere Analyse signifikanter Ergebnisse wurden dann nicht-parametrische Tests angewendet.

Zusätzlich wurde die Korrelation (Spearman) sowohl der Serumöstrogenwerte und TMS-Parameter an Tag -14 als auch der Serumprogesteronwerte und TMS-Parameter an Tag -7 über alle Probandinnen (ovulatorisch und anovulatorisch) sowie über alle Patientinnen berechnet.

C. Ergebnisse

1. Probandinnen

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien konnten acht anovulatorische Frauen in die Studie aufgenommen werden (Alter: $24,1 \pm 2,2$ Jahre; Zykluslänge: $29,0 \pm 1,1$ Tage). Zwölf Frauen mit ovulatorischen Zyklen wurden in die Studie aufgenommen (Alter: $25,5 \pm 4,9$ Jahre; Zykluslänge: $26,9 \pm 1,9$ Tage).

Für keinen der untersuchten TMS-Parameter zeigten sich bei den gesunden Frauen mit ovulatorischen oder anovulatorischen Zyklen interhemisphärische Unterschiede während einer der Zyklusphasen (jeweils $P > 0,05$).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messwerten für ISI 2ms und ISI 3ms sowie zwischen den Werten für ISI 10ms und ISI 15ms zu den vier Zyklusphasen in beiden Hemisphären der anovulatorischen oder ovulatorischen Gruppe ($P > 0,05$).

Die Intensität des Testreizes sowie die durch den Testreiz hervorgerufene Amplitude des MEP zeigten keinen Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase (TR: $F=0,023$, $P=0,99$; MEP Amplitude: $F=1,5$, $P=0,24$) oder einen intraindividuellen (TR: $F=0,19$, $P=0,88$; MEP Amplitude: $F=0,74$, $P=0,52$) oder Gruppeneffekt (TR: $F=2,3$, $P=0,15$; MEP Amplitude: $F=0,00015$, $P=0,99$; Tab.1).

Tabelle 1: Testreizstärke und Amplitude des durch den Testreiz ausgelösten MEP bei gesunden Probandinnen

	TR (in %)		MEP-Amplitude (in mV)
	n	Median (25%; 75% Quartile)	Median (25%; 75% Quartile)
anovulatorische Zyklen			
Tag 8	8	65,0 (55,3 – 69,3)	1,5 (0,6 – 1,7)
Tag -14	8	66,0 (52,5 – 69,8)	1,3 (0,6 – 2,2)
Tag -7	8	66,0 (54,5 – 69,3)	1,3 (0,6 – 2,0)
Tag 2	7	70,0 (52,0 – 72,0)	1,3 (0,8 – 1,9)
ovulatorische Zyklen			
Tag 8	12	53,0 (45,3 – 61,8)	1,3 (1,0 – 1,9)
Tag -14	12	55,5 (44,8 – 60,8)	1,0 (0,5 – 1,6)
Tag -7	12	53,5 (46,0 – 61,5)	1,3 (0,8 – 1,5)
Tag 2	12	55,5 (46,8 – 58,8)	1,3 (0,9 – 2,2)

TR: Testreiz;

MEP-Amplitude: Amplitude des durch den Testreiz ausgelösten motorisch evozierten Potentials

Während anovulatorischer Zyklen waren sowohl die Östrogen- ($Z=-2,9$, $P<0,01$) und LH-Spiegel ($Z=-2,4$, $P=0,018$) an Tag -14 als auch die Progesteronwerte ($Z=-3,7$, $P<0,001$) an Tag -7 niedriger als während ovulatorischer Zyklen (Tab. 2).

Tabelle 2: Hormonspiegel während anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen

	Probandin	LH ^a (mIE/ml)	Östrogene ^a (pg/ml)	Progesteron ^b (ng/ml)
anovulatorische Zyklen	1	5,3	25,1	1,1
	2	2,4	26,9	0,56
	3	3,7	38,6	0,24
	4	-	-	0,98
	5	4,9	30,9	0,23
	6	4,2	72,1	1,6
	7	4,9	44,4	0,37
	8	-	46,5	0,28
	MW ± SA	4,2 ± 1,1	40,6 ± 16,2	0,67 ± 0,50
ovulatorische Zyklen	1	5,0	55,4	13,7
	2	6,2	98,6	8,3
	3	4,1	57,1	11,1
	4	11,0	55,0	15,0
	5	15,9	77,1	6,6
	6	-	-	7,5
	7	7,7	120,0	5,4
	8	5,9	37,2	7,8
	9	4,2	110,0	15,0
	10	7,4	235,0	17,6
	11	34,0	162,0	10,0
	12	5,1	122,0	24,0
	MW ± SA	9,7 ± 8,8	102,7 ± 57,7	11,8 ± 5,4

LH: Luteinisierendes Hormon

a: Serumlevel an Tag -14; b: Serumlevel an Tag -7;

MW: Mittelwert; SA: Standardabweichung;

*: $P<0,05$; **: $P<0,01$

1.1 Intracorticale Inhibition

Für die ICI ergab sich ein signifikanter Gruppeneffekt ($F=7,4$, $P=0,016$) mit einer verstärkten Inhibition während anovulatorischer Zyklen sowie eine Tendenz zur Interaktion zwischen Zyklusphase und Gruppe ($F=2,5$, $P=0,10$; Abb. 4, Tab. 3).

Die nicht-parametrische weitere Analyse der gefundenen linkshemisphärischen Gruppen- und Interaktionseffekte deckte eine im Vergleich zu ovulatorischen Frauen stärkere Inhibition an den Zyklustagen -14 ($Z=-2,3$, $P=0,021$), -7 ($Z=-2,0$, $P=0,048$) und 2 ($Z=-2,4$, $P=0,018$) bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen auf, an

Tag 8 dagegen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ($Z=-0,23$, $P=0,82$).

Im Hinblick auf intraindividuelle Effekte zeigte sich eine Veränderung der ICI im Verlauf anovulatorischer Zyklen ($\chi^2=8,3$, $P=0,040$), hauptsächlich verursacht durch eine verstärkte Inhibition an Zyklustag 2 (Abb. 4). Im Paarvergleich der einzelnen Zyklusphasen war dabei die ICI an Tag 2 im Vergleich zu den Tagen 8 ($Z=-2,2$, $P=0,028$) und -7 ($Z=-2,2$, $P=0,028$) verstärkt. Außerdem war die ICI an Tag -14 gegenüber Tag 8 ($Z=-2,4$, $P=0,018$) verstärkt. Die übrigen Zyklusphasen unterschieden sich im Paarvergleich nicht signifikant voneinander (Tag 8 gegenüber Tag -7: $Z=-1,2$, $P=0,24$; Tag -14 gegenüber Tag -7: $Z=-0,51$, $P=0,61$; Tag -14 gegenüber Tag 2: $Z=-1,2$, $P=0,24$).

Während ovulatorischer Zyklen ergaben sich für die ICI im intraindividuellen Vergleich keine signifikanten Veränderungen ($\chi^2=2,0$, $P=0,56$).

Die ICI der einzelnen Probandinnen sind in Abbildungen 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 3: ICI im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen

	ICI (in %)		
	n	Median	
	(25%; 75% Quartile)		
anovulatorische Zyklen			
Tag 8	8	51,0 (42,9 – 76,4)	◆◆
Tag -14	8	45,3 (32,0 – 60,0)	◆◆
Tag -7	8	51,0 (41,0 – 57,9)	◆◆
Tag 2	7	28,6 (24,4 – 36,7)	◆◆
ovulatorische Zyklen			
Tag 8	12	63,7 (41,4 – 87,6)	
Tag -14	11	83,9 (53,4 – 107,2)	◆◆
Tag -7	11	63,9 (55,5 – 75,8)	◆◆
Tag 2	12	56,6 (44,2 – 87,1)	◆◆
P-Wert ^a	0,10		

ICI: Intracorticale Inhibition;

a: Interaktionseffekt zwischen anovulatorischer oder ovulatorischer Gruppe und Zyklusphase;

◆◆: $P < 0,05$

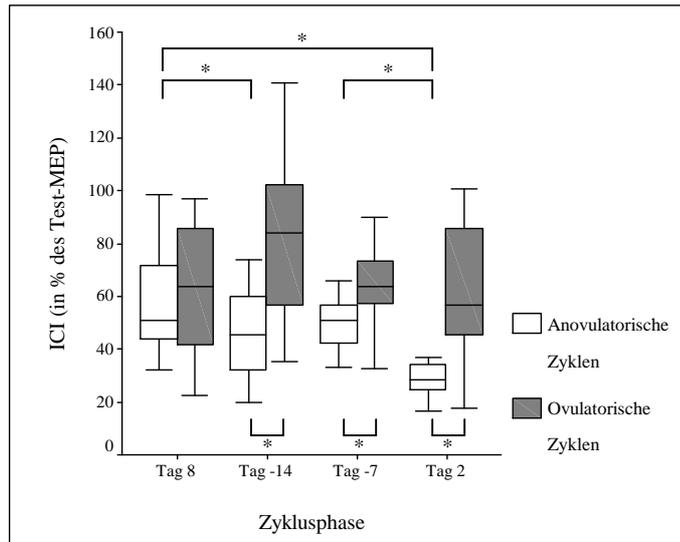


Abbildung 4: Intracorticale Inhibition (ICI) im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen

Test-MEP: Amplitude des motorisch evozierten Potentials nach Stimulation mit Testreiz
 Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum; *:P<0,05

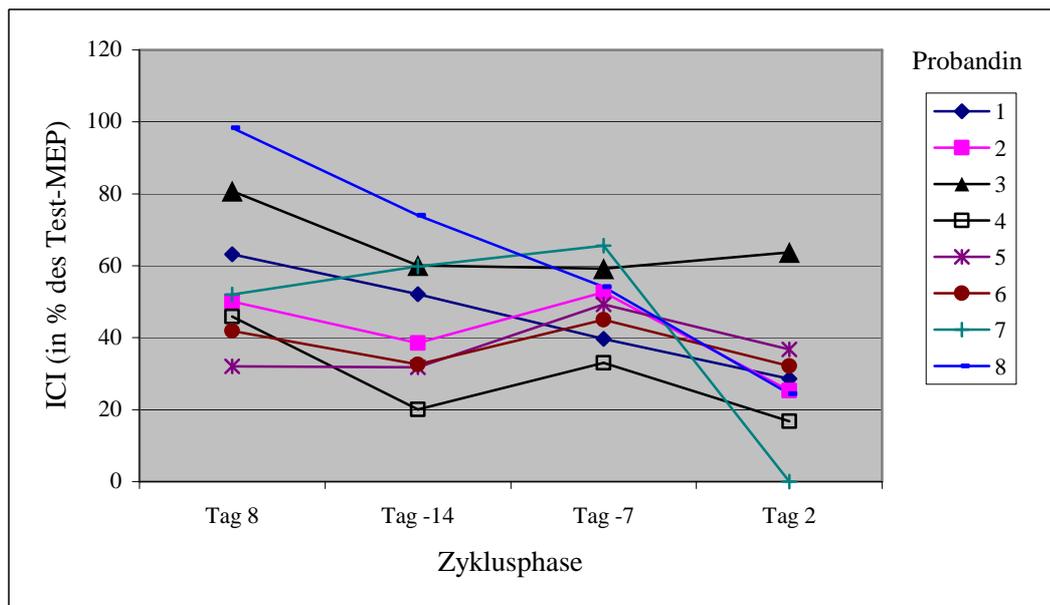


Abbildung 5: Linkshemisphärische Intracorticale Inhibition (ICI) der einzelnen Probandinnen im Verlauf anovulatorischer Zyklen

Test-MEP: Amplitude des motorisch evozierten Potentials nach Stimulation mit Testreiz

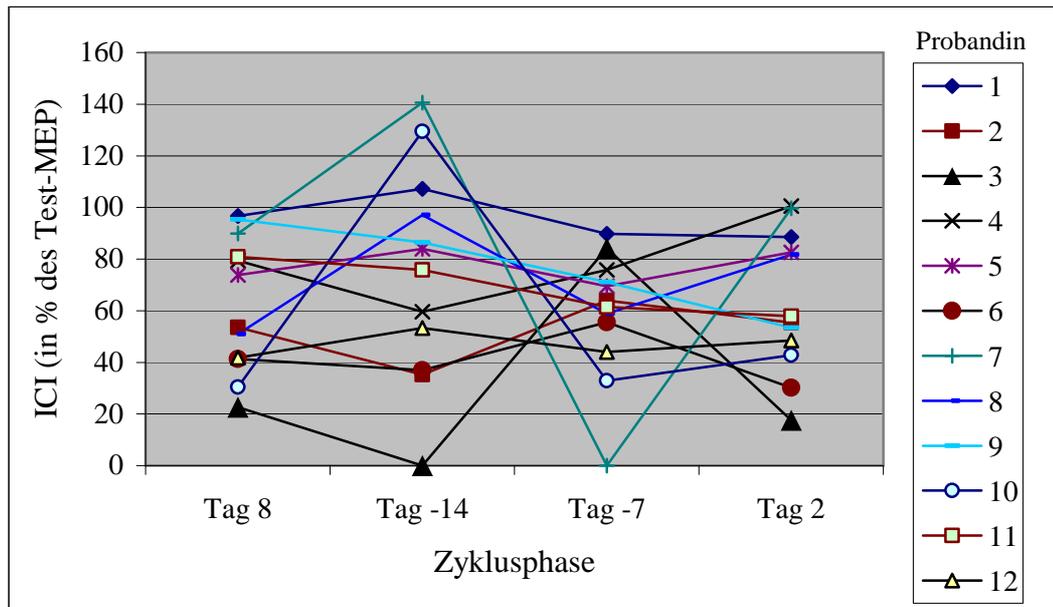


Abbildung 6: Linkshemisphärische Intracorticale Inhibition (ICI) der einzelnen Probandinnen im Verlauf ovulatorischer Zyklen
 Test-MEP: Amplitude des motorisch evozierten Potentials nach Stimulation mit Testreiz

Die Östrogenwerte aller Probandinnen korrelierten tendenziell positiv mit der ICI an Tag -14 ($R=0,45$, $P=0,07$). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen Progesteronwerten und ICI an Tag -7 ($R=0,22$, $P=0,35$).

1.2 Intracorticale Fazilitierung

Für die ICF zeigte sich in den linken Hemisphären der gesunden Frauen weder ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit zu anovulatorischen oder ovulatorischen Frauen und Zyklusphase ($F=0,11$, $P=0,92$), noch ein intraindividueller ($F=0,48$, $P=0,65$) oder Gruppeneffekt ($F=0,019$, $P=0,89$; Abb. 7, Tab. 4).

Es gab keine signifikante Korrelationen zwischen ICF und Östrogenwerten aller Probandinnen an Tag -14 ($R=0,20$, $P=0,42$) und Progesteronwerten an Tag -7 ($R=-0,03$, $P=0,92$).

Tabelle 4: ICF im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen

	ICF (in %)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
anovulatorische Zyklen		
Tag 8	8	125,6 (113,2 – 162,5)
Tag -14	8	134,7 (105,4 – 157,0)
Tag -7	8	115,7 (96,9 – 179,7)
Tag 2	7	122,4 (111,0 – 157,7)
ovulatorische Zyklen		
Tag 8	12	135,4 (104,9 – 163,9)
Tag -14	12	134,8 (119,1 – 152,3)
Tag -7	12	123,7 (100,3 – 155,2)
Tag 2	12	130,2 (105,8 – 142,5)
P-Wert^a	0,92	

ICF: Intracorticale Fazilitierung;

a: Interaktionseffekt zwischen anovulatorischer oder ovulatorischer Gruppe und Zyklusphase

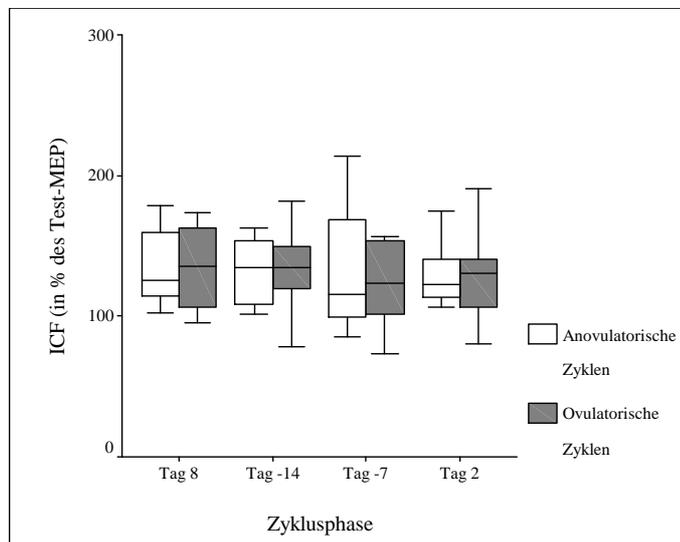


Abbildung 7: Intracorticale Fazilitierung (ICF) im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen

Test-MEP: Amplitude des motorisch evozierten Potentials nach Stimulation mit Testreiz
 Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum

1.3 Ruhemotorschwelle

Hinsichtlich der RMT ergab sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit und Zyklusphase ($F=0,83$, $P=0,47$; Abb. 8, Tab. 5). Ebenso wenig zeigte sich ein intraindividueller ($F=0,88$, $P=0,95$) oder Gruppeneffekt ($F=2,7$, $P=0,12$).

Tabelle 5: RMT im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen

	RMT (in %)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
anovulatorische Zyklen		
Tag 8	8	45,5 (41,5 – 48,5)
Tag -14	8	46,0 (40,3 – 47,8)
Tag -7	8	45,5 (39,0 – 49,3)
Tag 2	7	47,0 (45,0 – 51,0)
ovulatorische Zyklen		
Tag 8	12	35,5 (33,5 – 47,0)
Tag -14	12	40,0 (32,3 – 47,5)
Tag -7	12	38,5 (35,8 – 45,5)
Tag 2	12	39,0 (33,3 – 44,0)
P-Wert^a	0,47	

RMT: Motorische Schwelle im ruhenden Muskel;
a: Interaktionseffekt zwischen anovulatorischer oder ovulatorischer Gruppe und Zyklusphase

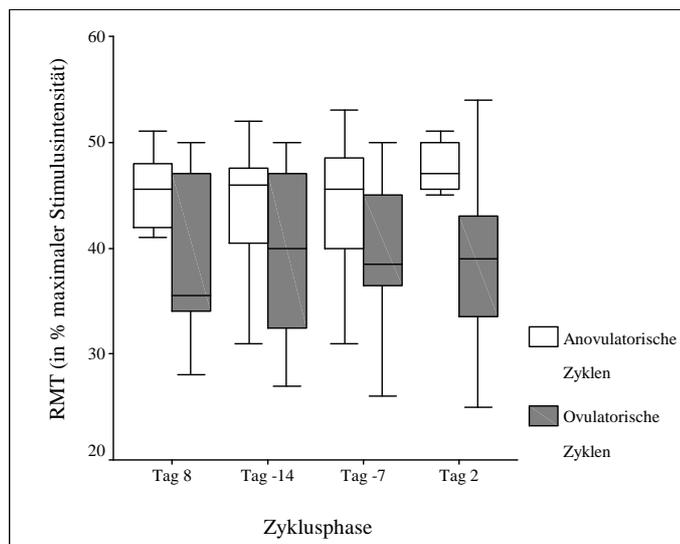


Abbildung 8: Ruhemotorschwelle (RMT) im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen
Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum

Es fand sich keine signifikante Korrelation der RMT mit Östrogenen an Tag -14 ($R=0,21$, $P=0,39$) und mit Progesteronwerten an Tag -7 ($R= -0,25$; $P=0,29$) über alle Probandinnen.

1.4 Corticale Silent Period

Die CSP zeigte keinen signifikanten Interaktionseffekt der Gruppenzugehörigkeit mit der Zyklusphase ($F=1,6$, $P=0,21$; Tab. 6, Abb. 9) sowie keinen Effekt der Zyklusphase ($F=0,95$, $P=0,41$), jedoch zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt ($F=7,6$, $P=0,014$).

Die weitere Analyse dieser Ergebnisse zeigte im interindividuellen Gruppenvergleich eine im Vergleich zu ovulatorischen Zyklen tendenziell kürzere CSP in anovulatorischen Zyklen an Tag -14 ($Z=-1,9$, $P=0,064$), während der übrigen Zyklusphasen gab es keine relevanten Unterschiede (Tag 8: $Z=-1,6$, $P=0,11$; Tag -7: $Z=-1,3$, $P=0,19$; Tag 2: $Z=-1,1$, $P=0,27$).

Tabelle 6: CSP im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen

	CSP (in ms)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
anovulatorische Zyklen		
Tag 8	8	153,6 (116,6 – 200,6)
Tag -14	8	155,7 (143,0 – 200,5)
Tag -7	8	150,0 (142,0 – 204,7)
Tag 2	7	164,4 (132,4 – 205,9)
ovulatorische Zyklen		
Tag 8	12	196,8 (180,2 – 206,6)
Tag -14	12	187,8 (170,7 – 217,0)
Tag -7	12	183,9 (165,0 – 205,9)
Tag 2	12	189,6 (171,6 – 202,5)
P-Wert ^a	0,21	

CSP: corticale Silent Period;

a: Interaktionseffekt zwischen anovulatorischer oder ovulatorischer Gruppe und Zyklusphase

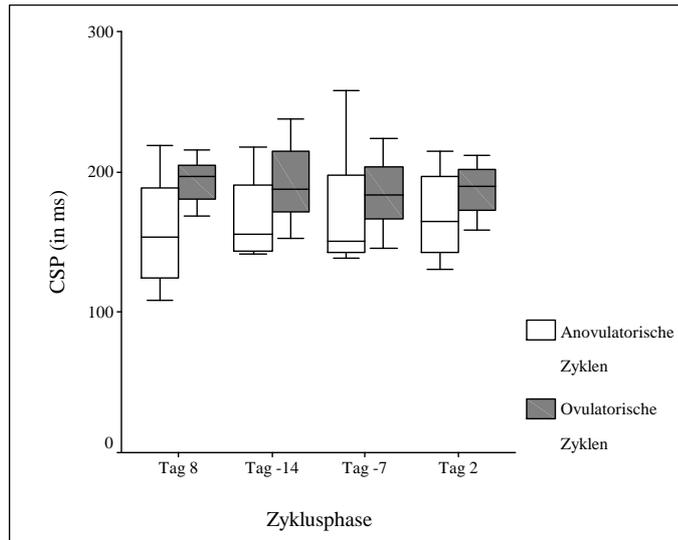


Abbildung 9: Corticale Silent Period (CSP) im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen
Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum

Die CSP korrelierte nicht mit Östrogenwerten an Tag -14 ($R=0,036$, $P=0,89$) oder mit den Progesteronwerten an Tag -7 ($R=0,24$, $P=0,30$).

2. Patientinnen mit Epilepsie

Sechs Patientinnen mit katamenialer Epilepsie und ovulatorischen Zyklen konnten in die Studie aufgenommen werden (Alter = $38,7 \pm 7,8$ Jahre; Zykluslänge: $28,0 \pm 2,2$ Tage; Tab. 1).

Patientin 1 litt seit der Kindheit unter einer Temporallappenepilepsie beidseits bei beidseitiger Hippokampussklerose (Tab. 7). Bei der Patientin traten epigastrische und psychische Auren mit einer Frequenz von etwa sieben Auren pro Monat auf, die etwa drei Mal pro Monat, mit katamenialer Häufung um die Menstruation, in dialeptische und sehr selten in generalisiert tonisch-klonische Anfälle mündeten. Bei Patientin 2 lag eine fokale Epilepsie mit unklarer Lokalisation der epileptogenen Zone vor. Seit der Menarche im 16. Lebensjahr traten etwa 3 automotorische Anfälle pro Monat mit katamenialer Häufung um die Menstruation und Ovulation auf. Patientin 3 war eine Patientin mit Frontallappenepilepsie rechts seit dem 20. Lebensjahr und etwa 6-8 komplex-motorischen Anfällen pro Monat mit epigastrischer Aura gehäuft um die Menstruation. Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle waren seit Jahren nicht mehr aufgetreten. Bei Patientin 4 bestand seit dem 3. Lebensjahr eine idiopathische generalisierte Epilepsie mit dialeptischen Anfällen mit katamenialer Häufung um die Menstruation. Patientin 5 war eine Patientin mit Temporallappenepilepsie rechts mit etwa 15 epigastrischen Auren pro Monat gehäuft in der Lutealphase und um die Menstruation und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen mit stark schwankender Frequenz. Bei der sechsten Patientin handelte es sich um eine Patientin mit seit dem 5. Lebensjahr bestehender Temporallappenepilepsie rechts bei rechtsseitiger Hippokampussklerose. Mit einer Frequenz von 15 bis 30 pro Monat traten epigastrische Auren auf, gehäuft in der zweiten Zyklushälfte (Lutealphase und Menstruation). Medikation, EEG-Befund und MRT-Befund der Patientinnen sind in Tabelle 7 dargestellt, die Anfallsverteilung in den untersuchten Zyklen zeigt Tabelle 8.

Tabelle 7: Patientinnenmerkmale

Patientin	Alter	Zykluslänge	Epilepsie	Aktuelle Medikation	EEG-Befund	MRT-Befund
1	38	26	TLE beidseits	Lamotrigin 400mg Carbamazepin 400mg Levetiracetam 2000mg	Anfallsmuster und interiktale SW bitemporal	HS beidseits
2	49	26	fokale Epilepsie unklarer Lokalisation	Carbamazepin 1200mg Valproat 800mg	interiktale IV li temporal	unauffällig
3	25	30	FLE re	Topiramamat 400mg Levetiracetam 4000mg Carbamazepin 1200mg Clobazam 10mg	Anfallsmuster und interiktale SW re frontal	unauffällig
4	39	26	IGE	Ethosuximid 250mg Valproat 800mg	interiktale generalisierte SWK	unauffällig
5	39	30	TLE re	Lamotrigin 200mg Valproat 900mg	Anfallsmuster re temporal interiktale IV bitemporal	unauffällig
6	42	30	TLE re	Lamotrigin 600mg Topiramamat 350mg Mirtazapin 30mg	Anfallsmuster re temporal interiktale SW bitemporal	HS re
MW ± SA		38 ± 8,5	27,8 ± 2,5			

MW: Mittelwert; SA: Standardabweichung;

TLE: Temporallappenepilepsie; FLE: Frontallappenepilepsie;

IGE: Idiopathische generalisierte Epilepsie;

SW: Sharp Waves;

IV: Intermittierende Verlangsamung;

SWK: Spike and Wave Komplexe;

HS: Hippokampussklerose

Tabelle 8: Anfallsverteilung bei den Patientinnen im untersuchten Monat

Zyklustag		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	
Anfälle	Patientin 1																													
	2																													
	3																													
	4																													
	5																													
	6																													

I: epileptischer Anfall;
 grau unterlegte Felder: Menstruation

Fünf der sechs eingeschlossenen Patientinnen litten unter einer fokalen Epilepsie (drei rechtsseitig (Pat. 3, 5 und 6), eine mit unklarer Lokalisation (Pat. 2) und eine bilateral (Pat. 1)). Patientin 4 litt unter einer generalisierten Epilepsie. Es gab bei den Patientinnen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messwerten für ISI 2ms und ISI 3ms sowie zwischen den Werten für ISI 10ms und ISI 15ms in den vier Zyklusphasen in beiden Hemisphären.

Die Intensität des Testreizes sowie die durch den Testreiz hervorgerufene Amplitude des MEP zeigten weder in der linken (Tab. 9) noch in der rechten Hemisphäre (Tab. 10) einen Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase (linke Hemisphäre: TR: $F=1,6$, $P=0,20$; MEP Amplitude: $F=0,23$, $P=0,83$; rechte Hemisphäre: TR: $F=0,44$, $P=0,71$; MEP Amplitude: $F=1,9$, $P=0,18$) oder einen Effekt der Gruppe (linke Hemisphäre: TR: $F=2,2$, $P=0,16$; MEP Amplitude: $F=0,44$, $P=0,52$; rechte Hemisphäre: TR: $F=2,3$, $P=0,15$; MEP Amplitude: $F=0,54$, $P=0,47$) oder Zyklusphase (linke Hemisphäre: TR: $F=2,4$, $P=0,093$; MEP Amplitude: $F=2,6$, $P=0,076$; rechte Hemisphäre: TR: $F=0,72$, $P=0,53$; MEP Amplitude: $F=0,43$, $P=0,65$) alleine.

Tabelle 9: Testreizstärke und Amplitude des durch den Testreiz ausgelösten MEP in der linken Hemisphäre der Patientinnen und ovulatorischen Probandinnen

	n	TR (in %)	MEP-Amplitude (in mV)
		Median (25%; 75% Quartile)	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen			
Tag 8	6	64,0 (53,8 – 69,8)	1,1 (0,89 – 2,0)
Tag -14	6	58,5 (53,8 – 70,5)	0,98 (0,71 – 2,0)
Tag -7	6	59,5 (48,0 – 64,5)	1,3 (1,1 – 1,9)
Tag 2	6	64,0 (49,8 – 69,0)	1,6 (1,1 – 2,5)
Ovulatorische Probandinnen			
Tag 8	12	53,0 (45,3 – 61,8)	1,3 (1,0 – 1,9)
Tag -14	12	55,5 (44,8 – 60,8)	0,99 (0,52 – 1,6)
Tag -7	12	53,5 (46,0 – 61,5)	1,3 (0,8 – 1,5)
Tag 2	12	55,5 (46,8 – 58,8)	1,2 (0,93 – 2,2)

TR: Testreiz;

MEP-Amplitude: Amplitude des durch den Testreiz ausgelösten motorisch evozierten Potentials

Tabelle 10: Testreizstärke und Amplitude des durch den Testreiz ausgelösten MEP in der rechten Hemisphäre der Patientinnen und ovulatorischen Probandinnen

	TR (in %)		MEP-Amplitude (in mV)
	n	Median (25%; 75% Quartile)	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen			
Tag 8	6	63,0 (55,8 – 68,0)	1,6 (0,74 – 2,3)
Tag -14	6	56,5 (54,3 – 66,0)	1,1 (0,80 – 1,6)
Tag -7	6	61,0 (50,8 – 65,5)	1,4 (0,90 – 1,5)
Tag 2	6	60,0 (51,0 – 68,3)	1,1 (0,68 – 1,9)
ovulatorische Zyklen			
Tag 8	10	55,0 (48,3 – 60,0)	1,3 (1,0 – 1,7)
Tag -14	10	55,0 (46,0 – 57,0)	1,4 (0,75 – 2,1)
Tag -7	10	53,0 (47,8 – 60,3)	1,8 (1,4 – 2,1)
Tag 2	10	56,5 (49,8 – 61,0)	1,4 (0,96 – 2,5)

TR: Testreiz;

MEP-Amplitude: Amplitude des durch den Testreiz ausgelösten motorisch evozierten Potentials

Alle Patientinnen wurden während ovulatorischer Zyklen untersucht (Tab.11). Die beiden Patientinnen mit fehlenden Progesteronwerten wurden aufgrund der hohen ovulatorischen LH- und Östrogenwerte als ovulatorisch klassifiziert.

Die gemessenen Hormonwerte unterschieden sich bei Patientinnen und gesunden Probandinnen mit ovulatorischen Zyklen nicht (LH: $Z=-0,70$, $P=0,48$; Östrogene: $Z=-0,60$, $P=0,55$; Progesteron: $Z=-0,73$, $P=0,21$; Tab. 11).

Tabelle 11: Hormonspiegel der Patientinnen

Patientin	LH ^a (mIE/ml)	Östrogene ^a (pg/ml)	Progesteron ^b (ng/ml)
1	2,4	90,8	13,3
2	6,5	111,0	-
3	2,7	71,0	8,0
4	5,8	145,0	9,9
5	7,6	60,1	-
6	12,0	210,0	7,4
MW ± SA	6,2 ± 3,5	114,7 ± 55,6	8,3 ± 3,8

LH: Luteinisierendes Hormon;

a: Serumlevel an Tag -14; b: Serumlevel an Tag -7;

MW: Mittelwert; SA: Standardabweichung

2.1 Intracorticale Inhibition

Bei den Patientinnen fanden sich in der rechten Hemisphäre hinsichtlich der ICI keine signifikanten Interaktionseffekte der Gruppenzugehörigkeit zu Patientinnen oder gesunden Kontrollpersonen mit der Zyklusphase ($F=1,5$, $P=0,23$; Abb. 10, Tab. 12). Ebenso wenig zeigten sich zyklusabhängige intraindividuelle ($F=0,94$, $P=0,42$) oder Gruppeneffekte ($F=2,0$, $P=0,18$).

Tabelle 12: ICI in der rechten Hemisphäre der Patientinnen

	ICI (in %)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen		
Tag 8	6	67,3 (46,8 – 87,9)
Tag -14	6	49,9 (20,8 – 83,3)
Tag -7	6	48,3 (35,4 – 74,7)
Tag 2	6	50,3 (19,0 – 68,0)
ovulatorische Probandinnen		
Tag 8	10	60,4 (46,9 – 77,8)
Tag -14	10	52,8 (38,4 – 79,1)
Tag -7	10	82,4 (62,4 – 86,2)
Tag 2	10	73,2 (59,0 – 82,0)
P-Wert^a	0,23	

ICI: Intracortical inhibition

a: Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase

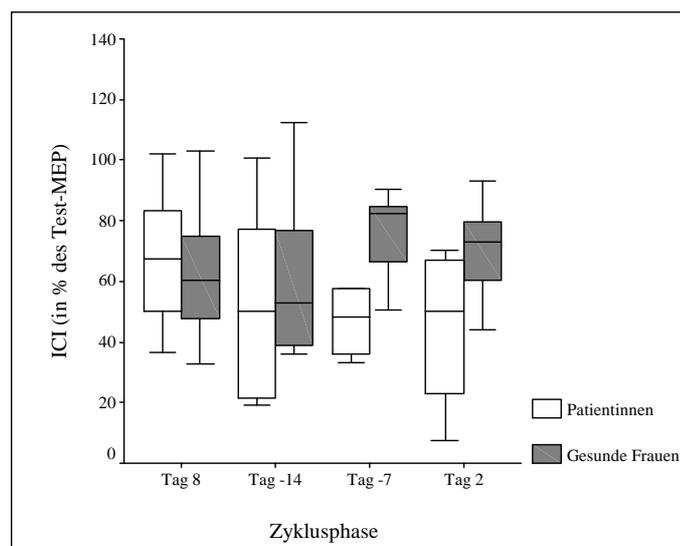


Abbildung 10: Intracorticale Inhibition (ICI) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der rechten Hemisphäre

Test-MEP: Amplitude des motorisch evozierten Potentials nach Stimulation mit Testreiz
Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum

In der linken Hemisphäre fand sich ebenfalls kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Zyklusphase und Gruppenzugehörigkeit ($F=0,57$, $P=0,56$; Abb. 11, Tab. 13) und auch die Zyklusphase ($F=0,67$, $P=0,51$) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der ICI. Es ergab sich jedoch ein signifikanter Gruppeneffekt ($F=5,3$, $P=0,037$). In nicht-parametrischen Testverfahren zeigte sich weder bei den gesunden Frauen ($\chi^2=2,0$, $P=0,56$) noch bei den Patientinnen ($\chi^2=2,6$, $P=0,46$) ein signifikanter Effekt der Zyklusphase. Im Intergruppenvergleich gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen an den Zyklustagen -14 ($Z=-0,56$, $P=0,048$) und -7 ($Z=-0,21$, $P=0,037$) mit erhöhter ICI bei den Patientinnen.

Tabelle 13: ICI in der linken Hemisphäre der Patientinnen

	ICI (in %)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen		
Tag 8	6	56,4 (46,4 – 64,4)
Tag -14	6	36,2 (28,2 – 59,4) ◆
Tag -7	6	32,0 (23,6 – 64,0) ◆
Tag 2	6	36,1 (27,3 – 65,2)
ovulatorische Probandinnen		
Tag 8	12	63,7 (41,4 – 87,6)
Tag -14	11	83,9 (53,4 – 107,2) ◆
Tag -7	11	63,9 (55,5 – 75,8) ◆
Tag 2	12	56,6 (44,2 – 87,1)
P-Wert^a	0,56	

ICI: Intracortical inhibition

a: Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase

◆: $P < 0,05$

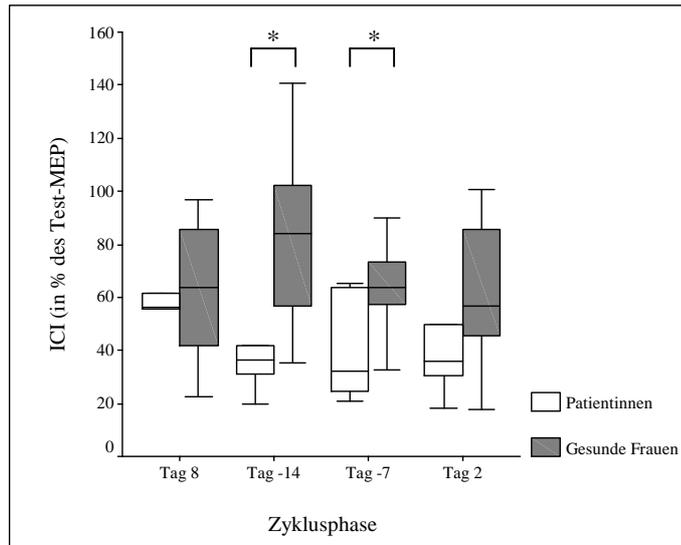


Abbildung 11: Intracorticale Inhibition (ICI) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der linken Hemisphäre
 Test-MEP: Amplitude des motorisch evozierten Potentials nach Stimulation mit Testreiz
 Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum;
 *: $P < 0,05$

In der rechten Hemisphäre zeigte sich eine signifikante Korrelation der ICI mit den Progesteronwerten an Tag -7 ($R=0,90$, $P=0,037$), die sich in der linken Hemisphäre nicht fand ($R=0,50$, $P=0,39$). Es ergab sich weder in der rechten noch in der linken Hemisphäre eine signifikante Korrelation zwischen den Östrogenwerten an Tag -14 (rechte Hemisphäre. $R=0,086$, $P=0,87$; linke Hemisphäre: $R=0,31$, $P=0,54$) und der ICI.

2.2 Intracorticale Fazilitierung

Für die ICF gab es in den rechten Hemisphären keinen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase ($F=0,65$, $P=0,56$), ebenso wenig gab es einen signifikanten intraindividuellen ($F=0,99$, $P=0,40$) oder Gruppeneffekt ($F=0,18$, $P=0,67$; Abb. 12, Tab. 14).

Tabelle 14: ICF in der rechten Hemisphäre der Patientinnen

	ICF (in %)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen		
Tag 8	6	118,1 (108,7 – 132,8)
Tag -14	6	114,5 (106,7 – 125,7)
Tag -7	6	121,0 (94,0 – 179,0)
Tag 2	6	128,0 (97,6 – 141,5)
ovulatorische Probandinnen		
Tag 8	10	111,0 (102,7 – 141,4)
Tag -14	10	119,7 (104,5 – 138,9)
Tag -7	10	104,5 (101,2 – 134,0)
Tag 2	10	107,6 (96,8 – 121,0)
P-Wert^a	0,37	

ICF: Intracorticale Fazilitierung

a: Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase

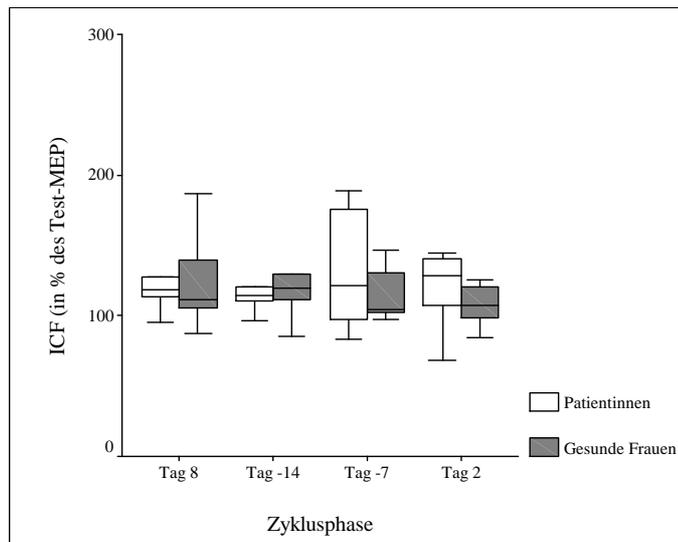


Abbildung 12: Intracorticale Fazilitierung (ICF) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der rechten Hemisphäre

Test-MEP: Amplitude des motorisch evozierten Potentials nach Stimulation mit Testreiz

Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum

In der linken Hemisphäre kam es zu keinem signifikanten Interaktionseffekt zwischen Zyklusphase und Gruppenzugehörigkeit ($F=0,75$, $P=0,51$; Abb.13, Tab. 15). Es gab keinen signifikanten intraindividuellen ($F=0,48$, $P=0,66$) oder Gruppeneffekt ($F=0,23$, $P=0,64$).

Tabelle 15: ICF in der linken Hemisphäre der Patientinnen

	ICF (in %)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen		
Tag 8	6	130,1 (107,4 – 155,0)
Tag -14	6	129,8 (107,1 – 180,3)
Tag -7	6	114,0 (93,4 – 135,2)
Tag 2	6	130,1 (86,6 – 170,3)
ovulatorische Probandinnen		
Tag 8	12	135,4 (104,9 – 163,9)
Tag -14	12	134,8 (119,1 – 152,3)
Tag -7	12	123,7 (100,3 – 155,2)
Tag 2	12	130,2 (105,8 – 142,5)
P-Wert^a	0,51	

ICF: Intracorticale Fazilitierung

a: Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase

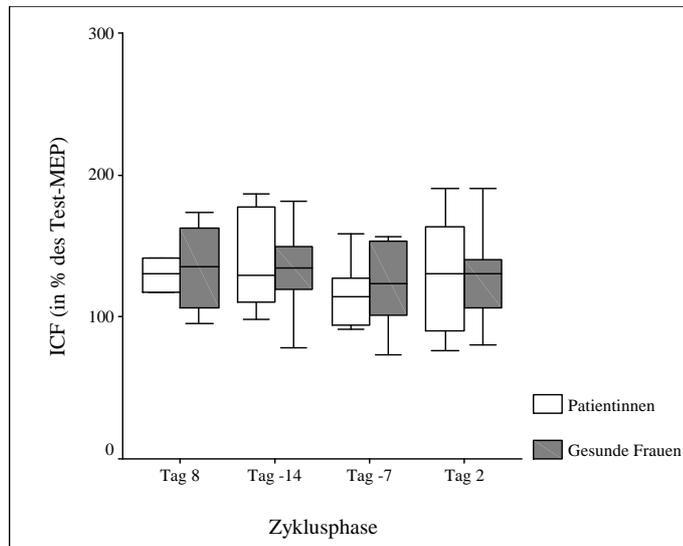


Abbildung 13: Intracorticale Fazilitierung (ICF) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der linken Hemisphäre

Test-MEP: Amplitude des motorisch evozierten Potentials nach Stimulation mit Testreiz

Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum

Für die ICF ergaben sich weder in der rechten noch in der linken Hemisphäre signifikante Korrelationen mit den Östrogenwerten an Tag -14 (rechte Hemisphäre: $R=-0,60$, $P=0,21$; linke Hemisphäre: $R=-0,37$, $P=0,47$) oder den Progesteronwerten an Tag -7 (rechte Hemisphäre: $R=-0,10$, $P=0,87$; linke Hemisphäre: $R=-0,30$, $P=0,62$).

2.3 Ruhemotorschwelle

In der rechten Hemisphäre zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase ($F=0,76$, $P=0,50$; Abb. 14, Tab. 16) und kein zyklusabhängiger intraindividueller Effekt ($F=0,10$, $P=0,94$) für die RMT. Dagegen zeigte sich ein tendenzieller Gruppeneffekt mit erhöhter RMT bei den Patientinnen ($F=3,7$, $P=0,076$).

Patientinnen zeigten in der rechten Hemisphäre während Ovulation und Lutealphase eine tendenziell erhöhte RMT gegenüber den gesunden Frauen (Tag 8: $Z=-0,87$, $P=0,38$; Tag -14: $Z=-1,7$, $P=0,092$; Tag -7: $Z=-1,7$, $P=0,090$; Tag 2: $Z=-1,6$, $P=0,12$).

Tabelle 16: RMT in der rechten Hemisphäre der Patientinnen

	RMT (in %)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen		
Tag 8	6	42,0 (38,8 – 54,3)
Tag -14	6	47,5 (38,8 – 52,5)
Tag -7	6	45,0 (38,8 – 56,0)
Tag 2	6	48,0 (39,8 – 51,8)
ovulatorische Probandinnen		
Tag 8	10	41,0 (34,8 – 43,8)
Tag -14	10	40,5 (33,0 – 45,3)
Tag -7	10	40,0 (35,0 – 41,0)
Tag 2	10	42,0 (34,8 – 44,8)
P-Wert^a	0,50	

RMT: Motorische Schwelle im ruhenden Muskel

a: Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase

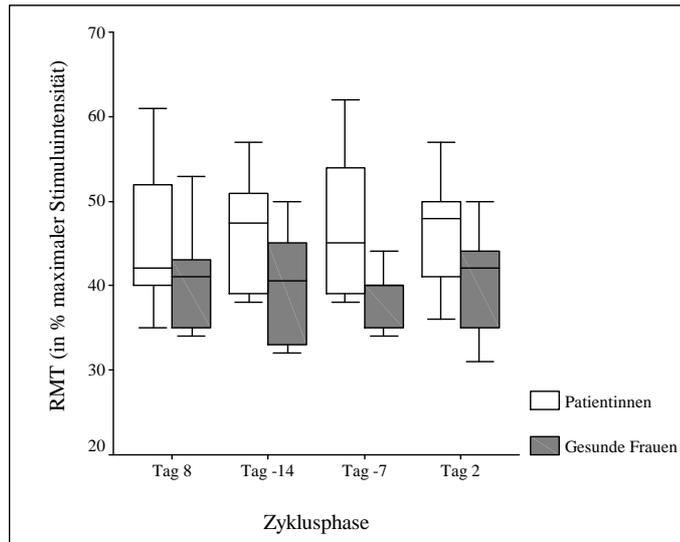


Abbildung 14: Ruhemotorschwelle (RMT) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der rechten Hemisphäre
 Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum

In der linken Hemisphäre ergab sich kein signifikanter Interaktionseffekt ($F=1,9$, $P=0,17$; Abb. 15, Tab. 17) oder Effekt der Zyklusphase ($F=0,83$, $P=0,45$). Die RMT war bei den Patientinnen tendenziell erhöht ($F=3,4$, $P=0,085$), der Effekt zeigte sich in der weiteren Analyse tendenziell an den Zyklustagen 8 und 2 (Tag 8: $Z=-1,8$, $P=0,067$; Tag -14: $Z=-1,5$, $P=0,15$; Tag -7: $Z=-0,85$, $P=0,44$; Tag 2: $Z=-1,9$, $P=0,053$).

Tabelle 17: RMT in der linken Hemisphäre der Patientinnen

	RMT (in %)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen		
Tag 8	6	47,0 (39,8 – 55,0)
Tag -14	6	44,5 (39,0 – 53,8)
Tag -7	6	41,0 (37,5 – 51,8)
Tag 2	6	43,5 (40,3 – 57,8)
ovulatorische Probandinnen		
Tag 8	12	35,5 (33,5 – 47,0)
Tag -14	12	40,0 (32,3 – 47,5)
Tag -7	12	38,5 (35,8 – 45,5)
Tag 2	12	39,0 (33,3 – 44,0)
P-Wert^a		0,17

RMT: Motorische Schwelle im ruhenden Muskel

a: Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase

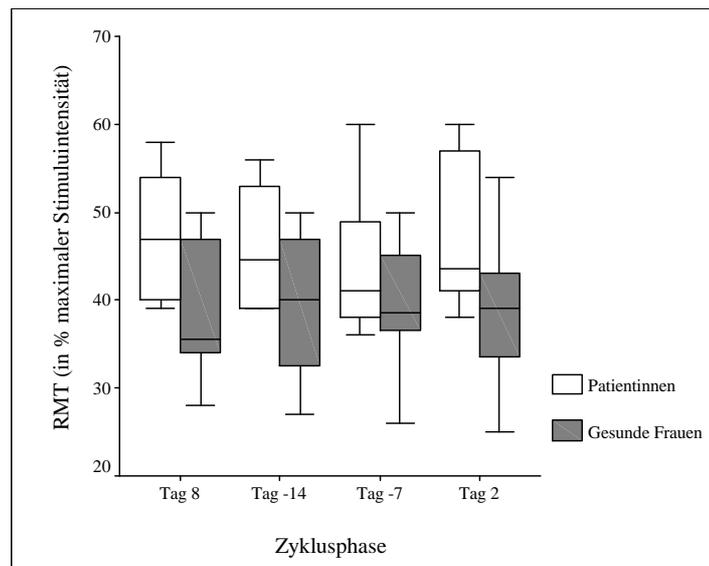


Abbildung 15: Ruhemotorschwelle (RMT) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der linken Hemisphäre

Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum

Auch für die RMT ergaben sich in beiden Hemisphären keine signifikanten Korrelationen mit den Östrogenwerten an Tag -14 (rechte Hemisphäre: $R=-0,66$, $P=0,16$; linke Hemisphäre: $R=-0,15$, $P=0,78$) und den Progesteronwerten an Tag -7 (rechte Hemisphäre: $R=0,40$, $P=0,51$; linke Hemisphäre: $R=0,40$, $P=0,51$).

2.4 Corticale Silent Period

Hinsichtlich der CSP gab es in der rechten Hemisphäre keinen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Zyklusphase und Gruppe ($F=2,2$, $P=0,12$; Abb. 16, Tab. 18) und keinen Gruppeneffekt ($F=0,21$, $P=0,89$). Jedoch fand sich ein signifikanter intraindividueller Effekt ($F=7,5$, $P=0,0020$).

Die CSP wies in der nicht-parametrischen Analyse bei den Epilepsiepatientinnen zyklusabhängige Veränderungen in der rechten Hemisphäre auf ($\chi^2=8,3$, $P=0,041$), die sich bei gesunden Frauen nicht zeigten ($\chi^2=2,3$, $P=0,51$). Der Paarvergleich zeigte eine verkürzte CSP während der Menstruation im Vergleich zur folliculären Phase ($Z=-2,2$, $P=0,028$) sowie eine verkürzte CSP in der Lutealphase gegenüber der folliculären Phase ($Z=-2,0$, $P=0,043$). Weiterhin war die CSP während der Lutealphase gegenüber der Ovulation tendenziell verkürzt ($Z=-1,7$, $P=0,08$). Der Verlauf der CSP bei den einzelnen Patientinnen ist in Abbildung 17 dargestellt.

Zwischen Patientinnen und gesunden Kontrollpersonen gab es in der rechten Hemisphäre keine signifikanten Unterschiede der CSP (Tag 8: $Z=-0,22$, $P=0,83$; Tag -14: $Z=-0,22$, $P=0,83$; Tag -7: $Z=-0,33$, $P=0,41$; Tag 2: $Z=-0,43$, $P=0,66$).

Tabelle 18: CSP in der rechten Hemisphäre der Patientinnen

	CSP (in ms)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen		
Tag 8	6	212,1 (167,6 – 265,2) ◆◆
Tag -14	6	194,8 (155,7 – 246,8)
Tag -7	5	169,5 (156,5 – 243,9) ◆
Tag 2	6	190,8 (145,7 – 228,3) ◆
ovulatorische Probandinnen		
Tag 8	10	211,9 (193,5 – 224,4)
Tag -14	10	209,7 (198,2 – 215,7)
Tag -7	10	202,9 (197,8 – 216,6)
Tag 2	10	199,7 (191,2 – 207,5)
P-Wert^a	0,11	

CSP: corticale Silent Period

a: Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase

◆: $P<0,05$

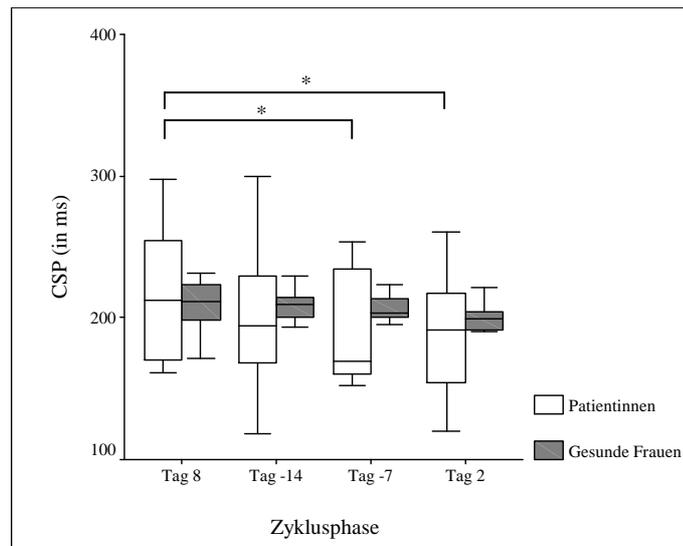


Abbildung 16: Corticale Silent Period (CSP) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der rechten Hemisphäre

Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum; *: $P<0,05$

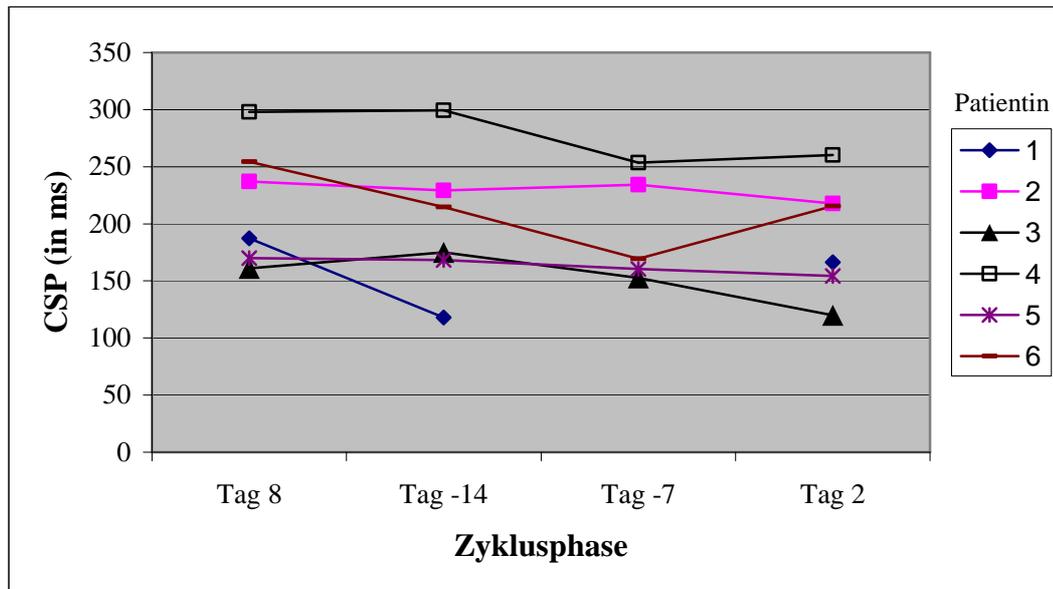


Abbildung 17: Corticale Silent Period (CSP) in der rechten Hemisphäre der einzelnen Patientinnen

In der linken Hemisphäre zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Zyklusphase und der Zugehörigkeit zu gesunden Frauen oder Patientinnen ($F=1,5$, $P=0,23$; Abb. 18, Tab. 19). Weder Zyklusphase ($F=1,2$, $P=0,33$) noch Gruppenzugehörigkeit ($F=0,015$, $P=0,90$) zeigten eine signifikante Wirkung auf die CSP.

Tabelle 19: CSP in der linken Hemisphäre der Patientinnen

	CSP (in ms)	
	n	Median (25%; 75% Quartile)
Patientinnen		
Tag 8	6	197,0 (149,9 – 248,7)
Tag -14	6	188,7 (153,0 – 219,8)
Tag -7	6	214,3 (145,7 – 231,7)
Tag 2	6	180,7 (149,0 – 218,1)
ovulatorische Probandinnen		
Tag 8	12	196,8 (180,2 – 206,6)
Tag -14	12	187,8 (170,7 – 217,0)
Tag -7	12	183,9 (165,0 – 205,9)
Tag 2	12	189,6 (171,6 – 202,5)

P-Wert^a

CSP: corticale Silent Period
a: Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zyklusphase

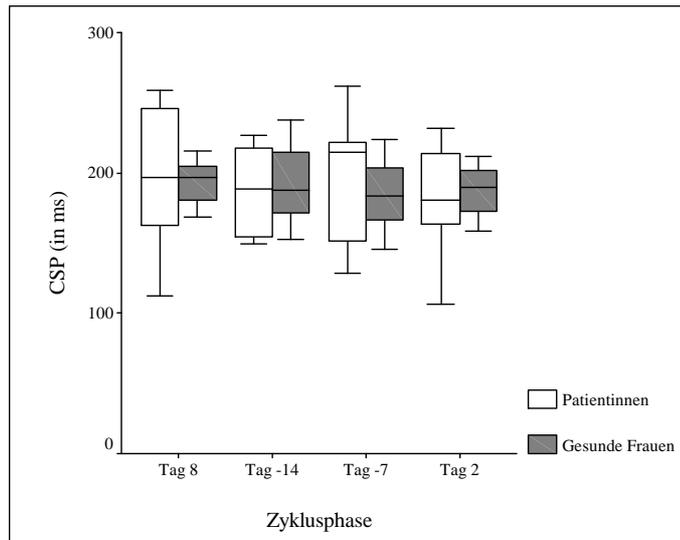


Abbildung 18: Corticale Silent Period (CSP) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der linken Hemisphäre
Linie: Median; Boxen: Interquartilbereich; Whisker: Maximum und Minimum

Es zeigte sich in beiden Hemisphären keine signifikante Korrelation der CSP mit den Östrogenwerten an Tag -14 (rechte Hemisphäre: $R=0,66$, $P=0,16$; linke Hemisphäre: $R=0,71$, $P=0,11$) oder den Progesteronwerten an Tag -7 (rechte Hemisphäre: $R=0,40$, $P=0,60$; linke Hemisphäre: $R=0,30$, $P=0,62$).

D. Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden gesunde Frauen während ovulatorischer und anovulatorischer Zyklen mittels TMS untersucht, um Veränderungen der corticalen Exzitabilität in beiden Zyklusverläufen aufzudecken. Zusätzlich wurden Patientinnen mit katamenialer Epilepsie in die Studie eingeschlossen, um eventuelle von den gesunden Frauen abweichende Veränderungen der corticalen Exzitabilität nachzuweisen und so Einblicke in die Pathophysiologie katamenialer Erkrankungen zu gewinnen. Strenge Ein- und Ausschlusskriterien gewährleisteten den Einschluss von Frauen mit sehr stabilen Zyklen und ermöglichten so einen zuverlässigen Vergleich homogener Gruppen. Auf der anderen Seite allerdings führten sie zur Rekrutierung lediglich einer begrenzten Zahl an Probandinnen und Patientinnen.

Bei gesunden Frauen zeigten sich Veränderungen der intracorticalen Inhibition im Verlauf anovulatorischer Zyklen, die hauptsächlich durch eine verstärkte Inhibition während der Menstruation verursacht wurden. In ovulatorischen Zyklen traten keine signifikanten zyklusabhängigen Veränderungen auf. Im Vergleich zu ovulatorischen Frauen war bei anovulatorischen Frauen die Inhibition an den Zyklustagen -14, -7 und 2 stärker ausgeprägt.

Im Gegensatz zu gesunden Frauen, bei denen die CSP über ovulatorische wie anovulatorische Zyklen konstant blieb, kam es bei den Epilepsiepatientinnen in der rechten Hemisphäre zu einer verkürzten CSP während Lutealphase und Menstruation im Vergleich zur folliculären Phase. In der linken Hemisphäre fand sich keine Veränderung der CSP im Verlauf des Zyklus, allerdings war die ICI in den linken Hemisphären an Tag -14 und -7 gegenüber den gesunden Frauen verstärkt. Gegenüber gesunden Frauen war bei den Patientinnen die RMT in beiden Hemisphären über alle Zyklusphasen erhöht, obwohl dieser Unterschied zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant war.

Wirkmechanismus der Sexualsteroid

In Tierstudien und an Zellkulturen haben Sexualsteroid die Membranverhältnisse corticaler Neurone direkt beeinflusst (Morrell 1999; Pfaff und McEwen 1983). Sexualsteroid binden an GABA_A-Rezeptoren (Belelli et al. 1989; Beyenburg et al. 2001; Foldvary-Schaefer und Falcone 2003; Majewska et al. 1986; Peters et al.

1988; Smith et al. 1987) und bewirken eine allosterische Veränderung des Rezeptors (Beyenburg et al. 2001). Östrogene bewirken eine Verminderung der Leitfähigkeit für Cl-Ionen und wirken auf diese Weise der GABA-Wirkung entgegen (Majewska et al. 1986; Morrell 1999). Weiterhin führen sie über eine Beeinflussung der Transkription zu einer niedrigeren Konzentration der Glutamat-Decarboxylase (Murphy et al. 1998; Pfaff und McEwen 1983; Weiland 1992b), dem limitierenden Enzym der GABA-Synthese, sowie einer geringeren Produktion der Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors (Morrell 1999). Progesteron und seine Metaboliten haben gegenteilige Wirkungen, erhöhen also die GABA-Konzentration, die Synthese der GABA_A-Rezeptoren und die Wirkung von GABA (Cooper et al. 1999; Foldvary-Schaefer und Falcone 2003; Majewska et al. 1986; Morrell 1999; Peters et al. 1988; Smith et al. 1987; Smith et al. 1998). Diese Wirkmechanismen der Sexualsteroiden könnten als Erklärung für die an Tieren beobachtete Veränderung der Anfallsschwelle durch Östrogene und Progesteron dienen. In Studien an Ratten zeigte sich, dass Östrogene die Schwelle zum Auslösen epileptischer Anfälle sowohl durch Elektroschock oder Kindling als auch durch Prokonvulsiva senken und epileptiforme Entladungen steigern (Buterbaugh und Hudson 1991; Edwards et al. 1999; Foldvary-Schaefer und Falcone 2003; Logothetis und Harner 1960; Nicoletti et al. 1985). Progesteron dagegen hob in Tierstudien die Anfallsschwelle für Elektroschock oder Prokonvulsiva und hatte dem Östrogen entgegengesetzte Effekte (Edwards et al. 1999; Foldvary-Schaefer und Falcone 2003; Holmes und Weber 1984; Nicoletti et al. 1985; Stitt und Kinnard 1968; Voiculescu et al. 1994), wobei für diese Wirkung hauptsächlich der Progesteronmetabolit Allopregnanolon verantwortlich gemacht wurde (Frye und Bayon 1998; Kokate et al. 1999). Auch der für perimenstruelle Anfallshäufung möglicherweise wichtige Entzug von Progesteron beziehungsweise seines Metaboliten Allopregnanolon ist tierexperimentell untersucht worden (Reddy und Rogawski 2001; Reddy et al. 2001). Gabe von Finasterid (5- α -Reduktasehemmer, der die Umwandlung von Progesteron in Allopregnanolon verhindert) führte zu erhöhter Anfallsbereitschaft bei Ratten, die zuvor 11 Tage lang mit Progesteron behandelt worden waren (Reddy und Rogawski 2001; Reddy et al. 2001). Es ist bisher jedoch unklar, ob diese Ergebnisse aus Tierstudien auf den Menschen übertragbar sind, wie einige wenige

Studien an gesunden Frauen zumindest in Teilen nahelegen (Smith et al. 1999; Smith et al. 2002).

1. Gesunde Frauen

1.1 Östrogene

Anovulatorische Zyklen

In der vorliegenden Studie zeigten sich Veränderungen der corticalen Exzitabilität während anovulatorischer Zyklen in Form einer verstärkten ICI während der Menstruation. Dieser Anstieg der ICI könnte den Östrogenentzug reflektieren, der in anovulatorischen Zyklen die Menstruationsblutung auslöst (Herzog et al. 1997), und damit auf eine prokonvulsive Wirkung der Östrogene am GABA_A-Rezeptor auch beim Menschen hinweisen.

Anovulatorische vs. ovulatorische Zyklen

Im Gruppenvergleich zwischen anovulatorischen und ovulatorischen Zyklen kam es zu einer verstärkten ICI in anovulatorischen Zyklen im Vergleich zu ovulatorischen an Zyklustag 2. Mögliche Ursache ist auch hier der Östrogenabfall, der in anovulatorischen Zyklen die Blutung begleitet, während die Menstruationsblutung in ovulatorischen Zyklen vorwiegend durch Progesteronentzug verursacht wird. Weiterhin ergab sich im Gruppenvergleich eine in anovulatorischen im Vergleich zu ovulatorischen Zyklen verstärkte ICI an Tag -14, was den Östrogenpeak widerspiegelt, der in ovulatorischen Zyklen der Ovulation vorausgeht und in anovulatorischen Zyklen fehlt (Herzog et al. 1997). Auch in der Lutealphase war die ICI bei anovulatorischen Frauen im Vergleich zu ovulatorischen erhöht, ein Hinweis auf höhere Östrogenwerte während dieser Phase in ovulatorischen Zyklen (Herzog et al. 1997). Im Vergleich der anovulatorischen mit ovulatorischen Zyklen zeigte die ICI keine Unterschiede während der folliculären Phase, in der auch keine Differenzen der Serumkonzentrationen der Sexualsteroiden der beiden Gruppen auftreten (Herzog et al. 1997).

Da die ICI vermutlich GABA_A-vermittelte inhibitorische Prozesse widerspiegelt (Nakamura et al. 1997; Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996), unterstützen unsere Ergebnisse die Annahme, dass Östrogene die corticale Exzitabilität über das GABA_A-erge System auch beim Menschen beeinflussen.

Ovulatorische Zyklen

In der vorliegenden Studie konnten während ovulatorischer Zyklen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zyklusphasen nachgewiesen werden. Es fand sich insbesondere keine signifikante Veränderung der ICI oder anderer TMS-Parameter zum Zeitpunkt der vermuteten Ovulation, obwohl es in der Zyklusmitte vor der Ovulation zu einem Östrogenpeak kommt (Foldvary-Schaefer und Falcone 2003). Mögliche Ursachen für die fehlenden signifikanten TMS-Veränderungen an Tag -14 sind der Zeitraum zwischen Östrogenpeak und Ovulation und die kurze Dauer des Östrogenanstiegs (Foldvary-Schaefer und Falcone 2003), aufgrund derer die TMS-Untersuchung an Tag -14 wahrscheinlich bei einem Großteil der untersuchten Frauen nicht exakt zum Zeitpunkt des Östrogenpeaks sondern danach durchgeführt wurde. Dies wird durch die Östrogenbestimmung bestätigt, die Werte von 37,2 bis 235,0pg/ml umfasst, obwohl in der Literatur Werte von bis zu 400pg/ml beschrieben wurden (Foldvary-Schaefer und Falcone 2003). Für diese Hypothese spricht auch, dass bei der Probandin mit dem höchsten Östrogenwert an Tag -14 (Probandin 10, Östrogenwert 235pg/ml) die deutlichste Verminderung der Inhibition während der Ovulation beobachtet werden konnte. Weiterhin zeigte die Korrelation der Östrogenwerte mit der ICI einen Trend zu verminderter ICI mit steigenden Östrogenspiegeln und weist auf einen exzitabilitätsfördernden Effekt der Östrogene hin.

Nachfolgende Studien sollten zusätzlich zu ovulatorischen auch direkt präovulatorische Veränderungen corticaler Prozesse berücksichtigen.

1.2 Progesteron

Anovulatorische Zyklen

In anovulatorischen Zyklen bleibt der Anstieg des Progesterons in der zweiten Zyklushälfte aus (Herzog et al. 1997). Es konnten in der vorliegenden Studie keine Veränderungen der TMS-Parameter während der Lutealphase im Vergleich zu den vorhergehenden Zyklusphasen festgestellt werden.

Anovulatorische vs. ovulatorische Zyklen

Im Gruppenvergleich zeigte sich in der Lutealphase eine verminderte Inhibition in ovulatorischen Zyklen gegenüber anovulatorischen Zyklen, obwohl es bei ovulatorischen Frauen zu einem Anstieg der Progesteronwerte kommt (Herzog et

al. 1997). Wie oben beschrieben ist die verstärkte ICI in der Lutealphase bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen möglicherweise auf unterschiedliche luteale Östrogenspiegel der beiden Gruppen zurückzuführen (Foldvary-Schaefer und Falcone 2003).

Ovulatorische Zyklen

Innerhalb ovulatorischer Zyklen führte der Progesteronanstieg in der Lutealphase nicht zu einer Zunahme der Inhibition im Vergleich zur folliculären Phase, wie nach Ergebnissen aus Tierstudien hätte erwartet werden können (Reddy et al. 2001). Auch der Progesteronabfall während der Menstruation löste keine Veränderung der TMS-Parameter aus. Korrelationen zwischen ICI und Progesteronwerten zeigten keinen Einfluss des Progesterons auf corticale TMS.

Insgesamt kam es in der vorliegenden Studie zu keiner mittels TMS nachweisbaren Veränderung der corticalen Exzitabilität oder Inhibition, die einen Zusammenhang mit Schwankungen des Progesteronspiegels nahelegten.

Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Veränderungen der corticalen Exzitabilität im Verlauf des Menstruationszyklus mittels TMS an gesunden Frauen während ovulatorischer Zyklen untersuchten. Bei einem Vergleich zwischen folliculärer Phase und Lutealphase bei 13 gesunden Probandinnen konnte in der Lutealphase eine Verminderung der MEP-Amplitude bei Doppelstimulation nachgewiesen werden, die sich besonders bei niedrigen ISI von 2 bis 7 ms zeigte und auf die erhöhten Progesteronwerte in der Lutealphase zurückgeführt wurde (Smith et al. 1999). Allerdings konnte dieselbe Arbeitsgruppe diese Ergebnisse in einer nachfolgenden Studie nicht mehr bestätigen und fand keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen folliculärer Phase und Lutealphase (Smith et al. 2002).

Es bleibt offen, ob die Ergebnisse aus Tierstudien, die einen inhibitionsfördernden Effekt des Progesterons beschreiben (Backstrom et al. 1984; Reddy et al. 2001; Reddy und Rogawski 2001), auf Menschen nicht direkt übertragbar sind, oder ob eventuell vorhandene Effekte des Progesteron auf den menschlichen Cortex durch die untersuchten TMS-Parameter nicht darstellbar sind.

1.3 *Klinische Korrelation*

Inzidenz anovulatorischer Zyklen

Anovulatorische Zyklen finden sich bei gesunden Frauen mit einer Häufigkeit von 10% (Morrell et al. 2002). Bei Epilepsiepatientinnen treten anovulatorische Zyklen und Zyklusstörungen gehäuft auf (Bauer et al. 1992a; Bauer et al. 1994; Bauer et al. 2002; Drislane et al. 1994; Herzog 1986; Meo et al. 1993). Besonders Temporallappenepilepsien beeinflussen den weiblichen Zyklus und führen zu Oligomenorrhoe bei 20% der Patientinnen (Herzog 1986) und zu anovulatorischen Zyklen bei 1/3 der Patientinnen (Bauer et al. 1995). Auch bei idiopathischer primär generalisierter Epilepsie werden anovulatorische Zyklen mit einer Häufigkeit von 27% beobachtet (Morrell et al. 2002).

Weiterhin haben Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Valproat einen Einfluss auf Hormonspiegel der Sexualsteroid- und anderer Hormone, unter anderem über eine Beeinflussung der hepatischen Enzymsysteme mit gesteigertem Abbau der entsprechenden Hormone und gehäuft auftretenden Zyklusunregelmäßigkeiten (Beastall et al. 1985; Cramer und Jones 1991; Stoffel-Wagner et al. 1998). Valproat erhöhte beispielsweise das Auftreten anovulatorischer Zyklen von 10,7% auf 38,1% (Morrell et al. 2002).

Verlauf katamenialer Erkrankungen in anovulatorischen Zyklen

Trotz des häufigen Vorkommens anovulatorischer Zyklen ist über den Verlauf katamenialer Erkrankungen in diesen Zyklen wenig bekannt. In bisherigen Studien gibt es keine Angaben über das Auftretensmuster von Migräneattacken, Angststörungen oder weiterer katamenial auftretender Erkrankungen während anovulatorischer Zyklen. Frauen mit anovulatorischen Zyklen leiden seltener unter PMS (Backstrom et al. 2003b), wobei Symptome auch während anovulatorischer Zyklen auftreten können (Facchinetti et al. 1990).

Nur für Epilepsien sind katameniale Veränderungen in anovulatorischen Zyklen näher untersucht worden. Die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich. Eine Studie, die das Vorliegen anovulatorischer Zyklen durch Bestimmung der Progesteronwerte an Tag 22 sicherte, aber Zyklen von 23 bis 35 Tagen Länge einschloss, beschrieb in der folliculären Phase signifikant weniger Anfälle als während Ovulation, Lutealphase oder Menstruation (Herzog et al. 1997), während eine weitere Studie während der Blutung signifikant weniger Anfälle als an den übrigen Tagen anovulatorischer Zyklen beobachtete (Bauer et al. 1998), wobei

anovulatorische Zyklen durch den Progesteronanstieg und Anstieg der Körpertemperatur in der Lutealphase nachgewiesen wurden. Weitere Studien beschreiben eine diffusere Anfallsverteilung in anovulatorischen gegenüber ovulatorischen Zyklen (Morrell 1992; Newmark und Penry 1980).

Unsere Ergebnisse bei gesunden Frauen legen nahe, dass es während anovulatorischer Zyklen zu zyklischen Veränderungen corticaler Exzitabilität kommt, die sich von Beobachtungen während ovulatorischer Zyklen unterscheiden und so das Auftreten unterschiedlicher Schwankungen der Anfallsfrequenz bei Epilepsiepatientinnen mit ovulatorischen oder anovulatorischen Zyklen erklären können (Herzog et al. 1997). Die Zunahme der corticalen Inhibition während der Menstruation in anovulatorischen Zyklen kann eine pathophysiologische Grundlage für die von Bauer et al. (1998) beschriebene abnehmende Anfallsbereitschaft während der Blutung bei Epilepsiepatientinnen mit anovulatorischen Zyklen bieten (Bauer et al. 1998). Unsere Beobachtungen an gesunden Frauen müssten jedoch an Epilepsiepatientinnen mit anovulatorischen Zyklen bestätigt werden, um die pathophysiologische Bedeutung der gefundenen Ergebnisse zu verifizieren.

2. Patientinnen mit Epilepsie

2.1 Klinische Korrelation

Katameniale Krankheitsverläufe während ovulatorischer Zyklen sind in zahlreichen Studien untersucht worden und eine prämenstruelle oder menstruelle Häufung der Symptome ist unter anderem für Migräne (MacGregor und Hackshaw 2004; Stewart et al. 2000), PMS (Smith et al. 2003), Angststörungen (Gulinello et al. 2002) und andere Erkrankungen (Backstrom et al. 2003a) beschrieben worden. Studien zur Anfallsverteilung bei Epilepsiepatientinnen fanden ein gehäuftes Auftreten epileptischer Anfälle während der Menstruation und auch um die Ovulation herum (Herzog et al. 1997; Newmark und Penry 1980), jedoch wurden auch davon unterschiedliche Muster der Anfallsverteilung beschrieben. Bauer et al. (1998) konnten zeigen, dass die Anfallsfrequenz während der Menstruation ansteigt, beobachteten jedoch keine prämenstruelle oder periovulatorische Anfallshäufung, während andere Studien eine prämenstruelle (Gueirreiro und Ramos 1991; Herkes et al. 1993) oder periovulatorische Anfallshäufung (Herkes et al. 1993) fanden. Es blieb bisher

jedoch unklar, wie diese zyklischen Schwankungen der Anfallsfrequenz ausgelöst werden.

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei allen Patientinnen eine perimenstruelle Anfallshäufung. Zwei Patientinnen litten zusätzlich unter einer erhöhten Anfallsfrequenz in der Lutealphase und lediglich eine Patientin hatte vermehrte Anfälle während der Ovulation. Die CSP war in der vorliegenden Studie während der Menstruation und auch in der Lutealphase gegenüber der folliculären Phase verkürzt. Dies weist auf verminderte corticale Inhibitionsprozesse in diesen beiden Zyklusphasen hin und korrelierte gut mit der klinisch beobachteten menstruellen Anfallshäufung bei allen und der lutealen Anfallshäufung bei zwei der untersuchten Patientinnen. Die klinisch beobachtete Anfallshäufung bei Patientinnen mit katamenialer Epilepsie könnte also ihr pathophysiologisches Korrelat in einer verminderten Inhibition haben, die sich durch Verkürzungen der CSP darstellen lassen (Werhahn et al. 1999; Ziemann 2004).

2.2 *Corticale Exzitabilität bei Epilepsiepatientinnen*

Die zyklischen Veränderungen der CSP fanden sich nur in den rechten Hemisphären der Patientinnen. Dort lag bei vier der sechs untersuchten Epilepsiepatientinnen die epileptogene Zone (Luders et al. 1998). In den linken Hemisphären konnten dagegen keine signifikanten Schwankungen der CSP beobachtet werden.

Frühere Studien konnten zeigen, dass fokale Epilepsien zu einer verminderten Inhibition in Form einer verkürzten CSP im Motorcortex ipsilateral aber nicht kontralateral zur epileptogenen Zone führen (Cicinelli et al. 2000; Hamer et al. 2005). Da die CSP Veränderungen am GABA_B-Rezeptor widerspiegelt (Werhahn et al. 1999; Ziemann 2004), wurden diese Beobachtungen auf synaptische Reorganisationsprozesse mit Veränderungen im GABA_B-ergen Transmittersystem zurückgeführt (Hamer et al. 2005). Unsere Ergebnisse unterstützen diese Studien und erweitern sie um die Hypothese, dass die epileptischen Veränderungen des GABA_B-ergen Systems im Vergleich zu gesunden Frauen zu einer pathologischen Reaktion dieses Transmittersystems auf zyklische Schwankungen der Sexualsteroiden führen. Dadurch ließe sich die zyklische Veränderung der CSP bei ovulatorischen Patientinnen erklären, die gut mit den Anfallshäufungen korreliert, aber bei gesunden Frauen nicht nachgewiesen werden konnte. Es kann durch

unsere Studie allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die CSP-Veränderungen nicht Ursache sondern Folge der Anfälle sein könnten. Dagegen spricht aber, dass die beiden Patientinnen, die während des Testzyklus anfallsfrei geblieben sind, ebenfalls CSP-Verkürzungen während der Menstruation zeigten. Die zur epileptogenen Zone kontralateralen Hemisphären scheinen dagegen in dem Ausmaß keine solchen Veränderungen aufzuweisen, jedoch fand sich bei Patientinnen mit fokalen Epilepsien in der zur epileptogenen Zone kontralateralen Hemisphäre eine verminderte MEP-Amplitude bei Interstimulusintervallen von 2-4ms (Werhahn et al. 2000), die die Autoren auf kompensatorisch verstärkte GABA_A-erge inhibitorische Prozesse in der kontralateralen Hemisphäre von Patienten mit fokalen Epilepsien zurückführten. Auch unsere Ergebnisse weisen durch die gegenüber den Kontrollpersonen verstärkte ICI in den linken Hemisphären der Patientinnen während Ovulation und Lutealphase auf solche verstärkte GABA_A-erge Inhibition in der zur epileptogenen Zone kontralateralen Hemisphäre hin (Kujirai et al. 1993; Nakamura et al. 1997).

2.3 Hormonelle Veränderungen bei Epilepsiepatientinnen und Patientinnen mit PMS

Bei Patientinnen mit Epilepsie und PMS sind in mehreren Studien veränderte Hormonspiegel nachgewiesen worden. So zeigte sich bei Patientinnen mit PMS gegenüber gesunden Kontrollpersonen ein verminderter Serumspiegel an Progesteron und Allopregnanolon in der folliculären Phase (Bicikova et al. 1998) und Lutealphase (Monteleone et al. 2000) bei unveränderten Östrogenspiegeln (Monteleone et al. 2000), sowie ein verminderter Quotient aus Allopregnanolon und Progesteron in der Lutealphase (Rapkin et al. 1997). Auch eine Zunahme in der LH- Pulsfrequenz sowohl während ovulatorischer als auch während anovulatorischer Zyklen (Facchinetti et al. 1990) und verschiedene Veränderungen im Cortisolspiegel (Rabin et al. 1990) traten bei Patientinnen mit PMS auf.

Bei Patientinnen mit katamenialer Epilepsie wurden ein Progesteronmangel und relativ dazu erhöhte Östrogenspiegel in der Lutealphase (Bonuccelli et al. 1989; Narbone et al. 1990) sowie eine veränderte LH-Pulsatilität (Meo et al. 1993) beschrieben. Dies könnte darauf hinweisen, dass katameniale Epilepsien durch eine Imbalance ovarialer Hormone mitverursacht werden könnte. Ein gestörter

Metabolismus des Progesterons scheint bei katamenialen Epilepsien dagegen keine Rolle zu spielen, denn Plasmaspiegel der Progesteronmetaboliten Allopregnanolon und Pregnanolon unterschieden sich bei Patientinnen mit katamenialer Epilepsie nicht von denen gesunder Frauen (Murri und Galli 1997).

In der vorliegenden Studie zeigten sich bei gesunden Frauen und Epilepsiepatientinnen keine Unterschiede in LH- oder Östrogenkonzentrationen an Tag -14 und in den Progesteronkonzentrationen an Tag -7.

Im Vergleich zur folliculären Phase zeigte sich eine verkürzte CSP in der Lutealphase, in der sowohl Östrogene als auch Progesteron erhöht sind (Herzog et al. 1997). Diese Ergebnisse unterstützen die These einer exzitabilitätsfördernden Wirkung der Östrogene (Buterbaugh 1989; Edwards et al. 1999; Foldvary-Schaefer und Falcone 2003; Nicoletti et al. 1985). Ursache für die verkürzte CSP in der Lutealphase könnte der bei Epilepsiepatientinnen beobachtete verminderte Progesteron zu Östrogen-Quotient sein (Bonuccelli et al. 1989; Narbone et al. 1990), der von einigen Autoren für das Auftreten zyklischer Veränderungen der Anfallsfrequenz verantwortlich gemacht wurde (Backstrom 1976; Herzog et al. 1997).

2.4 *Medikamentöse Effekte*

In der vorliegenden Studie fanden sich bei den Epilepsiepatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen erhöhte motorische Ruheschwellen. Ursache dafür kann die nachgewiesene Erhöhung der motorischen Schwellen durch Valproat (Nezu et al. 1997; Reutens et al. 1993), Carbamazepin (Ziemann et al. 1996), Lamotrigin (Tergau et al. 2003; Ziemann et al. 1996) und Levetiracetam (Reis et al. 2004) sein, da alle in der vorliegenden Studie untersuchten Patientinnen mindestens eins dieser Antikonvulsiva einnahmen.

Es kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Veränderungen der CSP ebenfalls durch medikamentöse Effekte mitbedingt sind, da in verschiedenen Studien eine Wirkung der Sexualsteroiden auf den Abbau der Antikonvulsiva über eine Beeinflussung der hepatischen Enzymsysteme beschrieben wurde (Herkes und Eadie 1990; Kumar et al. 1988; Shavit et al. 1984) und sich perimenstruell verminderte Phenytoin-, Carbamazepin- und Phenobarbitalspiegel fanden (Herkes und Eadie 1990; Kumar et al. 1988; Shavit et al. 1984). Carbamazepin, das von drei der untersuchten Patientinnen

eingenommen wurde, hat in früheren Studien die CSP verlängert (Ziemann et al. 1996), sodass ein perimenstrueller verstärkter Abbau des Carbamazepins die während der Menstruation beobachtete Verkürzung der CSP gegenüber der folliculären Phase verursachen könnte. Dagegen spricht jedoch, dass die verkürzte CSP in der Lutealphase durch dieses Modell nicht erklärt werden kann.

Da Antikonvulsiva in zahlreichen Studien zu Veränderungen verschiedener TMS-Parameter geführt haben (Ziemann 2004), ist es möglich, dass durch die Wirkung der antiepileptischen Medikation Befunde verschleiert wurden, die sich bei unbehandelten Patientinnen mit katamenialer Anfallshäufung gezeigt hätten. Ein Absetzen der Medikation wäre jedoch ethisch nicht zu rechtfertigen gewesen.

2.5 Therapieoptionen

Aus den Hinweisen auf den Einfluss der Sexualsteroiden auf katameniale Erkrankungen leiten sich bisher wenige Therapieansätze ab (McAuley und Anderson 2002).

Möglichkeiten der Therapie katamenialer Epilepsie umfassen die Gabe von Progesteron (Herzog 1995; Herzog 1999; Mattson et al. 1984), die sich besonders bei Frauen mit inadäquater Lutealphase oder anovulatorischen Zyklen in einigen Fällen als wirksam erwiesen hat (Hall 1977; Herzog 1986; Herzog 1991; Herzog 1999). Auch Antiöstrogene wie beispielsweise Clomifen können gegen katameniale Epilepsie wirksam sein (Herzog 1988).

Weiterhin wurden Versuche unternommen, den weiblichen Menstruationszyklus durch Gabe synthetischer GnRH-Analoga zu unterdrücken (Bauer et al. 1992b), die Verwendung ist jedoch durch Nebenwirkungen wie die Induktion von Osteoporose eingeschränkt.

Neuere Untersuchungen an Ratten weisen darauf hin, dass die Therapie mit Gonaxolone, einem synthetischen Steroid mit modulierender Wirkung auf das GABA_A-erge System, erfolgversprechend sein könnte (Reddy 2004). Zyklische Gaben von Antikonvulsiva sind bisher nur wenig untersucht worden (Foldvary-Schaefer und Falcone 2003), vorhandene Studien mit perimenstrueller Gabe von Clobazam weisen jedoch auf einen Erfolg dieser Vorgehensweise hin (Feely und Gibson 1984). Die vorliegende Studie zeigt ein pathophysiologisches Modell für diese Vorgehensweise auf.

3. Schlussfolgerungen und offene Fragen

In der vorliegenden Studie konnte an gesunden Frauen gezeigt werden, dass auch während anovulatorischer Zyklen katameniale Schwankungen der corticalen Exzitabilität auftreten. Es wurde während dieser Zyklen eine verstärkte ICI während der Menstruation beobachtet. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass katameniale Erkrankungen auch während anovulatorischer Zyklen zyklusabhängigen Schwankungen unterliegen, bei denen es bei Epilepsiepatientinnen eventuell zu einer abnehmenden Anfallsfrequenz während der Menstruation kommen kann. Die beobachteten intraindividuellen Veränderungen bei gesunden Frauen mit anovulatorischen Zyklen sowie die interindividuellen Unterschiede zwischen gesunden Frauen mit anovulatorischen und ovulatorischen Zyklen, die eine verstärkte Inhibition bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen während der Ovulation, Lutealphase und Menstruation zeigten, weisen auf eine mögliche exzitabilitätsfördernde Wirkung der Östrogene auf das GABA_A-erge System hin. Ein Effekt des Progesterons auf die corticale Exzitabilität konnte nicht sicherer nachgewiesen werden. Es bleibt offen, ob Progesteron den menschlichen Cortex nicht beeinflusst, oder ob eventuelle corticale Wirkungen des Progesterons mittels der hier untersuchten TMS-Parameter nicht dargestellt werden konnten.

Im Gegensatz zu gesunden Frauen mit ovulatorischen Zyklen zeigte sich bei ovulatorischen Patientinnen mit katamenialer Epilepsie eine signifikante Veränderung der CSP über den Zyklusverlauf mit verkürzter CSP während Lutealphase und Menstruation. Diese Veränderungen entsprachen der klinisch beobachteten perimenstruellen Anfallshäufung bei allen untersuchten Patientinnen und der zusätzlichen lutealen Anfallshäufung bei zwei der Patientinnen. Die Veränderungen der CSP fanden sich lediglich in den rechten Hemisphären, in der bei dem Großteil der untersuchten Patientinnen die epileptogene Zone lokalisiert war. Die vorliegende Studie kann dahingehend interpretiert werden, dass es bei katamenialen Epilesien in den zum Fokus ipsilateralen Hemisphären zu einem pathologisch prokonvulsiven Ansprechen des GABA-ergen Systems auf Sexualsteroiden kommt. Dies bietet eine pathophysiologische Erklärung für das Auftreten katamenialer Schwankungen der Anfallsfrequenz.

Der Verlauf der corticalen Exzitabilität bei speziellen Epilepsieformen kann durch die vorliegende Studie nur eingeschränkt beurteilt werden, da Patientinnen mit

unterschiedlichen Syndromen und Anfallshäufungen zu unterschiedlichen Zyklusphasen in die Studie aufgenommen wurden. In zukünftigen Studien sollten Patientinnen mit Anfallshäufungen während der Menstruation, Ovulation oder der gesamten zweiten Zyklushälfte getrennt berücksichtigt werden. Es sollte weiterhin untersucht werden, zu welchen Veränderungen corticaler Exzitabilität es bei Patientinnen mit katamenial auftretenden Erkrankungen wie Migräne oder PMS kommt. Bei Patientinnen mit PMS weist eine TMS-Studie, die in der Lutealphase verstärkte Inhibition im Vergleich zu gesunden Frauen zeigt (Smith et al. 2003), auf veränderte Effekte des Progesterons bei diesem Krankheitsbild hin.

E. Zusammenfassung

Bei Epilepsiepatientinnen kann es zu zyklusabhängigen Schwankungen der Anfallsfrequenz kommen. Da deren Pathophysiologie bisher noch nicht hinreichend erklärt ist, war es Ziel dieser Studie, zyklusabhängige Veränderungen corticaler Exzitabilität bei erkrankten und gesunden Frauen mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) zu untersuchen.

Es wurden acht gesunde Probandinnen mit anovulatorischen Zyklen, 12 gesunde Probandinnen mit ovulatorischen Zyklen und sechs ovulatorische Patientinnen mit katamenialer Epilepsie in die Studie aufgenommen. Katameniale Epilepsie wurde definiert als Verdopplung der Anfallsfrequenz in einer oder zwei von vier Zyklusphasen (follikuläre Phase, Ovulation, Lutealphase und Menstruation). Mit Hilfe von Einzel- und Doppelpulsparadigmen der TMS wurden während der vier Zyklusphasen (Tag 8, -14, -7 und 2) die corticale Exzitabilität über Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (RMT), corticalen Silent Period (CSP), intracorticalen Inhibition (ICI) und intracorticalen Fazilitation (ICF) charakterisiert. Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen mit Zyklusphase als intraindividuellem Faktor und Zugehörigkeit zu Frauen mit anovulatorischen oder ovulatorischen Zyklen beziehungsweise zu Patientinnen oder gesunden Kontrollpersonen als Gruppenfaktor wurde zur statistischen Auswertung verwendet. Dadurch aufgedeckte signifikante Veränderungen der TMS-Parameter ($p < 0,05$) wurden explorativ mit nicht-parametrischen Testverfahren (Friedman-Test für multiple Messzeitpunkte, Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben und Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben) weiter analysiert.

Bei gesunden Frauen zeigte sich ein signifikanter Unterschied der ICI zwischen ovulatorischen und anovulatorischen Frauen ($F=7,4$, $P=0,016$) mit einer verminderten Inhibition während ovulatorischer Zyklen an den Zyklustagen -14 ($Z=-2,3$, $P=0,021$), -7 ($Z=-2,0$, $P=0,048$) und 2 ($Z=-2,4$, $P=0,018$). Innerhalb anovulatorischer Zyklen kam es zu einer signifikanten Veränderung der ICI ($\chi^2=8,3$, $P=0,040$), die durch eine verstärkte Inhibition am Zyklustag 2 hervorgerufen wurde ($Z=-2,2$, $P=0,028$ gegenüber den Zyklustagen 8 und -7). Die übrigen Parameter zeigten innerhalb der gesunden Frauen keine signifikante Unterschiede ($P > 0,05$).

Fünf der untersuchten Patientinnen litten unter einer fokalen Epilepsie (drei rechtshemisphärisch, eine bitemporal und eine mit unklarer Lokalisation); eine Patientin hatte eine generalisierte Epilepsie. Alle Patientinnen wurden während eines

ovulatorischen Zyklus untersucht und zeigten eine perimenstruelle Anfallshäufung, zwei zeigten außerdem eine Anfallshäufung in der Lutealphase. Hinsichtlich der CSP ergab sich in den rechten Hemisphären der Patientinnen ein signifikanter Einfluss der Zyklusphase ($F=7,5$, $P=0,0020$) mit Verkürzung der CSP während der Menstruation ($Z=-2,2$, $P=0,028$) sowie in der Lutealphase ($Z=-2,0$, $P=0,043$) gegenüber der folliculären Phase. Hinsichtlich der ICI fand sich in der linken Hemisphäre ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und ovulatorischer Kontrollgruppe ($F=5,3$, $P=0,037$), der auf einer verstärkten ICI bei den Patientinnen an den Zyklustagen -14 ($Z=-0,56$, $P=0,048$) und -7 ($Z=-0,21$, $P=0,037$) beruhte. Die übrigen Parameter zeigten keine Unterschiede ($p>0,05$) zwischen Patientinnen und Kontrollen.

Die Ergebnisse bei gesunden Frauen belegen, dass es auch während anovulatorischer Zyklen zu Schwankungen der corticalen Exzitabilität kommt. Zur Menstruation hin nahm die ICI, die $GABA_A$ -erge Inhibition widerspiegelt, in anovulatorischen Zyklen stark zu, was auf abfallende Serumspiegel der prokonvulsiv eingestuft Östrogene zurückgeführt werden kann, die in anovulatorischen Zyklen die Menstruation auslösen. Die verminderte Inhibition in ovulatorischen versus anovulatorischen Zyklen an Tag -14 und -7 könnte mit erhöhten Östrogenspiegeln in diesen Phasen zusammenhängen und belegt ebenfalls deren fazilitierende Wirkung.

Bei den ovulatorischen Patientinnen mit katamenialer Epilepsie zeigte sich eine bei gesunden Kontrollen nicht nachgewiesene verkürzte CSP während Lutealphase und Menstruation, die gut mit den Anfallshäufungen der untersuchten Patientinnen korrelierte. Die CSP-Veränderungen, die am ehesten $GABA_B$ -erge Inhibition reflektieren, fanden sich nur in den rechten Hemisphären, die bei einem Großteil der Patientinnen die epileptogene Zone enthielten, und nicht in den kontralateralen linken Hemisphären. Dies belegt frühere Beobachtungen von Veränderungen im $GABA_B$ -ergen Transmittersystem in epilepsietragenden Hemisphären und könnte, wie hier gezeigt, eine pathophysiologische Grundlage für katameniale Anfallshäufungen bilden. Darüber hinaus lassen unsere Ergebnisse ähnlich früheren Arbeiten den Schluss zu, dass kompensatorisch in den kontralateralen Hemisphären eine verstärkte Inhibition zu finden ist. Zukünftige Studien könnten getrennt verschiedene Epilepsiesyndrome und Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen, sowie eine katameniale Einnahme $GABA$ -erger Antikonvulsiva evaluieren.

F. Literaturverzeichnis

1. Anand, S., und Hotson, J. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. *Brain Cogn.* 2002;50:366-386.
2. Backstrom, T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol.Scand.* 1976;54:321-347.
3. Backstrom, T., Andersson, A., Andree, L., Birzniece, V., Bixo, M., Bjorn, I., Haage, D., Isaksson, M., Johansson, I. M., Lindblad, C., Lundgren, P., Nyberg, S., Odmark, I. S., Stromberg, J., Sundstrom-Poromaa, I., Turkmen, S., Wahlstrom, G., Wang, M., Wihlback, A. C., Zhu, D., und Zingmark, E. Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2003a;1007:42-53.
4. Backstrom, T., Andreen, L., Birzniece, V., Bjorn, I., Johansson, I. M., Nordenstam-Haghjo, M., Nyberg, S., Sundstrom-Poromaa, I., Wahlstrom, G., Wang, M., und Zhu, D. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CNS Drugs* 2003b;17:325-342.
5. Backstrom, T., Zetterlund, B., Blom, S., und Romano, M. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol.Scand.* 1984;69:240-248.
6. Barker, A. T., Jalinous, R., und Freeston, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
7. Bauer, J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 3:20-22.
8. Bauer, J., Burr, W., und Elger, C. E. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Eur.J.Neurol.* 1998;5:83-88.

9. Bauer, J., Hocke, A., und Elger, C. E. [Catamenial seizures--an analysis]. *Nervenarzt* 1995;66:760-769.
10. Bauer, J., Isojarvi, J. I., Herzog, A. G., Reuber, M., Polson, D., Tauboll, E., Genton, P., van, d., V, Roesing, B., Luef, G. J., Galimberti, C. A., van Parys, J., Flugel, D., Bergmann, A., und Elger, C. E. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2002;73:121-125.
11. Bauer, J., Kaufmann, P., Klingmuller, D., und Elger, C. E. Serum prolactin response to repetitive epileptic seizures. *J.Neurol.* 1994;241:242-245.
12. Bauer, J., Uhlig, B., Schrell, U., und Stefan, H. Exhaustion of postictal serum prolactin release during status epilepticus. *J.Neurol.* 1992a;239:175-176.
13. Bauer, J., Wildt, L., Flugel, D., und Stefan, H. The effect of a synthetic GnRH analogue on catamenial epilepsy: a study in ten patients. *J.Neurol.* 1992b;239:284-286.
14. Beastall, G. H., Cowan, R. A., Gray, J. M., und Fogelman, I. Hormone binding globulins and anticonvulsant therapy. *Scott.Med.J.* 1985;30:101-105.
15. Belelli, D., Bolger, M. B., und Gee, K. W. Anticonvulsant profile of the progesterone metabolite 5 alpha-pregnan-3 alpha-ol-20-one. *Eur.J.Pharmacol.* 1989;166:325-329.
16. Bettucci, D., Cantello, R., Gianelli, M., Naldi, P., und Mutani, R. Menstrual migraine without aura: cortical excitability to magnetic stimulation. *Headache* 1992;32:345-347.
17. Beyenburg, S., Stoffel-Wagner, B., Bauer, J., Watzka, M., Blumcke, I., Bidlingmaier, F., und Elger, C. E. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res.* 2001;44:141-153.

18. Bicikova, M., Dibbelt, L., Hill, M., Hampl, R., und Starka, L.
Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Horm.Metab Res.* 1998;30:227-230.
19. Bonuccelli, U., Melis, G. B., Paoletti, A. M., Fioretti, P., Murri, L., und Muratorio, A. Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989;3:100-106.
20. Boroojerdi, B., Battaglia, F., Muellbacher, W., und Cohen, L. G.
Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin.Neurophysiol.* 2001;112:931-937.
21. Boroojerdi, B., Kopylev, L., Battaglia, F., Facchini, S., Ziemann, U., Muellbacher, W., und Cohen, L. G. Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm. *Muscle Nerve* 2000;23:1594-1597.
22. Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., Panizza, M., Nilsson, J., Roth, B. J., und 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.
23. Bridgers, S. L. The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1991;Suppl 43:170-179.
24. Buterbaugh, G. G. Estradiol replacement facilitates the acquisition of seizures kindled from the anterior neocortex in female rats. *Epilepsy Res.* 1989;4:207-215.
25. Buterbaugh, G. G. und Hudson, G. M. Estradiol replacement to female rats facilitates dorsal hippocampal but not ventral hippocampal kindled seizure acquisition. *Exp.Neurol.* 1991;111:55-64.

26. Chokroverty, S., Hening, W., Wright, D., Walczak, T., Goldberg, J., Burger, R., Belsh, J., Patel, B., Flynn, D., und Shah, S. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1995;97:36-42.
27. Cicinelli, P., Mattia, D., Spanedda, F., Traversa, R., Marciani, M. G., Pasqualetti, P., Rossini, P. M., und Bernardi, G. Transcranial magnetic stimulation reveals an interhemispheric asymmetry of cortical inhibition in focal epilepsy. *Neuroreport* 2000;11:701-707.
28. Civardi, C., Cavalli, A., Naldi, P., Varrasi, C., und Cantello, R. Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clin.Neurophysiol.* 2000;111:624-629.
29. Classen, J., Witte, O. W., Schlaug, G., Seitz, R. J., Holthausen, H., und Benecke, R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1995;94:19-25.
30. Cooper, E. J., Johnston, G. A., und Edwards, F. A. Effects of a naturally occurring neurosteroid on GABAA IPSCs during development in rat hippocampal or cerebellar slices. *J.Physiol.* 1999;521 Pt 2:437-449.
31. Cramer, J. A. und Jones, E. E. Reproductive function in epilepsy. *Epilepsia* 1991;32 Suppl 6:S19-S26.
32. Cummings, L. N., Giudice, L., und Morrell, M. J. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:355-359.
33. Day, B. L., Thompson, P. D., Dick, J. P., Nakashima, K., und Marsden, C. D. Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci.Lett.* 1987;75:101-106.

34. Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., und Rothwell, J. C. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp.Brain Res.* 1998;119:265-268.
35. Drislane, F. W., Coleman, A. E., Schomer, D. L., Ives, J., Levesque, L. A., Seibel, M. M., und Herzog, A. G. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994;44:306-310.
36. Duncan, S., Read, C. L., und Brodie, M. J. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia* 1993;34:827-831.
37. Ebert, U. und Ziemann, U. Altered seizure susceptibility after high-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci.Lett.* 1999;273:155-158.
38. Edwards, H. E., Burnham, W. M., Mendonca, A., Bowlby, D. A., und MacLusky, N. J. Steroid hormones affect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats. *Brain Res.* 1999;838:136-150.
39. Epperson, C. N., Haga, K., Mason, G. F., Sellers, E., Gueorguieva, R., Zhang, W., Weiss, E., Rothman, D. L., und Krystal, J. H. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch.Gen.Psychiatry* 2002;59:851-858.
40. Facchinetti, F., Genazzani, A. D., Martignoni, E., Fioroni, L., Sances, G., und Genazzani, A. R. Neuroendocrine correlates of premenstrual syndrome: changes in the pulsatile pattern of plasma LH. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:269-277.
41. Feely, M., und Gibson, J. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1984;47:1279-1282.

42. Foldvary-Schaefer, N., und Falcone, T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003;61:S2-15.
43. Frye, C. A., und Bayon, L. E. Seizure activity is increased in endocrine states characterized by decline in endogenous levels of the neurosteroid 3 alpha,5 alpha-THP. *Neuroendocrinology* 1998;68:272-280.
44. Fuhr, P., Agostino, R., und Hallett, M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1991;81:257-262.
45. Furubayashi, T., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Sakai, K., Machii, K., Mochizuki, H., Shiio, Y., Uesugi, H., Enomoto, H., und Kanazawa, I. The human hand motor area is transiently suppressed by an unexpected auditory stimulus. *Clin.Neurophysiol.* 2000;111:178-183.
46. Gualtierotti, T., und Paterson, A. S. Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. *J.Physiol.* 1954;125:278-291.
47. Gueirreiro, C. A., und Ramos, M. C. Premenstrual seizure increase: influence of age, duration of disease, seizure frequency, previous complaint of perimenstrual accentuation, EEG and CT scan findings. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1991;49:27-32.
48. Gulinello, M., Gong, Q. H., und Smith, S. S. Progesterone withdrawal increases the alpha4 subunit of the GABA(A) receptor in male rats in association with anxiety and altered pharmacology - a comparison with female rats. *Neuropharmacology* 2002;43:701-714.
49. Gulinello, M., Orman, R., und Smith, S. S. Sex differences in anxiety, sensorimotor gating and expression of the alpha4 subunit of the GABAA receptor in the amygdala after progesterone withdrawal. *Eur.J.Neurosci.* 2003;17:641-648.

50. Gulinello, M., und Smith, S. S. Anxiogenic effects of neurosteroid exposure: sex differences and altered GABAA receptor pharmacology in adult rats. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2003;305:541-548.
51. Hall, S. M. Treatment of menstrual epilepsy with a progesterone-only oral contraceptive. *Epilepsia* 1977;18:235-236.
52. Hamer, H. M., Reis, J., Mueller, H. H., Knake, S., Overhof, M., Oertel, W. H., und Rosenow, F. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area--a TMS study. *Brain* 2005;128:811-818.
53. Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Sakai, K., Furubayashi, T., Machii, K., und Kanazawa, I. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J.Physiol.* 1998;509 (Pt 2):607-618.
54. Herkes, G. K., und Eadie, M. J. Possible roles for frequent salivary antiepileptic drug monitoring in the management of epilepsy. *Epilepsy* 1990;Res. 6:146-154.
55. Herkes, G. K., Eadie, M. J., Sharbrough, F., und Moyer, T. Patterns of seizure occurrence in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1993;15:47-52.
56. Herzog, A. G. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986;36:1607-1610.
57. Herzog, A. G. Clomiphene therapy in epileptic women with menstrual disorders. *Neurology* 1988;38:432-434.
58. Herzog, A. G. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia* 1991;32 Suppl 6:S27-S33.
59. Herzog, A. G. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995;45:1660-1662.

60. Herzog, A. G. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology* 1999;52:1917-1918.
61. Herzog, A. G., und Frye, C. A. Seizure exacerbation associated with inhibition of progesterone metabolism. *Ann.Neurol.* 2003;53:390-391.
62. Herzog, A. G., Klein, P., und Ransil, B. J. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1082-1088.
63. Hess, C. W., Mills, K. R., und Murray, N. M. 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.
64. Hess, C. W., Mills, K. R., und Murray, N. M. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J.Physiol.* 1987a;388:397-419.
65. Hess, C. W., Mills, K. R., Murray, N. M., und Schriefer, T. N. Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neurosci.Lett.* 1987b;82:47-52.
66. Holmes, G. L., und Weber, D. A. The effect of progesterone on kindling: a developmental study. *Brain Res.* 1984;318:45-53.
67. Hufnagel, A., Jaeger, M., und Elger, C. E. Transcranial magnetic stimulation: specific and non-specific facilitation of magnetic motor evoked potentials. *J.Neurol.* 1990;237:416-419.
68. Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., und Manfredi, M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J.Physiol.* 1993;466:521-534.

69. Kokate, T. G., Banks, M. K., Magee, T., Yamaguchi, S., und Rogawski, M. A. Finasteride, a 5alpha-reductase inhibitor, blocks the anticonvulsant activity of progesterone in mice. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1999;288:679-684.
70. Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., und Marsden, C. D. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J.Physiol.* 1993;471:501-519.
71. Kumar, N., Behari, M., Ahuja, G. K., und Jaikhan, B. L. Phenytoin levels in catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1988;29:155-158.
72. Laidlaw, J. Catamenial epilepsy. *Lancet* 1956;271:1235-1237.
73. Liepert, J., Classen, J., Cohen, L. G., und Hallett, M. Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp.Brain Res.* 1998;118:421-426.
74. Logothetis, J., und Harner, R. Electroconvulsive activation by estrogens. *Arch.Neurol.* 1960;3:290-297.
75. Logothetis, J., Harner, R., Morrell, F., und Torres, F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology* 1959;9:352-360.
76. Luders, H., Acharya, J., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bleasel, A., Burgess, R., Dinner, D. S., Ebner, A., Foldvary, N., Geller, E., Hamer, H., Holthausen, H., Kotagal, P., Morris, H., Meencke, H. J., Noachtar, S., Rosenow, F., Sakamoto, A., Steinhoff, B. J., Tuxhorn, I., und Wyllie, E. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39:1006-1013.
77. Macdonell, R. A., Shapiro, B. E., Chiappa, K. H., Helmers, S. L., Cros, D., Day, B. J., und Shahani, B. T. Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation. *Neurology* 1991;41:1441-1444.

78. MacGregor, E. A., und Hackshaw, A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004;63:351-353.
79. Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schwartz, R. D., Barker, J. L., und Paul, S. M. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986;232:1004-1007.
80. Mattson, R. H., Cramer, J. A., Caldwell, B. V., und Siconolfi, B. C. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984;34:1255-1258.
81. McAuley, J. W., und Anderson, G. D. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. *Clin.Pharmacokinet.* 2002;41:559-579.
82. McCormick, D. A. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J.Neurophysiol.* 1989;62:1018-1027.
83. Meo, R., Bilo, L., Nappi, C., Tommaselli, A. P., Valentino, R., Nocerino, C., Striano, S., und Buscaino, G. A. Derangement of the hypothalamic GnRH pulse generator in women with epilepsy. *Seizure* 1993;2:241-252.
84. Mills, K. R., Boniface, S. J., und Schubert, M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1992;85:17-21.
85. Mills, K. R., Murray, N. M., und Hess, C. W. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery* 1987;20:164-168.
86. Monteleone, P., Luisi, S., Tonetti, A., Bernardi, F., Genazzani, A. D., Luisi, M., Petraglia, F., und Genazzani, A. R. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *Eur.J.Endocrinol.* 2000;142:269-273.

87. Morrell, M. J. Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia* 1992;33 Suppl 4:S49-S61.
88. Morrell, M. J. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999;53:S42-S48.
89. Morrell, M. J., Giudice, L., Flynn, K. L., Seale, C. G., Paulson, A. J., Done, S., Flaster, E., Ferin, M., und Sauer, M. V. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann.Neurol.* 2002;52:704-711.
90. Muellbacher, W., Facchini, S., Boroojerdi, B., und Hallett, M. Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin.Neurophysiol.* 2000;111:344-349.
91. Murialdo, G., Martignoni, E., De Maria, A., Bonura, M. L., Sances, G., Bono, G., und Polleri, A. Changes in the dopaminergic control of prolactin secretion and in ovarian steroids in migraine. *Cephalalgia* 1986;6:43-49.
92. Murphy, D. D., Cole, N. B., Greenberger, V., und Segal, M. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons. *J.Neurosci.* 1998;18:2550-2559.
93. Murri, L., und Galli, R. Catamenial epilepsy, progesterone and its metabolites. *Cephalalgia* 1997;17 Suppl 20:46-47.
94. Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., und Tsuji, H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J.Physiol.* 1997;498 (Pt 3):817-823.
95. Narbone, M. C., Ruello, C., Oliva, A., Baviera, G., D'Amico, D., Bramanti, P., und Di Perri, R. Hormonal disregulation and catamenial epilepsy. *Funct.Neurol.* 1990;5:49-53.
96. Newmark, M. E., und Penry, J. K. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia* 1980;21:281-300.

97. Nezu, A., Kimura, S., Ohtsuki, N., und Tanaka, M. Transcranial magnetic stimulation in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain Dev.* 1997;19:134-137.
98. Nicoletti, F., Speciale, C., Sortino, M. A., Summa, G., Caruso, G., Patti, F., und Canonico, P. L. Comparative effects of estradiol benzoate, the antiestrogen clomiphene citrate, and the progestin medroxyprogesterone acetate on kainic acid-induced seizures in male and female rats. *Epilepsia* 1985;26:252-257.
99. Peters, J. A., Kirkness, E. F., Callachan, H., Lambert, J. J., und Turner, A. J. Modulation of the GABAA receptor by depressant barbiturates and pregnane steroids. *Br.J.Pharmacol.* 1988;94:1257-1269.
100. Pfaff, D. W., und McEwen, B. S. Actions of estrogens and progestins on nerve cells. *Science* 1983;219:808-814.
101. Priori, A., Oliviero, A., Donati, E., Callea, L., Bertolasi, L., und Rothwell, J. C. Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period. *Exp.Brain Res.* 1999;128:390-396.
102. Rabin, D. S., Schmidt, P. J., Campbell, G., Gold, P. W., Jensvold, M., Rubinow, D. R., und Chrousos, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1990;71:1158-1162.
103. Rapkin, A. J., Morgan, M., Goldman, L., Brann, D. W., Simone, D., und Mahesh, V. B. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet.Gynecol.* 1997;90:709-714.
104. Reddy, D. S. Pharmacology of endogenous neuroactive steroids. *Crit Rev.Neurobiol.* 2003;15:197-234.
105. Reddy, D. S. Pharmacology of catamenial epilepsy. *Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol.* 2004;26:547-561.

106. Reddy, D. S., Kim, H. Y., und Rogawski, M. A. Neurosteroid withdrawal model of perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:328-336.
107. Reddy, D. S., und Rogawski, M. A. Enhanced anticonvulsant activity of neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:337-344.
108. Reis, J., Wentrup, A., Hamer, H. M., Mueller, H. H., Knake, S., Tergau, F., Oertel, W. H., und Rosenow, F. Levetiracetam influences human motor cortex excitability mainly by modulation of ion channel function--a TMS study. *Epilepsy Res.* 2004;62:41-51.
109. Reutens, D. C., Berkovic, S. F., Macdonell, R. A., und Bladin, P. F. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann.Neurol.* 1993;34:351-355.
110. Roick, H., von Giesen, H. J., und 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.
111. Rosciszewska, D. Analysis of seizure dispersion during menstrual cycle in women with epilepsy. *Monogr. Neural. Sci.* 1980;5:280-284.
112. Rosler, K. M., Hess, C. W., Heckmann, R., und Ludin, H. P. Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci.Lett.* 1989;100:347-352.
113. Rossi, S., Pasqualetti, P., Tecchio, F., Pauri, F., und Rossini, P. M. Corticospinal excitability modulation during mental simulation of wrist movements in human subjects. *Neurosci.Lett.* 1998;243:147-151.
114. Shavit, G., Lerman, P., Korczyn, A. D., Kivity, S., Bechar, M., und Gitter, S. Phenytoin pharmacokinetics in catamenial epilepsy. *Neurology* 1984;34:959-961.

115. Silberstein, S. D. Sex hormones and headache. *Rev.Neurol.(Paris)* 2000;156 Suppl 4:4S30-4S41.
116. Smith, M. J., Adams, L. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. R., und Wassermann, E. M. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann.Neurol.* 2002;51:599-603.
117. Smith, M. J., Adams, L. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. R., und Wassermann, E. M. Abnormal luteal phase excitability of the motor cortex in women with premenstrual syndrome. *Biol.Psychiatry* 2003;54:757-762.
118. Smith, M. J., Keel, J. C., Greenberg, B. D., Adams, L. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. A., und Wassermann, E. M. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999;53:2069-2072.
119. Smith, S. S., Gong, Q. H., Li, X., Moran, M. H., Bitran, D., Frye, C. A., und Hsu, F. C. Withdrawal from 3alpha-OH-5alpha-pregnan-20-One using a pseudopregnancy model alters the kinetics of hippocampal GABAA-gated current and increases the GABAA receptor alpha4 subunit in association with increased anxiety. *J.Neurosci.* 1998;18:5275-5284.
120. Smith, S. S., Waterhouse, B. D., Chapin, J. K., und Woodward, D. J. Progesterone alters GABA and glutamate responsiveness: a possible mechanism for its anxiolytic action. *Brain Res.* 1987;400:353-359.
121. Steinhoff, B. J., Stodieck, S. R., Zivcec, Z., Schreiner, R., von Maffei, C., Plendl, H., und Paulus, W. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the brain in patients with mesiotemporal epileptic foci. *Clin.Electroencephalogr.* 1993;24:1-5.
122. Stewart, W. F., Lipton, R. B., Chee, E., Sawyer, J., und Silberstein, S. D. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 2000;55:1517-1523.

123. Stitt, S. L., und Kinnard, W. J. The effect of certain progestins and estrogens on the threshold of electrically induced seizure patterns. *Neurology* 1968;18:213-216.
124. Stoffel-Wagner, B., Bauer, J., Flugel, D., Brennemann, W., Klingmuller, D., und Elger, C. E. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia* 1998;39:1164-1173.
125. Sundstrom, P., I, Smith, S., und Gulinello, M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch.Women Ment.Health* 2003;6:23-41.
126. Tassinari, C. A., Michelucci, R., und Forti, A. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 1990;40,1132-1133.
127. Tauboll, E., und Gjerstad, L. Comparison of 5 alpha-pregnan-3 alpha-ol-20-one and phenobarbital on cortical synaptic activation and inhibition studied in vitro. *Epilepsia* 1993;34:228-235.
128. Tauboll, E., Lundervold, A., und Gjerstad, L. Temporal distribution of seizures in epilepsy. *Epilepsy Res.* 1991;8:153-165.
129. Tergau, F., Wanschura, V., Canelo, M., Wischer, S., Wassermann, E. M., Ziemann, U., und Paulus, W. Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp.Brain Res.* 1999;124:447-454.
130. Tergau, F., Wischer, S., Somal, H. S., Nitsche, M. A., Mercer, A. J., Paulus, W., und Steinhoff, B. J. Relationship between lamotrigine oral dose, serum level and its inhibitory effect on CNS: insights from transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Res.* 2003;56:67-77.

131. Triggs, W. J., Calvanio, R., und Levine, M. Transcranial magnetic stimulation reveals a hemispheric asymmetry correlate of intermanual differences in motor performance. *Neuropsychologia* 1997;35:1355-1363.
132. Triggs, W. J., Calvanio, R., Macdonell, R. A., Cros, D., und Chiappa, K. H. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Res.* 1994;636:270-276.
133. Voiculescu, V., Hategan, D., Manole, E., und Ulmeanu, A. Increased susceptibility to audiogenic seizures following withdrawal of progesterone. *Rom.J.Neurol.Psychiatry* 1994;32:131-133.
134. Wang, M., Seippel, L., Purdy, R. H., und Backstrom, T. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 alpha-pregnane-3,20-dione and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1996;81:1076-1082.
135. Weiland, N. G. Estradiol selectively regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus. *Endocrinology* 1992a;131:662-668.
136. Weiland, N. G. Glutamic acid decarboxylase messenger ribonucleic acid is regulated by estradiol and progesterone in the hippocampus. *Endocrinology* 1992b;131:2697-2702.
137. Werhahn, K. J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., und Classen, J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J.Physiol.* 1999;517 (Pt 2):591-597.
138. Werhahn, K. J., Lieber, J., Classen, J., und Noachtar, S. Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2000;41:179-189.

139. Woolley, C. S., Weiland, N. G., McEwen, B. S., und Schwartzkroin, P. A. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J.Neurosci.* 1997;17:1848-1859.
140. Ziemann, U. TMS and drugs. *Clin.Neurophysiol.* 2004;115:1717-1729.
141. Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B. J., und Paulus, W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann.Neurol.* 1996;40:367-378.
142. Ziemann, U., Tergau, F., Wassermann, E. M., Wischer, S., Hildebrandt, J., und Paulus, W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J.Physiol.* 1998;511 (Pt 1):181-190.

G. Anhang

1. Verzeichnis der Abkürzungen

AMT	Aktivierte motorische Schwelle (activated motor threshold)
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure (gamma-amino-butyric acid)
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
CS	Konditionierter Reiz (conditioned stimulus)
CSP	Corticale Silent Period
FLE	Frontallappenepilepsie
ICI	Inticorticale Inhibition
ICF	Intracorticale Fazilitierung
IGE	Idiopathische generalisierte Epilepsie
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MT	Motorische Schwelle (motor threshold)
PMS	Prämenstruelles Syndrom
REM	Rapid eye movement
RMT	Ruhende motorische Schwelle (resting motor threshold)
SA	Standardabweichung
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TLE	Temporallappenepilepsie
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Testreiz (test stimulus)

2. Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1:	Optimale Spulenposition.....	7
Abb. 2:	verwendete TMS- Spule und Richtung des Stromflusses.....	16
Abb. 3:	Beispiel des Datenverarbeitungsprogramms; Doppelstimulation mit ISI 10ms bei ovulatorischer Probandin 2	17
Abb. 4:	Intracorticale Inhibition (ICI) im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen	25
Abb. 5:	Linkshemisphärische Intracorticale Inhibition (ICI) der einzelnen Probandinnen im Verlauf anovulatorischer Zyklen	25
Abb. 6:	Linkshemisphärische Intracorticale Inhibition (ICI) der einzelnen Probandinnen im Verlauf ovulatorischer Zyklen	26
Abb. 7:	Intracorticale Fazilitierung (ICF) im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen	27
Abb. 8:	Ruhemotorschwelle (RMT) im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen	28
Abb. 9:	Corticale Silent Period (CSP) im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen	30
Abb. 10:	Intracorticale Inhibition (ICI) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der rechten Hemisphäre.....	36
Abb. 11:	Intracorticale Inhibition (ICI) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der linken Hemisphäre	38
Abb. 12:	Intracorticale Fazilitierung (ICF) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der rechten Hemisphäre.....	39
Abb. 13:	Intracorticale Fazilitierung (ICF) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der linken Hemisphäre	40
Abb. 14:	Ruhemotorschwelle (RMT) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der rechten Hemisphäre.....	42
Abb. 15:	Ruhemotorschwelle (RMT) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der linken Hemisphäre	43
Abb. 16:	Corticale Silent Period (CSP) bei Patientinnen und gesunden Frauen in der rechten Hemisphäre.....	44
Abb. 17:	Corticale Silent Period (CSP) in der rechten Hemisphäre der einzelnen Patientinnen.....	45

Abb. 18: Corticale Silent Period (CSP) bei Patientinnen und gesunden
Frauen in der linken Hemisphäre 46

3. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Testreizstärke und Amplitude des durch den Testreiz ausgelösten MEP bei gesunden Probandinnen.....	22
Tabelle 2:	Hormonspiegel während anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen.....	23
Tabelle 3:	ICI im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen	24
Tabelle 4:	ICF im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen	27
Tabelle 5:	RMT im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen	28
Tabelle 6:	CSP im Verlauf anovulatorischer und ovulatorischer Zyklen	29
Tabelle 7:	Patientinnenmerkmale.....	32
Tabelle 8:	Anfallsverteilung bei den Patientinnen im untersuchten Monat.....	33
Tabelle 9:	Testreizstärke und Amplitude des durch den Testreiz ausgelösten MEP in der linken Hemisphäre der Patientinnen und ovulatorischen Probandinnen.....	34
Tabelle 10:	Testreizstärke und Amplitude des durch den Testreiz ausgelösten MEP in der rechten Hemisphäre der Patientinnen und ovulatorischen Probandinnen	35
Tabelle 11:	Hormonspiegel der Patientinnen	35
Tabelle 12:	ICI in der rechten Hemisphäre der Patientinnen	36
Tabelle 13:	ICI in der linken Hemisphäre der Patientinnen	37
Tabelle 14:	ICF in der rechten Hemisphäre der Patientinnen	39
Tabelle 15:	ICF in der linken Hemisphäre der Patientinnen	40
Tabelle 16:	RMT in der rechten Hemisphäre der Patientinnen	41
Tabelle 17:	RMT in der linken Hemisphäre der Patientinnen	42
Tabelle 18:	CSP in der rechten Hemisphäre der Patientinnen	44
Tabelle 19:	CSP in der linken Hemisphäre der Patientinnen	45

4. Probandinnen-/Patientinneninformation

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN



KLINIKUM
der Philipps-Universität
Marburg

ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE
KLINIK FÜR NEUROLOGIE MIT POLIKLINIK

Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel
Prof. Dr. F. Rosenow

Probandinnen-/Patientinneninformation

Studie zur Untersuchung des Einflusses des weiblichen Zyklus auf die mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gemessene corticale Inhibition und Exzitabilität des menschlichen Motorcortex bei gesunden Probandinnen und Patientinnen mit katamenialer Epilepsie.

Sehr geehrte Probandin/Patientin,

dieses Informationsblatt soll dazu dienen, Sie über die bevorstehende Studie aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten.

Bevor Sie sich entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, lesen Sie bitte dieses Informationsblatt sehr sorgfältig und fragen Sie bitte nach, falls Sie etwas nicht verstanden haben oder mehr Information benötigen.

Das Informationsblatt beschreibt Einzelheiten der Studie und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird.

1. Worum geht es in dieser Studie ?

Es soll untersucht werden, ob sich die Erregbarkeit des Gehirns während des weiblichen Zyklus verändert und ob sich diese Veränderung bei gesunden Probandinnen und Probandinnen mit katamenialer Epilepsie unterscheidet.

Als Messtechnik verwenden wir dazu die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und ein Oberflächen-EMG (zur Aufzeichnung der Muskelaktivität). Mit dieser

Methode können wir verschiedene Parameter wie z. B. die motorische Ruhe- und Aktivitätsschwelle bestimmen (d.h. die Stimulusintensität, bei der die Nervenzellen bzw. ihre Fortsätze in Ruhe oder unter Anspannung des Muskels erregt werden).

Es soll untersucht werden, ob es einen Unterschied dieser Messgrößen in verschiedenen Abschnitten des weibliche Zyklus gibt.

2. Was wird auf Sie zukommen ?

Bei der Messung werden Ihnen zwei kleine, ca. pfenniggroße Oberflächenelektroden auf das Fingergelenk bzw. den Muskelbauch eines Muskels am rechten Kleinfingerballen aufgeklebt. Diese Elektroden sind mit einem computerunterstützten Bildschirm verbunden, der Ihre Muskelaktivität sichtbar macht.

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird Ihnen eine ca. handtellergroße Magnetspule auf den Kopf aufgelegt.

Die zum Einsatz kommenden Magnetstimulatoren produzieren einen sehr kurz andauernden Stromfluss in der angeschlossenen Spule. Dadurch baut sich vorübergehend ein Magnetfeld auf, das den intakten Schädelknochen durchdringen und einen Stromfluss im darunter liegenden Hirngewebe verursachen kann. Dies bewirkt eine Erregung von Nervenzellen oder deren Fortsätzen. Sie werden dabei in der Regel keine Schmerzen verspüren. Allerdings können bei hohen Intensitäten, wie sie in dieser Studie nur zu Anfang u.U. benutzt werden, die Impulse doch als kurze unangenehme oder schmerzhaft empfindungen gespürt werden.

Die Erregung der Nervenzellen führt dazu, dass sich Ihr Kleinfingermuskel kontrahiert (anspannt). Es kann sein, dass Sie deshalb ein leichtes Zucken Ihres Fingers verspüren, was aber nicht schmerzhaft ist. Diese Anspannung wird über die Elektroden gemessen.

Diese Messung wird während vier verschiedenen Abschnitten Ihres Menstruationszyklus (etwa Tag 1, Tag 8, Tag 14 und Tag 21) durchgeführt. Des weiteren wird im Rahmen der Messung etwa an Tag 14 und 21 eine Blutentnahme von ca. 5 ml venösem Blut aus der Armbeuge erfolgen.

Um bestimmen zu können, in welchem Zyklusabschnitt Sie sich gerade befinden, ist das tägliche Messen der Basaltemperatur und das Führen eines Temperaturkalenders notwendig. Die Messung der Basaltemperatur soll von Ihnen mit einem konventionellen elektronischen Fieberthermometer morgens, möglichst zur selben Uhrzeit, durchgeführt werden. Hierfür wird Ihnen ein Thermometer zur Verfügung gestellt.

Falls Sie Epilepsiepatientin sind, sollen Sie während des Monats, in dem Sie untersucht werden, einen Anfallskalender führen.

3. Was müssen Sie beachten ?

Bitte beachten Sie, dass folgende Gegebenheiten die Untersuchung beeinflussen und zum Ausschluss von der Studie führen :

- Erkrankungen des zentralen Nervensystems (abgesehen von Epilepsie bei den Patientinnen)
- Psychiatrische Erkrankung
- Gynäkologische Erkrankung, Ovariectomie (Entfernung der Eierstöcke)
- Internistische Erkrankung oder Erkrankung des Hormonsystems (endokrinologische Erkrankung)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Pseudoanfälle (nicht-epileptische Anfälle)
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 2 Jahren
- Regelmäßige Einnahme von Medikamenten (incl. „Pille“)
- Zyklusanomalien (z. B. unregelmäßiger Zyklus) oder anovulatorischer Zyklus
- Intrakranielle (d.h. im Kopf) Metallteile, wie z. B. Gefäßclips
- Intrakranielle elektrische Geräte, wie z.B. künstliche Gehörschnecke
- Schädeldachdefekte
- Herzschrittmacher

Die Sicherheit der transkraniellen Magnetstimulation ist in sehr vielen Studien auch speziell in Bezug auf Patienten mit einer Epilepsie getestet worden. Als Ergebnis dieser Studien sieht man heute die TMS, so wie wir sie anwenden, als eine sichere Methode an.

4. Können Sie aus der Studie wieder ausscheiden?

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Ebenso können Sie auf Anordnung des Untersuchers zu jedem Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen werden.

5. Wie vertraulich werden die Daten behandelt?

Die im Rahmen der Studie aufgezeichneten Daten sowie die Untersuchungsergebnisse werden ohne die Namen der Probandinnen (d.h. anonymisiert) ausgewertet. Ihnen wird stattdessen per Losverfahren eine Studiennummer zugewiesen. Eine Offenlegung oder Übermittlung der personenbezogenen Daten findet nicht statt.

Staatliche Untersuchungsbehörden dürfen zu Prüfzwecken Einblick in die persönlichen Daten nehmen. Beim Umgang mit den erhobenen Daten werden die Grundsätze des Datenschutzes gewahrt.

6. An wen können Sie sich wenden?

Bei Rückfragen wenden Sie sich gerne an Herrn Prof. Dr. F. Rosenow, Herrn Dr. Hamer oder Frau Katja Hattemer.

Sie können uns unter der Rufnummer 06421- 286-5200 erreichen.

5. Einverständniserklärung

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN



KLINIKUM
der Philipps-Universität
Marburg

ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE
KLINIK FÜR NEUROLOGIE MIT POLIKLINIK

Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel
Prof. Dr. F. Rosenow

Studie zur Untersuchung des Einflusses des weiblichen Zyklus auf die mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gemessene corticale Inhibition und Exzitabilität des menschlichen Motorcortex bei gesunden Probandinnen und Patientinnen mit katamenialer Epilepsie

Gebdatum: _____

Ich, _____, willige in die Teilnahme an der oben genannten Studie ein. Die Probandinnen-/Patientinneninformation und eine Kopie der unterschriebenen Einwilligungserklärung wurden mir ausgehändigt. Ich habe sie gelesen und keine weiteren Fragen.

Frau/Herr/Dr. _____ hat die Untersuchung mit mir besprochen und mich über mögliche Risiken aufgeklärt.

Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und ich mich jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne dass das Vertrauensverhältnis zu dem behandelnden Arzt leidet oder Nachteile in der ärztlichen Versorgung entstehen, von der Untersuchung zurückziehen kann.

Datenschutzerklärung:

Die im Rahmen dieser Studie aufgezeichneten Daten werden anonymisiert unter Verwendung einer Probandennummer gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet. Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Untersuchung Daten von mir aufgezeichnet werden.

Staatliche Überwachungsbehörden dürfen zu Überprüfungszwecken Einsicht in meine Untersuchungsdaten nehmen.

Name (in Druckschrift) und Unterschrift des Probanden

Ort, Datum

Ich habe die Untersuchung mit dem Probanden in einer verständlichen Sprache erörtert und ihm seine Fragen beantwortet.

Name (in Druckschrift) und Unterschrift des Untersuchers

Ort, Datum

Name (in Druckschrift) und Unterschrift des Arztes

Ort, Datum

6. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

___ in Marburg:

Amon, Arnold, Aumüller, Austermann, Aziz, Back, Barth, Basler, Bauer, Baum, Beato, Becker, Behr, Berendes, Berger, Berndt, Bernhardt, Bertalanffy, Besedovsky, Beyer, Bien, Blankenburg, Braasch, Cetin, Czubayko, Daume, Daut, Dibbets, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Ehrhardt, Eilers, Engel, Engenhardt-Cabillic, Eschenbach, Fehmann, Flores de Jacoby, Feuser, Friederich, Fruhstorfer, Fuhrmann, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Görg, Golenhofen, Gotzen, Graul, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Gudermann, Habermehl, Hamer, Happle, Hardewig, Hartmann, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Hemmer, Hennis, Hesse, Hering, Herpertz-Dahlmann, Herzum, Heß, Heufelder, Hildebrandt, Hilgermann, Hofmann, Hoffmann, Huffmann, Ihm, Jacob, Janke, Jones, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klötzer, Klose, Knauff, Knoll, Köhler, Koolman, Koransky, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Kuni, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Legrum, Lennartz, Lill, Lippert, Lorenz, Lotzmann, Ludwig, Lührmann, Lütcke, Maisch, Martin, Martini, Mannheim, Massarrat, Mennel, Moll, Möller, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Netter, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Niessing, Oepen, Oertel, Peter, Petry, Pfeiffer, Pieper, Pohlen, Portig, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Riedmiller, Riße, Rodeck, Rosemann, Rosenow, Rothmund, Rupec, Schachtschabel, Schäfer, Schäfer, Schepelmann, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnabel, Schneider, Schumacher, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Sommer, Stachniss, Steiniger, Stempel, Sturm, Tampé, Thomas, Vogelmeier, Voigt, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, von Wichert, Wiegandt, Wolf, Wulf, Ziegler

___ in Wien:

Sporn

___ in Nairobi:

Khandwalla, Maganga

___ in Kapstadt:

Vemper

___ in Sydney:

Freedman

7. Danksagungen

Zunächst möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen der Durchführung dieser Arbeit auf vielfältige Art und Weise unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. H.M. Hamer für die Einführung in wissenschaftliche Arbeitsweisen und die ausgezeichnete Betreuung.

Dank schulde ich Herren Prof. Dr. F. Rosenow und Frau Dr. Susanne Knake für die Überlassung des Themas sowie alle konstruktiven Hinweise während der Studiendurchführung.

Für die Einführung in die Transkranielle Magnetstimulation und den Umgang mit den Stimulatoren Magstim 200 (Magstim®, Whitland, Dyfed, UK) sowie der organisatorischen Unterstützung danke ich Frau Dr. J. Reis.

Frau Dr. K. Bock, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, danke ich für ihre beratende Unterstützung bei der Interpretation der Hormonwerte.

Mein Dank gilt allen in der Epilepsieambulanz tätigen Ärzten und Ärztinnen für die geduldige Suche nach Patientinnen mit katamenialer Epilepsie.

Nicht zuletzt danke ich den an der Studie teilnehmenden Probandinnen und Patientinnen für das entgegengebrachte Verständnis, die zeitliche Flexibilität für zyklusabhängige Untersuchungen und ihre Bereitschaft, an wissenschaftlicher Forschung mitzuwirken.