

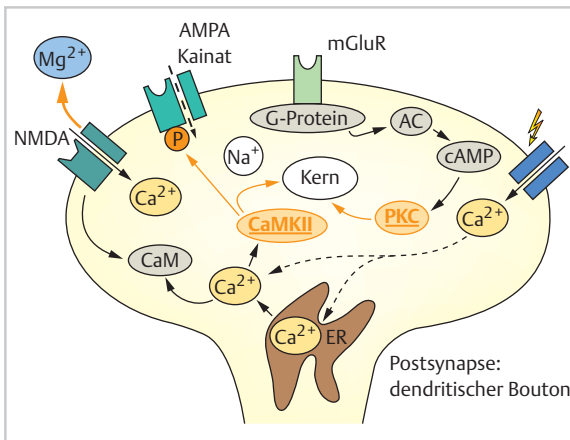


Abb. 2.11 Mechanismen der synaptischen Plastizität bei Langzeitpotenzierung. Schematische Darstellung der am synaptischen Endknopf (Bouton) stattfindenden Prozesse bei Aktivierung von Glutamatrezeptoren (ionotrope AMPA-, Kainat-Rezeptoren und NMDA-Rezeptoren sowie metabotrope Glutamatrezeptoren [mGluR]; Einzelheiten s. Text). Unter normalen Bedingungen bleiben NMDA-Rezeptor-assoziierte Kanäle verschlossen, weil sie durch Magnesiumionen blockiert werden. Kommt es hingegen zu einer massiven Aktivierung der Rezeptoren durch starke Glutamatausschüttung, wird die Zelle stark depolarisiert, und der Magnesiumblock der NMDA-Rezeptoren wird aufgehoben. Unter diesen Bedingungen strömt auch Ca^{2+} in die Zelle. Dieses kann nun an Calmodulin (CaM) binden, das wiederum die calmodulinabhängige Kinase II (CaMK II) aktiviert. Diese Veränderung bedingt zum einen eine Modulation der vorhandenen AMPA-/Kainat-Rezeptoren (längere Öffnungsdauer) sowie einen vermehrten Einbau intrazellulär vorgehaltener AMPA-/Kainat-Rezeptoren (im Bild nicht berücksichtigt) und zum anderen eine vermehrte Synthese durch Transkriptionsmodulation im Kern. Diese Vorgänge können auch durch Aktivierung von mGluR erreicht werden, z. B. über Aktivierung der Signalkaskade Adenylatzyklase (AC), Zyklo-AMP (cAMP) und schließlich Proteinkinase A (PKA). Unterstützend können bei Membrandepolarisationen zudem Kalziumströme über spannungsabhängige Kalziumkanäle hinzukommen, die ggf. darüber hinaus noch eine kalziuminduzierte Freisetzung von Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER) bewirken.

LTP durch die spannungsabhängige Aktivierung von Kalziumkanälen unterstützt werden.

Induktion von LTD

Eine Induktion von LTD gelingt experimentell, wenn eine Synapse niederfrequent über Minuten aktiviert wird, also etwa durch 600–900 Stimuli bei 1 Hz. Die Mechanismen der LTD unterscheiden sich von denen der LTP insofern, als dass hierbei offenbar vor allem eine Rezeptorinternalisierung stattfindet. Diese kann allerdings auch wie LTP abhängig von der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren sein. Zudem kommt auch eine mGluR-abhängige LTD vor.

2.3 Stimulationstechniken

Ulf Ziemann

2.3.1 Transkranielle Hirnstimulation

Technische und physiologische Grundlagen

Transkranielle Magnetstimulation

Die am weitesten verbreitete und eingesetzte Methode der transkraniellen Hirnstimulation ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS) (Barker et al. 1985, Siebner u. Ziemann 2007). Wie es durch TMS zur Anregung von Hirngewebe kommt, wird in Kap. 2.5 ausführlich dargestellt. Ein zeitveränderliches magnetisches Feld erzeugt nach dem faradayschen Induktionsgesetz in einem elektrischen Leiter (z. B. Nervenzellen und Axone des Gehirns) eine Spannung. Das magnetische Feld durchdringt nahezu ungeschwächt biologisches Gewebe, nimmt aber exponentiell mit der Entfernung von der Stimulationsspule ab. Die Tiefenreichweite, in der noch Aktionspotenziale ausgelöst werden können, hängt neben der Erregbarkeit des Gewebes von Reizstärke sowie Spulengröße und -konfiguration ab und beträgt bei den derzeit kommerziell erhältlichen Spulen bis zu 5–6 cm (Epstein et al. 1990, Roth et al. 2007).

Für die Depolarisation einer *Nervenzelle* ist weniger die Stärke des elektrischen Feldes selbst, sondern sein räumlich-zeitlicher Gradient, d. h. die Änderungsrate der Feldstärke relativ zur Ausrichtung des Axons entscheidend: In einem quasi uniformen elektrischen Feld parallel zu einer Nervenfasern fließt ein transmembranöser Strom dort, wo das Axon seinen Verlauf ändert (Barker 1999, Basser 1994, Maccabee et al. 1993, Roth u. Basser 1990). Verursacht der elektrische Gewebestrom im Axon einen auswärts gerichteten transmembranösen Strom, wird an dieser Stelle das Membranpotenzial depolarisiert. Bei überschwelliger Depolarisation entsteht ein Aktionspotenzial, das orthodrom und antidrom entlang des Axons fortgeleitet wird. Die Biophysik des *Aktionspotenzials* ist in Kap. 2.2 ausführlich dargestellt.

Bei der transkraniellen Neurostimulation der *menschlichen Hirnrinde* ist die Situation komplizierter, da hier nicht wie beim peripheren Nerven ein Bündel streng parallel angeordneter Axone stimuliert wird. Die Hirnrinde ist eine hochkomplexe Struktur, die aus einer Vielzahl unterschiedlicher exzitatorischer und inhibitorischer Neuronenpopulationen besteht, die eine unterschiedliche räumliche Ausrichtung und Erregbarkeit aufweisen. Trotzdem gilt ähnlich wie an einem peripheren Nerven, dass sich Aktionspotenziale in kortikalen Neuronen am ehesten auslösen lassen, wenn das induzierte elektrische Feld von

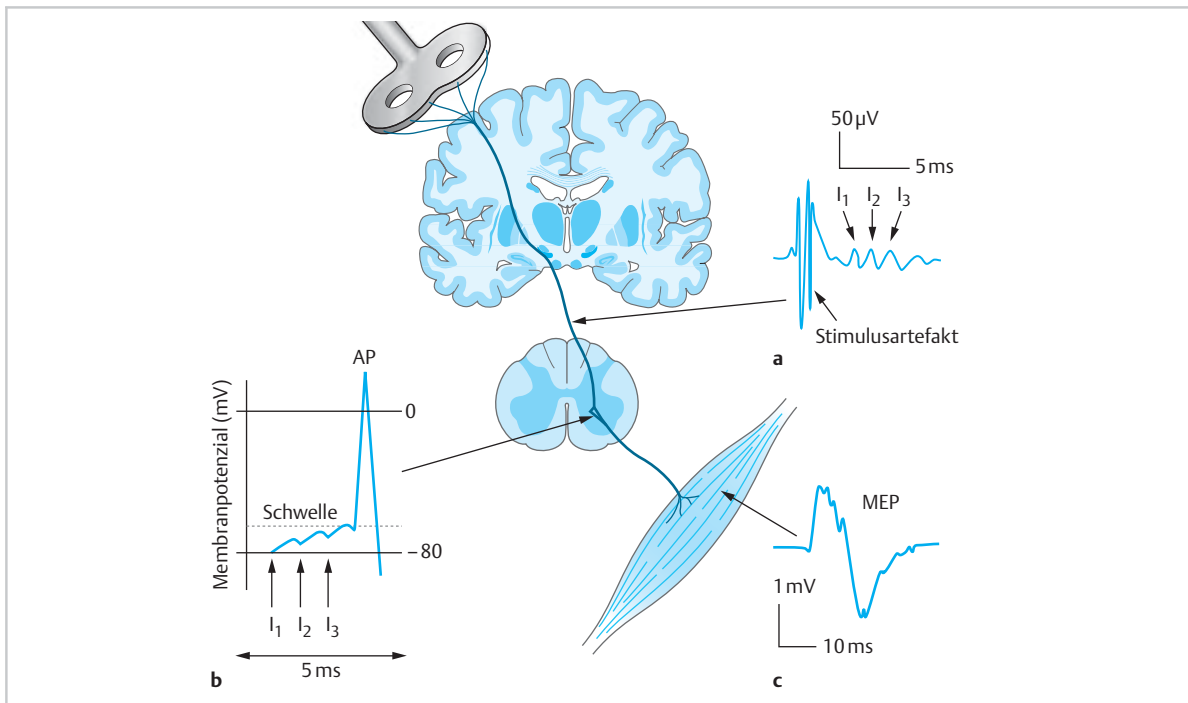


Abb. 2.12 a – c Aktivierung des kortikomotoneuronalen Systems mit TMS.

- a Multiple deszendierende kortikospinale Erregungswellen: Ein überschwelliger TMS-Einzelreiz generiert in den schnell leitenden Neuronen des kortikospinalen Trakts eine Serie von deszendierenden Erregungswellen (hier: I1-, I2- und I3-Welle).
- b Auslösung eines Aktionspotenzials (AP) im spinalen Motoneuron: Die deszendierenden Erregungswellen lösen transsynaptisch kurz aufeinander folgende exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSPs) aus. Die depolarisierende Wirkung der EPSP summiert sich auf und löst bei Überschreiten der Reizschwelle ein AP aus, das entlang des peripheren motorischen Axons zum Muskel fortgeleitet wird.
- c Magnetisch evoziertes motorisches Potenzial (MEP): Am Zielmuskel kann mittels EMG-Oberflächenelektroden das MEP als Reizantwort aufgezeichnet werden. Es handelt sich um ein Muskelsommenaktionspotenzial, zu dem alle durch den TMS-Einzelreiz ausgelösten Potenziale einzelner motorischer Einheiten beitragen (Quelle: Siebner u. Ziemann 2007).

den Dendriten zum Axon fließt und dort an der Zellmembran des Somas oder proximalen Axons im Bereich des initialen Axonhügels einen auswärts gerichteten Strom induziert (Roth 1994).

Von besonderer Bedeutung für die Wirkung der TMS ist, dass Neurone der Hirnrinde in kortikokortikalen und kortikosubkortikalen Netzwerken mit anderen Neuronen synaptisch verbunden sind, sodass sich durch TMS ausgelöste Aktionspotenziale transsynaptisch ausbreiten und an den Zielneuronen exzitatorische (EPSP) oder inhibitorische (IPSP) postsynaptische Potenziale hervorrufen (vgl. Kap. 2.2). Bei TMS des primär motorischen Kortex (M1) lässt sich der Reizerfolg bei überschwelliger Reizung durch die ausgelöste Muskelantwort, als sogenanntes magnetisch evoziertes motorisches Potenzial (motor evoked potential, MEP) direkt oberflächenelektromyografisch erfassen (Barker et al. 1985). Transsynaptisch vermittelte exzitatorische und inhibitorische Wirkungen der TMS können mittels zahlreicher TMS-Einzel- und Doppelpulsprotokolle gemessen werden (Überblick bei Paulus et al. 2008, Ziemann u. Hallett 2007).

Von grundsätzlicher Bedeutung ist, dass die aktuelle Erregbarkeit der kortikalen Neuronenverbände zum Zeitpunkt der TMS einen ausgeprägten Einfluss auf die Effizienz der transkraniellen Neurostimulation hat. Das augenfälligste Beispiel ist die Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit durch willkürmotorische Aktivierung, die sich in einer Amplitudensteigerung des MEPs widerspiegelt (Hess et al. 1987). Von ebenso grundsätzlicher Bedeutung ist, dass die transsynaptische Aktivierung von Hirngewebe durch die TMS genutzt werden kann, um durch repetitive TMS-Protokolle anhaltende Änderungen synaptischer Erregbarkeit, d.h. synaptische Plastizität zu induzieren (Cooke u. Bliss 2006; s. u.). Die Physiologie der Aktivierung des kortikospinalen Systems durch Einzelpuls-TMS wird hier exemplarisch dargestellt. In Abhängigkeit von der Reizintensität, der Reizkonfiguration und der Spulenorientierung werden eine unterschiedliche Anzahl von deszendierenden Erregungswellen in den schnell leitenden kortikospinalen Neuronen ausgelöst, die exzitatorisch monosynaptisch auf Motoneurone im Rückenmark projizieren (Amassian et al. 1987, Di Lazzaro et al. 2008; ▶ Abb. 2.12 a, ▶ 2.12b, ▶ 2.12c). Jede deszendierende Erre-

gungswelle entspricht hierbei zeitlich-räumlich synchronisierten Aktionspotenzialen vieler kortikospinaler Neurone. Die EPSPs an den spinalen Motoneuronen werden zeitlich und räumlich summiert und lösen bei Überschreiten eines Schwellenwertes seinerseits im Motoneuron ein Aktionspotenzial aus, das über das periphere motorische Axon zum Zielmuskel fortgeleitet wird. Die Summe aller peripheren motorischen Aktionspotenziale verursacht im Zielmuskel ein MEP.

Die kortikospinal deszendierenden Wellen können nur invasiv mittels spinaler epiduraler Elektroden gemessen werden, z.B. in der Phase der Elektrodenexternalisation bei Patienten mit therapierefraktären Schmerzsyndromen, bei denen diese Elektroden zur therapeutischen Stimulation eingebracht werden (s. u. und Kap. 4.6). Hierbei werden eine D-Welle („direct wave“) und nachfolgend mehrere I-Wellen („indirect waves“) unterschieden. Die D-Welle entsteht durch direkte Anregung des kortikospinalen Axons am Axonhügel oder an einem der proximalen Ranvier-Schnürringe des kortikospinalen Axons, wohingegen die I-Wellen durch transsynaptische Aktivierung des kortikospinalen Neurons über exzitatorische Interneurone erklärt werden (Amassian et al. 1987, Di Lazzaro et al. 2008). Die Periodizität der I-Wellen (Periodenlänge: ca. 1,5 ms) wurde mit einer Serie aufeinander folgender EPSPs erklärt, die in unterschiedlichen, miteinander verschalteten Interneuronenpopulationen generiert werden. Dies schließt nicht aus, dass hochfrequente intrinsische Oszillationen zum Beispiel der kortikospinalen Neurone zur Amplitude und Periodizität der I-Wellen beitragen (Ziemann u. Rothwell 2000).

Transkranielle Gleichstromstimulation

Eine neuere Methode der nicht invasiven transkraniellen Hirnstimulation ist die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS), bei der ein kontinuierlicher Gleichstrom über an der Kopfhaut angebrachte Elektroden verabreicht wird (Nitsche u. Paulus 2000, Paulus 2003). Im Gegensatz zur TMS werden nicht direkt Aktionspotenziale ausgelöst, sondern es findet eine Art Polarisierungseffekt statt.

Die tDCS des menschlichen Gehirns wurde durch tierexperimentelle Studien zur kortikalen Gleichstromstimulation am frei präparierten Kortex der anästhesierten Ratte und Katze vorbereitet (Bindman et al. 1964, Purpura u. McMurtry 1965). Mit intrakortikalen Elektroden wurden die Auswirkungen des Gleichstroms auf das spontane Entladungsverhalten der kortikalen Neurone sowie auf die durch afferente sensorische Stimulation induzierten kortikalen Feldpotenziale (s. Kap. 2.2) untersucht. Anodale, d.h. oberflächenpositive Gleichstromstimulation führte über eine unterschwellige transmembranöse Depolarisation zu einer Aktivitäts- und Erregbarkeitssteigerung kortikaler Neurone, kathodale, d.h. oberflächennegative Gleichstromstimulation hingegen über eine Hyperpolarisation

zu einer Abnahme der Spontanaktivität sowie der neuronalen Erregbarkeit (Bindman et al. 1964). Bei kurzer Applikationsdauer des Gleichstromes (< 5 Minuten) bildeten sich die beschriebenen Effekte rasch zurück, bei längerer Applikation hielten sie dagegen bis zu einigen Stunden nach Beendigung der Stimulation an.

Die Stärke, Dauer und Richtung der durch tDCS hervorgerufenen Polarisierungseffekte der menschlichen Hirnrinde hängen gleichfalls von der Stromdichte, der Stromflussrichtung und der Stimulationsdauer ab (s. u.). Typischerweise werden Stromstärken von 1–2 mA und Schwamm-elektroden (25 cm²) verwendet. Kortikal wird damit eine Stromdichte in der Größenordnung von 0,1 µA/mm² erreicht (Miranda et al. 2006).

Transkranielle Wechselstromstimulation

Eine Erweiterung der tDCS stellt die transkranielle Wechselstromstimulation (transcranial alternating current stimulation, tACS) dar, bei der abhängig von der Wechselstromfrequenz spezifische Wechselwirkungen mit intrinsischen hirneigenen Oszillationen auftreten und diese verstärken können. Beispielsweise herrscht bei Dunkelheit über dem okzipitalen Kortex ein Grundrhythmus im Alphaband (8–10 Hz) vor, in Helligkeit und bei geöffneten Augen aber ein Grundrhythmus im Betaband (15–20 Hz). Transkranielle Wechselstromstimulation der Sehrinde mit einer Wechselstromfrequenz von 8–12 Hz fasilitiert die Wahrnehmung von Phosphenen in Dunkelheit, während in Helligkeit dieser Effekt nur durch tACS mit einer Frequenz von 15–20 Hz beobachtet wird (Kanai et al. 2008).

Anhaltende Änderungen der Erregbarkeit durch transkranielle Hirnstimulation

Lang anhaltende Änderungen synaptischer Erregbarkeit mit speziellen Reizprotokollen haben potenziell therapeutische Relevanz. Hierbei existieren verschiedene Konzepte, beispielsweise die Normalisierung pathologisch veränderter Erregbarkeit eines neuronalen Netzwerkes oder die funktionssteigernde Neuromodulation funktionell intakter Hirnareale nach Hirnschädigung (Pötter et al. 2005). Derzeit wird transkranielle Hirnstimulation zur Behandlung zahlreicher neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt. Die wichtigsten Einsatzgebiete sind Schlaganfall (Hummel u. Cohen 2006, Schlaug et al. 2008), Bewegungsstörungen (Elahi et al. 2009), Epilepsien (Kimiskidis 2010), Tinnitus (Kleinjung et al. 2008), Schmerz (Lefaucheur 2008a, Leung et al. 2009), depressive Erkrankungen (George et al. 2010, Nitsche et al. 2009, Padberg u. George 2009) und Schizophrenien (Fitzgerald u. Daskalakis 2008). Sie werden in den nachfolgenden speziellen Kapiteln eingehend besprochen.

Potenziell können diese Reizprotokolle auch unerwünschte Nebenwirkungen, zum Beispiel epileptische Anfälle auslösen, sodass eine Expertengruppe im Auftrag der In-

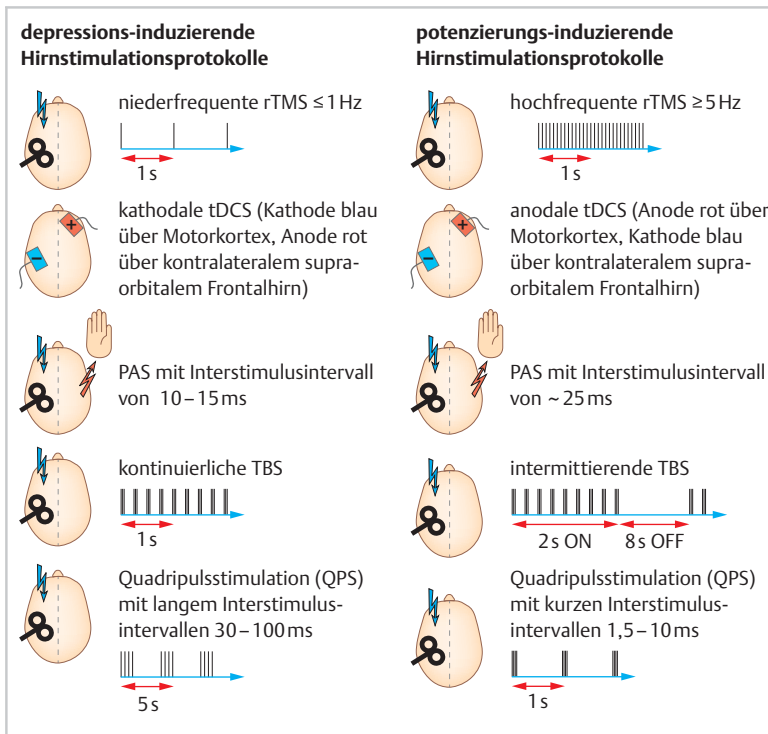


Abb. 2.13 Überblick über depressionsinduzierende und potenzierungsinduzierende transkranielle Hirnstimulationsprotokolle (Einzelheiten s. Text).

ternational Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) Anwendungsleitlinien festgelegt hat (Rossi et al. 2009). Ein anderer wichtiger Punkt liegt in der zunehmenden Erkenntnis, dass zahlreiche biologische Faktoren, etwa vorangehende neuronale Aktivität des stimulierten Netzwerkes, Alter und Geschlecht, hormonelle Einflüsse wie der Menstruationszyklus, Tageszeit, Aufmerksamkeit, ZNS-wirksame Medikamente und genetische Polymorphismen (z.B. BDNF, brain derived neurotrophic factor) Richtung und Ausmaß der durch transkranielle Hirnstimulation induzierbaren Erregbarkeitsänderungen signifikant beeinflussen können (Ridding u. Ziemann 2010). Im Folgenden werden die wichtigsten Stimulationsprotokolle und – soweit bekannt – ihre Wirkmechanismen vorgestellt.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist durch ein regelmäßiges zeitliches Muster von mindestens 50 aufeinander folgenden Einzelreizen definiert (Ziemann et al. 2008). Üblicherweise werden niederfrequente rTMS (Reizfrequenz ≤ 1 Hz) und hochfrequente rTMS (5–25 Hz) unterschieden (► Abb. 2.13), da Erstere häufig zu einer Verminderung der Erregbarkeit des stimulierten Kortex (im Fall des M1: Abnahme der MEP-Amplitude) führt, Letztere dagegen zu einer Steigerung (Ziemann et al. 2008). Ausmaß und Richtung dieser Effekte hängen aber auch von weiteren physikalischen Parametern des Reizprotokolls ab, wie der Reizintensität, der Pulskonfigura-

tion (z.B. monophasisch versus biphasisch; Sommer et al. 2002), der Spulenform und -größe (Lang et al. 2006), der Richtung des induzierten Stromes im Gehirn, der Anzahl der Pulse und dem zeitlichen Abstand zwischen wiederholten Applikationen.

Mehrere Studien zeigten, dass rTMS nicht nur die lokale Erregbarkeit der stimulierten Hirnrinde ändert, sondern auch Effekte auf entfernte Hirnareale hat. So führt eine 1-Hz-rTMS des M1 einer Hemisphäre neben einer Verminderung der Erregbarkeit des stimulierten M1 häufig zu einer Erregbarkeitssteigerung des nicht stimulierten M1 der anderen Hirnhälfte – ein Effekt, der durch eine verminderte interhemisphärische Hemmung vom stimulierten zum nicht stimulierten M1 erklärt werden kann (Gilio et al. 2003).

Die *physiologischen Grundlagen* der rTMS-Effekte wurden bislang nur rudimentär untersucht. Es ist unklar, ob die Erregbarkeitsänderungen ihren Ursprung im Wesentlichen im gereizten M1 haben oder beispielsweise Erregbarkeitsänderungen spinaler Alphamotoneurone einen Beitrag liefern. Genauso wenig ist untersucht, ob es sich bei den Erregbarkeitsänderungen um synaptische Plastizität im Sinne von langzeitpotenzierungs- und langzeitdepressionsähnlicher Plastizität handelt (Ziemann et al. 2008).

Fazit

Zusammenfassend sind die *Stärken* der rTMS die einfache Anwendbarkeit und für die niederfrequente rTMS die überzeugenden Sicherheitsdaten aus zahlreichen Therapiestudien. Die wesentliche *Schwäche* liegt in der mangelhaften Kenntnis der Wirkmechanismen.

Transkranielle Gleichstromstimulation

Die Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation hängen von der Polarität, Intensität und Dauer des applizierten Stromes sowie der Position und Größe der Reizelektroden ab (Nitsche et al. 2007, Paulus 2003). Bei Reizung des M1 wurden die meisten Untersuchungen mit einer Elektrode über dem M1 und der anderen Elektrode über dem kontralateralen supraorbitalen Frontalhirn durchgeführt (Nitsche u. Paulus 2000). Eine extrazephal Platzierung der Referenzelektrode, zum Beispiel unter dem Kinn oder auf der ipsilateralen Schulter (Priori et al. 1998) ist auch möglich. Diese Elektrodenanordnung hat den Vorteil, dass potenziell relevante zerebrale Effekte unter der Referenzelektrode vermieden werden, aber andererseits den Nachteil, dass der Strom durch subkortikale Strukturen wie den Hirnstamm fließt, sodass neben kortikalen auch subkortikale Wirkungen induziert werden können.

Durch unterschiedliche Platzierung der Referenzelektrode können verschiedene, unter Umständen sogar gegensätzliche Änderungen der Erregbarkeit des stimulierten Kortex ausgelöst werden. So führte anodale tDCS der Sehrinde mit der kathodalen Referenzelektrode über dem Vertex zu einer Steigerung der Erregbarkeit des visuellen Kortex, gemessen mittels visuell evozierter Potenziale (Antal et al. 2004), dieselbe anodale tDCS der Sehrinde mit einer Referenzelektrode über dem Nacken aber zu einer Verminderung der Erregbarkeit (Accornero et al. 2007). Mathematische Modellbildung kann zur Visualisierung der induzierten elektrischen Felder eingesetzt werden (Miranda et al. 2006, Wagner et al. 2007b). Studien mit Positronenemissionstomografie (PET) zeigen, dass tDCS zu einer diffusen, auch zahlreiche nicht direkt stimulierte Hirnregionen betreffende Änderung des Metabolismus führt (Lang et al. 2005).

Eine tDCS des M1 führt bei anodaler Stimulation konsistent bereits während der Stimulation zu einer Erregbarkeitssteigerung (MEP-Amplitudenzunahme), kathodale Stimulation dagegen zu einer Erregbarkeitsminderung (Nitsche u. Paulus 2000, Paulus 2003; ► Abb. 2.13). Die Dauer dieser Effekte über die Stimulation hinaus nimmt mit der Stimulationsdauer zu: etwa 5 Minuten bei 5-minütiger tDCS, zirka 60 Minuten bei 10-minütiger tDCS (Nitsche u. Paulus 2001). Die tDCS-Effekte sind kortikalen Ursprungs, elektrophysiologische Kennwerte subkortikaler und spinaler Erregbarkeit bleiben unbeeinflusst (Nitsche et al. 2005).

Die tDCS-Effekte sind sehr gut pharmakologisch charakterisiert. Hervorzuheben ist, dass der NMDA-Rezeptor-Antagonist Dextromethorphan (NMDA: N-Methyl-D-Aspartat) die tDCS-induzierten Nacheffekte vollständig verhindert (Liebetanz et al. 2002, Nitsche et al. 2003), was nahe legt, dass diese Effekte durch NMDA-Rezeptor-abhängige Plastizität an Synapsen exzitatorischer kortikaler Interneurone zustande kommen. Mindestens für die erregbarkeitsmindernden Wirkungen der kathodalen tDCS kommen auch Veränderung der intrinsischen zellulären Exzitabilität in Betracht [101].

Fazit

Zusammenfassend sind die Stärken der tDCS der vergleichsweise preiswerte und portable Gleichstromstimulator (Priori et al. 2009) und die gut untersuchten physiologischen Mechanismen der tDCS-Effekte (Ziemann et al. 2008). Potenziell nachteilig sind die eingeschränkte Fokaltät und das Fehlen eines direkten Indikators der biologischen Wirkung. Dies steht im Gegensatz zur TMS (s. o.), bei der über die Reizschwelle zur Auslösung eines MEP ein solcher Indikator unmittelbar verfügbar ist und zur Adjustierung der Reizstärke relativ zur individuellen Reizschwelle genutzt werden kann.

Assoziative Paarstimulation (paired associative stimulation, PAS)

Die PAS-Protokolle sind konzeptuell an Untersuchungen in Gewebeschnitten und neuronalen Zellkulturen orientiert. Dort wurde gezeigt, dass repetitive Paarung eines EPSP mit einem innerhalb weniger Millisekunden nachfolgenden Aktionspotenzial LTP auslöst, umgekehrt die repetitive Paarung eines Aktionspotenzials mit innerhalb weniger Millisekunden nachfolgendem EPSP jedoch LTD induziert (Bi u. Poo 2001, Caporale u. Dan 2008, Markram et al. 1997). Diese Abhängigkeit bidirektionaler Plastizität von der zeitlichen Abfolge prä- und postsynaptischer Aktivität wird als Spike-Timing Dependent Plasticity (STDP) bezeichnet.

Bei PAS wird ein bipolarer elektrischer Reiz über einem peripheren Nerven (üblicherweise N. medianus am Handgelenk) mit einem nachfolgenden fokalen TMS-Puls über dem Handareal des kontralateralen M1 gepaart (Müller-Dahlhaus et al. 2010, Stefan et al. 2000; ► Abb. 2.13). Die Effekte einer repetitiven Applikation des gepaarten Reizes, zum Beispiel 90 Reizpaare mit einer Frequenz von 0,05 Hz über 30 Minuten (Stefan et al. 2000, Wolters et al. 2003) oder 225 Reizpaare mit einer Frequenz von 0,25 Hz über 15 Minuten (Müller et al. 2007, Ziemann et al. 2004), hängen entscheidend vom *Interstimulusintervall* zwischen den beiden Reizen ab. Bei einem Intervall von zirka 25 Millisekunden kommt es zu einem lang anhaltenden (> 30 Minuten nach Ende von PAS) Anstieg der MEP-Amplitude, bei kürzeren Interstimulusintervallen von

10–15 Millisekunden dagegen zu einer lang anhaltenden Verminderung der MEP-Amplitude (► Abb. 2.13). Es wird angenommen, dass der über die Reizung von schnell leitenden Ia-Fasern ausgelöste afferente Input über den primären somatosensorischen Kortex in M1 geleitet wird (Wolters et al. 2005) und in kortikospinalen Neuronen oder exzitatorischen M1-Interneuronen ein EPSP auslöst. Bei einem Interstimulusintervall von etwa 25 Millisekunden folgen die durch TMS ausgelösten Aktionspotenziale dem EPSP nach, bei kürzeren Intervallen (10–15 Millisekunden) ist die Reihenfolge umgekehrt.

Die PAS-Effekte sind *assoziativ*, d. h. sie treten nur in den genannten eng definierten Zeitfenstern auf (Wolters et al. 2003). Der durch PAS induzierte lang anhaltende Anstieg der MEP-Amplitude entsteht im M1 und nicht auf spinaler Ebene, da sich die Amplitude motorischer Antworten, ausgelöst durch direkte Stimulation des kortikospinalen Traktes auf Höhe des Foramen magnum, nicht ändert (Stefan et al. 2000) und epidurale Aufzeichnungen der deszendierenden kortikospinalen Entladungen Amplitudenänderungen spezifisch von I-Wellen höherer Ordnung anzeigen (Di Lazzaro et al. 2009a, 2009b, 2010). Die durch PAS ausgelösten Erregbarkeitsänderungen des M1 ähneln LTP und LTD, da sich sowohl der lang anhaltende MEP-Anstieg also auch die MEP-Verminderung durch den NMDA-Rezeptor-Antagonisten Dextromethorphan verhindern lassen (Stefan et al. 2002, Wolters et al. 2003).

Eine andere typische Eigenschaft PAS-induzierter Plastizität ist die *topografische Spezifität*: MEP-Änderungen treten insbesondere in denjenigen Muskeln auf, die in der Nähe des sensiblen Innervationsgebiets des peripher stimulierten Nervs liegen, und sind deutlich geringer ausgeprägt oder fehlen in von anderen Nerven versorgten Muskeln oder dem homonymen Muskel der anderen Körperhälfte (Stefan et al. 2000).

Die potenzielle funktionelle Relevanz von PAS-induzierter Plastizität auf motorisches Lernen wurde in mehreren Studien untersucht, in denen übereinstimmend gezeigt wurde, dass signifikante Interaktionen zwischen PAS und Lernen bestehen, die möglicherweise zur Steuerung (z. B. Verstärkung) von Lernprozessen genutzt werden können (Jung u. Ziemann 2009, Müller-Dahlhaus et al. 2010). STDP-ähnliche Plastizität kann auch induziert werden, wenn repetitiv Reizpaare über zwei anatomisch verbundenen kortikalen Arealen appliziert werden, beispielsweise den über das Corpus callosum konnektierten M1 der beiden Hemisphären (Koganemaru et al. 2009, Rizzo et al. 2009).

Fazit

Zusammenfassend ist eine der wichtigen Stärken von PAS die explizite Deduktion von in den Grundlagenwissenschaften auf zellulärer Ebene erhobenen Befunden. Eine andere Stärke ist, dass die physiologischen Eigenschaften der PAS-Effekte und zahlreiche modulierende Einflussfaktoren bereits sehr gut untersucht wurden. PAS-induzierte Plastizität ist LTP-/LTD-ähnlich und steht mit den Regeln von STDP im Einklang. Eine Schwäche ist die erhebliche interindividuelle Variabilität von PAS-Effekten (Müller-Dahlhaus et al. 2008), die sich allerdings in eine Stärke umkehren lassen kann, wenn determinierende Faktoren für diese Variabilität, etwa genetische Polymorphismen (Ridding u. Ziemann 2010), besser bekannt werden. Dann könnte der PAS-Effekt als biologischer Marker für diese Polymorphismen dienen.

Theta-Burst-Stimulation (TBS)

Die Einführung von TBS-Protokollen zur transkraniellen Stimulation des menschlichen Gehirns (Huang et al. 2005) wurde durch tierexperimentelle Protokolle an Hippokampusschnitten inspiriert, durch die mittels aus 4 Pulsen bestehenden 100-Hz-Bursts mit einer Wiederholungsrate von 5 Hz robust LTP induziert werden konnte. Ein ähnliches TBS-Protokoll (aus 3 Pulsen bestehende 50-Hz-Bursts werden mit einer Wiederholungsrate von 5 Hz für 2 Sekunden im Wechsel mit 8 Sekunden Pause appliziert, Reizintensität: 80% der aktiven motorischen Schwelle, Zahl der Pulse: 600, Dauer des Protokolls: 190 Sekunden; ► Abb. 2.13) führt zu einem lang anhaltenden MEP-Anstieg (Huang et al. 2005). Das Protokoll wird wegen des Wechsels von Stimulationsphasen und Wartephases als *intermittierende TBS* (iTBS) bezeichnet (► Abb. 2.13).

Im Gegensatz hierzu führt die *kontinuierliche Applikation* (continuous TBS, cTBS; aus 3 Pulsen bestehende 50-Hz-Bursts werden mit einer Wiederholungsrate von 5 Hz kontinuierlich appliziert, Reizintensität: 80% der aktiven motorischen Schwelle, Zahl der Pulse: 600, Dauer des Protokolls: 40 Sekunden; ► Abb. 2.13) zu einer lang anhaltenden MEP-Verminderung (Huang et al. 2005), wenn sie für eine ausreichend langen Zeitdauer angewendet wird. Richtung und Stärke der TBS-Effekte reagieren empfindlich auf vorausgehende willkürmotorische Aktivierung des Motorkortex: Bei kurzer Willküraktivierung, zum Beispiel zur Bestimmung der aktiven motorischen Schwelle, führt cTBS zu einer MEP-Verminderung, bei längerfristiger kompletter Entspannung dagegen zu einem MEP-Anstieg (Gentner et al. 2008). Zudem kann sich die Richtung der TBS-Effekte mit der Zahl der applizierten Pulse umkehren (Gamboa et al. 2010, Gentner et al. 2008).

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass zahlreiche Details des Studienprotokolls die Effekte transkranieller Hirnstimulationsprotokolle erheblich beeinflussen können, so-

dass eine genaue Standardisierung und Beschreibung dieser Protokolle von besonderer Wichtigkeit sind (Ridding u. Ziemann 2010). Eine iTBS führt zu einer Amplitudensteigerung der I2- und späterer I-Wellen, eine cTBS hingegen zu einer Suppression der I1-Welle (Di Lazzaro et al. 2005, 2010). Die Gründe für diese dissoziierte Wirkung auf verschiedene I-Wellen sind unklar, die Ergebnisse belegen aber einen intrakortikalen Ursprung der TBS-induzierten MEP-Veränderungen. Der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin verhindert die beschriebenen iTBS- und cTBS-Effekte (Huang et al. 2007), sodass diese wahrscheinlich auf NMDA-Rezeptor-abhängige LTP- und LTD-ähnliche synaptische Plastizität zurückgeführt werden können.

Fazit

Zusammenfassend sind Stärken der TBS-Protokolle die kurze Dauer und die geringe Stimulationsintensität. Letztere bedingt, dass kortikospinale Neurone nicht direkt angeregt werden, und vermindert somit die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Mitaktivierung anderer neuronaler Netzwerke. Nachteilig ist die offensichtlich ausgeprägte Anfälligkeit von TBS-Effekten gegenüber Änderungen der experimentellen Randbedingungen.

Andere nicht invasive Stimulationsverfahren

Über weitere Stimulationsverfahren liegen noch wenige Kenntnisse zu den Wirkmechanismen vor, für die aber Potenzial hinsichtlich therapeutischer Anwendungen gesehen wird.

► **I-Wellen-TMS (iTMS).** Niederfrequente (0,2 Hz) repetitive Applikation (360 Wiederholungen über 30 Minuten) von 2 TMS-Pulsen mit kurzem Interstimulusintervall (1,5 Millisekunden, entspricht einer I-Wellen-Periode, deshalb iTMS), deren Reizstärke so eingestellt ist, dass sie im Zielmuskel eine MEP-Amplitude von 0,5–1 mV hervorrufen, führt zu einer massiven, bis zu vierfachen, allerdings nur etwa 10 Minuten anhaltenden Zunahme der MEP-Amplitude (Thickbroom et al. 2006). Der Ursprung der iTMS-Effekte ist wahrscheinlich intrakortikal. Neben dem schnell leitenden kortikospinalen System tragen wahrscheinlich weitere Netzwerke zu den Modulationen bei.

► **Quadripulsstimulation (QPS).** Ähnliche Wirkungen werden durch die repetitive niederfrequente Applikation von vier Pulsen erreicht (Quadripulsstimulation, Reizintensität 90% aktive motorische Schwelle, 360 Wiederholungen mit einer Frequenz von 0,2 Hz). Kurze Intervalle zwischen den 4 Pulsen von 1,5–10 Millisekunden führen zu einer lang anhaltenden Steigerung der MEP-Amplitude, lange Interstimulusintervalle von 30–100 Millisekunden dagegen zu einer lang anhaltenden Depression der MEP-Amplitude (► Abb. 2.13). Auch diese Effekte entspringen Änderungen der Erregbarkeit auf der Ebene des M1, da

Doppelpuls-TMS-Kennwerte intrakortikaler Fazilitation sich in gleicher Richtung wie die MEP-Amplituden ändern (Hamada et al. 2008).

► **Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS).** Die tACS ist eine Variante der tDCS. Von besonderem Interesse sind tACS-Protokolle im Hochfrequenzbereich (80–250 Hz). Dieser Frequenzbereich entspricht den sogenannten Ripple-Oszillationen, die zum Beispiel in normalem hippocampalem Gewebe aufgezeichnet werden können und inhibitorischen hochfrequenten Feldpotenzialen entsprechen, die grundlegend für die Steuerung von Informationstransfer durch neuronale Synchronisation sind (Buzsaki et al. 1992). Hochfrequente tACS (Frequenz: 140 Hz, Intensität: 1000 µA, Reizdauer: 10 Minuten) führen zu einer raschen, bereits mit Beginn der Stimulation nachweisbaren und lang anhaltenden (> 60 Minuten) Steigerung der MEP-Amplitude, wohingegen andere tACS-Frequenzen (80 Hz, 250 Hz) keinen oder deutlich geringere Effekte haben (Moliadze et al. 2010). Diese Frequenzspezifität legt Parallelen zur tiefen Hirnstimulation (s. dort) nahe, wo frequenzspezifisch gepulste Reizung von Afferenzen des Nucleus subthalamicus mit 120–130 Hz für Behandlungseffekte bei Parkinsonpatienten verantwortlich gemacht wird.

► **Transkranielle Random-Noise-Stimulation (trNS).** Eine weitere neue Variante der tDCS ist die trNS, bei der die Stromstärke in einem Bereich von –500 bis 500 µA mit einer Rate von 1280 Hz zufällig geändert wird. Durch trNS (Reizstärke: 1 mA, Dauer: 10 Minuten) lassen sich sehr effektiv lang anhaltende (≥ 60 Minuten) Erregbarkeitssteigerungen des stimulierten M1 induzieren. Hierfür ist der hohe Frequenzanteil (101–640 Hz) der trNS verantwortlich, wohingegen der niedrige Frequenzanteil (0,1–100 Hz) keine Steigerung der MEP-Amplitude erzeugt (Terney et al. 2008).

2.3.2 Epidurale Stimulation

Bei der epiduralen Stimulation werden Elektroden durch eine neurochirurgische Operation (bei epiduraler kortikaler Stimulation in der Regel über ein Bohrloch oder eine Kraniotomie) direkt auf die Dura aufgebracht. Es handelt sich somit um ein *invasives* Stimulationsverfahren. Ein wesentlicher Unterschied der epiduralen Stimulation im Vergleich zur transkraniellen Hirnstimulation liegt darin, dass bei der epiduralen Stimulation chronisch und meist permanent stimuliert wird, bei der transkraniellen Hirnstimulation aber immer nur in einzelnen Sitzungen. Deshalb eignet sich die epidurale Stimulation möglicherweise besser zur Induktion anhaltender therapeutischer Effekte.

Derzeit wird die epidurale Stimulation des Rückenmarks (spinal cord stimulation, SCS) eingesetzt zur Behandlung therapieresistanter Schmerzsyndrome (Kuchta et al. 2007) und der Spastik bei multipler Sklerose, nach Rück-

marksverletzungen oder nach zerebraler Schädigung (Büntjen u. Voges 2009), die epidurale kortikale Stimulation (epidural cortical stimulation, ECS) des Motorkortex zur Behandlung therapierefraktärer Schmerzsyndrome (Lefaucheur 2008b, 2009), von Bewegungsstörungen (Priori u. Lefaucheur 2007) und zur Unterstützung neurorehabitativer Therapien nach Schlaganfall (Alonso-Alonso et al. 2007). Neue Indikationsfelder könnten sich beispielsweise für die Behandlung der Parkinson-Erkrankung erschließen (Fuentes et al. 2009).

Technische und physiologische Grundlagen

Der einfachste Fall für die Modellierung der Aktivierung exzitablen Gewebes durch elektrische Reizung ist die gerade, lange und uniforme (nicht myelinisierte) Nervenfasern. Diese Situation kann näherungsweise für nicht myelinisierte periphere Nervenfasern angenommen werden. Durch eine punktförmige Kathode findet Exzitation durch Depolarisation direkt unter der Elektrode statt, wohingegen es zu beiden Seiten entfernt von der Kathode zur Hyperpolarisation im Sinne virtueller Anoden kommt. Umgekehrt wird die Nervenfasern bei punktförmiger anodaler Stimulation lokal hyperpolarisiert, und die Exzitation respektive Depolarisation findet unter virtuellen Kathoden entfernt von der Elektrode statt (Rattay 1987). Bei kathodaler Stimulation kann es im Bereich der virtuellen Anoden zu einem Hyperpolarisationsblock kommen, der die Propagation des Aktionspotenzials verhindert (Ranck 1975). Reizelektroden können jedoch so hergestellt werden, dass asymmetrische virtuelle Anoden entstehen, so dass die Propagation des Aktionspotenzials nur auf einer Seite verhindert wird und somit eine unidirektionale Fortleitung ermöglicht wird (Ungar et al. 1986). Der anodale Block kann auch zur selektiven Untersuchung kleinkalibrierter Fasern genutzt werden, da großkalibrige Fasern durch den Block leichter blockiert werden (Fang u. Mortimer 1991a, 1991b).

Bei myelinisierten Nervenfasern findet Exzitation nur an den ranvierschen Schnürringen statt (s. auch Kap. 2.2), wohingegen die Myelinscheide den Nerven in den übrigen Abschnitten elektrisch isoliert. Die Aktivierungsfunktion kann durch eine zusammengesetzte Kabelgleichung modelliert werden (Basser 1993). Das elektrische Feld muss heterogen sein, damit eine Aktivierung stattfinden kann. Dies ist zum Beispiel bei Inhomogenitäten der Leitfähigkeit des gereizten Gewebes der Fall. Bei der Reizung von Spinalnervenzwurzeln findet die Exzitation deshalb typischerweise im Bereich der Neuroforamina statt, wo eine erhöhte elektrische Felddichte auftritt (Maccabee et al. 1991). Zudem kann an Faserbiegungen eine fokale Exzitation bevorzugt stattfinden (s. o.), wobei eine Biegung in Richtung auf das elektrische Feld zu einer Hyperpolarisation, eine Biegung weg vom elektrischen Feld hingegen zu einer Depolarisation führt. Diese Effekte können modelliert werden, indem Fasertrajektorie und lokales elektri-

sches Feld in die Aktivierungsfunktion eingesetzt werden (Basser u. Roth 1991).

Die Verhältnisse werden bei epiduraler Stimulation des Rückenmarkes (SCS) aufgrund seiner anatomischen Inhomogenität komplexer, und eine korrekte numerische Modellierung der Aktivierungsfunktion erfordert neben dem Nervenfasernmodell die Einbeziehung von 3-D-Volumenleitermodellen (Coburn u. Sin 1985, Holsheimer 1998). Die hohe Leitfähigkeit des Liquors führt beispielsweise dazu, dass nur geringe Anteile des induzierten elektrischen Feldes das Rückenmark erreichen (Holsheimer 1998). Die neuronalen Elemente, die durch SCS bei dorsaler Positionierung der epiduralen Elektroden typischerweise aktiviert werden, beschränken sich auf die Hinterwurzeln und die Hinterstränge (Holsheimer et al. 1991).

Besonders komplexe Verhältnisse bestehen für die *epidurale kortikale Stimulation* (ECS), da durch die gefaltete Kortexoberfläche mit dem Vorhandensein von Gyri und Sulci die Orientierung der Pyramidenbahnzellen relativ zum induzierten elektrischen Feld wechselt. Die Exzitation findet immer im Bereich des Axons statt (Rothwell et al. 1994). Ein auswärts gerichteter Strom (anodale Reizung) führt bei radial zur Kortexoberfläche ausgerichteten Pyramidenneuronen zu einer Depolarisation und Exzitation des Axons, ein einwärts gerichteter Strom (kathodale Reizung) hingegen zu einer Hyperpolarisation (McIntyre u. Grill 1999, Manola et al. 2007, Rattay 1998; ► Abb. 2.14 a, 2.14 b). Horizontal zur Kortexoberfläche orientierte Neurone werden durch ein radial ausgerichtetes elektrisches Feld nicht aktiviert, können aber bevorzugt durch TMS und bipolare kathodale elektrische Stimulation angeregt werden. Realistischere Modelle lassen sich deshalb für ECS (das gilt natürlich auch für die transkranielle Hirnstimulation) nur mit einem inhomogenen Modell des Kortex auf der Grundlage einer individuellen, zum Beispiel durch strukturelle Kernspintomografie erfassten Geometrie berechnen (Chen u. Mogul 2009, Wagner et al. 2007a).

Wirkmechanismen der epiduralen Stimulation des Rückenmarks (SCS)

Die SCS wird seit 1967 eingesetzt, in erster Linie zur Behandlung therapierefraktärer Schmerzsyndrome (s. Kap. 4.7). Weltweit werden pro Jahr rund 5000 SCS-Operationen durchgeführt (Simpson 1997). Trotz dieser großen Fallzahlen existiert nur ein unvollständiges Verständnis der Wirkmechanismen der SCS. Die führende Theorie basiert auf der *Gate-Control-Theorie* zur Schmerzkontrolle (Melzack u. Wall 1965). Diese postuliert, dass Aktivität in großkalibrigen kutanen Aβ-Nervenfasern präsynaptisch diejenigen Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks inhibiert, die Schmerzinformation kodieren. Eine SCS dieser kutanen Afferenzen durch eine dorsale epidurale Elektrode löst Parästhesien im korrespondierenden Dermatom aus. Eine erfolgreiche Schmerzkontrolle durch SCS setzt

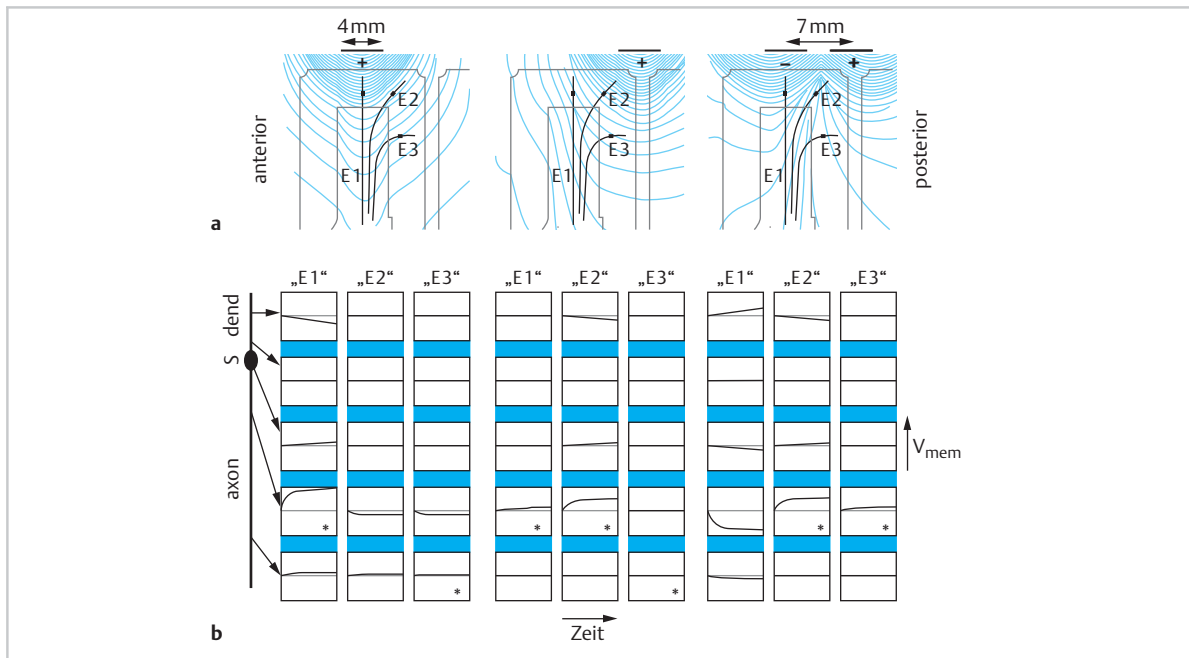


Abb. 2.14 a u. b Isopotenziallinien eines 1-V-Stimulus (Quelle: Manola et al. 2007).

- a Anodale Stimulation zentriert auf dem Gyrus praecentralis (links); anodale Stimulation zentriert auf dem Sulcus centralis (Mitte); bipolare Stimulation mit der Kathode zentriert auf dem Gyrus praecentralis und der Anode über dem Sulcus centralis (rechts). Fünfzig Isopotenziallinien zwischen 0,4 und 0,6 V sind für die monopolaren Reizbedingungen und zwischen -0,1 und 0,1 V für die bipolare Reizbedingung mit jeweils 4,1 mV Abstand zwischen benachbarten Linien gezeigt.
- b Abweichung des Membranpotenzials der Neurone E1, E2 und E3 während eines durch die drei in ► Abb. 2.14 a dargestellten Elektrodenkonfigurationen applizierten 1-V-Reizes. Die Änderung des Membranpotenzials (Y-Achse, -10:10 mV) ist über die Zeit aufgetragen (X-Achse, Zeitintervall 0:210 µs) und entlang verschiedener Kompartimente dieser Neurone separat aufgetragen, von oben beginnend mit den somafernen und somanahen dendritischen Abschnitten, dem Soma, bis hin zu Ranvierschen Axonschnürringen nah und fern des Somas. Durch Sternchen sind die Kompartimente der Neurone E1, E2 und E3 angezeigt, wo Exzitation durch die verschiedenen Stimulationsbedingungen am wahrscheinlichsten stattfindet. Beispielsweise führt monopolare anodale Reizung (► Abb. 2.14 a links) zu einer Anregung des radial zur Kortexoberfläche orientierten Neurons E1 am proximalen Ranvierschen Schnürring, bipolare kathodale Reizung (► Abb. 2.14 a rechts) dagegen zu einer Hyperpolarisation des Neurons E1 am proximalen Ranvierschen Schnürring, aber einer Depolarisation des gebogen verlaufenden Neurons E2.

voraus, dass die Parästhesien das gesamte schmerzhafte Areal überdecken (Simpson 1997). Eine Reizung der Hinterstränge aktiviert inhibitorische Interneurone im Hinterhorn, die spinothalamische nozizeptive Neurone hemmen (Dubuisson 1989).

Die Kenntnisse zu den Wirkmechanismen der SCS in der Behandlung der Spastik sind deutlich rudimentärer (s. Kap. 3.3). Spastizität ist pathophysiologisch durch eine Enthemmung der monosynaptischen Muskeldehnungsreflexschleife und polysynaptischer tonischer Reflexe gekennzeichnet. Sie entwickelt sich Wochen bis Monate nach einer Rückenmarksläsion und geht einher mit einer Reduktion spinaler inhibitorischer Mechanismen, insbesondere der dysynaptischen reziproken Inhibition in spinalen Abschnitten kaudal der Läsion (Nielsen et al. 2007). Bei Patienten mit Rückenmarksläsionen sind positive therapeutische Effekte nur zu beobachten, wenn die SCS unterhalb der Läsion appliziert wird und die Rückenmarksläsion inkomplett ist (Büntjen u. Voges 2009). Diese Befunde

lassen vermuten, dass die SCS modulierend auf enthemmte Rückenmarkssegmente und/oder den deszendierenden Input aus erhaltenen kortikospinalen Fasern wirkt.

Wirkmechanismen der epiduralen kortikalen Stimulation (ECS)

Die ECS des M1 wird derzeit vor allem zur Behandlung therapierefraktärer neuropathischer Schmerzen eingesetzt und die bekannten Wirkmechanismen werden repräsentativ für dieses Indikationsgebiet besprochen. Die klinische Wirksamkeit wurde 1991 von Tsubokawa et al. beschrieben. Die Wirkmechanismen sind nur teilweise bekannt.

Grundlegend ist die Erkenntnis, dass die ECS des M1 nicht nur zu einer lokalen Aktivierung führt, sondern weitreichende Netzwerke anregt oder moduliert, die für die Schmerzverarbeitung und -kontrolle von Bedeutung sind (Garcia-Larrea u. Peyron 2007). PET-Untersuchungen zeig-

ten eine ECS-induzierte Aktivierung des ventrolateralen und medialen Thalamus, des insulären Kortex, des anterioren zingulären Kortex (ACC), des orbitofrontalen Kortex und des Hirnstamms. Die Aktivierung im anterioren zingulären und orbitofrontalen Kortex korrelierte mit der Schmerzkontrolle (Garcia-Larrea et al. 1999). Diese Daten führten zu der Hypothese, dass die ECS des M1 zu einer Aktivierung von Hirnarealen führt (ACC, orbitofrontaler Kortex), die insbesondere für die *affektive Schmerzverarbeitung* verantwortlich sind (Devinsky et al. 1995, Vogt 2005).

Zudem führte die ECS des M1 zu einer Depression spinaler nozizeptiver Reflexe, allerdings ausschließlich bei denjenigen Schmerzpatienten mit therapeutischem Ansprechen (Garcia-Larrea et al. 1999). Diese Befunde führten zu der zweiten Hypothese, dass durch eine ECS eine möglicherweise kortikospinal vermittelte deszendierende Kontrolle auf die nozizeptive Neurotransmission im Rückenmark ausgeübt wird. PET-Folgestudien zeigten 2 Stunden nach Beendigung einer 30-minütigen ECS des M1 eine ausgedehnte Netzwerkaktivierung im ACC und mittleren zingulären Kortex (MCC), im orbitofrontalen Kortex, im Thalamus, in den Basalganglien und im periaquäduktalen Grau (PAG) sowie eine signifikante Korrelation der Aktivierungen im ACC und PAG (Peyron et al. 2007). Diese späten Aktivierungen korrelierten mit dem Ausmaß der Schmerzreduktion. Dieser Befund passt besonders gut zu der Beobachtung, dass die Schmerzreduktion bei ECS des M1 meist nicht unmittelbar einsetzt, sondern sich typischerweise innerhalb der ersten Stunden bis Tage aufbaut, dann aber nach Unterbrechung der ECS für einige Zeit anhält. ACC und PAG sind anatomisch direkt verbunden und bilden eine Achse im medialen nozizeptiven System, das für die affektiv-motivationale Schmerzverarbeitung verantwortlich ist. Zudem konstituieren PAG, Raphe-Kerne und benachbarte Kerngebiete der rostralen ventromedialen Medulla ein nach spinal deszendierendes efferentes Schmerzkontrollsystem (Garcia-Larrea u. Peyron 2007).

Fazit

Zusammenfassend unterstützen diese Daten die Hypothese, dass chronische ECS-Effekte (hier: Schmerzreduktion) durch Aktivierung und Änderung der funktionellen und/oder effektiven Konnektivität in spezifischen (hier: mediales nozizeptives System) räumlich ausgedehnten neuronalen Netzwerken zustande kommen.

2.3.3 Tiefe Hirnstimulation (THS)

Trotz der Tatsache, dass die Wirkmechanismen der THS (deep brain stimulation, DBS) nur unvollständig aufgeklärt sind, steht die ausgezeichnete Wirksamkeit bei der Behandlung einer ständig wachsenden Zahl von Hirnerkrankungen außer Zweifel. Die THS ist ein evidenzbasiertes und zugelassenes Verfahren für die Indikationen idiopathisches Parkinson-Syndrom (Benabid et al. 1994, Deuschl et al. 2006, Limousin et al. 1995, Weaver et al. 2009; Kap. 3.4), essenzieller Tremor (Koller et al. 1997) und idiopathische generalisierte Dystonie, zervikale Dystonie und segmentale Dystonie (Kiss et al. 2007, Kupsch et al. 2006; Kap. 3.5). Bei anderen Erkrankungen wie therapieresistenten Epilepsien (Kap. 4.3), Schmerz (Kap. 4.7), Depressionen und Zwangserkrankungen ist die THS noch eine experimentelle Behandlungsmethode.

Im Folgenden wird auf die Wirkmechanismen der THS des Nucleus subthalamicus (STN-THS) bei der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms fokussiert, da hier die Kenntnisse am weitesten entwickelt sind.

Wirkmechanismen der THS des Nucleus subthalamicus

Die hochfrequente elektrische tiefe Hirnstimulation wurde entwickelt, um pathologische neuronale Aktivität zu hemmen oder zu modulieren (Benabid et al. 1994, Limousin et al. 1995). Wie bei anderen Stimulationsmethoden werden durch THS entsprechend den biophysikalischen Gesetzmäßigkeiten (s.o.) primär Axone angeregt (McIntyre et al. 2004). Dies führt zur Generierung von axonalen Aktionspotenzialen, die sich antidrom und orthodrom ausbreiten und entfernte Neurone im komplexen kortikobasalganglionären Netzwerk aktivieren (► Abb. 2.15). STN-THS-induzierte antidrom fortgeleitete Aktionspotenziale kollidieren mit spontaner orthodromer Aktivität und können so zu einer Blockade pathologischer Aktivität führen, solange die THS Frequenz über der spontanen Feuer rate liegt.

Antidrome Aktivierung durch STN-THS wurde tierexperimentell direkt im STN (Garcia et al. 2003) und im M1 (Li et al. 2007) gezeigt. Die *antidrome Aktivierung des M1* durch hochfrequente STN-THS in der Ratte korreliert direkt mit der Reduktion pathologischer Betasynchronisation und klinisch mit der Reduktion der Akinese (Dejean et al. 2009). Die antidrome Aktivierung des M1 erfolgt vermutlich entlang der „hyperdirekten“ Verbindung vom M1 zum STN (Kitai u. Deniau 1981).

Bei Parkinson-Patienten wurde die antidrome Aktivierung des M1 durch Kombination von 10-Hz-STN-THS und TMS des Motorkortex ipsilateral zur THS demonstriert (Kurikose et al. 2010). EEG-Ableitungen zeigen, dass diese antidrome Aktivierung Frequenzen > 100 Hz folgen und somit für die klinischen Effekte der hochfrequenten STN-THS