

Aus der Abteilung für Elektrophysiologie der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Professor Dr. med. C. Gerloff

**Kortikomotorische Exzitabilität und Ecstasy**  
**Eine Studie mittels transkranieller Magnetstimulation**

Dissertation  
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich der Universität Hamburg

vorgelegt von  
Antje-Carina Lange  
aus Saarbrücken

Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 28.09.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin  
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. A. Münchau

Prüfungsausschuss: Gutachter/in: Prof. Dr. J. Liepert

Prüfungsausschuss: Gutachter/in: Prof. Dr. R. Thomasius

Prüfungsausschuss: stellv. Mitglied: Prof. Dr. Ch. Gerloff



Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

$\Phi$	Magnetischer Fluss
[ <sup>11</sup> C]McN-5652	Serotonin-Transporter-Radioligand (Pyrrolo[2,1-a]isoquinoline, 1,2,3,5,6,10b-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl] (6S,10bR)-, (2R,3R)-2,3-di-(O-4-methylphenyloxy)butanedioate) oder (+)-di-O-toloyltartrate salt)
[ <sup>123</sup> I]R91150	4-amino-N-[1-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]-4-methyl-4-piperidinyl]-5-io do-2-methoxybenzamide, 5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor-Ligand
[ <sup>123</sup> I]β-CIT	[ <sup>123</sup> I]2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane
2 C-1	4-Iod-2,5-dimethoxyphenethylazan
5-HT	5-Hydroxytryptophan, Serotonin
Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of Variance
AMT	Active Motor Threshold, Aktive Schwelle
B	Magnetische Flussdichte
B <sub>max</sub>	maximale Bindungskapazität
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
DA	Dopamin
D-AMP	dextro-Amphetamin
DAT	Dopamin-Transporter
DOB	2,5-Dimethoxy-4-Bromoamphetamine
E	Elektrische Feldstärke
EMG	Elektromyogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
FDG	[ <sup>18</sup> F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose
GABA	Gammaaminobuttersäure
GH	Growth Hormone
ICF	Intrakortikale Fazilitierung
ICI	Intrakortikale Inhibition
IDM I	M. interosseus dorsalis manus I
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall

Kd	Dissoziationskonstante
MDMA	3,4-Methylenedioxyamphetamin
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LSD	Lysergsäurediethylamid
MAO-A	Monoaminoxidase-A
MBDB	N-Methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamin
MDA	3,4-Methylenedioxyamphetamin
MDEA (MDE)	3,4-Methylenedioxyethylamphetamin
ME	Motorische Einheit
MEP	Magnetisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomographie
Na <sup>+</sup>	Natrium
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RMT	Resting Motor Threshold, Ruheschwelle, Motorische Schwelle
rTMS	repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SAP	Summenaktionspotential
SD	standard deviation
SEM	standard error mean
SERT	(selektiver) Serotonin-Transporter
SN	substantia nigra
SP	Silent Period
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SRC	Stimulus-Reizantwort Kurve, Stimulus Response Curve
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake Inhibitor
Tab.	Tabelle
TES	Transkranielle Elektrostimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
U	Spannung
VMAT2	vesicular monoamine transporters
V <sub>max</sub>	maximale Reaktionsgeschwindigkeit eines Enzyms
VTA	ventrales tegmentales Areal

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....i  
Inhaltsverzeichnis.....I

**I. Einleitung** **9**

**1.1. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)** **9**

1.1.1. Geschichte..... 9  
1.1.2. Physikalische Grundlagen..... 10  
1.1.3. Neurophysiologische Grundlagen ..... 12  
1.1.4. Magnetisch evozierte Potentiale..... 15

**1.2. Forschung und klinische Anwendung** **17**

1.2.1. Motorische Schwelle..... 19  
1.2.2. Inhibition und Fazilitierung ..... 20  
1.2.3. Doppelpulsparadigma ..... 20  
1.2.3.1. Variablen kortikaler Exzitabilität ..... 22  
1.2.4. M-Antwort..... 25  
1.2.5. Stimulus-Reizantwort Kurve ..... 25  
1.2.5.1. Variablen der Rekrutierung in der Stimulus-Reizantwort Kurve ..... 26  
1.2.6. Postexzitatorische Innervationsstille (Silent Period) ..... 27  
1.2.7. Sicherheitsaspekte ..... 28

**1.3. Signalübertragung im Zentralen Nervensystem** **29**

1.3.1. Neurotransmitter..... 29  
1.3.1.1. Serotonin (5-HT) ..... 29  
1.3.1.1.1. *Lokalisation und Innervationsgebiete serotonerger Neurone*..... 30  
1.3.1.1.2. *Serotonerge Rezeptoren* ..... 31  
1.3.1.2. Dopamin (DA)..... 32  
1.3.1.2.1. *Lokalisation und Innervationsgebiete dopaminerger Neurone*..... 32  
1.3.1.2.2. *Dopaminerge Rezeptoren* ..... 33  
1.3.1.3.  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)..... 34  
1.3.1.3.1. *Lokalisation und Innervationsgebiete GABAerger Neurone*..... 34  
1.3.1.3.2. *GABA-Rezeptoren* ..... 35

**1.4. Ecstasy** **36**

1.4.1. Akute Wirkungen, Neurotransmitter-Effekte ..... 39  
1.4.1.1. Ecstasy und Serotonin ..... 41  
1.4.1.2. Ecstasy und Dopamin..... 41

1.4.2. Langzeitwirkungen: Neurotoxizität .....	42
<b>1.5. Hypothesen und Fragestellungen</b>	<b>47</b>
<b>II. Probanden, Material und Methodik</b>	<b>48</b>
<b>2.1. Versuchsteilnehmer</b>	<b>48</b>
2.1.1. Gesamtstudie.....	48
2.1.2. Rekrutierung und Gruppierung der Probanden.....	49
2.1.3. Händigkeit .....	51
2.1.4. Aufklärung und Ausschlusskriterien .....	51
<b>2.2. Versuchsablauf und –design</b>	<b>53</b>
2.2.1. Versuchsaufbau und Ableitungstechnik .....	54
2.2.2. Stimulationsmethode.....	55
2.2.3. Stimulationsprotokoll.....	56
2.2.3.1. Ruheschwelle und Aktive Schwelle .....	56
2.2.3.2. Stimulus-Reizantwort Kurve .....	57
2.2.3.3. Doppelreizparadigma.....	58
2.2.3.4. Silent Period.....	59
<b>2.3. Statistische Auswertung und Datenanalyse</b>	<b>59</b>
<b>III. Ergebnisse</b>	<b>61</b>
3.1.1. Ruheschwelle .....	61
3.1.2. Aktive Schwelle .....	612
3.1.3. M-Antwort .....	62
<b>3.2. Stimulus-Reizantwort Kurve</b>	<b>63</b>
<b>3.3. Doppelreizparadigma</b>	<b>65</b>
3.3.1. Testreizintensität und Testreizamplituden .....	65
3.3.2. Doppelreizkurven .....	66
<b>3.4. Korrelationsanalysen Drogenanamnesedaten</b>	<b>68</b>
<b>IV. Diskussion</b>	<b>69</b>
<b>4.1. Schwellenreizstärken</b>	<b>69</b>
<b>4.2. Stimulus-Reizantwort Kurven</b>	<b>70</b>
<b>4.3. Doppelreizparadigma</b>	<b>72</b>

---

<b>4.4. Korrelationsanalysen Drogenanamnesedaten</b>	<b>73</b>
<b>4.5. Methodische Aspekte</b>	<b>73</b>
4.5.1. Transkranielle Magnetstimulation.....	73
4.2.2. Probanden .....	74
4.5.3. Meßbarkeit der Veränderungen .....	74
<b>V. Zusammenfassung</b>	<b>76</b>
<b>VI. Literaturverzeichnis</b>	<b>78</b>
<b>VII. Anhang</b>	<b>104</b>
1. Aufklärungs- und Informationsbogen zu Untersuchungen mit TMS.....	104
2. Edinburgh-Händigkeitsskala.....	106
Danksagung.....	107
Persönliche Daten.....	108
Erklärung.....	109



## I. Einleitung

### 1.1. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

#### 1.1.1. Geschichte

Die Beeinflussbarkeit des Nervensystems durch Elektrizität ist schon seit der Antike bekannt: 46 n. Chr. beschrieb der römische Arzt Scribonius Largus eine Stimulation des menschlichen Gehirns mit dem Torpedofisch (einem Zitterrochen) zur Behandlung von Kopfschmerzen (Devinsky 1993).

Ende des 19. Jahrhunderts führte der Arzt und Physiker Arsène d' Arsonval an der französischen Wissenschaftsakademie in Paris erste Magnetstimulationen von Schädeln durch: Er verwendete Starkstromspulen, wie sie in elektrischen Kraftwerken benutzt wurden, und ihm gelang der Nachweis, dass ein sich veränderndes Magnetfeld in menschlichen Geweben einen Stromfluss induziert. Die Probanden sahen Phosphene und erlebten Schwindelattacken bis hin zu Bewusstlosigkeit (d' Arsonval 1896, Geddes 1991).

Am 11. Januar 1980 gelang es den beiden Forschern P. A. Merton und H. B. Morton im National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, in London erstmals, eine nicht-invasive gezielte Stimulation des motorischen Kortex mit nachfolgender Auslösung einer Muskelkontraktion der kontralateralen Handmuskulatur erfolgreich zu demonstrieren (Merton & Morton 1980). Die dabei angewendete Elektrische Hochvoltreizung (transkranielle Elektrostimulation, TES) konnte sich in den folgenden Jahren in Klinik und Forschung aufgrund der Schmerzhaftigkeit dieses Verfahrens, ausgelöst durch die gleichzeitige Erregung peripherer Schmerzrezeptoren und heftige Kontraktionen des M. temporalis, nicht durchsetzen (Rothwell 1997). 1985, nur 5 Jahre später, wurde die transkranielle Magnetstimulation (TMS) von Barker et al. an der Universität von Sheffield als schmerzlose, alternative Methode vorgestellt, "*simplicity itself*" (Barker et al. 1985), mit der ein umschriebener Bereich der menschlichen Gehirnrinde stimuliert werden konnte (Barker et al. 1985). Zur Untersuchung des zentralen Nervensystems hat die Methode seither Einzug in die neurologische Routinediagnostik gefunden, wo sie zur Untersuchung der Pyramidenbahn

eingesetzt wird. Des Weiteren wird TMS unter verschiedensten wissenschaftlichen Fragestellungen in der Forschung verwendet.

### *1.1.2. Physikalische Grundlagen*

Das Prinzip der Magnetstimulation des menschlichen Gehirns basiert auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion, welches im Jahr 1831 von Michael Faraday entdeckt wurde. Das Gesetz über die Erzeugung einer elektrischen Spannung in einem Leiter bei Änderung des ihn durchsetzenden magnetischen Flusses nennt man Faraday'sches Induktionsgesetz:

$$U_{ind} = - \frac{d\Phi}{dt}$$

U = Spannung ,  $\Phi$  = magnetischer Fluss (magnetische Flussdichte x davon durchsetzte Fläche), t = Zeit

Die Stärke der induzierten Spannung U ist zur Änderung des magnetischen Flusses  $\Phi$  direkt proportional und umgekehrt proportional zur Änderung der Zeit t.

In einem Leiter (übertragen auf die TMS: das Gehirn) wird eine Induktionsspannung erzeugt, indem der Leiter im Magnetfeld oder ein Magnet relativ zum Leiter so bewegt wird, dass die Anzahl der ihn durchsetzenden Feldlinien sich ändert, oder indem die magnetische Feldstärke bei ruhenden Magneten und Leitern geändert wird. Letzteres trifft zu bei der transkraniellen Magnetstimulation:

Das Wechselfeld wird mittels einer stromdurchflossenen Zylinderspule erzeugt. Durch die Entladung eines Hochspannungskondensators (Spannung ca. 3000 V) baut sich um den Spulendraht einer Kupferspule herum innerhalb von 200 bis 600  $\mu$ sec kurzzeitig ein lokales Magnetfeld auf, welches nach der Entladung wieder rasch abnimmt. Die Form und Stärke dieses um die Spule entstehenden gepulsten Magnetfeldes hängt von der sie durchfließenden

Stromstärke (bis zu 15 000 A), der Windungszahl sowie der Geometrie der verwendeten Spule ab.

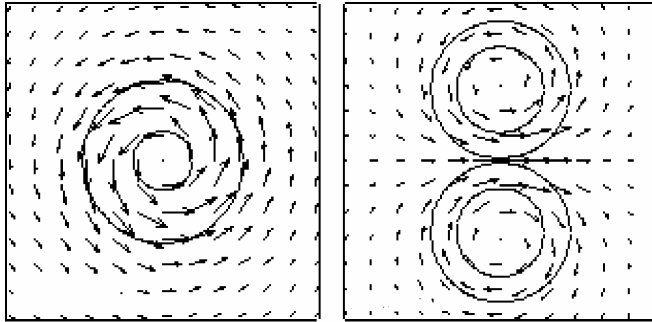


Abb. 1: Darstellung magnetischer Feldlinien bei unterschiedlichen Spulenformen. Links: zirkuläre Spule, rechts: Schmetterlingsspule.

Typischerweise hat das magnetische Feld eines Magnetstimulators eine Stärke von bis zu 2 Tesla, das entspricht etwa der 40 000-fachen Stärke des Magnetfeldes der Erde oder der Stärke des statischen Magnetfeldes, welches in der klinischen Diagnostik (MRT) benutzt wird (George et al. 1999, 300).

Nach der 1. Maxwell'schen Gleichung,

$$\text{rot } \mathbf{E} = - \frac{d\mathbf{B}}{dt}$$

$\mathbf{E}$  = elektrische Feldstärke,  $\mathbf{B}$  = magnetische Flussdichte,  $t$  = Zeit

die mit Hilfe des Stokes'schen Satzes aus der Faraday'schen Formel ableitbar ist, ist jedes zeitlich veränderliche Magnetfeld von geschlossenen elektrischen Feldlinien umgeben. Die Pulsation des magnetischen Feldes induziert also ein elektrisches Feld im darunter liegenden Gewebe, was wiederum den Fluss eines Ionenstromes, des so genannten Induktionsstromes verursacht (Barker 1999).

Die Größe dieses induzierten elektrischen Stromes im Gehirn ist also abhängig von der absoluten Stärke des erzeugten Magnetfeldes, der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes und dem Abstand der Spule vom zu erregenden Gehirn.

### *1.1.3. Neurophysiologische Grundlagen*

Wenn ein Strompuls, der durch eine Spule fließt, welche auf dem Kopf eines Menschen platziert ist, stark und kurz genug ist, werden also schnell wechselnde magnetische Felder generiert. Diese können Haare, Kopfhaut und -schwarte, die intakte Schädelkalotte und den äußeren Liquorraum ohne Abschwächung (aufgrund der niedrigen magnetischen Impedanz dieser Strukturen) und ohne nennenswerte Erregung peripherer Schmerzrezeptoren durchdringen und kortikale Strukturen erreichen (Barker 1991).

Der Begriff „transkranielle Magnetstimulation“ ist ein wenig irreführend, da das magnetische Feld nur als Medium dient, um einen elektrischen Stimulus durch Kopfhaut und Schädel zum Kortex zu transportieren, letztendlich ist es ein elektrischer Strom, der die kortikalen Neurone erregt (Siebner & Rothwell 2003).

Bei der TMS wird eine Energie von bis zu 450 J benötigt, um eine Erregung zu induzieren, die eine Muskelkontraktion auslösen kann. Die dabei im Gewebe wirksame Energie liegt jedoch nur bei etwa 160  $\mu$ J. Der hohe erforderliche Energieaufwand liegt vor allem in der verhältnismäßig geringen Leitfähigkeit des Gehirngewebes begründet (Meyer 1992).

Der magnetische Widerstand der weißen Substanz ist größer, als der der grauen Substanz, dadurch sind die induzierten Ströme im subkortikalen Gewebe eher klein (Rudiak & Marg 1994) im Vergleich zu denen in den äußeren Schichten des Kortex. Zudem nimmt die effektive Feldstärke des induzierten Magnetfeldes exponentiell mit der Eindringtiefe in das Gehirn ab (Roth et al. 1991). Die physiologisch wirksame Eindringtiefe beträgt etwa 2 cm (Epstein et al. 1990, Rudiak & Marg 1994). Experimente mit TMS des motorischen Kortex von Affen haben gezeigt, dass selbst bei höchster Stimulationsintensität lediglich die Gehirnrinde (graue Substanz), nicht jedoch tiefer gelegene Strukturen (weiße Substanz, Basalganglien) erregt werden (Edgley et al. 1990, Brandt et al. 1997, Wassermann 1998). Die Grenzen der Methode liegen also in der Erreichbarkeit der Kortexareale: Nur die unmittelbar unter der Schädeldecke liegenden und die oberen Anteile der Sulci sind erreichbar. Das entspricht etwa 1/4 der gesamten Kortexoberfläche von ca. 0,22 m<sup>2</sup> (Creutzfeld 1983).

Der Stimulationsmechanismus ist, auf zellulärer Ebene gesehen, derselbe wie bei der elektrischen Kortex-Stimulation. In beiden Fällen fließt Ladung in eine erregbare

Zellmembran, verursacht eine Veränderung im transmembranären Potential und kann zu einer Depolarisation und somit zur Initiation eines Aktionspotentials führen, welches sich anschließend über die normalen Mechanismen der neuronalen Erregungsleitung ausbreitet (Barker 1999) und in einer Muskelkontraktion endet.

Aus einer Vielzahl von Stimulationsversuchen mit faradischen Strömen am offenen Gehirn sind die Areale, an denen spezifische motorische Antworten auslösbar sind, bekannt (Fritsch & Hitzig 1870, Penfield & Boldrey 1937). Der Weg der Erregung verläuft von den präzentral gelegenen motorischen Feldern (v. a. A4 und A6a, b nach Brodmann 1909) über die Pyramidenbahn (Porter 1990). Dieser Anteil wird auch Traktus kortikospinalis genannt. Die Axone dieser Fasern projizieren monosynaptisch auf die Alpha-Motoneuronen im Rückenmark (Amassian 1987, Steinmetz 1992).

Die überschwellige Stimulation des Motorkortex mittels TMS löst magnetisch evozierte Potentiale (MEP) in den jeweiligen Muskeln, korrespondierend zum stimulierten Areal des gut bekannten Homunculus (Penfield & Boldrey 1937, Metman et al. 1993, George et al. 1999) des primär motorischen Kortex, aus. Die MEP lassen sich mit Oberflächen Elektroden elektromyographisch über dem Muskel ableiten.

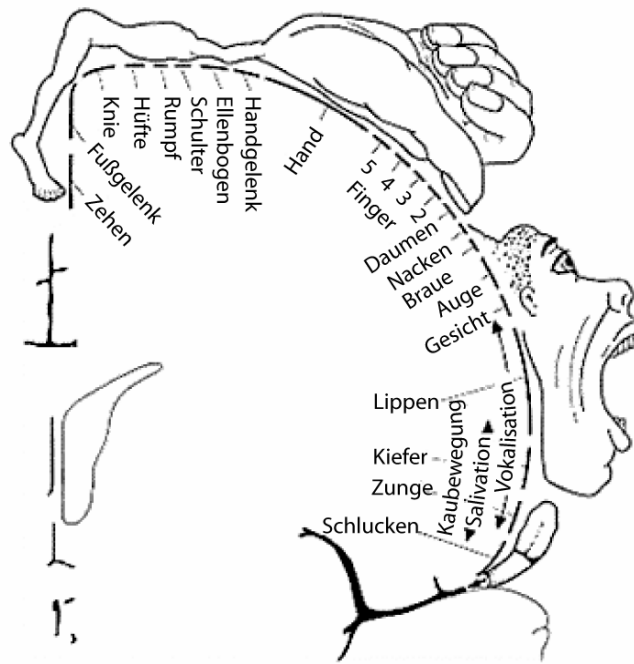


Abb. 2: Motorischer Homunculus nach Penfield W & Rasmussen T, 1957; 248.

Die Mehrzahl der Untersuchungen zeigt eine symmetrische Erregbarkeit des motorischen Kortex bei Gesunden, allerdings existieren auch einzelne Hinweise auf eine funktionelle Asymmetrie zwischen der dominanten und der nicht-dominanten Hemisphäre (Triggs et al. 1999, Civardi et al. 2000, Brouwer et al. 2001).

Je nach Art der verwendeten Spule lassen sich Hirnstrukturen unterschiedlich fokal stimulieren. Zum Beispiel wird mit einer 9-cm Durchmesser Rundspule ein Hirnareal in einer Kreisfläche maximal derselben Größe unter der Spule stimuliert. Die Verwendung einer „Schmetterlingsspule“, diese hat die Form einer liegenden Acht („figure-of-eight“), erlaubt eine wesentlich fokussiertere Reizung des Kortex auf einer Fläche von ca. 2-4 cm<sup>2</sup> (Cohen et al. 1990, Roth et al. 1991). Schmetterlingsspulen sind so gewickelt, dass der Strom, welcher unter der Mittelregion induziert wird, doppelt so groß ist, wie der unter den beiden Rändern (Barker 1999). Fokus, Intensität und Frequenz der verabreichten Impulse können verändert werden, was die Stimulationseffekte der angepeilten Region kritisch bestimmt (Ziemann et al. 1996c).

### *1.1.4. Magnetisch evozierte Potentiale*

Durch die transkranielle Magnetstimulation wird, wie bei der transkraniellen Elektrostimulation, eine Salve von deszendierenden Erregungen ausgelöst. Gemäß der zeitlichen Abfolge unterscheidet man eine initiale D-Welle (D steht für **D**irekte Welle, direkt, da die Latenzzeit bis zu ihrem Auftreten für eine zwischengeschaltete Synapse zu kurz ist) von den in periodischen Intervallen, gewöhnlich im Abstand von etwa 1 ms nachfolgenden, I-Wellen (I steht für **i**ndirekt). Es kann eine Zuordnung der unterschiedlichen Wellen zu entsprechenden Reizorten bzw. Reizmodalitäten getroffen werden. D-Wellen sollen die direkte Erregung von Neuronen des kortikospinalen Traktes auf Höhe ihres Axonhügels oder an den proximalen Ranvier'schen Ringen repräsentieren, während I-Wellen die indirekte, transsynaptische Depolarisation derselben Axone über kortikokortikale synaptische Verbindungen darstellen sollen (Amassian et al. 1987, Cracco 1987, Day et al. 1987, Rothwell et al. 1991, Ziemann et al. 1998).

D-Wellen sind unbeeinflusst von willkürlicher Muskelkontraktion (Di Lazzaro et al. 1999), wohingegen I-Wellen dadurch gewöhnlich fazilitiert werden (Di Lazzaro et al. 1998a).

Die deszendierenden Wellen führen auf spinaler Ebene zu einer überschwelligeren Erregung der Vorderhornzellen (Amassian et al. 1990, Rothwell 1997), welche mit einer Aktivierung der dazugehörigen motorischen Einheit (ME) antworten. Obwohl die erste D-Welle das Alpha-Motoneuron noch nicht zum Feuern zu bringen vermag, kann eine ausreichende Summation nachfolgender I-Wellen die Schwelle erreichen und ein Abfeuern des Neurons ermöglichen. Die Exzitation und Weiterleitung von Impulsen in kortikospinalen Neuronen bewirkt also bei ausreichender Summierung der postsynaptischen Potentiale die Erzeugung eines Aktionspotentials im Alpha-Motoneuron (Schubert 1997).

Bei der TES werden bei niedriger Reizstärke überwiegend D-Wellen ausgelöst, respektive also scheinbar vorzugsweise die Pyramidenzellen in der subcortikalen weißen Substanz erregt (Di Lazzaro et al. 2001). Bei der TMS wird nur bei höheren Reizstärken zusätzlich zu den I-Wellen auch eine D-Welle ausgelöst, oder wenn der magnetische Impuls einen Stromfluss induziert, welcher in latero-medialer Richtung entlang dem sulcus centralis fließt (Werhahn et al. 1994, Kaneko et al. 1996, Nakamura et al. 1996, Di Lazzaro et al. 1998b). Der Unterschied zwischen TES und TMS in der Erregung des kortikospinalen Systems verschwindet demnach mit zunehmender Reizstärke (Day et al. 1987a).

Bei Stimulation des primär motorischen Kortex wird vor allem in den elektrisch leitenden Strukturen parallel zur Spulenebene ein der Flussrichtung in der Spulenebene entgegengesetzter Stromfluß induziert, da bei ihnen eine Potenzialdifferenz zwischen verschiedenen Orten der Axone bzw. Dendriten aufgebaut werden kann. Je nach Ausrichtung der Hirnoberfläche, z. B. Faltung in Sulci, werden im Motorkortex die Pyramidenbahnzellen also vorzugsweise indirekt über Interneurone („transsynaptisch“) aktiviert, da hauptsächlich sie mit ihren Axonen und Dendriten parallel zur Kortexoberfläche liegen, sie modulieren die Aktivität anderer Nervenzellen, auch kortikofugaler Neurone wie Pyramidenzellen (Day et al. 1987, Day et al. 1989, Amassian et al. 1990, Rothwell 1991, Meyer 1992). Aus der Aktivierung dieser Interneurone resultieren die oben genannten I-Wellen. Die andere, seltenere, Möglichkeit ist, wie zuvor beschrieben, dass eine Aktivierung der Motoneurone selber entweder direkt in der Region des Axonhügels oder an den proximalen Ranvier'schen Ringen stattfindet (Hess et al. 1997), was zur Entstehung der sog. D-Wellen führt.

Die resultierende ausgeprägte Desynchronisation der Aktionspotentiale, welche innerhalb des kortikospinalen Traktes oder auf zellulärer Ebene der spinalen Neurone auftritt, ist der Hauptfaktor für die Erniedrigung der MEP-Amplituden im Vergleich zu durch supramaximale periphere Nervenstimulation evozierte Summenaktionspotentiale (SAP). Obwohl das MEP ähnlich aussieht wie ein SAP, hervorgerufen durch periphere Nervenstimulation (oder TES), ist es ein komplexeres Ereignis (Magistris et al. 1998, Rosler et al. 2002): Die Kombination von sich wiederholender Aktivität in zentralen und peripheren motorischen Axonen, die zeitliche Dispersion und die spontan-fluktuierenden Erregbarkeitsniveaus in sowohl intervenierenden Synapsen als auch in kortikospinalen und segmentalen Motoneuronen machen das MEP viel variabler als das SAP (Kiers et al. 1993). Die Entladung breitet sich orthodrom und antidrom aus (Barker et al. 1991a, Rothwell 1991, Amassian et al. 1998). Die erregten Neuronen können exzitatorische oder inhibitorische Eigenschaften haben, die wiederum eine intrakortikale oder eine kortikofugale Wirkung erzielen (Herwig & Schönfeldt-Lecouina 2000).

Als Nettoeffekt kann bei Einzelstimulation von einer lokalen kortikofugalen Aktivierung ausgegangen werden, sowie von einer intrakortikalen Beeinträchtigung des aktuellen lokalen Erregungsablaufs (Amassian et al. 1989). Die Amplitude des MEPs hängt also nicht nur von der Stimulationsintensität ab, sondern wird außerdem von anderen Faktoren beeinflusst, welche Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität nehmen (Borojerdi et al. 2001).



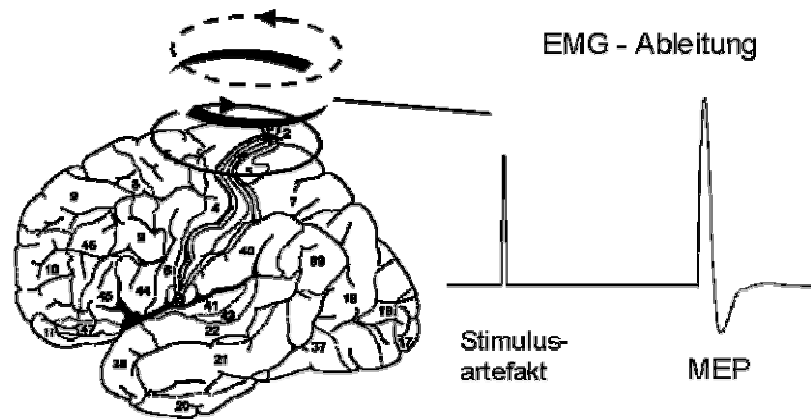


Abb. 3: Darstellung von Spulenposition und entsprechendem elektromyographisch abgeleiteten MEP. Aus: Internetseite der TMS-Forschungsgruppe der Psychiatrischen Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München (online: <http://psywifo.klinikum.uni-muenchen.de/forschung/tms/tms.html>).

Im Vergleich zu willkürlich durchgeführten kurzen Muskelkontraktionen tritt bei mittels Kortexreizung ausgelösten Muskelzuckungen keine Wahrnehmung einer Bewegungsinitiation auf. Die Bewegungen erfolgen ohne das Gefühl einer Anstrengung, unerwartet und automatisch, sie werden jedoch als solche wahrgenommen. Diese Wahrnehmung erfolgt durch ein „feedback“ peripherer bewegungskorrelierter Afferenzen und aufgrund verschiedener Mechanismen im zentralen Nervensystem (Meyer 1992).

## 1.2. Forschung und klinische Anwendung

Verwendet wird die TMS sowohl in der neurowissenschaftlichen Forschung als auch im klinischen Bereich von Neurologie und Psychiatrie, wo sie der Diagnostik und Therapie verschiedener Krankheitsbilder dient.

Ein etabliertes Anwendungsgebiet der transkraniellen Magnetstimulation besteht seit Mitte der achtziger Jahre in der neurologischen Diagnostik, der Beurteilung der Exzitabilität des motorischen Kortex, der Untersuchung der funktionalen Integrität intrakortikaler neuronaler Strukturen und der Leitfähigkeit motorischer Bahnen (kortikospinaler Trakt, Nervenwurzeln,

periphere Leitungsbahnen zu den Muskeln) (Kobayashi & Pascual-Leone 2003) mittels Stimulation des primär-motorischen Kortex bzw. peripherer Nervenstrukturen und EMG-Ableitung der motorischen Antwort. Die Ergebnisse können hilfreich für die (Früh)diagnose verschiedener Erkrankungen sein (z. B. Multiple Sklerose und Amyotrophe Lateralsklerose), ermöglichen prognostische Voraussagen (z. B. Schlaganfall) und bieten therapeutischen Nutzen (z. B. bei Depressionen).

Für wissenschaftliche Fragestellungen wird TMS unterschiedlich eingesetzt. Zur gezielten Modulation der Hirnrindenaktivität in sehr guter zeitlicher und zufrieden stellender räumlicher Auflösung können Rückschlüsse auf die Lokalisation und Funktion von Informationsverarbeitung in der Hirnrinde gezogen werden (Herwig & Schönfeldt-Lecouna 2000). Mit virtuellen Läsionen durch starke Einzel- oder repetitive Reize können im Rahmen von neuropsychologischen Experimenten Hinweise auf die physiologische Funktion von Hirnarealen gewonnen werden. Des Weiteren lässt sich mit repetitiver TMS eine vorübergehende Änderung der Exzitabilität von Hirnarealen erzielen, wodurch insbesondere im motorischen System gute Rückschlüsse auf Interaktionen verschiedener Hirnareale untereinander und auch Veränderungen derselben bei bestimmten Erkrankungen gezogen werden konnten (Chen & Seitz 2001, Münchau et al. 2002, Bäumer et al. 2003, Siebner & Rothwell 2003, Buhmann et al. 2004).

In den letzten 10 Jahren hat sich die Anwendung der TMS ausgehend vom motorischen und visuellen System auf die Untersuchung verschiedener kognitiver Funktionen wie Sprache, Gedächtnis und Emotionen ausgedehnt (Cracco et al. 1999, Herwig & Schönfeldt-Lecouna 2000).

Die Mechanismen und Konsequenzen kortikaler Plastizität (nach ZNS-Verletzung, Amputation, einem Training oder repetitiver Magnetstimulation) im menschlichen Kortex können erforscht werden (Cracco et al. 1999, Rothwell & Siebner 2003). Die rTMS kann zu einer längerfristigen Veränderung der Aktivität der Gehirnrinde im stimulierten Bereich führen.

### ***1.2.1. Motorische Schwelle***

Als messbare Variablen der Exzitabilität des motorischen Systems stehen bei der TMS einerseits die motorische Schwelle (RMT, Resting Motor Threshold) und andererseits die Amplitudengröße der Muskelantwort (MEP) zur Verfügung. Diese beiden Größen stehen in direkter Wechselwirkung zueinander.

Die RMT ist definiert als die minimale Intensität eines Testpulses, bei der sich bei 50% der Versuche im Zielmuskel ein MEP von mindestens 50 $\mu$ V produzieren lässt (Mills & Nithi 1997, Rothwell et al. 1999). Sie wird bestimmt zum Einen sowohl durch die Erregbarkeit kortikospinaler Neurone und der Motoneurone im Rückenmark, (welche das Abfeuern von Aktionspotentialen mittels der Aktivität der in den Membranen lokalisierten spannungsgesteuerten Natrium- oder Calcium-Kanäle regulieren) als auch durch interneuronale Verschaltungen, welche auf kortikospinale Neurone projizieren, und zum Anderen durch die Erregbarkeit der postsynaptischen Ziele innerhalb des motorischen Systems, nämlich der neuromuskulären Verschaltung und des Muskels selber (Ziemann et al. 1996c).

Die alleinige Messung der RMT des kortikospinalen Systems von Versuchspersonen, deren Muskulatur sich im Ruhezustand befindet, ist ungenau, denn Neuronen können inaktiv sein, weil ihre transmembranäre Spannung 1 mV von der Abfeuerungsschwelle entfernt ist, oder weil ihr Abstand zur Schwelle 10 mV beträgt. Wahrscheinlich lässt sich die zuverlässigste Schwellenmessung während aktiver Muskelkontraktion durchführen (Siebner & Rothwell 2003).

Als aktive Schwelle (AMT) wird die niedrigste TMS-Reizstärke verstanden, bei der im leicht vorinnervierten Zielmuskel bei jedem Impuls eine MEP-Amplitude von 150  $\mu$ V ableitbar ist. Bei derartiger Vorinnervation der Zielmuskulatur sinkt die Schwelle, so dass die AMT regelhaft niedriger als die RMT ist (Hess et al. 1987).

Der interindividuelle Unterschied der Reizschwelle ist groß, der intraindividuelle Unterschied hingegen klein (Borojerdj 2002).

### *1.2.2. Inhibition und Fazilitierung*

**Fazilitierende Effekte** auf die MEP, also Amplitudenerhöhungen, Latenzverkürzungen oder Verringerungen der Schwellenreizstärke, können durch verschiedene Faktoren hervorgerufen werden, wie beispielsweise Erhöhung der Reizintensität, Willkürkontraktion des Zielmuskels oder kontralateraler Muskeln, mentale Aktivierung oder Muskelvibration (Hess et al. 1987, Claus et al. 1988, Izumi et al. 1995, Abbruzzese et al. 1999, Hashimoto & Rothwell 1999, Rossini et al. 1999, Facchini et al. 2002).

Als Mechanismus werden Aktionen auf spinaler, hauptsächlich aber kortikaler oder zumindest supraspinaler Ebene postuliert (Claus et al. 1988, Deutschl et al. 1991, Maertens de Noordhout et al. 1992, Schubert 1997).

**Inhibitorische Effekte**, die eine Verringerung der Amplitude des MEPs oder die Unterdrückung spät absteigender Entladungen zur Folge haben, werden über die Aktivierung inhibitorischer Interneurone transsynaptisch an die Pyramidenzellen vermittelt (Nakamura et al. 1997).

Unterschiedliche Schwellen für inhibitorische und fazilitierende Mechanismen sowie die Tatsache, dass die Fazilitierung von der Richtung des konditionierenden Stromes abhängt, während das für die Inhibition nicht zutrifft, lassen darauf schließen, dass die Aktivierung unterschiedlicher Populationen kortikaler Neurone und somit separate Netzwerke für diese Effekte zuständig sind (Ziemann et al. 1996c, 1996b).

In der Amplitude der EMG-Antwort spiegelt sich also auch das Gleichgewicht der kortikalen Inhibition und Fazilitierung wider (Day et al. 1989, Rothwell 1991, Kujirai et al. 1993).

### *1.2.3. Doppelpulsparadigma*

Die transkranielle Magnestimulation mit dem Doppelpulsparadigma nach Kujirai et al. (1993) ermöglicht es, die Exzitabilität exzitatorischer und inhibitorischer interneuronaler Schaltkreise auf der kortikalen Ebene zu untersuchen (Ziemann et al. 1996c, Nakamura et al. 1997).

Einem überschwelligem Testreiz wird ein unterschwelliger konditionierender Reiz vorausgeschickt (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996c). Die Reizstärke beträgt 75-80% der RMT oder liegt etwa 5% unterhalb der Reizstärke für die aktive Schwelle. Für diese Intensität ist bekannt, dass der Impuls selber keine spinal ableitbaren Potentiale induziert (di Lazzaro et al. 1998). Der Effekt des konditionierenden Reizes auf die Amplitudengröße des MEPs, welches dem Testreiz folgt, wird bei dieser Untersuchungsmethode den intrakortikalen Mechanismen zugeschrieben (Kujirai et al. 1993, Ziemann 1996c, Nakamura et al. 1995, 1997, Di Lazzaro et al. 1998).

Bei **kurzen Interstimulusintervallen** (ISI 2-5 ms) lässt sich das **inhibitorische** intrakortikale System (ICI) untersuchen, der konditionierende Reiz führt zu einer Inhibition des MEPs meistens im Bereich um 20-40% des Test-MEPs (Kobayashi & Pascual-Leone 2003).

Bei **längeren Interstimulusintervallen** (ISI 10-20 ms) kann das **fazilitierende** intrakortikale System untersucht werden, über dessen Aktivierung wird ein MEP von maximal 120-300% des Test-MEPs ausgelöst (Kobayashi & Pascual-Leone 2003). Die sogenannte Intrakortikale Fazilitierung (ICF) kann dabei sowohl durch Erhöhung der Aktivität exzitatorischer Interneurone als auch durch die Hemmung, also Dysinhibition, inhibitorischer Interneurone zustande kommen (Liepert et al. 2001a).

Mit der transkraniellen Magnetstimulation und dem Doppelpulsparadigma können folglich auch die Einflüsse verschiedener Transmittersysteme auf die Exzitabilität des motorischen Systems untersucht werden. Die Kombination von TMS und pharmakologischen Interventionen stellt eine mögliche Methode dar, grundlegende Mechanismen, welche der menschlichen kortikalen Exzitabilität und Plastizität zugrunde liegen, zu untersuchen (Borojerdi 2002).

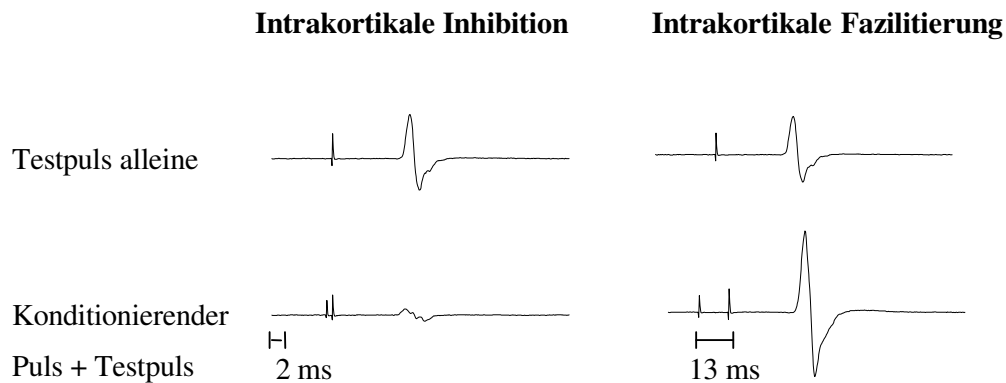


Abb. 4: Messung der intrakortikalen Exzitabilität mittels TMS. Darstellung der intrakortikalen Inhibition (links) und der intrakortikalen Fazilitierung (rechts) nach Stimulation mit einem Testpuls alleine (oben) und nach Stimulation mit dem Doppelpulsparadigma (unten).

### 1.2.3.1. Variablen kortikaler Exzitabilität

Die Effekte verschiedener Erkrankungen und Medikamente auf die inhibitorischen und fazilitierenden Phasen der Doppelpulskurve lassen vermuten, dass **GABAerge Mechanismen** darin involviert sind (Borojerdj 2002): Viele Medikamente, die die GABAerge Aktivität erhöhen, wie Lorazepam, Baclofen (ein GABA-B-Agonist), Gabapentin, Topiramant und Ethanol steigerten in vorausgegangenen Studien die ICI im Doppelpulsparadigma bei Interstimulusintervallen von weniger als 5 ms (Ziemann et al. 1995, 1996, 1996b, Inghilleri et al. 1996, Chen et al. 1997, Reis et al. 2002). Diese Medikamente sind in der Kategorisierung der Antiepileptika den Neuromodulatoren zugeordnet (Ethanol nicht) und bestätigen die Hypothese von Kujirai 1993, dass mit der Untersuchung der intrakortikalen Inhibition Aussagen über die Exzitabilität der GABAergen inhibitorischen interneuronalen Kreisläufe im Motorkortex gemacht werden können.

Die ICF wurde von den meisten GABAergen Medikamenten (Lorazepam, Diazepam, Vigabatrin, Baclofen, Gabapentin und Ethanol) bei Doppelpulsstimuli mit Interstimulusintervallen von >6 ms unterdrückt (Ziemann et al. 1995, 1996b, 1996a, 1996d, Inghilleri 1996, Rizzo et al. 2001, Ilic et al. 2002a). Auch wenn die ICF die Exzitabilität der

exzitatorischen interneuronalen Kreisläufe im Motorcortex widerspiegelt, weisen diese neuropharmakologischen Ergebnisse darauf hin, dass die exzitatorischen Kreisläufe ebenfalls starker inhibitorischer, GABA-vermittelter, Kontrolle unterliegen (Werhahn 1999, Ziemann 1996b, Boroojerdi 2002). Die Tatsache, dass nach Verabreichung des GABA-A-Agonisten Diazepam die ICI erhöht und die ICF erniedrigt war, erklärten Ilic et al. 2002a ebenfalls damit, dass die ICI durch einen niedrigschwelligen GABA-A-Rezeptor-abhängigen inhibitorischen Pfad vermittelt wird und dass außerdem eine Summation inhibitorischer postsynaptischer Potentiale (IPSP) nach dem 1. Impuls und exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP) nach dem 2. Impuls im kortikospinalen Neuron stattfindet.

Die GABA-A-Rezeptor-vermittelte Inhibition im menschlichen Kortex unterliegt vermutlich einer präsynaptischen, GABA-B-vermittelten Autoinhibition. Werhahn et al. erklärten 1999 das Zustandekommen einer Fazilitierung des MEPs nach Gabe des GABA-Reuptake-Inhibitors Tiagabin mit einer Aktivierung von präsynaptischen GABA-B Rezeptoren. (Postsynaptische GABA-B-Rezeptoren haben ebenfalls inhibitorische Effekte.) Dadurch sei also ein Anstieg von Dauer und Ausmaß der präsynaptischen GABA-B-Rezeptor vermittelten IPSP-Komponente auf die GABA-A-Inhibition zu verzeichnen, was zu einer Dysinhibition und letztlich zu der Fazilitierung des MEPs geführt haben könnte.

Für den Glutamatantagonisten Riluzol (Liepert et al. 1997) und den NMDA-Antagonisten Dextromethorphan (Ziemann et al. 1998) konnte gezeigt werden, dass sie die ICF vermindern.

Ein Einfluß auch des **serotonergen Systems** auf die intrakortikale Erregbarkeit konnte gezeigt werden: Der die ICI reduzierende Effekt von Zolmitriptan, einem 5-HT<sub>(1B/1D)</sub> Rezeptor-Agonisten, der die intakte Blut-Hirn-Schranke überwindet (ermittelt durch das Doppelpuls-Paradigma bei kurzen ISI) wurde in einer Studie 1998 von Werhahn et al. dessen Einfluss auf intrakortikale inhibitorische Interneurone zugeschrieben. Es wurde interpretiert, dass der Mechanismus eine Reduktion der Serotoninausschüttung sein könne, als Ergebnis einer Aktivierung präsynaptischer 5-HT<sub>(1B/1D)</sub>-Autorezeptoren durch Zolmitriptan. Demzufolge komme es zu einer Reduktion der sonst Serotoninrezeptor-vermittelten Inhibition über die Interneurone. Daraus wurde geschlossen, dass diese Ergebnisse darauf hinweisen könnten, dass 5-HT und Medikamente, welche die intrakortikale Aktivität von Serotonin erhöhen, die kortikale Exzitabilität reduzieren durch eine Aktivierung der intrakortikalen Inhibition (Werhahn et al. 1998).

Sertralin, ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor, führte über die Aktivierung von 5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren, die vorwiegend an GABAergen inhibitorischen Interneuronen lokalisiert sind (Jakab et al. 2000), zu einer verringerten Fazilitierung. Der konditionierende Puls aktiviert die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren-enthaltenden inhibitorischen Interneurone, deren Erregbarkeit durch die Erhöhung von 5-HT (im synaptischen Spalt) zuvor gesteigert wurde. Der zweite überschwellige Puls ruft infolge dessen ein erniedrigtes MEP hervor (Ilic et al. 2002). Auch in Tierversuchen wurde zuvor demonstriert, dass eine Aktivierung von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren zu einer Erniedrigung der Amplitude und seitlichen Ausdehnung der Exzitation im Rattenhirn führte. Daraus wurde geschlossen, dass die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren also die inhibitorische Wirkung von GABA am GABA-A-Rezeptor unterstützen (Roerig & Katz 1997).

Atropin, ein Antagonist prä- und postsynaptischer muskarinerge Rezeptoren induzierte als Modulator cholinerge Neurotransmission über eine intrakortikale Disinhibition einen Verlust intrakortikaler Inhibition und erhöhte die ICF (Liepert et al. 2001a)

Auch Veränderungen im **dopaminergen System** üben Einfluss auf das Gleichgewicht zwischen ICI und ICF aus. Dies wurde in mehreren Studien an Parkinson-Patienten untersucht. In der off-Phase zeigten einige Patienten eine verminderte intrakortikale Inhibition, welche sich nach Gabe von L-DOPA normalisierte (Ridding et al. 1995). Pergolide, ein D1 und D2-Rezeptor-Agonist erhöhte die ICI bei gesunden Freiwilligen (Ziemann et al. 1996c). Eine Erhöhung der ICI und eine Abschwächung der ICF mittels Bromocriptin, einem D2 Dopaminrezeptoragonisten, konnten nachgewiesen werden; außerdem wurde eine Erhöhung der ICF (disinhibitorischer Effekt) durch Haloperidol, einen Dopaminrezeptorantagonisten gezeigt (Ziemann et al. 1996c, 1997). Dopaminrezeptor-Agonisten und -Antagonisten können also als inverse Modulatoren der kortikalen Exzitabilität angesehen werden: Erstere erhöhen die Inhibition, Letztere reduzieren sie (Paulus et al. 1998, Boroojerdi 2002).

Von Boroojerdi et al. wurde eine vermehrte Exzitabilität im Kujirai-Paradigma nach Gabe von Amphetaminen beschrieben (Boroojerdi et al. 2001). Amphetamine erhöhen die neuronale Exzitabilität, eine Gabe von D-AMP führte zu einer Fazilitierung des MEPs (Ziemann et al. 2002). Dies wird mit der erhöhten Verfügbarkeit von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin im synaptischen Spalt erklärt (Iversen & Iversen 1981, Ziemann et al. 2002). Auch ein Absinken der extrazellulären GABA-Konzentration (Bourdelaïs & Kalivas 1990) kann zu diesem Effekt beitragen.



#### **1.2.4. M-Antwort**

Durch die elektrische Reizung eines peripheren Nervs werden sowohl in afferenten sensiblen, als auch bei zunehmender Reizstärke in efferenten motorischen Nervenfasern Erregungen ausgelöst, welche sich orthodrom und antidrom ausbreiten und anhand des elektromyographisch registrierbaren Summenpotentials gemessen werden können.

Bei höheren Reizintensitäten erscheint bei einer Latenz von wenigen Millisekunden zunächst die M-Welle (auch: M-Antwort), welche durch direkte Reizung der Axone der  $\alpha$ -Motoneurone entsteht (Wiesendanger 1997).

Aus der Erregung der Ia-Afferenzen und deren monosynaptischer Verschaltung auf die  $\alpha$ -Motoneurone im Rückenmark resultiert mit einer etwas längeren Latenzzeit die erstmals im Jahre 1918 durch den Physiologen Paul Hoffmann (1857-1919) beschriebene H-Welle (auch: H-Reflex) (Hoffmann 1918).

Die nach supramaximaler elektrischer Stimulation eines Nervs nach kurzer Latenzzeit über dem innervierten Muskelbauch ableitbare Muskelamplitude (M-Antwort) kann als Maß für dessen maximale Kontraktionskraft gewertet werden.

#### **1.2.5. Stimulus-Reizantwort Kurve**

Durch zunehmende TMS-Reizintensität kann in Relation zum über dem Zielmuskel maximal ableitbaren Muskelsummenpotential eine Rekrutierungskurve des kortikospinalen motorischen Systems ermittelt werden, die so genannte Stimulus-Reizantwort Kurve (engl.: *Stimulus Response Curve*, SRC). Die Anzahl und die Amplitude mittels TMS ausgelöster deszendierender kortikospinaler Erregungswellen und damit auch die MEP-Amplitude nehmen mit zunehmender Stimulationsintensität zu (Ridding & Rothwell 1997, Rothwell 1997).

Die Stimulus-Antwort-Eigenschaften hängen von den Interaktionen ab, die an verschiedenen Stellen entlang der kortikospinalen Pfade stattfinden. Über die genauen Mechanismen, die die

SRC im kortikospinalen System beeinflussen, ist nicht viel bekannt. Medikamenten-induzierte Veränderungen der maximalen M-Antwort konnten in den entsprechenden Studien nicht festgestellt werden, was Einflüsse auf der Ebene der neuromuskulären Verbindungen unwahrscheinlich macht. Die F-Wellen blieben ebenfalls unverändert, das deutet auf eine supraspinale Lage der Beeinflussung der Kurven hin, auch wenn spinale Einflüsse nicht komplett ausgeschlossen werden können (Borojerdi et al. 2001).

Die Exzitabilität des gesamten motorischen Systems wird in der SRC reflektiert, wohingegen unterschiedliche Aspekte im Vergleich zur Untersuchung nach dem Doppelpuls-Paradigma untersucht werden, nämlich die transsynaptische Aktivierung kortikospinaler Neurone und spinaler Motoneurone mittels eines einzelnen überschwelligeren TMS Impulses (Ilic et al. 2002). In den kleinen Handmuskeln zeigt die MEP-Amplitude bei ansteigender Stimulusintensität einen sigmoidalen Anstieg, bis ein Plateau-Level erreicht wird (Devanne et al. 1997, Hess 1987). Die Steigung und Plateau-Werte der SRC bieten Informationen über die physiologische Kraft der kortikospinalen Verbindungen (Devanne et al. 1997, Ridding & Rothwell 1997).

#### ***1.2.5.1. Variablen der Rekrutierung in der Stimulus-Reizantwort Kurve***

Ilic et al. fanden 2002 nach Gabe von Sertralin, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor eine vermehrte Rekrutierung in der Stimulus-Reizantwort Kurve bei höheren Intensitäten (also einen steileren Anstieg der Kurve). Sie interpretierten dies als Folge einer Serotonin-vermittelten Erhöhung der intrinsischen Exzitabilität der kortikospinalen Neurone, beispielsweise durch Depolarisation oder als eine Folge des Anstiegs der exzitatorischen Übertragung, welche zur prä- oder postsynaptischen Aktivierung kortikospinaler Neurone führt (Ilic et al. 2002).

Auch GABAerge inhibitorische Mechanismen beeinflussen die SR-Eigenschaften des kortikospinalen Systems beträchtlich: Nach der Verabreichung von Lorazepam, einem Benzodiazepin und GABA-A-Rezeptor-Modulator, wurde die SRC signifikant abgeflacht (und die ICI leicht erhöht) ohne Einfluß auf die ICF oder die motorische Schwelle zu nehmen (di Lazzaro 2000, Borojerdi et al. 2001). Midazolam, ein die GABA-Wirkung verstärkendes

Benzodiazepin, zeigte in einer vorangegangenen Studie denselben Effekt (Schonle 1989). Die Gabe von Amphetamin (indirekte agonistische Wirkung auf das katecholaminerge System und Absinken der extrazellulären GABA-Konzentration) (Bourdelaïs & Kalivas 1990) hatte einen starken faszilierenden Effekt auf die SRC (Boroogerdi et al. 2001).

Auch die Eigenschaften von  $\text{Na}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen üben einen Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität aus, das zeigte sich in einer Studie mit Lamotrigin, einem Inhibitor spannungsgesteuerter  $\text{Na}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle (Boroogerdi 2001).

Die Stimulus-Reizantwort Kurve spiegelt die Verstärkungsfunktion (engl.: *gain function*) der Erregbarkeit der stimulierten kortikospinalen Projektionen und deren Beeinflussung durch zentralnervös wirksame Substanzen wider. SR-Kurven bieten also sensitive aber relativ unspezifische Parameter kortikospinaler Exzitabilität für die Effekte pharmakologischer Mittel auf das ZNS (Boroogerdi et al. 2001).

### ***1.2.6. Postexzitatorische Innervationsstille (Silent Period)***

Als Silent Period (SP) wird ein inhibitorischer Effekt bezeichnet, bei dem ein einzelner, überschwelliger transkranieller Kortexreiz zu einer Hemmung von tonischer Willkürinnervation in kontralateralen Muskeln führt (Meyer 1992). Die EMG-Aktivität wird für einige 100 ms nach dem kortikal ausgelösten MEP unterbrochen. Die Dauer dieser Innervationsstille nimmt mit steigender Intensität des Kortexreizes und somit steigender Amplitude des MEPs zu, auch dann noch, wenn bereits eine Sättigung der Muskelamplituden erreicht ist. Sie ist unabhängig vom Grad der Vorinnervation des abgeleiteten Muskels.

Während der letzten Jahre wurde die SP umfassend studiert. Die allgemeinen Schlussfolgerungen sind, dass die Physiologie komplex ist, und dass eine Anzahl verschiedener Mechanismen in die SP hineinspielen, nämlich während der frühen Phase (die ersten 50-60 ms dieser Suppression) vermutlich spinale inhibitorische Mechanismen (Renshaw-Inhibition und Nach-Hyperpolarisation), und dass während der zweiten Hälfte am ehesten supraspinale, wahrscheinlich intrakortikale inhibitorische Mechanismen zur Geltung kommen (Fuhr et al. 1991, Inghilleri et al. 1993, Ziemann et al. 1993, 1996b).

Auf neurochemischer Ebene wird die SP durch GABA-B-vermittelte Einflüsse moduliert (Siebner et al. 1998, Werhahn et al. 1999), einige GABA-erge Substanzen zeigten jedoch keinen Effekt (Boroojerdi 2002). Die Modulationsmechanismen scheinen heterogen, jedoch vorwiegend GABA-B-vermittelt zu sein. Als Beweis hierfür wird unter anderem die Tatsache angesehen, dass die intrathekale Gabe von Baclofen (als prototypischer GABA-B-Agonist) den kortikalen Anteil der Silent Period dosis-abhängig deutlich verlängert (Siebner et al. 1998).

Für das dopaminerge System beschrieben Ziemann et al. (1996a) eine verlängerte Silent Period nach Verabreichung des Dopamin-Agonisten Pergolide. Bei Parkinson-Patienten wurde eine kürzere Silent Period gefunden, als bei gesunden Probanden (Cantello et al. 1991, Priori et al. 1994, Nakashima et al. 1995).

### ***1.2.7. Sicherheitsaspekte***

Nach dem bisherigen Kenntnisstand ist bei der Berücksichtigung von Ausschlusskriterien (Wassermann 1998) die transkranielle magnetische Kortexstimulation mit Einzelreizen als ein sicheres und nebenwirkungsarmes Untersuchungsverfahren anzusehen. Die bei der Stimulation auftretende Energieübertragung auf das Gehirn ist vernachlässigbar gering, biologische Effekte (wie zum Beispiel die Zunahme der zerebralen Blutperfusion) liegen im physiologischen Bereich (Meyer 1992).

### 1.3. Signalübertragung im Zentralen Nervensystem

#### 1.3.1. Neurotransmitter

Für die Informationsübertragung im ZNS stehen verschiedene Neurotransmitter zur Verfügung, die exzitatorische oder inhibitorische Einflüsse auf die Signalübertragung ausüben. Neurotransmitter werden präsynaptisch bereitgestellt, bei Bedarf freigesetzt und beeinflussen die nachgeschalteten Zellen durch ihre Wirkung an prä- und postsynaptischen Rezeptoren (Deutch & Roth 1999). Mittels Diffusion im Extrazellulärraum können viele, auch entfernte Ziele im neuronalen Netzwerk erreicht werden.

Die als Neurotransmitter fungierenden biogenen Indol- (Serotonin) und Katecholamine (Dopamin) spielen eine wichtige Rolle in der Erhaltung des Transmittergleichgewichtes in den Basalganglien. Änderungen in der Bereitstellung dieser Neurotransmitter haben direkte Effekte auf das Verhalten des Organismus.

##### 1.3.1.1. Serotonin (5-HT)

Serotonin, auch 5-Hydroxytryptamin (5-HT), ist ein Indolamin. Es wird gebildet aus der Aminosäure L-Tryptophan. Serotonin ist ein phylogenetisch alter Neurotransmitter und ist in vielen biologischen Systemen, einschließlich Pflanzen, Invertebraten (wie zum Beispiel Schnecken) und Vertebraten zu finden (Janakidevi et al. 1966, Azmitia 2001). Es spielt eine wichtige Rolle in vielen peripheren Körperfunktionen, wie der Vasokonstriktion, Darmmotilität und Thrombozytenaggregation. Viel komplexer jedoch ist die Involvierung des Serotonins in die physiologischen Funktionen des ZNS, wo es an verschiedenen Steuerungsfunktionen, wie beispielsweise der Kontrolle des Schlaf-Wach-Rhythmus, Emesis und Emotionen beteiligt ist. Nur 1-2% des Gesamt-Körper-Serotonins befinden sich im Gehirn (Marsden 1996).

### 1.3.1.1.1. Lokalisation und Innervationsgebiete serotonerger Neurone

Serotonin enthaltende Neurone sind im Mesencephalon, der Pons und der Medulla oblongata enthalten, dort vor allem in den medianen und paramedianen Zonen der Raphekerne (Nieuwenhuys 1985). Der kaudale Anteil projiziert hauptsächlich absteigend ins Rückenmark. Der rostrale Anteil projiziert aufsteigend (ins Vorderhirn) zu den limbischen Strukturen und zur Hirnrinde (Leonhard et al. 1987, Halliday et al. 1995).

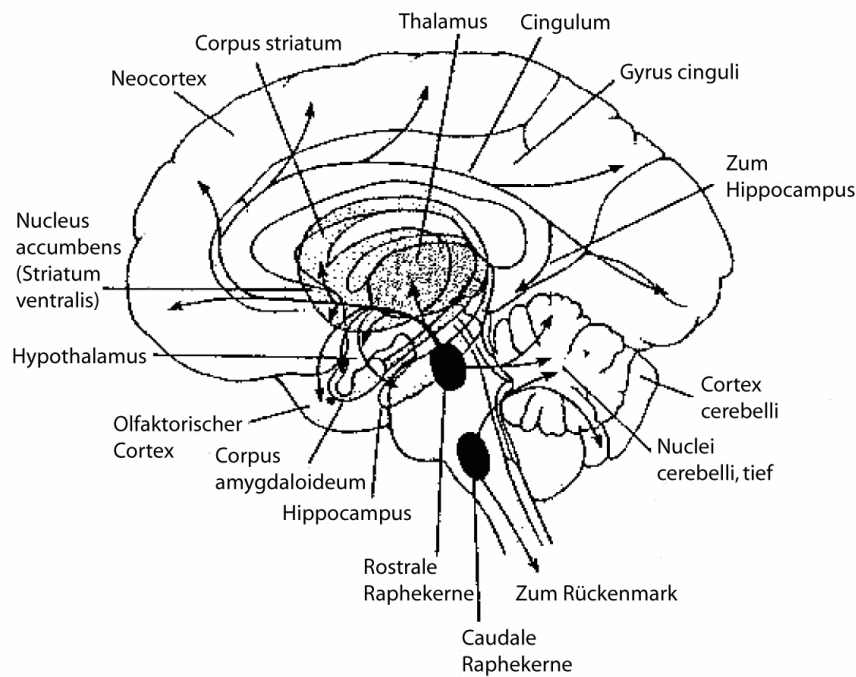


Abb. 5: Serotonerges System. Modifiziert nach: Netter F H, 1997; Tafel 94-109 und Leonhard, Krisch, Zilles 1987; 473-495.

Wie alle Neurotransmitter wird auch Serotonin in Vesikeln gespeichert, die Freisetzung erfolgt impulsabhängig exozytotisch. Im synaptischen Spalt kann es an verschiedene prä- oder postsynaptische Rezeptoren binden und in das serotonerge Neuron über einen selektiven Serotonintransporter (SERT) wiederaufgenommen werden (Marsden 1996).

### ***1.3.1.1.2. Serotonerge Rezeptoren***

Insgesamt sind 14 Serotonin-Rezeptoren bekannt, die mit Ausnahme des 5-HT<sub>5B</sub>-Rezeptors auch beim Menschen nachgewiesen sind. Die derzeitige Einteilung erfolgt in 7 Klassen (5-HT<sub>1-7</sub>), basierend auf ihrem pharmakologischen Profil und dem Mechanismus der Signaltransduktion. Sie sind an spezifischen Stellen des ZNS lokalisiert (Hoyer et al. 1994, Barnes & Sharp 1999).

5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren finden sich vorwiegend somatodendritisch als Autorezeptoren auf serotonergen Neuronen der Raphekerne. Der 5-HT<sub>(1B/1D)</sub>-Rezeptor fungiert als präsynaptischer Autorezeptor auf serotonergen Axonterminalen, sowie als Heterorezeptor z.B. auf GABAergen Neuronen. 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren sind ausschließlich postsynaptische Rezeptoren, sie sind im Kortex lokalisiert, in der Hippokampusregion und den Basalganglien. Der Subtyp 5-HT<sub>2A</sub> kommt an Pyramidenzellen und GABAergen Interneuronen vor, durch 5-HT wurde beispielsweise ein dysinhibitorischer Effekt erzielt, indem 5-HT<sub>2A/2C</sub>-vermittelte postsynaptische GABA-A-Rezeptorströme reduziert wurden (Sprague et al. 1998). Ein (MDMA-vermittelter) Anstieg der Dopaminkonzentration wurde gedämpft durch einen zuvor 5-HT<sub>(2B/2C)</sub>-vermittelten Anstieg von GABA im Ventralen Tegmentalen Areal (VTA). Hier wird die Rolle der 5-HT-Rezeptoren in der Kontrolle von dopaminergener Funktion über GABAerge Neurone deutlich (Bankson & Yamamoto 2004). Lokalisation von 5-HT<sub>3</sub>: Striatum, Hippokampus, Substantia nigra, kleine GABAerge Interneurone, die auf die Pyramidenzellendriten projizieren. Außerdem auf sympathischen Neuronen. Das Besondere an dieser Rezeptorklasse ist seine Ionotropie, das bedeutet, die Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals erhöht sich bei Aktivierung des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors. Das hat zur Folge, dass dieser Rezeptor durch einen Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>- Ioneneinstrom eine schnelle exzitatorische Wirkung vermittelt. Auch über diesen Rezeptor wird eine Reduktion postsynaptischer GABA-A-Rezeptorströme vermittelt (Roerig & Katz 1997).

### ***1.3.1.2. Dopamin (DA)***

Dopamin (3-, 4-, Dihydroxyphenethylamin) ist ein zu den Katecholaminen zählender Neurotransmitter. Es wird, wie auch Adrenalin und Noradrenalin, aus der aromatischen Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Dopamin besitzt einen Phenolring mit zwei Hydroxylgruppen (in „ortho“-Stellung), deren Wasserstoffatome sehr leicht abgespalten werden können. Diese Oxidation ermöglicht den Nachweis von Dopamin durch elektrochemische Messungen (Löffler 1998).

#### ***1.3.1.2.1. Lokalisation und Innervationsgebiete dopaminerger Neurone***

Gruppen dopaminerger Neurone sind hauptsächlich in rostralen Teilen des ZNS lokalisiert, sie liegen im Mittelhirn, Zwischenhirn und Endhirn. Einzelne verstreute Zellgruppen sind auch in anderen Hirnregionen zu finden. Es lassen sich verschiedene Systeme der dopaminergen Projektionen einteilen. Es gibt dopaminerge Verbindungen innerhalb der Retina und des Bulbus olfaktorius, das tuberoinfundibuläre und incertohypothalamische System (dopaminerge Innervation zwischen Hypothalamus und Hypophysenhinterlappen bzw. innerhalb des Hypothalamus), des Weiteren gibt es langstreckige Systeme, welche die drei Hauptprojektionen der Zellgruppen A8-10 zum Telencephalon darstellen: Die mesostriatale Projektion, die mesokortikale Projektion und die mesolimbische Projektion. Die genannten Bahnen sind stark kollateralisiert (Leonhardt et al. 1987).



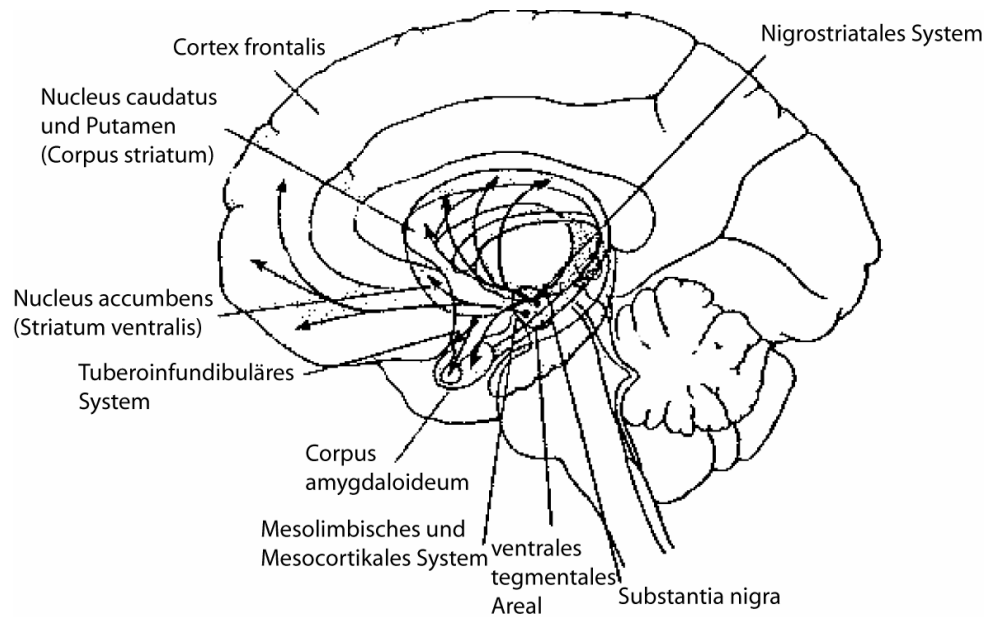


Abb. 6: Dopaminerges System. Modifiziert nach: Netter F H, 1997; Tafel 94-109 und Leonhard, Krisch, Zilles 1987; 473-495.

#### 1.3.1.2.2. Dopaminerge Rezeptoren

Es gibt mindestens fünf unterschiedliche Klassen von G-Protein-gekoppelten Dopaminrezeptoren, sie werden als D1-D5 bezeichnet. Sie können grob in zwei Hauptfamilien eingeteilt werden: D1- und D5-Rezeptoren wirken exzitatorisch, D2-, D3- und D4-Rezeptoren dagegen wirken inhibitorisch (Lacey et al. 1987, Sibley & Monsma 1992).

Die höchste Dichte von D1- und D2-Rezeptoren findet sich im dorsalen und ventralen Striatum. D1-Rezeptoren finden sich beispielsweise auch auf GABAergen Afferenzen im Neostriatum. Über die Aktivierung des D1-Rezeptors durch endogenes Dopamin kommt es zu einer erhöhten GABA-Freisetzung in der SN der Ratte (Mades 2003). D2-Rezeptoren werden als Autorezeptoren auf dopaminergen Neuronen des Mittelhirnes exprimiert. D3 Rezeptoren sind vorwiegend im NAcc lokalisiert. D4- und D5-Rezeptoren kommen nicht im Striatum vor, sondern werden im frontalen Kortex, Hippokampus, der Amygdala und im Hypothalamus exprimiert (Sealfon & Olanow 2000). Freigesetztes Dopamin kann wieder aufgenommen werden durch ein spezifisches Transporterprotein (Dopamintransporter, DAT).

Durch die Wiederaufnahme in präsynaptische Axonterminalen wird eine synaptische Übertragung beendet.

### ***1.3.1.3. $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)***

GABA (Gammaaminobuttersäure) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter für synaptische Inhibition im zentralen Nervensystem (Biggio 1992). Es wird aus der Aminosäure Glutamat (exzitatorischer Neurotransmitter) synthetisiert und bindet an spezifische prä- und postsynaptische Rezeptoren. Der Effekt des aus präsynaptischen Axonterminalen inhibitorischer Neurone freigegebenen GABA hängt vom Rezeptortypen der postsynaptischen Zellmembran ab, mit dem es interagiert (Mc Cormick 1992).

#### ***1.3.1.3.1. Lokalisation und Innervationsgebiete GABAerger Neurone***

GABAerge Inhibition lässt sich auf allen Ebenen des ZNS finden, eingeschlossen dem Hypothalamus, Hippokampus, cerebralem und cerebellärem Kortex. Die meisten GABAergen Zellen sind Interneurone, es gibt aber auch GABAerge Projektionsneurone und entsprechend GABAerge Komponenten in großen Faserbahnen (Leonhardt et al. 1987).

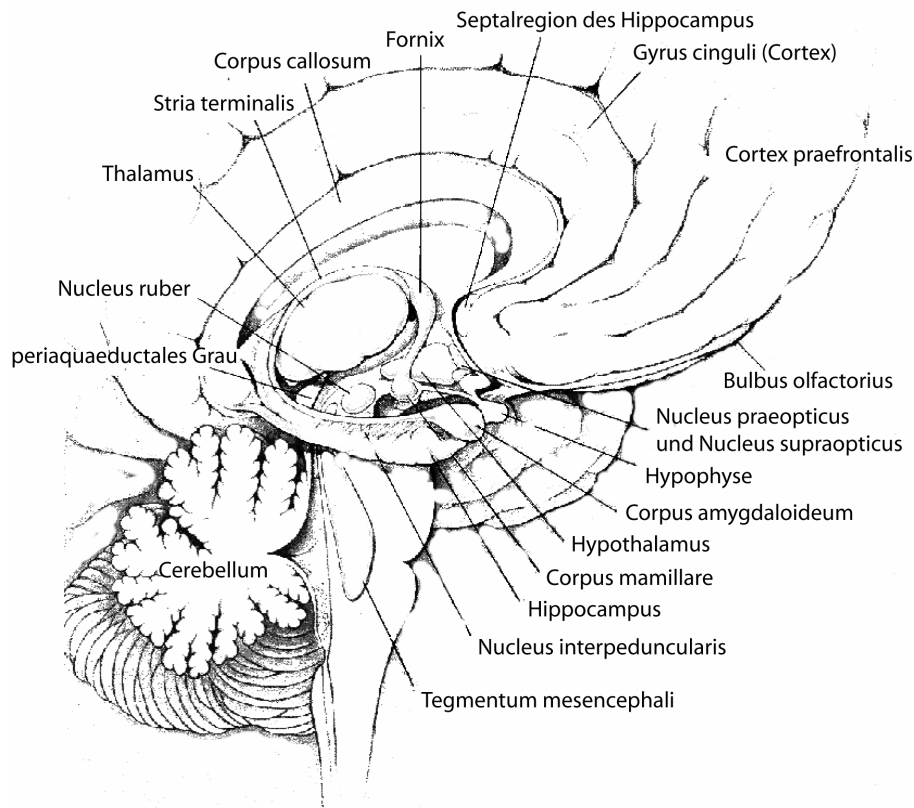


Abb. 7: GABAerges System. Modifiziert nach: Netter F H, 1997; Tafel 94-109 und Leonhard, Krisch, Zilles 1987; 473-495.

### 1.3.1.3.2. GABA-Rezeptoren

Wird ein GABA-A-Rezeptor aktiviert, so führt dies zu einer Öffnung spezifischer Chloridkanäle und zur Induktion eines kurz andauernden inhibitorischen postsynaptischen Potentials (IPSP). Bei der Aktivierung von GABA-B-Rezeptoren wird über Kaliumkanäle ein länger andauerndes IPSP induziert (Mc Cormick 1992). Dies wird jedoch nur bei starker Aktivierung der inhibitorischen Interneurone beobachtet, was vermuten lässt, dass zur Aktivierung eines GABA-B-Rezeptors entweder eine höhere GABA-Konzentration oder eine längere Expositionszeit benötigt wird (Otis & Mody 1992). Durch Aktivierung präsynaptischer

GABA-B-Rezeptoren wird die Freisetzung von GABA gehemmt. Die Aktivierung von postsynaptischen GABA-B-Rezeptoren führt zur Hyperpolarisation und wirkt der Enthemmung durch präsynaptische GABA-B-Rezeptoren entgegen (Mades 2003).

#### 1.4. Ecstasy

Der Begriff „Ecstasy“ wird in der wissenschaftlichen Literatur synonym für 3-, 4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA) gebraucht (Green et al. 2003), bezeichnet jedoch auch auf illegalen Märkten erhältliche Tabletten, die vorwiegend MDMA enthalten aber auch andere wirkungsverwandte Stoffe enthalten können (Simon et al. 2006). Chemisch ordnet man das MDMA einer größeren Gruppe, den Phenylalkylaminen, zu, in die sowohl Amphetamine oder Methamphetamin als auch halluzinogene Derivate wie das DOB gehören (Gouzoulis-Mayfrank et al. 1996, Christophersen 2000, Skrinska & Gock 2005).

Es ist eine synthetische Substanz, die in ihrer Struktur dem Myristicin und Safrol sehr ähnlich ist, welche auch in psychogenen Pflanzen wie der Muskatnuß und Sassafras vorkommen (Eisner 1989).

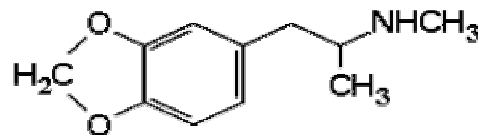


Abb. 8: Strukturformel 3,4-Methylenedioxyamphetamin

Die Substanz wurde 1914 von der Firma Merck rückwirkend zum 24.12.1912 patentiert. MDMA (bei Merck damals Safryl-Methyl-Amin) war ein Zwischenprodukt auf der Suche nach einem Hämostatikum, später resultierte dann daraus das Merck-Präparat Methylhydrastinin-Hydrochlorid (Beck 1997/1998). In den folgenden Jahren wurde in klinischen Studien (auch durchgeführt durch die US-Armee, welche in den 50er Jahren die Eignung als

„Wahrheitsdroge“ und „Psychokampfstoff“ testete) bestätigt, dass MDMA ein Medikament ist, welches in der Lage ist, eine Verstärkung von Introspektion und Vertraulichkeit zu bewirken und außerdem zu einer vorübergehenden Befreiung von Ängsten und Depressionen führen kann. Diese Effekte können beinahe ohne die gleichzeitige ablenkende Änderung der allgemeinen Wahrnehmung, des Körperbildes oder der Selbstwahrnehmung erreicht werden (Greer 1985, Downing 1986, Greer & Tolbert 1986, Gasser 1996). MDMA und einige andere Substanzen wurden aufgrund dieser Eigenschaften einer neuen Stoffklasse zugeordnet, den „Entaktogenen“ (Nichols 1986). Dieser Name setzt sich aus "en" (altgriechisch: innen), "tactus" (lateinisch: berühren) und "gen" (bewirken) zusammen, kann also mit "das Innere berührend" übersetzt werden. Der amerikanische Biochemiker Dr. Alexander Shulgin rückte die Substanz, welche er als "window" (im Sinne eines Fensters zur Psyche) bezeichnete, in den 60ern ins öffentliche Licht, als er MDMA als Hilfsmittel in der Psychotherapie empfahl (Lovett 1999).

In den nachfolgenden Jahren wurde es von etlichen Psychotherapeuten als Adjuvans in Therapien eingesetzt. Seit den 80er Jahren unterstehen alle Methylendioxyamphetamin-Derivate dem Betäubungsmittelgesetz (Grinspoon & Bakalar 1986).

Ecstasy wird in der Regel in Tabletten- oder Kapselform produziert und oral eingenommen. Die Pillen sind meist rund und flach, häufig bunt und tragen in der Regel eine Prägung (Automarkenzeichen, Zwerg, Smiley, Kermit der Frosch, >900 verschiedene Motive), dementsprechend werden sie benannt. Es gibt sie mit und ohne Bruchrille. Die Trägermasse besteht zum Beispiel aus Traubenzucker, Saccharose oder Lactose (Cousto 1996).

Bei einer Untersuchung von 1.115.478 Ecstasy Tabletten und Kapseln im Jahr 2005 stellten sich 93,3% (2004: 93,4%) als Monopräparate heraus, bei 6,7% (2004: 6,6%) wurden zwei oder drei Suchstoffe festgestellt. Der Anteil der Mischpräparate hat sich damit gegenüber 2002 (0,4%) und 2003 (4,0%) erhöht. Von den untersuchten 1.040.716 Monopräparaten enthielten 93,6% (2004: 95,0%) MDMA. Die verbleibenden 6,4% enthielten Amphetamin, Methamphetamin, MDA und/oder MDE. Die Kombinationspräparate mit zwei oder drei Substanzen enthielten Mischungen von MDMA/ MDE, MDMA/MDA, MDMA/Amphetamin, MDMA/MDA/MDE, MDMA/Methamphetamin, MDMA/MDE/Amphetamin und MDMA/MDA/Methamphetamin. Die am häufigsten gemeldeten MDMA/MDE - Zubereitungen enthielten im Mittel 48 mg MDMA und 4 mg MDE pro

Einheit. (Simon et al. 2006, Zerell et al. 2006) Selten werden auch Verschnittstoffe wie Koffein, Farbstoffe oder Schmerzmittel wie Paracetamol beigemischt (Curran 2000).

Ecstasy wird bevorzugt wegen seiner akuten psychotropen Effekte wie Euphorie, Anstieg des psychomotorischen Antriebs, der leicht anregenden und kommunikationsfördernden Wirkung („Liberflash“) und der subjektiven Intensivierung sensorischer Perzeption (Greer & Tolbert 1986). Die Effekte einer 120 mg-Dosis sind in Dr. Alexander Shulgins Labornotizen (Selbstversuch, Sept 1976) verzeichnet: „Ich fühle mich innerlich absolut rein und da ist nichts außer purer Euphorie. Niemals zuvor habe ich mich so großartig gefühlt oder daran geglaubt, dass es in der Art überhaupt möglich wäre. Die Reinheit, Klarheit und wunderbaren Gefühle stabiler innerer Stärke halten für den Rest des Tages an. Ich bin überwältigt von der Tiefe dieser Erfahrung“ (Shulgin & Shulgin 1991). Dr. Alexander Shulgin und Dr. David Nichols beschreiben die Effekte von MDMA auf die menschliche Psyche in ihrer ersten wissenschaftlichen Publikation als "einen sicher kontrollierten Status erhöhten Bewusstseins mit emotionalen und sinnlichen Beiklängen“ (Shulgin & Nichols 1978).

Auch bekannt z. B. unter den Namen „E“, „X“ oder „XTC“ hat Ecstasy als „Partydroge“ in den letzten 10 Jahren in Europa und Nordamerika zunehmend an Popularität gewonnen (Johnston et al. 2000). Die Herstellung erfolgt in illegalen Drogenlabors, geschätzte 80% der weltweit vertriebenen Pillen stammen aus dem Benelux-Raum, speziell aus den Niederlanden (Maack et al. 2002). Ecstasy wird hauptsächlich von jungen Leuten (15-25 Jahre) im Rahmen von größeren Tanzveranstaltungen mit Musik (Techno-Szene, Raves) konsumiert, aber auch manchmal während kleiner geselliger Zusammenkünfte. Regelmäßige Dosierungen in der Szene betragen um 80-150 mg. Pro Tablette wird derzeit etwa ein Marktpreis von fünf bis zehn Euro erzielt, wobei die Wirkdauer in der Regel bei 4-6 Stunden liegt. Die Produktionskosten liegen unterhalb eines Euros. Im Jahr 2000 zeigten Rauschgiftdelikte mit Amphetaminderivaten die stärkste Zunahme unter den Rauschgiftklassen (+23,6%) gegenüber dem Vorjahr, die Zahl der erstauffälligen Konsumenten von Amphetaminderivaten hat sich gegenüber 1995 mehr als verdoppelt, wobei die Mehrzahl der Verstöße gegen das Betäubungsmittelgesetz von 18- bis 25-jährigen begangen werden (Maack et al. 2002). Seit einiger Zeit ist Ecstasy die am häufigsten konsumierte synthetische Droge unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Thomasius et al. 1997). „Ecstasy ist keine Droge der Rebellion, wie es LSD war, sondern eine Droge der Anpassung. Ihre Bedeutung hängt eng mit unserem heutigen Lebensstil zusammen, sie ist die Droge einer erfolgsorientierten Gesellschaft, die ganz

neue Familien- und Beziehungsstrukturen hervorgebracht hat. Die Wirkung der Droge Ecstasy kommt außerdem der Suche nach Nähe und Bindung entgegen und hilft dabei, sozusagen ‚auf Knopfdruck‘, Kontakt zu bahnen und das Gefühl von Gemeinschaft und Geborgenheit zuzulassen - zumindest für die Dauer eines Rausches.“ (Zitat Thomasius 1998 im Interview mit dem Presse Service der Thieme Verlagsgruppe).

Innerhalb der letzten 20 Jahre gab es einen stetigen Anstieg sowohl des Interesses an MDMA als auch des Wissens darum. Mittlerweile ist viel über die Pharmakologie dieser Verbindung bei Labortieren bekannt. Die Effekte von MDMA sind spezieübergreifend konsistent, mit Mäusen als erwähnenswerte Ausnahme (Green et al. 2003).

MDMA-Administration verursacht bei Labortieren biphasische Wirkungen: Die „Akutwirkungen“ treten innerhalb von 24 Stunden nach Substanzgabe auf, gefolgt von der zweiten Phase, den „Langzeitwirkungen“ welche für mehrere Monate andauern können (Mc Kenna & Peroutka 1990).

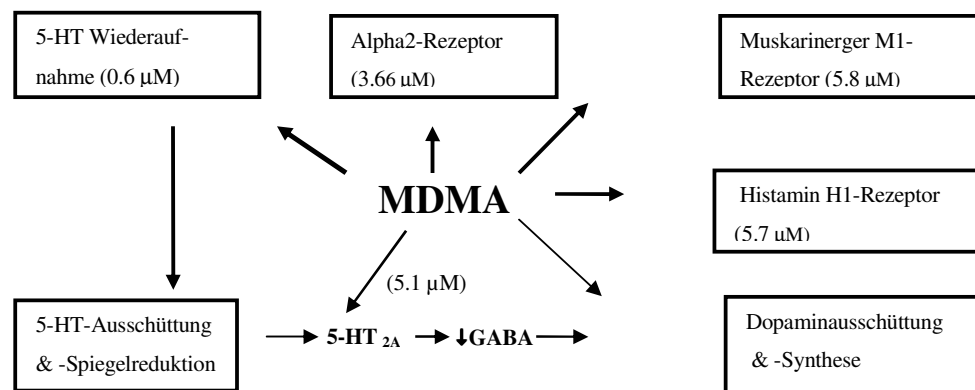
#### ***1.4.1. Akute Wirkungen, Neurotransmitter-Effekte***

Die Akuteffekte von Ecstasy bei Menschen sind denen von Labortieren sehr ähnlich (Green et al. 2003). Die akuten Wirkungen sind abhängig von Gewicht, Geschlecht, Gesundheitszustand und psychischen Faktoren des Konsumenten. Bei Versuchstieren sind eine Reihe zentral ausgelöster Effekte zu sehen: Hyperaktivität, ausgeprägte Hyperthermie, d. h. ein Anstieg der Körpertemperatur  $>40^{\circ}\text{C}$ . In höheren Dosierungen wurde außerdem das Serotonin-Syndrom beobachtet (Green et al. 1995). Auch beim Menschen konnten Symptome des Serotoninsyndroms als akute Nebenwirkung der MDMA-Einnahme beobachtet werden wie Palpitationen, Tachykardie und Blutdruckanstieg, Mydriasis, Trismus und Mundtrockenheit (Peroutka 1988, Mas et al. 1999). Auch Hyperthermie-Reaktionen nach MDMA-Konsum sind beim Menschen bekannt (Green et al. 1995), in einigen Fällen wurde auch von tödlichen Verläufen berichtet. Neben den entaktogenen psychischen Wirkungen sieht man beim Menschen ebenfalls eine starke Komponente von hyperaktivierenden Effekten (psychomotorische Aktivierung, Logorrhoe). Weitere Effekte, welche von MDMA-

Konsumenten als akute Nebenwirkungen beschrieben werden, sind motorische Tics, Zuckungen und Muskelschmerzen (Mc Cann et al. 1996, Kalant 2001).

Die psychoaktiven Ecstasy-Substanzen greifen in die zentrale Neurotransmitter-Homöostase ein. Hierbei beruht der Hauptwirkmechanismus auf Interaktionen mit dem serotonergen und in zweiter Linie mit dem dopaminergen System. Zu einem geringeren Anteil wird auch Noradrenalin beeinflusst (Schmoltdt 1999). Die Verabreichung von Einzeldosen MDMA führte bei Labortieren zu einem akuten Anstieg der präsynaptischen extrazellulären Konzentration der Monoamine Serotonin (v. a. im Striatum), Dopamin und Norepinephrin durch vermehrte Ausschüttung in verschiedenen Gehirnregionen (Simantov 2004, Rothman et al. 2001, Schmidt 1987) und deren sowohl synaptosomale als auch vesikuläre Wiederaufnahme wurde dosisabhängig inhibiert (Bogen et al. 2003 für Serotonin und Dopamin).

### Von MDMA hauptsächlich beeinflusste Rezeptorsysteme



Die höchste Affinität hat MDMA zum 5-HT-Transporter ( $K_i = 0.61$  [M]) und eine geringere zu den adrenergen  $\alpha_2$  ( $K_i = 3.6$  [M]), serotonergen 5-HT<sub>2</sub> ( $K_i = 5.1$  [M]), muskarinergen M1 ( $K_i = 5.8$  [M]) und histaminergen H1 ( $K_i = 5.7$  [M]) Rezeptoren im Rattenhirn. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass der primäre Effekt von MDMA der ist, 5-HT über eine direkte Interaktion mit dem 5-HT-Transporter im Hirn auszuschütten. Außerdem gibt es Beweise dafür, dass MDMA, obwohl es nur eine vernachlässigbare Affinität zum Dopamin-Transporter aufweist, sekundär die Dopaminkonzentration im Hirn erhöht mittels einer Disinhibition des GABAergen Tonus über eine direkte und indirekte Stimulation der auf GABAergen Interneuronen lokalisierten 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren.

Abb. 9: Übersicht über von MDMA beeinflusste Rezeptoren. Aus: Vollenweider F X et al 2002; 173.



#### ***1.4.1.1. Ecstasy und Serotonin***

MDMA zeigt eine mäßige Affinität zu postsynaptischen serotonergen 5-HT<sub>1</sub> und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren (Vollenweider 2002). Ecstasy bewirkt eine Erhöhung der extrazellulären Konzentration des Serotonins (Gough et al. 1991, Bankson & Cunningham 2001). Die Derivate MDA, MDMA und MDEA sind äquipotent in ihrer Ausschüttung von 5-HT (O'Loinsigh et al. 2001). MDMA stimuliert die Serotoninausschüttung direkt und indirekt durch seine Wirkung an Transportsystemen, die sich an der Plasmamembran befinden (SERT) und an solchen, die an der Vesikelmembran (vesicular monoamine transporters VMAT2) lokalisiert sind. Diese Transportsysteme sind für die Wiederaufnahme und Speicherung von Serotonin in Nervenendigungen verantwortlich (Rudnick & Wall 1992). MDMA bindet mit hoher Affinität an das Serotonintransporterprotein (SERT) und kehrt dessen Transportrichtung um (Rudnick & Wall 1992, Kramer et al. 1998). Intrazellulär findet eine Stimulation der Sekretion von Serotonin aus Speichervesikeln statt (Gu & Azmitia 1993), außerdem wird die Wiederaufnahme gehemmt (Rudnick & Wall 1992, Crespi et al. 1997). Der MAO-A-vermittelte Serotoninabbau wird durch MDMA blockiert (Gu & Azmitia 1993), das hat ebenfalls eine Erhöhung des Serotoninspiegels zur Folge.

Die Steigerung der 5-HT-Ausschüttung ist reversibel, nach etwa 3-4 Tagen lässt sich wieder ein Absinken der extrazellulären 5-HT-Konzentration verzeichnen (Gudelsky & Nash 1996).

Nach der gesteigerten Ausschüttung folgt postakut eine Phase der dosisabhängigen ausgedehnten regionalen Reduktion der 5-HT-Spiegel mehrerer Hirn-Regionen (v. a. Hippokampus, Striatum, Neokortex (Commins et al. 1987, Schmidt 1987, Curran & Travill 1997).

#### ***1.4.1.2. Ecstasy und Dopamin***

Der Mechanismus der MDMA-vermittelten (striatalen) Dopaminausschüttung funktioniert über eine Umkehrung des DA-Aufnahme Transporters (Gudelsky et al. 1994, Bankson & Cunningham 2001), außerdem gibt es eine partielle 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor- vermittelte Regulation: Die Blockade von 5-HT-Transportern und Rezeptoren führte zu einer Erniedrigung der

Gesamtmenge des ausgeschütteten Dopamins (Yamamoto et al. 1995, Gudelsky & Nash 1996). Über eine Disinhibition des GABAergen Tonus mittels direkter und indirekter Stimulation von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren auf GABAergen Interneuronen wird die Dopamin-Konzentration im Gehirn erhöht (Vollenweider et al. 2002).

Obwohl MDMA eine höhere Affinität zum 5-HT-Transporter aufweist, ist in wirksamen Dosen eine höhere Gesamtausschüttung von extrazellulärem Dopamin als von Serotonin zu verzeichnen. Das könnte an einem höheren basalen Dopaminspiegel liegen oder an einer höheren möglichen Maximalantwort des dopaminergen Systems auf MDMA (White et al. 1996). Der Rücktransport des freien Dopamins aus dem synaptischen Spalt wird verringert (Steele et al. 1987, Crespi et al. 1997). Die Injektion von MDMA verursachte bei Ratten eine schnell folgende Abschwächung der plasmalemalen DA-Transporterfunktionen (DAT) im Striatum (Metzger 1998).

Die Dopamin-Konzentration im Plasma von Ecstasy-Konsumenten zeigte sich erhöht und war mit der kumulativen Dosis von MDMA und dem Konsum der letzten 12 Monate signifikant korreliert. Es wurde eine aus dem vorangegangenen Konsum resultierende Hyperreaktivität noradrenerger Neurone im drogenfreien Intervall vermutet (Stuerenburg et al. 2002).

#### ***1.4.2. Langzeitwirkungen: Neurotoxizität***

Es ist ungewiss, ob die eindeutigen und konsistenten neurotoxischen Langzeit-Effekte, welche bei Tieren beobachtet wurden, bei Menschen tatsächlich vorkommen. Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass Schädigungen im menschlichen Gehirn entstehen können und dies sollte Anlass zur Besorgnis sein (Green et al. 2003).

In der Literatur sind zahlreiche psychiatrische Störungen wie beispielsweise Persönlichkeitsveränderungen, Verhaltensauffälligkeiten, Panikstörungen, depressive Syndrome und Psychosen im Zusammenhang mit Ecstasy-Konsum beschrieben. Diese Erkrankungen können als Hinweis auf neurotoxische Folgeerscheinungen des Ecstasy-Konsums angesehen werden (Morgan 2000, Thomasius et al. 2001). Es gibt jedoch auch Autoren, die die psychischen Auffälligkeiten bei Ecstasy-Konsumenten zunächst nur als eine

Koinzidenz betrachten, oder darin eher eine Ursache (im Sinne von prädisponierenden Persönlichkeitsmerkmalen bzw. Ecstasy-Konsum als Selbstmedikation) als eine Wirkung des Drogenkonsums sehen (Lieb et al. 2002). Die Ergebnisse einer im Rahmen der Ecstasy-Gesamtstudie durchgeführten Untersuchung legen nahe, dass die Motivation für Einnahme von Ecstasy eher nicht in der Selbstmedikation vorhandener depressiver Störungen oder Angststörungen begründet liegt (Thomasius et al. 2004).

14% der Neukonsumenten (1-9 Konsumereignisse im Leben), 20% der Konsumenten mit 10-99 Konsumereignissen und 38% der „erfahrenen“ Konsumenten (>100 Konsumereignisse) berichten von Tremores und Muskelzuckungen im drogenfreien Intervall, welche von ihnen selbst im Zusammenhang mit dem Ecstasy-Konsum gesehen werden und die signifikant mit dem Ausmaß des Drogenkonsums assoziiert sind (Parrott et al. 2003).

Immunhistochemische Studien geben Hinweise darauf, dass wiederholte Injektionen von MDMA selektive Degeneration feinkalibriger serotonerger Axone verursachen (Sprague et al. 1998). Dabei sind die ausgeprägtesten Schädigungen an den peripheren Verzweigungen der Axone im Bereich des Hippokampus, des Striatum und des frontalen Kortex zu verzeichnen. Diese Nervenendigungen gehören zu serotonergen Nerven, die vom dorsalen Raphekern aufsteigen (Stone et al. 1988) und zum Vorderhirn projizieren. Histologische Beweise für die Zerstörung serotonerger Axonterminalen stellen eine extreme Schwellung und das Auftreten unnormale geformter und fragmentierter 5-HT-immunoreaktiver Axonterminalen (1-3 Tage nach mehrfacher MDMA-Injektion) dar, gefolgt von einer persistierenden Reduktion der feinkalibrigen, 5-HT enthaltenden Fasern in Vorderhirn, die bei Ratten für viele Wochen anhält und in einigen Gehirnregionen von Affen permanent sein könnte (Wilson et al. 1993, Fischer et al. 1995, Hazidimitriou et al. 1999).

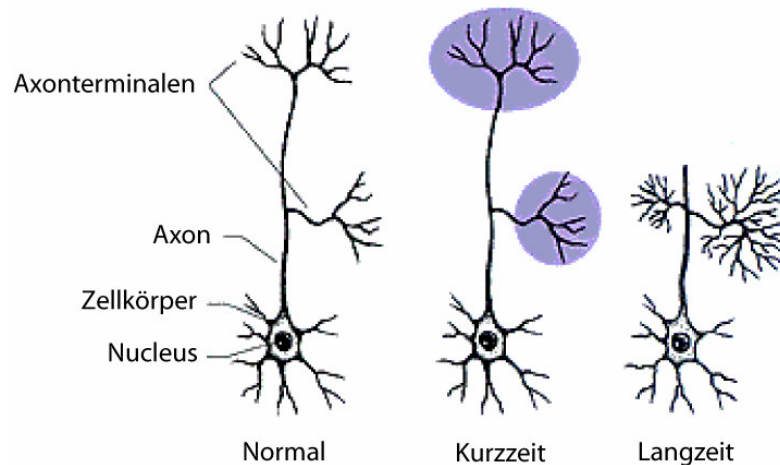


Abb. 10: Effekt von MDMA auf serotonerge Neurone nichtmenschlicher Primaten. Links: normales Neuron. Das schattierte Areal im mittleren Bild zeigt die Axonterminalen, welche durch MDMA geschädigt werden. Auf dem rechten Bild ist dargestellt, wie Serotonin-produzierende Nervenfasern 12 bis 18 Monate nach Schädigung durch MDMA in einigen Bereichen exzessiv nachwachsen, in anderen überhaupt nicht. Aus: National Institute on Drug Abuse (NIDA) notes, 1996. Online: [http://www.drugabuse.gov/NIDA\\_Notes/NNVol11N5/Ecstasy.html](http://www.drugabuse.gov/NIDA_Notes/NNVol11N5/Ecstasy.html).

Im Gehirn MDMA behandelter Ratten wurden erniedrigte Konzentrationen von 5-HT und 5-HIAA festgestellt (Schmidt et al. 1986, Stone et al. 1986, Ricaurte 1988), auch bei Rhesusaffen wurden nach Verabreichung von MDMA über 3 Monate anhaltend erniedrigte Konzentrationen (um bis zu 50% erniedrigt) von 5-HIAA im Liquor gefunden (Taffe et al. 2001). Ebenfalls bei Ratten zeigte sich eine verringerte Bindung von [ $^3$ H]-Paroxetin (bei gleich bleibenden  $K_d$ -Werten ist die  $B_{max}$  erniedrigt), das wurde als Maß für eine Erniedrigung der Serotonintransporter (SERT)-Dichte interpretiert und wiederum als Methode zur Quantifizierung der neurodegenerativen Effekte von MDMA und MDA auf serotonerge Axonterminalen angesehen (Battaglia et al. 1986).

In Studien, in denen Ecstasy-Konsumenten mittels PET und dem 5-HT Transporter-Liganden [ $^{11}$ C]McN-5652 auf die 5-HT-Transporter-Bindung hin untersucht wurden, zeigte sich eine Verringerung der Dichte von 5-HT-Transportern im Gehirn, welche eine positive Korrelation mit dem Ausmaß des vorherigen MDMA-Konsums aufwies (Mc Cann et al. 1998, Ricaurte et al. 2000). Auch die PET-Untersuchung mit [ $^{18}$ F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) ergab eine globale (vorwiegend striatal ausgeprägte) Reduktion der FDG-Aufnahme bei den Konsumenten mit einer Tendenz zur negativen Korrelation mit der kumulativen Ecstasy Dosis (Obrocki et al. 2002). Signifikant erniedrigte durchschnittliche kortikale 5-HT $_{2A}$ -Rezeptor-Bindungsverhältnisse bei aktuellen MDMA-Konsumenten im Vergleich zu

ehemaligen Konsumenten zeigten sich auch bei einer SPECT-Untersuchung mit dem 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Liganden [<sup>123</sup>I]R91150 (Reneman et al. 2000). Bei einer SPECT-Untersuchung mit dem Serotonin-Transporter-Liganden [<sup>123</sup>I]β-CIT wurde eine Reduktion der Radioliganden-Bindung zum SERT bei MDMA-Konsumenten demonstriert (Semple et al. 1999).

Über die wahrscheinlich 5-HT<sub>(2A/2C)</sub>-Rezeptor-kontrollierte Sekretion von Prolaktin, und die 5-HT<sub>1A</sub>-unterstützte, 5-HT<sub>2C</sub>-vermittelte Cortisol-Sekretion, welche nach Fenfluramin-Injektion bei MDMA-Konsumenten signifikant niedriger ausfiel, als in der Kontrollgruppe, wurde auf eine erniedrigte Sensitivität postsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub> und 5-HT<sub>(2A/2C)</sub>-Rezeptoren bei den Konsumenten geschlossen (Gerra et al. 1998).

Die genauen Mechanismen mittels derer MDMA eine Langzeitschädigung serotonerger Nervenendigungen verursacht, sind nicht bekannt (Green et al. 2003). Es wird vermutet, dass die Zerstörung serotonerger Axonterminalen nach Applikation von MDMA im Zusammenhang zur Dopaminausschüttung steht, welche wiederum durch 5-HT<sub>(2A/2C)</sub>-agonistische Effekte der Droge potenziert wird (Curran 2000, Armstrong & Noguchi 2004). Die Neurotoxizität von MDMA konnte mit Dopamin und seinem precursor L-Dopa erhöht werden (Schmidt et al. 1991). Dopamin interagiert mit MDMA auf zellulärer (metabolischer) Ebene (Curran 2000).

Eine Toxizität an dopaminergen Nervenendigungen im Striatum durch den kombinierten Konsum von MDMA mit MDA konnte festgestellt werden (Reneman et al. 2002).

Eine bei Ecstasy-Konsumenten signifikant erniedrigte Ausschüttung von GH (growth hormone) nach Stimulation mit dem Dopaminagonisten Bromocriptin konnte festgestellt werden, diese Wirkung wurde mit einer Reduktion der D2-Rezeptorsensitivität im HT erklärt (inverse Korrelation zwischen der Dopaminrezeptorsensitivität und Ausmaß der Ecstasy-Exposition), möglicherweise hervorgerufen durch die MDMA-Konsum abhängig erhöhte intrasynaptische Konzentration von Dopamin oder als eine direkte pharmakologische Aktivität von MDMA in der Hirnfunktion (Gerra et al. 2002).

Bei Mäusen konnte eine MDMA-induzierte Genmodifikation aufgezeigt werden. Es kam zu einer Veränderung der Expression von 4 Proteingruppen, die in der GABAergen Neurotransmission involviert sind (Peng et al. 2002, Simantov 2004, Simantov & Peng 2004). Als morphologische Korrelate für Veränderungen im GABAergen und dopaminergen Zellsystem durch MDMA wurden ubiquitin- und Hitzeschock-Protein 70-positive Einschlüsse

in striatalen und nigralen GABAergen Zellen bei Mäusen gefunden (Ferucchi et al. 2002, Fornai et al. 2002, 2004).

Der genaue Pathomechanismus der Neurodegeneration durch MDMA konnte bislang noch nicht vollständig geklärt werden.

Eine MDMA-vermittelte Schädigung der Zellkörper selbst konnte bei Ratten nicht nachgewiesen werden (Johnson et al. 1991), bei Primaten hingegen wurden dortige Schädigungen beobachtet (Ricaurte et al. 1988, Ricaurte & Mc Cann 1992).

In dieser Arbeit werden die Folgen eines chronischen Ecstasykonsums auf die Exzitabilität im motorischen System untersucht. Die konsuminduzierten neurotoxischen Spätfolgen im serotonergen System und die daraus resultierende reduzierte serotonin-vermittelte Aktivierung GABAerger inhibitorischer Interneurone lassen eine Verminderung der ICI erwarten, welche dem direkten und indirekten Einfluss GABAerger und serotonerger Interneurone unterliegt. Über einen ähnlichen Mechanismus kann eine vermutete toxische Wirkung im dopaminergen System mit folgender Erniedrigung der dopaminergen Einflüsse (insbes. nach Aktivierung von D1-Rezeptoren die mittels GABA-Anstieg induzierte Verstärkung der Inhibition), zu einer verminderten ICI und verstärkten ICF führen, derselbe Effekt könnte als mögliche Folge einer direkten Destruktion GABAerger inhibitorisch wirkender Neurone durch Ecstasy entstehen, denn die exzitatorischen Kreisläufe unterliegen starker inhibitorischer, GABA-vermittelter, Kontrolle.

Serotonerge und GABAerge Mechanismen beeinflussen die Exzitabilität im kortikospinalen System, welche mit der SRC erfasst wird. Das würde unter o.g. Umständen eine Abflachung der Stimulus-Antwort Kurve erwarten lassen. Wechselwirkungen zwischen den Inhibitorischen GABAergen Interneuronen und dem serotonergen sowie dopaminergen System (s.o.) könnten jedoch Veränderungen sowohl in Richtung verminderter als auch vermehrter Rekrutierung erklären.

## 1.5. Hypothesen und Fragestellungen

Die Arbeitshypothesen waren:

- Ecstasykonsum führt zu einer Änderung der kortikalen Exzitabilität im Vergleich zu einer abstinenten bzw. gepaarten Vergleichsgruppe.
- Das Ausmaß dieser Veränderung korreliert mit der kumulativen Dosis der konsumierten Droge.

Die TMS mit dem Doppelpulsparadigma und die SRC erfassen die intrakortikale Exzitabilität bzw. die Exzitabilität im motorischen System und deren Änderungen und Einflüsse durch verschiedene Neurotransmitter auf diese. Es ergaben sich folgende Detailfragen:

- Welche Gruppenunterschiede lassen sich für die Doppelstimulationskurve als Maß der ICI und ICF und für die Rekrutierung in der SRC ermitteln?
- Welche Korrelationen mit Drogenanamnesen liegen vor?

## II. Probanden, Material und Methodik

### 2.1. Versuchsteilnehmer

#### 2.1.1. Gesamtstudie

Im Rahmen der multidisziplinären Longitudinalstudie „Welche neurologischen und psychiatrischen Komplikationen und Langzeitschäden induziert Ecstasy? Welche Hochrisikogruppen für derartige Schäden lassen sich beschreiben“ am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, die durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gefördert wurde, wurden im Verlauf einer kontrollierten, auf 3 Jahre angelegten Untersuchung mit drei Meßwiederholungen unter anderem psychiatrische, neurologische und positronenemissionstomographische Diagnosetechniken eingesetzt.

Die Ecstasy-Konsumenten wurden hinsichtlich ihrer Persönlichkeits- und Neurosenstrukturen untersucht und mit altersgleichen, drogenabstinenten Normstichproben verglichen. Weiterhin wurden aktuelle und zurückliegende psychiatrische Störungen erfasst. Die subjektive Wahrnehmung psychopathologischer Symptome und die Veränderung kognitiver Fähigkeiten wurden dabei mittels einer Selbstbeurteilungs-Skala (Symptom Check List) sowie einer neurokognitiven Testbatterie erhoben.

Darüber hinaus wurden funktionelle und strukturelle Hirnschäden sowie deren Reversibilität bei den Konsumenten untersucht; zur Untersuchung einer MDMA-induzierten Veränderung der Verfügbarkeit von SERT wurden PET-scans durchgeführt. (Thomasius et al. 2003, 2005, 2006).

In der vorliegenden Studie wurden die neurologischen Auswirkungen einer Ecstasy-induzierten Veränderung des Neurotransmitterstoffwechsels erfasst: Es wurde untersucht, ob ein chronischer Ecstasykonsum die Exzitabilität im motorischen System verändert.

Mittels eines zu diesem Zweck entwickelten Fragebogens wurden die soziodemographischen Daten der Probanden erfasst. Die Informationen über das Drogenkonsumverhalten der Probanden wurden von geübten Interviewern in detaillierten semi-strukturierten Interviews erhalten. Zur Verifizierung der subjektiven Angaben bezüglich des Konsumverhaltens wurden



toxikologische Analysen von Haarproben durchgeführt (Untersuchung auf Amphetamine, Methamphetamine, MDA, MDMA, MDEA und MDD). Um sicherzustellen, dass die Teilnehmer während der Untersuchungen nicht unter dem Einfluss psychoaktiver Drogen standen, wurden sie instruiert, ab 6 Tage vor der Testung bis zur Testung von jeglichen illegalen Drogen Abstand zu nehmen. Die diesbezügliche Compliance wurde mittels Urinalysen bekräftigt (Untersuchung auf Amphetamine, Methamphetamine, MDMA, MDA, MDE, Barbiturate, Benzodiazepine, THC, Kokain-Metabolite, Opiate und Alkohol) (Thomasius et al. 2003, 2005, 2006).

### *2.1.2. Rekrutierung und Gruppierung der Probanden*

Von den ursprünglich 120 Teilnehmern der Gesamtstudie (näherungsweise Anpassung nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand) (Thomasius et al. 2003) wurden 53 Probanden mittels Transkranieller Magnetsimulation untersucht. Die hohe Ausfallrate ist begründet durch Nicht-Erreichbarkeit der Probanden, Einnahme von Drogen innerhalb von 6 Tagen vor der Untersuchung, mangelnde Motivation, Erfüllung von Ausschlusskriterien für TMS (auffälliges EEG, Hirnverletzungen in der Vergangenheit/ Metallteile im Kopf, Epilepsie in der blutsverwandten Familie, Migräne) sowie Terminprobleme.

Aufgrund von Fehlmessungen (falsche Geräteeinstellungen) konnten 2 komplette Untersuchungen nicht in die Auswertung einbezogen werden, bei einem weiteren Probanden konnten aus denselben Gründen M-Antwort und SRC nicht gewertet werden.

Die übrigen 51 Probanden waren im Alter von 19 bis 38 Jahren (mittleres Alter: 26,29 Jahre  $\pm$  4,5 Jahre SD).

Es wurden vier Gruppen untersucht, die Gruppierung erfolgte in der Gesamtstichprobe nach dem Drogenkonsummuster (Ecstasy, Kokain, Amphetamin, Cannabis und LSD) bezüglich der lifetime dosis sowie des aktuellen Konsums der letzten 6 Monate:

Gruppe 1, die Gruppe der **Abstinenten**: Es wurden 12 Probanden eingeschlossen, welche erklärten, noch nie illegale Drogen konsumiert zu haben.

Gruppe 2, die Gruppe der **Polytoxikomanen**: Für diese Gruppe wurden 11 Probanden untersucht, deren Drogenkonsumschema dem der Ecstasy-Konsumenten entspricht, es wurden illegale Drogen (wie Amphetamine, Cannabis, Kokain, Meskalin, LSD, Metamphetamine, Psilocybin) seit mindestens 20 Wochen eingenommen, jedoch kein Ecstasy.

Gruppe 3, die Gruppe der **ehemaligen Konsumenten**: In dieser Gruppe gab es 14 Versuchsteilnehmer, die bis maximal 20 Wochen vor der Untersuchung einen Konsum (lifetime-exposure) von mindestens 250 Ecstasy-Tabletten bestätigten, seitdem die Droge jedoch nicht mehr angerührt hatten.

Gruppe 4, die Gruppe der **aktuellen Konsumenten** zeichnet sich durch bis zum Zeitpunkt der Untersuchungen regelmäßigen Konsum von Ecstasy seit mindestens 20 Wochen aus, hier gab es 13 Probanden.

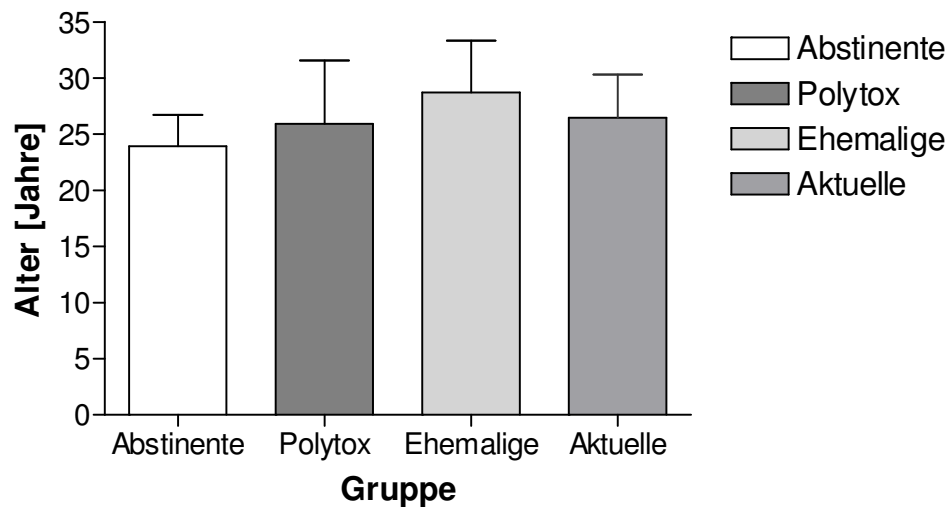


Abb. 11: Darstellung der Altersverteilung bei den Probanden. Y-Achse: Jahre, X-Achse: Gruppe. Fehlerbalken: Standardabweichung.

Auf eine detaillierte Stichprobenbeschreibung in Bezug auf Geschlecht und Bildung wurde verzichtet, da diese Kriterien bei einer Untersuchung mittels Transkranieller Magnetstimulation keinen Einfluss auf die Ergebnisse ausüben (Cahn et al. 2003).

### ***2.1.3. Händigkeit***

Zur Feststellung der Ausprägung der Händigkeit wurde zu Beginn der Untersuchungen der Fragebogen „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI, Oldfield 1971) mit den Probanden bearbeitet.

Zu 10 unterschiedlichen, vorwiegend unimanuellen Tätigkeiten des alltäglichen Lebens wurden die Probanden nach der bevorzugten Hand gefragt. Die Punktevergabe wurde nach folgendem Schema vorgenommen: 10 Punkte für die starke Bevorzugung einer Hand („nur rechte Hand“ oder -10 „nur linke Hand“), jeweils 5 Punkte für „vorwiegend rechts“ bzw. -5 für „vorwiegend links“ sowie keinen Punkt bei fehlender Lateralisierung.

Dadurch ergab sich bei maximaler Seitenpräferenz ein Wert von 100, es konnte eine Einstufung der Probanden in Bezug auf die Ausprägung der Händigkeit vorgenommen werden. Die Anzahl der Punkte „rechte Hand gebrauchen“ und „linke Hand gebrauchen“ kam zur Auswertung. Bei einem Score  $>70$  wurde der Proband als Rechtshänder, bei  $<-70$  als Linkshänder und dazwischen als nicht eindeutig klassifizierte Händigkeit klassifiziert. Dem entsprechend nahmen 48 Rechtshänder und 2 Linkshänder an der Studie teil (Oldfield et al. 1971).

### ***2.1.2. Aufklärung und Ausschlusskriterien***

Die Probanden mussten zum Zeitpunkt der Messung die oben genannten Gruppenkriterien erfüllen. Sie wurden instruiert, 6 Tage vor der Testung keine illegalen Drogen zu konsumieren. Ein am Untersuchungstag durchgeführtes unauffälliges Drogen- und Alkoholscreening waren Voraussetzung zur Messung. Die Teilnehmer wurden über Zweck, Art und Ablauf der Messungen und über mögliche Nebenwirkungen der TMS aufgeklärt, dies wurde in mündlicher und schriftlicher Form (Aufklärungsbogen im Anhang) vor der Untersuchung durchgeführt. Die Teilnehmer wurden auf ihr Recht zum Abbruch der Untersuchung zu

jedem Zeitpunkt hingewiesen, eventuelle Fragen wurden geklärt. Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an den Untersuchungen ab.

Für die Magnetstimulationsuntersuchungen liegt ein positives Zusatzvotum zum Votum für die Gesamtstudie der hiesigen Ethikkommission vor.

Die transkranielle Magnetstimulation induziert Stromflüsse im Gehirn. Hierdurch ist die Stimulation des Kortex erst möglich. Als Anwendungsbeschränkungen gelten alle Metallimplantate, Metallteile oder -fragmente im Hirnschädel z. B. kochleäre Prothese (Brandt et al. 1997) oder elektronische Implantate wie z.B. Herzschrittmacher.

Für Materialien in der Nähe der Reizspule gilt, dass jedes Objekt mit einer hohen Leitfähigkeit und einer großen Querschnittsfläche von dem mittels TMS induzierten Magnetfeld beeinflusst wird. Die Reaktion ist der Leitfähigkeit und der dem Magnetfeld ausgesetzten Fläche proportional. Metallteile richten sich im Magnetfeld aus, magnetische und paramagnetische Gegenstände werden angezogen und diamagnetische Objekte abgestoßen.

Hierdurch oder durch eine Erwärmung können strukturelle Hirnschäden verursacht werden. Auch die Implantate können durch das Magnetfeld oder durch die resultierenden Ströme Schaden nehmen. Da moderne Herzschrittmacher mittels auf der Brustwand aufgesetzter Magnete transcutan programmiert werden, kann eine Beeinträchtigung durch das Magnetfeld nicht ausgeschlossen werden.

Nur geringe oder gar nicht messbare mechanische Effekte wurden für folgende Objekte mitgeteilt (Cadwell 1990): Zahnbrücke, Metallrandbrille, chirurgische Nadel, Stahlnahtmaterial, Goldzahnkrone, Amalgamfüllung (Meyer 1992).

Insbesondere bei wiederholter hochfrequenter TMS kann die Schwelle für epileptische Anfälle gesenkt werden, so dass es durch die Stimulation zu epileptischen Anfällen kommen kann (Chen et al. 1997a, Pascual-Leone et al. 1993). In den für diese Studie durchgeführten Untersuchungen wurde keine repetitive Magnetstimulation angewandt. Da aber die Interaktionen der von einem Teil der Probanden konsumierten Drogen mit der TMS teils unbekannt sind, orientierten wir uns an den für die repetitive Magnetstimulation 1996 von Wassermann entwickelten strengen Ausschlusskriterien (Wassermann 1998). Bei Probanden mit bekannter Epilepsie bzw. einem möglichen erhöhten Risiko, einen epileptischen Anfall zu entwickeln (epileptischer Anfall in der Vorgeschichte, Manifestation dieser Erkrankung in der

blutsverwandten Familie oder epilepsietypische Potentiale im EEG) wurde auf die Teilnahme verzichtet.

Als Ausschlusskriterien wurden weiterhin gewertet:

Nebenwirkung bei einer vormaligen Untersuchung mit Magnetstimulation

Häufige oder schwerste Kopfschmerzen

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Probanden mit Erkrankungen, bei denen eine Beeinflussung der Messwerte durch Erkrankungen oder Unfälle möglich ist. Zu diesen gehören alle

Affektionen des ZNS wie z. B.:

Schlaganfall in der Vorgeschichte

Hirnverletzungen

Krankheiten, welche eine Hirnverletzung hervorgerufen haben

Hirnerkrankungen in der Vorgeschichte

Probanden mit einem am Untersuchungstag durchgeführten positiven Drogen- und Alkoholscreening wurden von der Messung ausgeschlossen.

Ein zusätzliches Ausschlusskriterium für Frauen im gebärfähigen Alter war Schwangerschaft.

## **2.2. Versuchsablauf und -design**

Insgesamt wurde für jede Messung inklusive der Aufklärung etwa eine Stunde Zeit benötigt.

Die gesamte Messung lässt sich in 4 Untersuchungsabschnitte gliedern:

Zu Beginn wurden die motorische Ruhe- (RMT) und Aktive Schwelle (AMT) bestimmt und die Testreizstärken festgelegt. Anschließend wurde eine Stimulus-Reizantwort Kurve aufgezeichnet. Danach wurde eine Messung der intrakortikalen Exzitabilität durchgeführt, es folgten die Messung der Silent Period und am Ende die Aufzeichnung der M-Antwort.

### **2.2.1. Versuchsaufbau und Ableitungstechnik**

Die Probanden saßen während des gesamten Versuches in einem Armlehnstuhl, der rechte Arm wurde in einer entspannten Haltung auf ein Kissen gelagert.

Sie wurden instruiert, eine für sie bequeme, aufrechte und lockere Haltung einzunehmen und sich während der einzelnen Versuchsabschnitte möglichst nicht zu bewegen, nicht zu sprechen und eine Blickrichtung beizubehalten. Dies ist erforderlich, da Änderungen der Vigilanz, und des (auch kontralateralen) Muskeltonus die kortikale Exzitabilität ändern (Liepert et al. 2001, Weiss et al. 2003, Claus et al. 1988, Hess et al. 1987, Izumi et al. 1995, Devanne et al. 1997, Abbruzzese et al. 1999, Facchini et al. 2002, Rossini et al. 1999).

Das Oberflächen-Elektromyogramm des rechten M. interosseus dorsalis manus I (IDM) wurde mit zwei Stahlwaffelelektroden (6 mm Durchmesser) in der sogenannten Tendon-Belly-Montage abgeleitet. Die differente Elektrode wurde über dem Muskelbauch und die indifferente Elektrode über dem Sehnenansatz am Zeigefinger mit Klebeband fixiert. Eine weitere Erdelektrode wurde am Unterarm platziert.

Zur Verringerung des Hautwiderstandes wurde die Haut unter der Elektrode zuvor mit Bimssteinpaste aufgeraut und Elektrodengel aufgebracht.

Als Erdungselektrode diente eine am distalen Unterarm aufgeklebte EEG-Klebe-Elektrode. Die Positionen der Elektroden wurden während des gesamten Versuches beibehalten.

Die Verstärkung des EMG wurde mit einem 8 Kanal-Verstärker der Firma Toennies durchgeführt. Als High-Pass-Filter wurde 5Hz und als Low-Pass-Filter 1kHz gewählt. Das verstärkte Signal wurde mit einem Analog-Digital-Wandler „1401 Mikro MKII“ (Cambridge Electronic Design) digitalisiert und mit der „Signal“ – Software (CED) mit einer Sampling rate von 5kHz auf einem Standard-PC gespeichert.

Über einen Lautsprecher wurde die EMG Aktivität im Zielmuskel während des gesamten Versuchs kontrolliert, ebenso parallel visuell über ein Oszilloskop. Dies diente der objektiven Kontrolle über den Aktivierungszustand des betreffenden Muskels durch den Untersucher, um eine größtmögliche kontinuierliche Entspannung während des Versuchsablaufes überprüfen und gewährleisten zu können.

Traten während der Versuchsaufzeichnung in den Kontrollen Signale einer Muskelaktivierung beim Probanden auf, wurden die entsprechenden Messdurchgänge wiederholt bzw. wurde die Messung unterbrochen, bis der Proband wieder entspannt war.

Für die Elektrostimulation des N. ulnaris am Handgelenk wurde ein Elektrostimulator der Firma Digitimer (DS7a) verwendet. Die Verstärkung, Digitalisierung und Aufzeichnung erfolgte mit denselben Geräten und Einstellungen wie für die Aufzeichnung der MEP.

Sämtliche Daten wurden anonymisiert auf elektronischen Medien (Festplatte, Diskette und CD) gesichert.

Mit Hilfe der Steuerungssoftware „Signal“ für den A/D Wandler und einer Steuerungseinheit (1401 Mikro MKII) wurden die für die jeweiligen Messungen erforderlichen Stimulationsparameter im Vorfeld abgespeichert und konnten dann für das jeweilige Experiment direkt abgerufen werden.

### *2.2.2. Stimulationsmethode*

Für die transkranielle Magnetstimulation wurde eine Achterspule von Magstim (auch: „Schmetterlingsspule“) verwendet. Der äußere Spulendurchmesser dieser Spule beträgt je 70 mm. Diese Spulenart ermöglicht eine relativ genaue Fokussierung des Magnetfeldes, welches sein Maximum im Bereich des Kreuzungspunktes der „Acht“ hat und jeweils lateralwärts steil in seiner Intensität abfällt (s. Abb. 12).

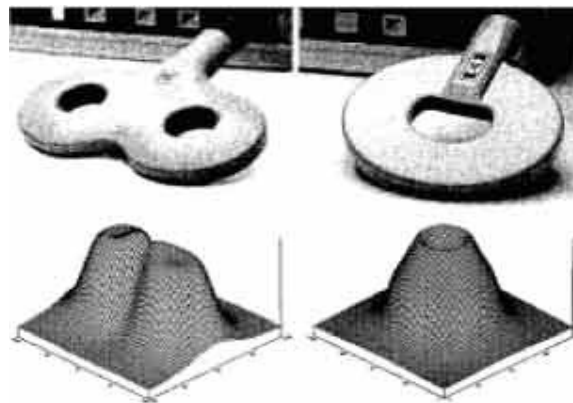


Abb. 12: Unterschiedliche Typen von Magnetspulen und entsprechendes magnetisches Feld. Links: Schmetterlingsspule, rechts: zirkuläre Spule. Aus: A A Gershon et al. 2003; 836.

Die Spule wurde über eine Bistim-Einheit an zwei Magnetstimulatoren (Magstim 200 HP) angeschlossen, so dass kurz hintereinander zwei Magnetimpulse über eine Spule appliziert

werden konnten. Die Magstim HP 200 erzeugen über die Spule einen monophasischen Magnetimpuls.

Die Spule wurde zur Stimulation des Areals des Zielmuskels (IDM) im primär motorischen Kortex mit dem Zentrum ca. 4 cm links lateral des Vertex mit ihrem Zentrum tangential auf der Schädelkalotte positioniert, der Spulengriff stand in einem Winkel von etwa 45° zur Mittellinie seitlich ab. Der Untersucher hielt die Spule in der linken Hand und stand hinter dem Probanden.

Der optimale Stimulationsort („hot spot“) war definiert als diejenige Stelle, an der mit der geringsten Reizintensität größtmögliche MEPs im kontralateralen IDM ausgelöst werden konnten. Die exakte Platzierung der Spule wurde individuell festgelegt und mit einem wasserlöslichen Filzschreiber auf der Kopfhaut markiert, um eine Repositionierung der Spule zu ermöglichen. Während des gesamten Untersuchungsablaufes wurde auf die korrekte Stellung der Spule geachtet.

Die Zeit zwischen den Impulsen bei Einzelreizstimulation betrug 5 Sekunden.

### ***2.2.3. Stimulationsprotokoll***

Um die Probanden an Stimulationsfrequenz und -Geräusch zu gewöhnen, wurden vor Beginn der Messungen bzw. vor dem Aufsuchen der optimalen Spulenposition einige Impulse ohne Kopfberührung der Spule ausgelöst. Dies sollte die Probanden mit dem technischen Ablauf und den damit verbundenen Geräuschen vertraut machen.

#### ***2.2.3.1. Ruheschwelle und Aktive Schwelle***

Nach der Festlegung der optimalen Spulenposition wurden die motorischen Schwellen sowohl im entspannten als auch im isometrisch mäßig angespannten IDM bestimmt.

Zunächst wurde die **RMT** bestimmt, definiert als diejenige Reizstärke des Magnetstimulators, bei der sich über dem entspannten IDM bei 5 von 10 Reizen ein MEP mit einer Amplitude



von mindestens 50  $\mu\text{V}$  ableiten lässt (Rossini et al. 1994, Rothwell et al. 1999). Sie wird angegeben in % der maximalen Reizstärke des Magnetstimulators. Es wurde bei 40% der maximalen Stimulationsintensität des Stimulators begonnen und jeweils nach 3-4 Impulsen die Stärke abhängig von der Amplitudenhöhe des MEPs sukzessive um zunächst 2-3% und dann in 1%-Schritten erhöht oder erniedrigt.

Im Anschluß an die Bestimmung der Ruheschwelle wurde die **AMT** bestimmt. Dazu wurden die Probanden aufgefordert, einen Gummiball an einem Vigirometer mit 20% der maximalen Kraft im „Pinzettengriff“ zu drücken. Die AMT wurde als die geringste Stimulationsintensität des Magnetstimulators definiert, bei der unter diesen Bedingungen bei jedem Impuls ein MEP von 150  $\mu\text{V}$  im Zielmuskel auszulösen ist.

### ***2.2.3.2. Stimulus-Reizantwort Kurve***

In sechs Mess-Blöcken wurden jeweils zehn TMS-Impulse in aufsteigender Intensität links über dem Handareal appliziert und die MEP vom entspannten rechten IDM aufgezeichnet. Die Reizintensität des ersten Blockes entsprach der Stimulatorintensität für die Ruheschwelle. Die Intensität der folgenden Mess-Blöcke betrug 110%, 120%, 130%, 140% und zuletzt 150% der Ruheschwelle.

Am distalen Unterarm im Bereich der Sehne des M. flexor carpi ulnaris wurde der N. ulnaris elektrisch stimuliert. Über den DS7A wurde über eine bipolare Stimulationselektrode mit 400V bei einer Stimulusdauer von 100 $\mu\text{s}$  und mit aufsteigender Stromstärke stimuliert, bis trotz Erhöhung der Stromstärke mehrfach kein höheres Muskelsummenpotential über dem IMD abzuleiten war. Der höchste abgeleitete Ausschlag der Kurve wurde als maximale Kontraktionskraft des IDM gewertet. Die Amplitude dieser M-Antwort und Amplituden der resultierenden MEP wurden von der maximal negativen bis maximal positiven Auslenkung „peak to peak“ ausgemessen. Die MEP-Amplituden für die jeweilige Stimulationsintensität (10 Impulse) wurden gemittelt, des Weiteren wurde die Amplitude relativ zur maximalen M-Amplitude bestimmt.

### ***2.2.3.3. Doppelreizparadigma***

Das Doppelreizparadigma wurde von Kujirai et al. (Kujirai et al. 1993) eingeführt. Durch die Applikation eines unterschwelligen TMS Pulses vor einem überschwelligen lässt sich das resultierende MEP im Vergleich zu einem durch einen einzelnen Testpuls ausgelösten MEP in seiner Amplitude modulieren. Kurze Interstimulusintervalle (ISI) (2-4 ms) haben inhibitorische und längere Intervalle (10-20 ms) fazilitierende Effekte. Die resultierenden MEP bei mittleren Intervallen (6-7 ms) zeigen kaum eine Änderung.

Die Testpulsintensität wurde so gewählt, dass MEP-Amplituden zwischen 0,5 bis 1,5 mV entstanden. Für den konditionierenden Reiz wurde eine Reizstärke von 75% der motorischen Schwelle appliziert. Für diese Intensität ist bekannt, dass der Impuls selber keine spinal ableitbaren Potentiale induziert (Di Lazzaro et al. 1998), so dass man davon ausgehen kann, dass Effekte, hervorgerufen durch diesen konditionierenden Puls, intrakortikalen Ursprungs sind.

Es wurden die Intervalle von 3, 4, 5, 6, 7, 10 und 15 ms als ISI zwischen konditionierendem Puls und Testpuls gewählt. Für die verschiedenen ISI gab es je 10 Doppelpulse, es wurden 20 Testpulse verabreicht. Die Reihenfolge der Messungen wurde randomisiert. Die Dauer dieser Messung betrug mit 90 Messdurchgängen und einem Abstand der Impulse von 5 sek insgesamt 6 Minuten. Nach 45 Reizen wurde eine Pause von einigen Minuten eingelegt, um den Probanden die Messung angenehmer und weniger anstrengend zu gestalten und um eine gleich bleibende Aufmerksamkeit der Testperson zu gewährleisten.

Die resultierenden MEP-Amplituden der konditionierten Bedingungen wurden nach Mittelung in Prozent der gemittelten Einzelpulsamplituden dargestellt.

#### ***2.2.3.4. Silent Period***

Der nächste Untersuchungsblock diente der Messung der Minderinnervation bzw. Innervationsstille des vorinnervierten Zielmuskels, welche nach überschwelligem TMS Puls zu beobachten ist. Hierzu wurde der Proband dazu angehalten, erneut den Gummiball im Pinzettengriff zu drücken, diesmal mit einem höheren Kraftaufwand von etwa 50% der maximalen Kraft. Wieder dienten der Lautsprecher und der mit dem Ball verbundene Druckmesser der Kraftkontrolle. 10 TMS Reize mit einer Stärke von 150% der Ruheschwelle wurden durch den Magnetstimulator appliziert und der Proband dazu aufgefordert, den Druck auf den Gummiball möglichst konstant aufrecht zu erhalten.

Es wurde das Intervall vom Beginn des MEPs bis zum Wiederauftreten der EMG-Aktivität bestimmt und von allen Durchgängen gemittelt.

### **2.3. Datenauswertung und statistische Datenanalyse**

Die Amplituden der MEP und M-Antworten wurden "von Spitze zu Spitze", also dem jeweiligen positiven und negativen Maximum gemessen.

Die SP wurde von Beginn des MEP bis zum Wiederauftreten von Willküraktivität bestimmt.

Die mittleren motorischen Schwellen, M-Antworten, SP-Latenzen und MEP Amplituden wurden zwischen den Gruppen mit einer zwischen-Gruppen-Analyse mittels ANOVA analysiert.

Die normalisierten (relativen) konditionierten MEP des Doppelpulsparadigmas und der SRC wurden mit Varianzanalysen (ANOVA) für Messwiederholungen analysiert.

Eine signifikante ANOVA vorausgesetzt, wurden Post hoc tests durchgeführt (Bonferroni) Für die Korrelationsanalysen wurde der Spearman`s rho Test verwendet.

Es wurden die kumulativen Dosen von Cannabis, Ecstasy, Amphetaminen, LSD, Kokain, die Menge von Alkohol und Zigaretten in der letzten Woche und die typische Ecstasydosis, welche ein Proband innerhalb von 8 h konsumiert mit allen TMS Parametern analysiert. Ein P-Wert von 0.05 wurde als Signifikanzgrenze angenommen.

Die Daten wurden in Excel-Tabellen verwaltet, die Analyse der Daten sowie die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism® von GraphPad Software, Inc., Demo Version 4.0, [www. graphpad.com](http://www.graphpad.com).

### III. Ergebnisse

Keiner der Probanden berichtete von Nebenwirkungen der Magnetstimulation.

#### 3.1.1. Ruheschwelle

Die durchschnittliche Stimulatorintensität an der RMT betrug für die Probanden der Gruppe 1 (Abstinente) 46,2 % ( $\pm 7$  % SD), für die Probanden der Gruppe 2 (Polytoxikomanen) 45% ( $\pm 9$  % SD), für die Gruppe 3 (ehemalige Konsumenten) 47,3 % ( $\pm 6$  % SD) und für Gruppe 4 (aktuelle Konsumenten) 42,7% ( $\pm 8$  % SD). Eine Schwellenreizintensität von minimal 32% und maximal 58 % wies erwartungsgemäß auf eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität hin.

Die einfaktorielle ANOVA der RMT wies zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf ( $F(df\ 3, 47) = 0,9; p = 0,445$ ).

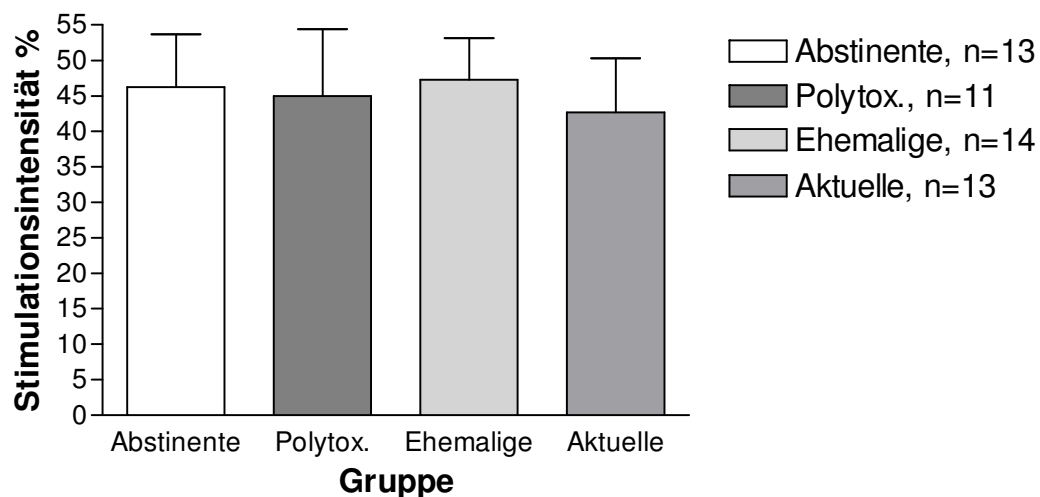


Abb. 13: Darstellung der Ruheschwelle (RMT) der verschiedenen Gruppen. Y-Achse: Stimulationsintensität prozentual von der maximalen Reizstärke des Magnetstimulators. X-Achse: Gruppen. Als Fehlerindikator ist die Standardabweichung abgebildet.

### 3.1.2. Aktive Schwelle

Die durchschnittliche Stimulatorintensität für die AMT betrug in der Gruppe 1 (Abstinente) 37,5 % ( $\pm 5$  % SD), in der Gruppe 2 (Polytoxikomanen) 35,9 % ( $\pm 9$  % SD), in der Gruppe 3 (ehemalige Konsumenten) 40,4 % ( $\pm 6$  % SD) und in der Gruppe 4 (aktuelle Konsumenten) 36,2 % ( $\pm 6$  % SD).

Eine Reizschwellenintensität von minimal 27 % und maximal 48 % wies auf eine erwartungsgemäß ausgeprägte interindividuelle Variabilität auch für die aktive Schwelle hin.

Die einfaktorielle ANOVA der AMT wies zwischen den Gruppen keine signifikanten Interaktionen auf ( $F(df\ 3, 47)=1,45; p=0,240$ ).

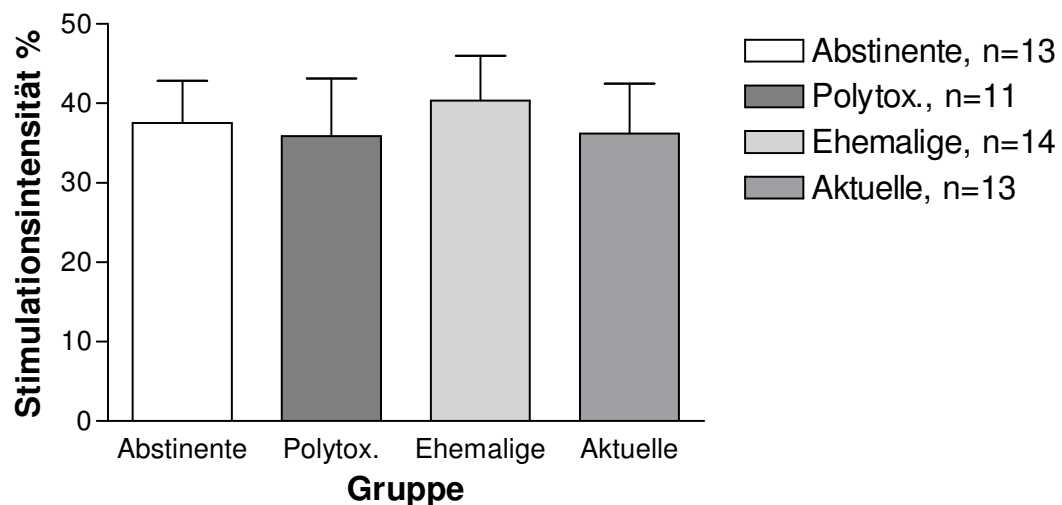


Abb. 14: Darstellung der aktiven Schwelle (AMT) der verschiedenen Gruppen. Y-Achse: Stimulationsintensität prozentual von der maximalen Reizstärke des Magnetstimulators. X-Achse: Gruppen. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

### 3.1.3. M-Antwort

In der Gruppe 1 betrug die durchschnittliche Amplitudengröße der M-Antwort 19,61 mV ( $\pm 6,07$  mV SD), in der Gruppe 2 14,74 mV ( $\pm 3,66$  mV SD). Bei den Probanden der Gruppe 3 ließ sich eine durchschnittliche Amplitudengröße von 16,76 mV ( $\pm 4,11$  mV SD) ermitteln

und in der Gruppe 4 betrug sie 18,41 mV ( $\pm 4,62$  mV SD). Zwischen den Gruppen ließen sich mit der einfaktoriellen ANOVA keine signifikanten Interaktionen feststellen ( $F$  (df 3, 46)=2,46;  $p=0,075$ ).

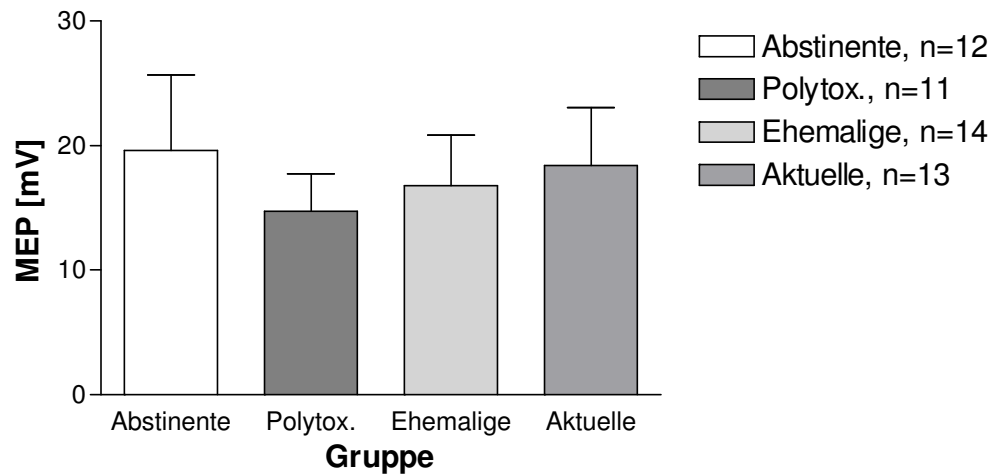


Abb. 15: Darstellung der maximalen M-Antwort nach elektrischer Nervenstimulation des N. ulnaris bei den verschiedenen Gruppen. Y-Achse: Amplitude in mV. X-Achse: Gruppen. Als Fehlerindikator ist die Standardabweichung dargestellt.

### 3.2. Stimulus-Reizantwort Kurve

Die 4 Gruppen zeigten eine Zunahme der MEP-Antworten in Prozent der M-Antwort bei steigender Reizintensität in Abhängigkeit von der motorischen Schwellenintensität.

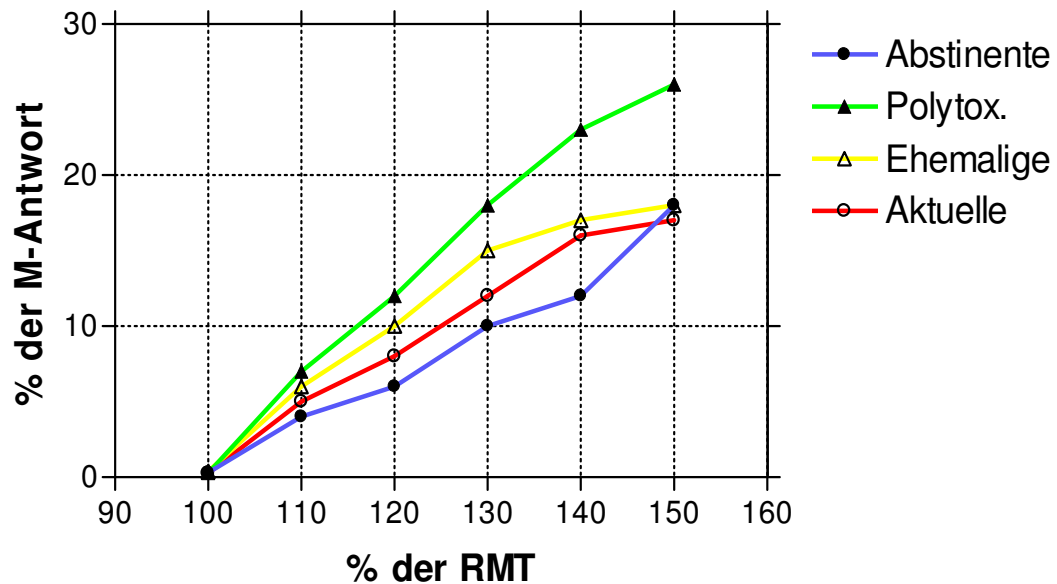


Abb. 16: Stimulus-Reizantwort Kurven für unterschiedliche Stimulationsintensitäten der verschiedenen Gruppen. Y-Achse: MEP in % der durch periphere elektrische Nervenstimulation maximal auslösbaren M-Antwort, X-Achse: Stimulationsintensität in % der Ruheschwelle. Grün (▲): Polytoxikomanen, gelb (△) ehemalige Konsumenten, rot (○) aktuelle Konsumenten, blau (●) Abstinente. Fehlerbalken = SEM.

Bei der Betrachtung der Faktoren „Gruppe“ und „Stimulationsintensität“ erbrachte die mehrfaktorielle Varianzanalyse für unabhängige Stichproben (ANOVA) jeweils innerhalb der Faktoren einen signifikanten Unterschied (Gruppe:  $p=0,049$ ,  $F=2,83$ ; Stimulationsintensität:  $p<0,0001$ ,  $F=125,6$ ), außerdem eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren ( $p=0,004$ ,  $F=2,34$ ).

Wie sich bereits aus der Abbildung 16 (oben) erkennen lässt, unterscheiden sich die motorisch evozierten Potentiale der Gruppe der Polytoxikomanen im oberen Reizstärkenbereich zunehmend von den Reizantworten der anderen Gruppen.

Für alle Intensitäten findet sich ein signifikanter Gruppeneffekt mit größeren Unterschieden in der Gruppe der Polytoxikomanen gegenüber den Gruppen der aktuellen User ( $p=0,03$ ) und der Abstinente ( $p=0,003$ ). Für die einzelnen Intensitätsstufen ergibt sich im Vergleich der Polytoxikomanen mit den aktuellen Konsumenten bei einer Reizstärke von 150 % der Ruheschwelle ein Trend zu einer vermehrten Rekrutierung bei Polytoxikomanen ( $p=0,088$ ).



und im Vergleich der Polytoxikomanen mit den Abstinente(n) bei 140 % ein signifikant höherer Wert in der Gruppe der Polytoxikomanen ( $p=0,0047$ ).

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass bei höheren Stimulationsintensitäten die Gruppe der Polytoxikomanen generell eine stärkere Rekrutierung von Neuronen aufweist, als alle anderen Gruppen, was sich jedoch nur im Vergleich mit der Gruppe der aktuellen Konsumenten und den Abstinente(n) statistisch belegen lässt.

### 3.3. Doppelreizparadigma

#### 3.3.1. Testreizintensität und Testreizamplituden

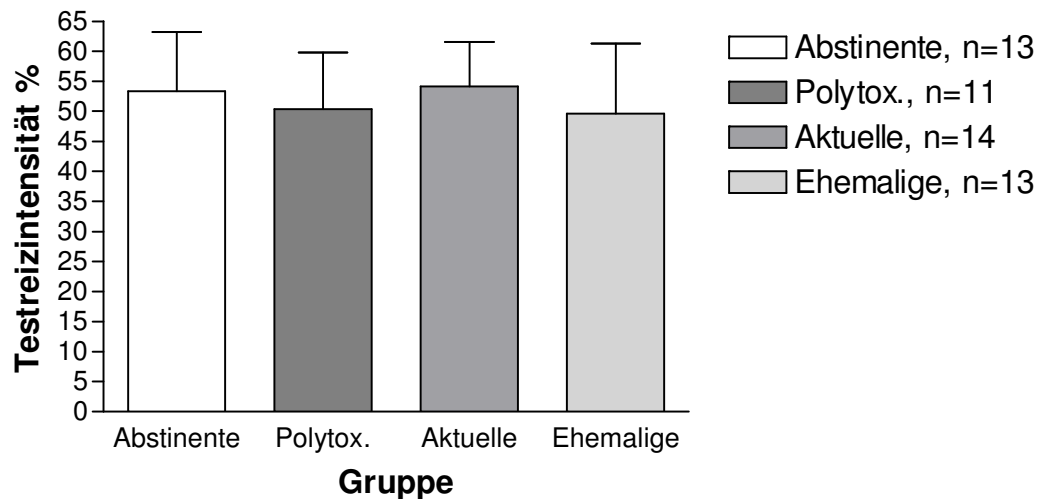


Abb. 17: Testreizintensität im prozentualen Anteil der Stimulatorintensität beim Doppelpulsparadigma nach Kujirai für die verschiedenen Gruppen. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

Die Mittelwerte der Test-MEP Amplituden in Gruppe 1 (Abstinente) betragen 0,97 mV ( $\pm 0,28$  mV SD), in der Gruppe 2 (Polytoxikomanen) 1,25 mV ( $\pm 0,83$  mV SD), in der Gruppe 3 (ehemalige Konsumenten) 1,62 mV ( $\pm 0,85$  SD) und in der Gruppe 4 (aktuelle Konsumenten) 0,99 mV ( $\pm 0,81$  mV SD). In der einfaktoriellen ANOVA zeigten sich für die

Testreizamplituden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $F$  (df 3, 45)=2,24;  $p=0,097$ ).

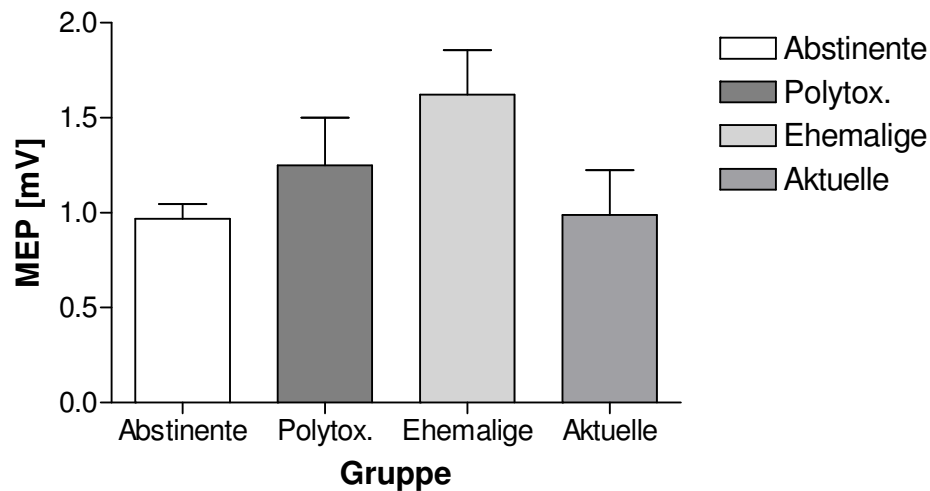


Abb. 18: Darstellung der Testreizamplitude der jeweiligen Gruppen. Y-Achse: Amplitude des mittels TMS ausgelösten MEPs in mV. X-Achse: Gruppen. Die Fehlerbalken entsprechen der einfachen Standardabweichung.

### 3.3.2. Doppelreizkurven

Um das Ausmaß von intrakortikaler Inhibition und Fazilitierung darzustellen, wurden die evozierten MEP-Amplituden nach Doppelreizung als prozentualer Anteil der Einzelreizamplituden nach Testreiz angegeben. Diese Art der Darstellung wurde für sämtliche Doppelreizamplituden gewählt, um die inhibitorischen und fazilitierenden Effekte unabhängig von der Amplitudengröße auswerten zu können.

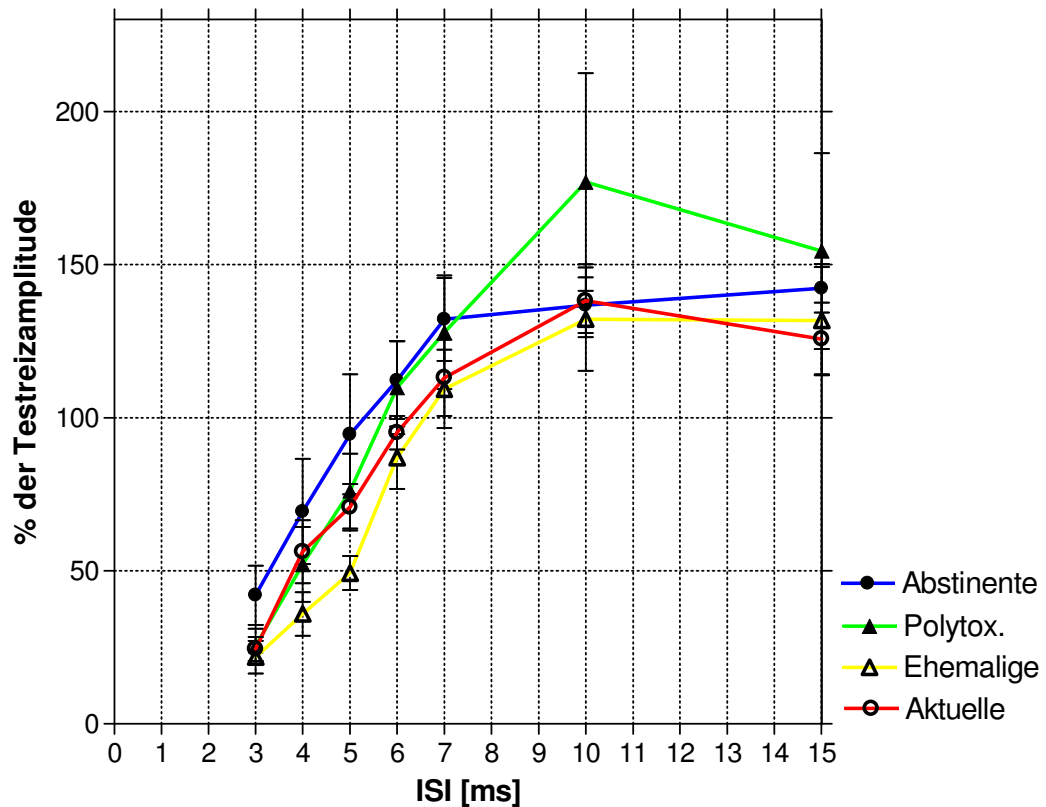


Abb. 19: Doppelreizkurven der einzelnen Gruppen bei verschiedenen Interstimulusintervallen. Y-Achse: Amplitudengröße des resultierenden MEPs in % der Testreizamplitude (100%). X-Achse: Interstimulusintervalle in ms. Die Punkte markieren die Mittelwerte aller Probanden der jeweiligen Gruppe. Abstinenten (●); aktuelle Ecstasykonsumenten (○); ehemalige Ecstasykonsumenten (△); Polytoxikomanen (▲); Fehlerbalken = SEM.

Bei der Betrachtung der Faktoren "Gruppe" und "Interstimulusintervall" erbrachte die mehrfaktorielle ANOVA für "Gruppe" keinen signifikanten Unterschied (Gruppe:  $p=0,327$ ;  $F=1,18$ ) für "Interstimulusintervall" ergab sich erwartungsgemäß ein  $p<0,0001$ ,  $F=71,84$ . Die Interaktion der beiden Faktoren erbrachte keine Signifikanz. Somit lässt sich kein Unterschied der intrakortikalen Exzitabilität zwischen den Gruppen belegen.

### 3.4. Korrelationsanalysen Drogenanamnesedaten

In den Gruppen der aktuellen und ehemaligen Ecstasykonsumenten fand sich ein erheblicher Anteil von Probanden, die neben Ecstasy auch andere Substanzen konsumiert haben, welche die Erregbarkeit des ZNS beeinflussen können, wie z.B. Cannabis, Amphetamine, LSD, Kokain und Alkohol.

In den Korrelationsanalysen der einzelnen Untersuchungsparameter mit den Drogenkonsumdaten aller Ecstasykonsumenten (aktuelle Konsumenten und ehemalige Konsumenten zusammen) fand sich eine positive Korrelation ( $p < 0.01$ ) der kumulativen LSD-Dosis aller Ecstasykonsumenten mit der Fazilitierung für die mittleren Interstimulusintervalle von 6 und 7 ms im Doppelpulsparadigma ( $r = 0.59$  und  $0.67$ ).

Nach einer Korrektur für multiple Vergleiche (Bonferroni) zeigte sich keine signifikante Korrelation bei allen Ecstasy-Konsumenten der kumulativen LSD-Dosis mit der Fazilitierung für die mittleren Interstimulusintervalle von 6 und 7 ms im Doppelpulsparadigma mehr.

## IV. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dokumentieren Hinweise auf eine mögliche Veränderung der intrakortikalen Exzitabilität des motorischen Kortex, hervorgerufen durch den Konsum von verschiedenen Drogen und einen eigenständigen Effekt von Ecstasy. Dieser Effekt besteht in einer vermehrten Rekrutierung von kortikospinalen Bahnen in der Gruppe der polytoxikomanen Probanden, welcher sich signifikant von der Rekrutierung bei abstinenten Probanden und auch von derjenigen der aktuellen Ecstasykonsumenten unterscheidet.

### 4.1. Schwellenreizstärken

In den Untersuchungen dieser Studie ließ sich in keiner der Gruppen eine pathologische Veränderung der RRS nachweisen. Die RMT und die AMT reflektieren die Exzitabilität der neuronalen Membranen, welche durch frequenzabhängige und spannungsgesteuerte Natrium- oder Kalziumkanäle reguliert werden (Ilic 2002). Das ließ sich in Studien an gesunden Probanden welche Carbamazepin bzw. Phenytoin verabreicht bekamen, aufzeigen (Inghilleri 1996, Ziemann 1996a, b, Chen 1997, Werhahn et al. 1999). Die Schwellenreizstärken blieben unbeeinflusst von Medikamenten, die die Aktivität der transsynaptischen Übertragung(swege), also indirekter Mechanismen, nämlich exzitatorischer oder inhibitorischer Interneurone, verändern (d-AMP, Sertralin, Zolmitriptan) (Ziemann 2002, Ilic 2002, Werhahn 1998). Auch die GABA-Wirkung unterstützende antiepileptische Medikamente (Lorazepam, Diazepam, Vigabatrin, Ethanol, Baclofen) übten keinen signifikanten Einfluss auf die Reizschwelle aus (Ziemann 1995, 1996, 1996b; Inghilleri 1996, Mavroudakis 1997).

Dementsprechend wäre eine Änderung der Schwellenreizstärke durch neurotoxische Schädigungen, hervorgerufen durch den Konsum von Ecstasy (in der Gruppe der ehemaligen oder der der aktuellen Konsumenten), nicht zu erwarten gewesen.

#### 4.2. Stimulus-Reizantwort Kurve

Die Stimulus-Reizantwort Kurve stellt die Beziehung zwischen der Intensität des applizierten Reizes und der Größe der evozierten motorischen Antwort dar. Somit beschreibt sie die „Verstärkerfunktion“ (engl. *gain function*) im kortikospinalen System (Lehner 2004): Sie wird durch das Ausmaß der transsynaptischen Aktivierung inhibitorischer GABAerger Mechanismen und Serotonin-vermittelter exzitatorischer Einflüsse geprägt. Diese Verstärkungsfunktion wird zusätzlich von dopaminergen, noradrenergen und glutamatergen Neuronen beeinflusst.

Bei den durch Ecstasy-Konsum hervorgerufenen ausgeprägten akuten Veränderungen der serotonergen und dopaminergen Einflüsse auf das motorische System wäre eine vermehrte Rekrutierung in der Stimulus-Reizantwort Kurve in der Gruppe der aktuellen Konsumenten zu erwarten gewesen.

Eine durch Ecstasykonsum initial ansteigende Ausschüttung und ein verminderter Abbau von Serotonin (Gough et al. 1991, Gu & Azmitia 1993, Bankson & Cunningham 2001) hätte zum Anstieg der Kurvensteilheit als Folge einer Erhöhung der Exzitabilität oder eines Anstieges der exzitatorischen Übertragung bzw. via Erregung postsynaptischer 5-HT<sub>(2A/2C)</sub>-Rezeptoren zu einer Disinhibition im GABAergen System (Morgan 2000) in der Gruppe der aktuellen Konsumenten führen können. Auch das MDMA-assoziierte Absinken der extrazellulären GABA-Konzentration (Bourdelaïs & Kalivas 1990 mit Amphetamin) hätte einen **fazilitierenden Effekt** (Borojerdî et al. 2001) auf die Stimulus-Antwort-Kurve bewirken können. Als mögliche Folge einer direkten Destruktion GABAerger inhibitorisch wirkender Neurone durch Ecstasy (Ferucchi et al. 2002, Fornai et al. 2002, 2004, Peng et al. 2002, Simantov 2004, Simantov & Peng 2004) könnte derselbe Effekt entstehen.

Eine dosisabhängige ausgedehnte regionale Reduktion der 5-HT-Spiegel mehrerer Hirn-Regionen (Commins et al. 1987, Schmidt 1987, Curran & Travill 1997), eine selektive Degeneration feinkalibriger serotonerger Axone (Stone et al. 1988, Wilson et al. 1993, Sprague et al. 1998, Fischer et al. 1995, Hazidimitriou et al. 1999), eine Reduktion der SERT-Dichte und deren Bindungskapazität (Battaglia 1986, Semple et al. 1999, Buchert et al. 2004) und eine verringerte Dichte und Sensitivität von 5-HT-Rezeptoren als Konsumfolge (Mc Cann et al. 1998, Ricaurte et al. 2000, Reneman et al. 2000, Obrocki et al. 2002) hätten in dieser

Untersuchung bei den entsprechenden Probanden (Langzeit-Konsum) zu einer Abflachung der Kurvensteilheit führen können, als Beleg für einen schädigungsbedingten supprimierenden Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit.

Durch Beeinflussung der GABA-vermittelten Inhibition über das serotonerge und dopaminerge System wiederum läßt sich aufgrund derselben Schädigungen ein gegenteiliger Effekt erklären. Mittels der durchgeführten Untersuchungsmethoden lassen sich gegenläufige Effekte nicht ausschließen bzw. genauer differenzieren.

Auf den ersten Blick spricht der ähnliche SR-Kurvenverlauf der Gruppen für ein vergleichbares Funktionieren und einen zwischen den Gruppen vergleichbaren Zustand der kortikospinalen transsynaptischen Übertragungswege, weitestgehend (ausgenommen die Gruppe der Polytoxikomanen) unabhängig von den Ecstasy-Konsumgewohnheiten aller Probanden.

Die motorisch evozierten Potentiale der Gruppe der Polytoxikomanen unterscheiden sich im oberen Reizstärkenbereich zunehmend von den Reizantworten der anderen Gruppen, diese Probanden weisen eine stärkere Rekrutierung von Neuronen als die aller anderen Gruppen auf.

Eine erhöhte Steigung in der SRC wird durch eine Disinhibition hervorgerufen, außerdem durch einen Anstieg der intrinsischen Exzitabilität der kortikospinalen Neurone entweder durch Depolarisation oder durch eine Verstärkung prä- oder postsynaptischer exzitatorischer Transmission, welche zur Aktivierung kortikospinaler Neurone führt; in diesem Fall wahrscheinlich durch eine Änderung des Neurotransmitter-Gleichgewichtes, hervorgerufen durch den Konsum serotonerg, dopaminerg und GABAerg wirksamer Substanzen bzw. als Folge von deren Wechselwirkungen untereinander.

Sogar signifikante Interaktionen zeigten sich im Vergleich der SRC der Polytoxikomanen mit derjenigen der Abstinente, deren unveränderte Neurotransmitter-Homöostase sich in einer unbeeinflussten SRC darstellt, welche sich als "Norm" ansehen läßt.

Der Unterschied zwischen den Polytoxikomanen und den aktuellen Konsumenten ist vergleichsweise geringer, möglicherweise kann man dies als einen dämpfenden Effekt durch den aktuellen Konsum von Ecstasy auf die SRC bei einer Vorschädigung durch polytoxikomanen Drogenkonsum interpretieren.

### 4.3. Doppelreizparadigma

Die Doppelreiztechnik untersucht die Aktivität eines Netzwerkes inhibitorischer und fazilitierender Interneurone. Die ICI und ICF spiegeln den durch GABA regulierten Anteil kortikaler Exzitabilität im sensomotorischen Kortex wider (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996, Werhahn et al. 1999). Diese spezifischen Exzitabilitätsänderungen repräsentieren vermutlich zwei voneinander unabhängige Phänomene, die durch unterschiedliche Mechanismen hervorgerufen werden.

Der Konsum von Ecstasy führt zur Beeinflussung des GABAergen, (serotonergen und dopaminergen) Zellsystems. Deswegen sind Veränderungen der ICI und der ICF durch Langzeitmodulation synaptischer kortikaler Erregung als Folge eines langjährigen Konsumes von Ecstasy in den Gruppen der aktuellen und der ehemaligen Ecstasy-Konsumenten nahe liegend. Die Untersuchungen zur intrakortikalen Doppelpulserregbarkeit zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. war es nicht möglich, die pathologischen Veränderungen des Gleichgewichtes zwischen Inhibition und Fazilitierung im Rahmen dieser Studie aufzuzeigen.

Auch bei dieser Untersuchung auf kortikaler Ebene erscheint ein gleichzeitiges Auftreten bidirektionaler Veränderungen der hier gemessenen intrakortikalen Exzitabilität als Ecstasy-Konsumfolge möglich.

Eine mögliche Erklärung des Ausbleibens eines aus vorangegangenen pharmakologischen Studien abgeleiteten erwarteten Effektes ist, dass die meisten Veränderungen der intrakortikalen Exzitabilität als Folge akuter Medikamenteneffekte gesehen wurden. Vermutlich finden im motorischen System relativ rasch plastische kompensatorische Prozesse statt, welche einen möglichen chronischen Effekt auf das System kompensieren und ausgleichen.



#### 4.4. Korrelationsanalysen Drogenanamnesedaten

Die Korrelationsanalysen ergaben einen Hinweis für eine vermehrte intrakortikale Exzitabilität bei Ecstasykonsumenten für die ISI von 6 und 7 ms im Doppelpulsparadigma mit der kumulativen LSD-Dosis. Ähnliche Veränderungen in den o.g. Untersuchungen sind an Parkinson-Patienten gefunden worden (Ridding et al. 1995, Cantello et al. 2002, Buhmann et al. 2004). In Kombination mit der Erkenntnis, dass es unter Ecstasykonsum zu einem dopaminergen Schaden kommt (Colado et al. 2004) könnte ein zusätzlicher Konsum mit einer ebenfalls serotonerg oder dopaminerg wirkenden Droge wie z. B. LSD zu additiven Effekten führen.

#### 4.5. Methodische Aspekte

##### 4.5.1. Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS ist eine weit verbreitete neurophysiologische Untersuchungsmethode zur Beurteilung von Funktionsstörungen und Aufdeckung subklinischer Läsionen kortikospinaler motorischer Leitungsbahnen (Di Lazzaro et al. 1999a). Eine hohe Reliabilität der Untersuchungsmethode wird gewährleistet durch deren sorgfältige Vorbereitung und Durchführung. Im Rahmen methodischer Überlegungen können verschiedene Faktoren zu Veränderungen der Exzitabilität führen.

Ein wesentlicher Einflußfaktor ist beispielsweise die Position der Reizspule im Untersuchungsverlauf. In der vorliegenden Studie wurden die Messungen bei einem Probanden vom selben Untersucher durchgeführt, die Reizspulenposition wurde auf der Kopfhaut markiert, um ein Verrutschen der Spulenposition zu vermeiden. Ferner ist es aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der gemessenen Parameter bei relativ

kleinen Fallzahlen schwierig, konsistente Unterschiede zu sichern. Die Anzahl der Probanden pro Gruppe liegt jedoch eher im oberen Bereich derer vergleichbarer Studien, welche diese Methodik verwenden, so dass ein fehlender Nachweis eines möglicherweise vorhandenen Effektes alleine hieraus nicht erklärt ist.

#### 4.5.2. Probanden

In Anbetracht der Heterogenität der Gruppen bezüglich anderer Drogen außer Ecstasy und des Konsumverhaltens sind die Probandenzahlen für die Darstellung von Effekten vermutlich nicht ausreichend. Genauere Subgruppenanalysen und der gezielte Vergleich mit einer großen Gruppe Polytoxikomaner Kontrollen ohne Ecstasy müssten zur Differenzierung des Effektes durchgeführt werden. Möglicherweise war die Gruppe der Konsumenten durch eine hohe Erwartungshaltung beeinflusst. In diesem Fall könnte eine Änderung der Exzitabilität (Steigerung) auch auf Verhaltensmanifestationen beruhen, die ebenfalls mit dem Drogengebrauch in Verbindung stehen (z.B. Impulsivität, sensation seeking, gesteigerte Tendenz, unbewußt auf die gefragten Charakteristiken der experimentellen Situation zu reagieren) (Olivieri & Calvo 2003).

#### 4.5.3. Meßbarkeit der Veränderungen

Die drogeninduzierten Veränderungen im kortikospinalen System, darstellbar mittels der beschriebenen Untersuchungsmethoden, lassen sich möglicherweise entweder im zeitlichen Verlauf nicht scharf voneinander trennen bzw. gehen sogar ineinander über oder finden zeitgleich statt, sie heben sich wahrscheinlich im Endeffekt als bidirektionale Veränderungen gegenseitig auf. Es ist gut möglich, dass die mindestens 20-wöchige Abstinenz der ehemaligen Konsumenten bzw. der seit mind. 20 Wochen andauernde Ecstasy-Konsum der aktuellen Konsumenten eine (falls existente) zeitliche Trennschwelle der durch eine Schädigung auftretenden Effekte nicht erfasst. Änderungen im serotonergen System, welches stark vereinfacht für exzitatorische Effekte zuständig ist, beeinflussen indirekt auch die GABAerge Inhibition, daraus resultieren gegenläufige Effekte. Das dopaminerge System beeinflusst die

ICI und wirkt somit ebenfalls der direkten serotonergen Wirkung entgegen, was eine Meßbarkeit der induzierten Exzitabilitätsänderung mittels der angewendeten Methoden unmöglich macht. Eine alternative mögliche Erklärung ist der jeweilige Ausgleich von Fehlfunktionen durch kompensatorische Mechanismen (im Rahmen der neuronalen Plastizität), was entsprechend zu „Normalisierungen“ der Funktionen und somit zu unauffälligen Meßergebnissen geführt haben könnte

Auch eine Reversibilität der angenommenen Schädigungen erscheint möglich, in Bezug auf die Verfügbarkeit des SERT wurde dies bei Polytoxikomanen Ecstasy-Konsumenten nachgewiesen (Buchert et al. 2006).

Hauptproblem bei klinischen Studien zur Wirkung von Ecstasy ist die Tatsache, dass die Reinheit der eingenommenen Droge, die genaue Dosis und die Frequenz der Administration retrospektiv nicht exakt zu ermitteln sind sowie dass viele der Probanden poly-drug-user sind, entweder freiwillig oder aufgrund der Zusammensetzung der eingenommenen Tabletten (Green et al. 2003).

Des Weiteren ist kritisch anzumerken, dass es selbstverständlich eine eingeschränkte Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen (Schädigungen im ZNS durch Ecstasy) auf den Menschen gibt.

## V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Exzitabilität des motorischen Kortex mit Hilfe der Transkraniellen Magnetstimulation bei Probanden mit chronischem und aktuellem Ecstasykonsum im Vergleich zu einer abstinenten Kontrollgruppe und zu Probanden mit polytoxikomanem Drogengebrauch untersucht. Insgesamt nahmen 51 Probanden an der Messung teil. Die Reize wurden links über dem Handareal appliziert, die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) erfolgte über dem entspannten rechten M. interosseus dorsalis I. Für die RMT und die AMT (Schwellenbestimmungen) ließen sich zwischen den Gruppen erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede aufzeigen.

Zur Untersuchung der intrakortikalen Exzitabilität wurden Reize mit Interstimulusintervallen (ISI) von 3, 4, 5, 6, 7, 10 und 15 ms zwischen konditionierendem Puls und Testpuls in randomisierter Reihenfolge appliziert. Mit dieser Untersuchungsmethode ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen belegen. Ein gleichzeitiges Auftreten bidirektionaler Veränderungen (sowohl fazitätierend als auch inhibitorisch) der hier gemessenen intrakortikalen Exzitabilität als Ecstasy-Konsumfolge ist als Erklärung für ein Fehlen signifikanter Abweichungen zwischen den Gruppen möglich. Auch durch das rasche Auftreten intrakortikaler plastischer kompensatorischer Prozesse, welche einen möglichen chronischen Effekt durch den Konsum von Ecstasy auf das System kompensieren und ausgleichen, lassen sich die Messergebnisse begründen.

Für die Erstellung der Stimulus-Reizantwort Kurven als Rekrutierungskurven des kortikospinalen Systems wurden in sechs Mess-Blöcken jeweils zehn TMS-Impulse in aufsteigender Intensität verabreicht. Die Reizintensität der Mess-Blöcke betrug 100%, 110%, 120%, 130%, 140% und zuletzt 150% der Ruheschwelle.

Für alle Intensitäten fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit höheren Unterschieden in der Gruppe der Polytoxikomanen gegenüber den Gruppen der aktuellen User und der Abstinenten. Insgesamt ließ sich feststellen, dass bei höheren Stimulationsintensitäten die Gruppe der Polytoxikomanen eine stärkere Rekrutierung von Neuronen aufweist, als alle anderen Gruppen, dies ließ sich jedoch nur im Vergleich mit der Gruppe der aktuellen User und der Abstinenten statistisch belegen. Dieser Effekt ist erklärbar durch eine Veränderung des Neurotransmitter-Gleichgewichtes der Polytoxikomanen, hervorgerufen durch den Konsum serotonerg, dopaminerg und GABAerg wirksamer

Substanzen bzw. als Folge von deren Wechselwirkungen untereinander. Der Unterschied zwischen den Polytoxikomanen und den aktuellen Konsumenten ist vergleichsweise, jedoch nicht signifikant, geringer, dies könnte man man als einen Hinweis auf einen dämpfenden Effekt durch den aktuellen Konsum von Ecstasy auf die SRC bei einer Vorschädigung durch polytoxikomanen Drogenkonsum deuten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind als Hinweise auf eine mögliche Veränderung der Exzitabilität des motorischen Systems, hervorgerufen durch den Konsum von verschiedenen Drogen zu interpretieren, ein eigenständiger Anteil von Ecstasy ließ sich in dieser Studie statistisch nicht belegen.

**VI. Literaturverzeichnis**

Abbruzzese G, Assini A, Buccolieri A, Marchese R, Trompetto C. Changes of intracortical inhibition during motor imagery in human subjects. *Neurosci Lett.* 1999 Mar 26; 263(2-3): 113-6.

Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery.* 1987 Jan; 20(1): 74-93.

Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ. Focal stimulation of human peripheral nerve with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Exp Neurol.* 1989 Mar; 103(3): 282-9.

Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990 Sep-Oct; 77(5): 390-401.

Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L. Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J Clin Neurophysiol.* 1998 Jul; 15(4): 288-304.

Armstrong BD, Noguchi KK. The neurotoxic effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and methamphetamine on serotonin, dopamine, and GABA-ergic terminals: an in-vitro autoradiographic study in rats. *Neurotoxicology.* 2004 Dec; 25(6): 905-14.

Azmitia EC. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull.* 2001 Nov 15; 56(5): 413-24.

Bankson MG, Yamamoto BK. Serotonin-GABA interactions modulate MDMA-induced mesolimbic dopamine release. *J Neurochem.* 2004 Nov; 91(4): 852-9.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985 May 11; 1 (8437): 1106.

Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 1991 Jan; 8(1): 26-37.

Barker AT, Garnham CW, Freeston IL. Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1991a; 43: 227-37.

Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999; 51: 3-21.

Bankson MG, Cunningham KA. 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) as a unique model of serotonin receptor function and serotonin-dopamine interactions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Jun; 297(3): 846-52.

Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999 Aug; 38(8): 1083-152.

Battaglia G, Yeh SY, O'Hearn E, Molliver ME, Kuhar MJ, De Souza EB. 3,4-Methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine destroy serotonin terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [<sup>3</sup>H]paroxetine-labeled serotonin uptake sites. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987 Sep; 242(3): 911-6.

Baumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, Munchau A. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage.* 2003 Sep; 20(1): 550-60.

Beck C. MDMA - Die frühen Jahre. In: Baker JR, Müller-Ebeling C (Hrsg) *Jahrbuch der Ethnomedizin und Bewusstseinsforschung*, Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin. 1997/8, S. 95-125

Biggio G. *Gabaergic Synaptic Transmission: Molecular, Pharmacological, And Clinical Aspects.* Raven Press New York. 1992

Bogen IL, Haug KH, Myhre O, Fonnum F. Short- and long-term effects of MDMA ("ecstasy") on synaptosomal and vesicular uptake of neurotransmitters in vitro and ex vivo. *Neurochem Int* 2003 Oct; 43(4-5): 393-400

Boroogerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol*. 2001 May; 112(5): 931-7.

Boroogerdi B. Pharmacologic influences on TMS effects. *J Clin Neurophysiol*. 2002 Aug; 19(4): 255-71.

Bourdelaïs A, Kalivas PW. Amphetamine lowers extracellular GABA concentration in the ventral pallidum. *Brain Res*. 1990 May 14; 516(1): 132-6.

Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU. Repetitive transcranial magnetic stimulation. Possibilities, limits and safety aspects. *Nervenarzt*. 1997 Oct; 68(10): 778-84.

Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues, Leipzig: J. A. Barth. 1909

Brouwer B, Sale MV, Nordstrom MA. Asymmetry of motor cortex excitability during a simple motor task: relationships with handedness and manual performance. *Exp Brain Res*. 2001 Jun;138(4):467-76.

Buchert R, Thomasius R, Wilke F, Petersen K, Nebeling B, Obrocki J, Schulze O, Schmidt U, Clausen M. A voxel-based PET investigation of the long-term effects of "Ecstasy" consumption on brain serotonin transporters. *Am J Psychiatry*. 2004 Jul; 161(7): 1181-9.

Buchert R, Thomasius R, Petersen K, Wilke F, Obrocki J, Nebeling B, Wartberg L, Zapletalova P, Clausen M. Reversibility of ecstasy-induced reduction in serotonin transporter availability in polydrug ecstasy users. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Feb; 33(2): 188-99. Epub 2005 Aug 17.

Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, Hidding U, Demiralay C, Hinkelmann K, Weiller C,



Siebner HR, Munchau A.. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain*. 2004 Dec; 127(Pt 12): 2732-46. Epub 2004 Oct 27.

Cadwell J. Principles of magnetoelectric stimulation. In: Chokroverty S (ed) *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Boston, Bulterworths; 1990, pp. 13 -32.

Cahn SD, Herzog AG, Pascual-Leone A. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation: effects of hemispheric laterality, gender, and handedness in normal controls. *J Clin Neurophysiol*. 2003 Sep-Oct; 20(5): 371-4.

Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis MS, Mutani R. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*. 1991 Sep; 41(9): 1449-56.

Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology*. 1997 Sep; 49(3): 881-3.

Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997a Dec; 105(6): 415-21.

Chen R, Seitz RJ. Changing cortical excitability with low-frequency magnetic stimulation. *Neurology*. 2001 Aug 14; 57(3): 379-80.

Christophersen AS. Amphetamine designer drugs - an overview and epidemiology. *Toxicol Lett*. 2000 Mar 15; 112-113: 127-31.

Civardi C, Cavalli A, Naldi P, Varrasi C, Cantello R. Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clin Neurophysiol*. 2000 Apr; 111(4): 624-9.

Claus D, Mills KR, Murray NM. The influence of vibration on the excitability of alpha motoneurons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988 May; 69(5): 431-6.

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990 Apr; 75(4): 350-7.

Colado MI, O'Shea E, Green AR. Acute and long-term effects of MDMA on cerebral dopamine biochemistry and function. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 May;173(3-4):249-63. Epub 2004 Apr 9.

Commings DL, Vosmer G, Virus RM, Woolverton WL, Schuster CR, Seiden LS. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987 Apr; 241(1): 338-45.

Cousto H. Ecstasy-Pillen, Analysen von 1995 und 1996 Eve & Rave Schweiz + Nachtschatten-Verlag (Hrsg.), 1996 + 1997.

Cracco RQ. Evaluation of conduction in central motor pathways: techniques, pathophysiology, and clinical interpretation. *Neurosurgery.* 1987 Jan; 20(1): 199-203.

Cracco RQ, Cracco JB, Maccabee PJ, Amassian VE. Cerebral function revealed by transcranial magnetic stimulation *J Neurosci Methods* 1999 Jan; 86(2): 209-219

Crespi D, Mennini T, Gobbi M. Carrier-dependent and Ca(2+)-dependent 5-HT and dopamine release induced by (+)-amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, p-chloroamphetamine and (+)-fenfluramine. *Br J Pharmacol.* 1997 Aug; 121(8): 1735-43.

Creutzfeld OD. Cortex cerebri- Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1983, S. 126-131.

Curran HV, Travill RA. Mood and cognitive effects of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction.* 1997 Jul; 92(7): 821-31.

Curran HV. Is MDMA ('Ecstasy') neurotoxic in humans? An overview of evidence and of methodological problems in research. *Neuropsychobiology.* 2000; 42(1): 34-41.

d'Arsonval, A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. C. R. Soc. Biol. (Paris) 1896, 3: 450-457, .

Day BL, Thompson PD, Dick JP, Nakashima K, Marsden CD. Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett.* 1987 Mar 20; 75(1): 101-6.

Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Dick JP, Cowan JM, Berardelli A, Marsden CD. Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain.* 1987a Oct; 110 ( Pt 5): 1191-209.

Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol.* 1989 May; 412: 449-73.

Deuschl G, Michels R, Berardelli A, Schenck E, Inghilleri M, Lucking CH. Effects of electric and magnetic transcranial stimulation on long latency reflexes. *Exp Brain Res.* 1991; 83(2): 403-10.

Deutch AY, Roth RH. Neurotransmitters In: Zigmond MJ, Bloom TE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (eds) *Fundamental Neuroscience* Academic press, San Diego 1999; 1411-1454.

Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res.* 1997 Apr; 114(2): 329-38.

Devinsky, O. Electrical and magnetic stimulation of the central nervous system. Historical overview. *Adv Neurol.* 1993; 63: 1-16.

Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res.* 1998 Mar; 119(2): 265-8.

Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol.* 1998a Apr 15; 508 ( Pt 2): 625-33.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998b Oct; 109(5): 397-401.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial electrical stimulation over the motor cortex hand area in conscious humans. *Exp Brain Res.* 1999 Feb; 124(4): 525-8.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Saturno E, Pilato F, Tonali P. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 110 1999a 1297-1307

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Meglio M, Cioni B, Tonali P, Rothwell JC. Descending spinal cord volleys evoked by transcranial magnetic and electrical stimulation of the motor cortex leg area in conscious humans. *J Physiol.* 2001 Dec 15; 537(Pt 3): 1047-58.

Downing J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs.* 1986 Oct-Dec; 18(4): 335-40.

Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S. Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol.* 1990 Jun; 425: 301-20.

Eisner B.. *Ecstasy: The MDMA story.* Ronin Publishing Inc., Berkeley, California, 1989, S.139

Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans *Neurology.* 1990 Apr; 40(4): 666-70.

Facchini S, Muellbacher W, Battaglia F, Boroojerdi B, Hallett M. Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Scand.* 2002 Mar; 105(3): 146-51.

Ferrucci M, Gesi M, Lenzi P, Soldani P, Ruffoli R, Pellegrini A, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Noradrenergic loss enhances MDMA toxicity and induces ubiquitin-positive striatal whorls. *Neurol Sci* 2002 Sep; 23 Suppl 2: pp75-6

Fischer C, Hatzidimitriou G, Wlos J, Katz J, Ricaurte G. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *J Neurosci.* 1995 Aug; 15(8): 5476-85.

Fornai F, Gesi M, Lenzi P, Ferrucci M, Pellegrini A, Ruggieri S, Casini A, Paparelli A. Striatal postsynaptic ultrastructural alterations following methylenedioxymethamphetamine administration. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Jun; 965: 381-98.

Fornai F, Lenzi P, Frenzilli G, Gesi M, Ferrucci M, Lazzeri G, Biagioni F, Nigro M, Falleni A, Giusiani M, Pellegrini A, Blandini F, Ruggieri S, Paparelli A. DNA damage and ubiquitinated neuronal inclusions in the substantia nigra and striatum of mice following MDMA (ecstasy). *Psychopharmacology (Berl).* 2004 May; 173(3-4): 353-63. Epub 2003 Dec 13.

Fritsch & Hitzig Über die elektrische Erregbarkeit der Großhirns. In: *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*, 1870, S. 300-332.

Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991 Aug; 81(4): 257-62.

Gasser P.. Die psycholytische Therapie in der Schweiz von 1988-1993. Eine katamnestiche Erhebung. *Schweizerische Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 1996, 2: 59-65.

Geddes LA. History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol.* 1991 Jan; 8(1): 3-9.

George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Apr; 56(4): 300-11.

Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Maestri D, Monica C, Sartori R, Caccavari R, Delsignore R. Serotonergic function after (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in humans. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 Jan; 13(1): 1-9.

Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(5): 835-845.

Gough B, Ali SF, Slikker W Jr, Holson RR. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on monoamines in rat caudate. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991 Jul; 39(3): 619-23.

Gouzoulis-Mayfrank E, Hermle L, Kovar KA, Sass H. Entactogenic drugs "ecstasy" (MDMA), "eve" (MDE) and other ring substituted methamphetamine derivatives. A new class of substances among illegal designer drugs? *Nervenarzt*. 1996 May; 67(5): 369-80.

Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Jun; 119(3): 247-60.

Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev*. 2003 Sep; 55(3): 463-508. Epub 2003 Jul 17.

Greer G. Using MDMA in psychotherapy. *Advances* 1985, 2(2): 57-62.

Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs*. 1986 Oct-Dec; 18(4): 319-27.

Grinspoon L, Bakalar JB. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *Am J Psychother*. 1986 Jul; 40(3): 393-404.

Gu XF, Azmitia EC. Integrative transporter-mediated release from cytoplasmic and vesicular 5-hydroxytryptamine stores in cultured neurons. *Eur J Pharmacol.* 1993 Apr 22; 235(1): 51-7.

Gudelsky GA, Yamamoto BK, Nash JF. Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT<sub>2</sub> receptor agonists. *Eur J Pharmacol.* 1994 Nov 3; 264(3): 325-30.

Gudelsky GA, Nash JF. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxymethamphetamine: implications for serotonin-dopamine interactions. *J Neurochem.* 1996 Jan; 66(1): 243-9.

Halliday G, Harding A., Paxinos G. Serotonin and Tachykinin Systems In: Paxinos G (Ed.) *The rat nervous system* Academic Press, San Diego, 1995 pp 929-974.

Hashimoto R, Rothwell JC. Dynamic changes in corticospinal excitability during motor imagery. *Exp Brain Res.* 1999 Mar; 125(1): 75-81.

Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci.* 1999 Jun 15; 19(12): 5096-107.

Herwig U, Schonfeldt-Lecuona C. [The study of central nervous information processing with transcranial magnetic stimulation][Article in German Die Untersuchung zentralnervöser Informationsverarbeitung mit TMS] *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2000 Jul; 68(7): 289-300.

Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol.* 1987 Jul; 388: 397-419.[published erratum appears in *J Physiol (Lond)* 1990 Nov; 430: 617]

Hess CW, Mathis J, Rösler KM, Müri R. Transcranial brain stimulation for studying the human motor system In: Hepp-Raymond M-C, Marini G (eds) 1997 *Perspectives of motor behaviour and its neural basis.* Basel: Karger 91-102.

Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev.* 1994 Jun; 46(2): 157-203.

Hoffmann, P. Über die Beziehung der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung zum Tonus. *Z Biol.* 1918, 68 pp 351-370.

Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U. Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline. *Neurosci Lett.* 2002 Feb 15; 319(2): 116-20.

Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol.* 2002a Nov 15; 545(Pt 1): 153-67.

Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol.* 1993 Jul; 466: 521-34.

Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res.* 1996 Jun; 109(3): 467-72.

Iversen SD, Iversen LL. Drugs affecting arousal: amphetamines and barbiturates. In: Iversen SD, Iversen LL (eds) 1981 *Behavioural pharmacology*, New York: Oxford University Press pp 149-176.

Izumi S, Findley TW, Ikai T, Andrews J, Daum M, Chino N. Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995 May-Jun; 74(3): 207-13.

Jakab RL, Goldman-Rakic PS. Segregation of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 2000 Feb 14; 417(3): 337-48.



Janakidevi K, Dewey VC, Kidder GW. Serotonin in protozoa. *Arch Biochem Biophys*. 1966 Mar; 113(3): 758-9.

Johnson MP, Conarty PF, Nichols DE. [<sup>3</sup>H]monoamine releasing and uptake inhibition properties of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and p-chloroamphetamine analogues. *Eur J Pharmacol*. 1991 Jul 23; 200(1): 9-16.

Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. (Dec. 2000). "Ecstasy" use rises sharply among teens in 2000; use of many other drugs steady, but significant declines are reported for some. University of Michigan, News and Information Services: Ann Arbor, MI. Online: <http://www.monitoringthefuture.org/pressreleases/00drugpr.pdf>.

Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ*. 2001 Oct 2; 165(7): 917-28.

Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Dec; 101(6): 478-82.

Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Dec; 89(6): 415-23.

Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003 Mar; 2(3): 145-56.

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993 Nov; 471: 501-19.

Kramer HK, Poblete JC, Azmitia EC. Characterization of the translocation of protein kinase C (PKC) by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA/ecstasy) in synaptosomes: evidence for a presynaptic localization involving the serotonin transporter (SERT). *Neuropsychopharmacology*. 1998 Oct; 19(4): 265-77.

Lacey MG, Mercuri NB, North RA. Dopamine acts on D2 receptors to increase potassium conductance in neurones of the rat substantia nigra zona compacta. *J Physiol.* 1987 Nov; 392: 397-416.

Leonhardt H, Krisch B, Zilles K. 1987 Transmittersysteme im Zentralnervensystem. In: Leonhardt H, Töndury G, Zilles K (Hrsg) Rauber/Kopsch Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas, Band III Nervensystem und Sinnesorgane, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S.473-495.

Lieb R, Schuetz CG, Pfister H, von Sydow K, Wittchen H. Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug Alcohol Depend.* 2002 Oct 1; 68(2): 195-207.

Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm.* 1997; 104(11-12): 1207-14.

Liepert J, Dettmers C, Terborg C, Weiller C. Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clin Neurophysiol.* 2001 Jan; 112(1): 114-21.

Liepert J, Schardt S, Weiller C. Orally administered atropine enhances motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study in human subjects. *Neurosci Lett.* 2001a Mar 16; 300(3): 149-52.

Löffler G. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie 1998, 3. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 483-485.

Lovett CD. Lifting the Veil: A Review of the History, Clinical-Usage and Safety of LSD, Ibogaine and MDMA in a Psychotherapeutic Context. The University of Arizona Program in Cognition and Neural Systems 1999.

Maack A, Dahlenburg R, Bayer H, Back B, Kurzhals M. 2002 „Ecstasy“ – die kriminalpolizeiliche Erkenntnislage; Band 19: Drogenkonsum in der Partyszene-Entwicklungen und aktueller Kenntnisstand (S. 74-96). Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (Hrsg), Köln.

Mades SH. Präsynaptische Modulation der GABA-Freisetzung durch Adenosin und Dopamin in der substantia nigra der Ratte. Med. Dissertation. Universität Heidelberg 2003.

Maertens de Noordhout A, Pepin JL, Gerard P, Delwaide PJ. Facilitation of responses to motor cortex stimulation: effects of isometric voluntary contraction. *Ann Neurol.* 1992 Sep; 32(3): 365-70.

Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, Myers JP. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain.* 1998 Mar; 121 ( Pt 3): 437-50.

Marsden CA. The neuropharmacology of serotonin in central nervous system. In Feighner, JP, Boyer, WF (Eds.), *Selektive Serotonin Re-uptake Inhibitors* John Wiley&Sons, Chichester, 1996, pp 1-33.

Mas M, Farre M, de la Torre R, Roset PN, Ortuno J, Segura J, Cami J. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Jul; 290(1): 136-45.

McCann UD, Slate SO, Ricaurte GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; 'ecstasy'). *Drug Saf.* 1996 Aug; 15(2): 107-15.

McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet.* 1998 Oct 31; 352(9138): 1433-7.

McCormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol.* 1992 Apr; 9(2): 212-23.

McKenna DJ, Peroutka SJ. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *J Neurochem.* 1990 Jan; 54(1): 14-22.

Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980 May 22; 285(5762): 227.

Metman LV, Bellevich JS, Jones SM, Barber MD, Streletz LJ. Topographic mapping of human motor cortex with transcranial magnetic stimulation: Homunculus revisited. *Brain Topogr*. 1993 Fall; 6(1): 13-9.

Metzger RR, Hanson GR, Gibb JW, Fleckenstein AE. 3-4 Methylenedioxymethamphetamine-induced acute changes in dopamine transporter function. *Eur J Pharmacol*. 1998 May 22; 349(2-3): 205-10.

Meyer BU (Hrsg) 1992. *Magnetstimulation des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 7-26, 61-72, 75-104.

Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Oct; 152(3): 230-48.

Munchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*. 2002 Jan 15; 22(2): 554-61.

Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*. 1997 May; 20(5): 570-6.

Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H, Takano H, Nakatoh S.

Intracortical facilitation and inhibition after paired magnetic stimulation in humans under anesthesia. *Neurosci Lett*. 1995 Oct 20; 199(2): 155-7.

Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett*. 1996 May 24; 210(1): 45-8.

Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol.* 1997 Feb 1; 498 ( Pt 3): 817-23.

Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K. Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1995 Jun; 130(2): 209-14.

Netter F H (1997) *Atlas der Anatomie des Menschen*, Novartis, East Hanover, NJ, Tafel 94-109.

Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs.* 1986 Oct-Dec; 18(4): 305-13.

Nieuwenhuys R. *Chemoarchitecture of the brain*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 1985; 7-114.

Obrocki J, Schmoldt A, Buchert R, Andresen B, Petersen K, Thomasius R. Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicol Lett.* 2002 Feb 28; 127(1-3): 285-97.

Oldfield RC. *Neuropsychologia*. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. 1971 Mar; 9(1): 97-113.

O'Loinsigh ED, Boland G, Kelly JP, O'Boyle KM. Behavioural, hyperthermic and neurotoxic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine analogues in the Wistar rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001 Apr; 25(3): 621-38.

Otis TS, Mody I. Differential activation of GABAA and GABAB receptors by spontaneously released transmitter. *J Neurophysiol* 67 (1): 227-235, 1992.

Parrott AC, Buchanan T, Heffernan TM, Scholey A, Ling J, Rodgers J. Parkinson's disorder, psychomotor problems and dopaminergic neurotoxicity in recreational ecstasy/MDMA users. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Jun; 167(4): 449-50. Epub 2003 Apr 8.

Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993 Apr; 89(2): 120-30.

Paulus W, Baudewig J, Sommer M, Steinhoff B, Tergau F, Ziemann U. Human motor cortex excitability- Modification by transcranial magnetic stimulation and by drugs acting on the central nervous system. 1998. Online: <http://www.asso.univparis5.fr/ewcbr/Francais/EWCBR1998/Abstract98/AB55.htm>

Penfield & Boldrey. Somatic motor and sensory representation in the cerebral of man as studied by electrical stimulation, *Brain* 1937; 60: 389-443.

Penfield W, Rasmussen T 1957: The cerebral cortex of man - a clinical study of localization of function, NY, Macmillan; 248.

Peng W, Premkumar A, Mossner R, Fukuda M, Lesch KP, Simantov R. Synaptotagmin I and IV are differentially regulated in the brain by the recreational drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Brain Res Mol Brain Res.* 2002 Dec; 108(1-2): 94-101.

Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology.* 1988 Dec; 1(4): 273-7.

Porter R. The Kugelberg lecture. Brain Mechanisms of voluntary motor commands - a review. *Elektroencephalogr. Clin. Neurophys.* 1990 Oct;76(4): 282-93.

Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain.* 1994 Apr; 117 ( Pt 2): 317-23.

Reis J, Tergau F, Hamer HM, Muller HH, Knake S, Fritsch B, Oertel WH, Rosenow F. Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex. *Epilepsia*. 2002 Oct; 43(10): 1149-56.

Reneman L, Habraken JB, Majoie CB, Booij J, den Heeten GJ. MDMA ("Ecstasy") and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun-Jul; 21(6): 1001-7.

Reneman L, Booij J, Lavalaye J, de Bruin K, Reitsma JB, Gunning B, den Heeten GJ, van Den Brink W. Use of amphetamine by recreational users of ecstasy (MDMA) is associated with reduced striatal dopamine transporter densities: a [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT study--preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Jan; 159(3): 335-40. Epub 2001 Nov 20.

Ricaurte GA, DeLanney LE, Wiener SG, Irwin I, Langston JW. 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid reflects serotonergic damage induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine in CNS of non-human primates. *Brain Res*. 1988 Dec 6; 474(2): 359-63.

Ricaurte GA, McCann UD. Neurotoxic amphetamine analogues: effects in monkeys and implications for humans. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 May 11; 648: 371-82.

Ricaurte GA, McCann UD, Szabo Z, Scheffel U. Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Toxicol Lett*. 2000 Mar 15; 112-113: 143-6.

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995 Feb; 37(2): 181-8.

Ridding MC, Rothwell JC. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997 Oct; 105(5): 340-4.

Rizzo V, Quartarone A, Bagnato S, Battaglia F, Majorana G, Girlanda P. Modification of cortical excitability induced by gabapentin: a study by transcranial magnetic stimulation. *Neurol Sci*. 2001 Jun; 22(3): 229-32.

Roerig B, Katz LC. Modulation of intrinsic circuits by serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptors in developing ferret visual cortex. *J Neurosci*. 1997 Nov 1; 17(21): 8324-38.

Rosler KM, Petrow E, Mathis J, Aranyi Z, Hess CW, Magistris MR. Effect of discharge desynchronization on the size of motor evoked potentials: an analysis. *Clin Neurophysiol*. 2002 Nov; 113(11): 1680-7.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Aug; 91(2): 79-92.

Rossini PM, Rossi S, Pasqualetti P, Tecchio F. Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery. *Cereb Cortex*. 1999 Mar; 9(2): 161-7.

Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Feb; 81(1): 47-56.

Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, Partilla JS. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*. 2001 Jan; 39(1): 32-41.

Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol*. 1991 Mar; 76(2): 159-200.

Rothwell JC. Physiological studies of electric and magnetic stimulation of the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1991; 43: 29-35

Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*. 1997 Jun 27; 74(2): 113-22.



Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999; 52: 97-103.

Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994 Oct; 93(5): 358-71.

Rudnick G, Wall SC. The molecular mechanism of "ecstasy" [3,4-methylenedioxy-methamphetamine(MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Mar 1; 89(5): 1817-21.

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995 Feb; 37(2): 181-8.

Roerig B, Katz LC. Modulation of intrinsic circuits by serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptors in developing ferret visual cortex. *J Neurosci.* 1997 Nov 1; 17(21): 8324-38.

Schmidt CJ, Wu L, Lovenberg W. Methylenedioxymethamphetamine: a potentially neurotoxic amphetamine analogue. *Eur J Pharmacol.* 1986 May 13; 124(1-2): 175-8.

Schmidt CJ. Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987 Jan; 240(1): 1-7.

Schmidt CJ, Black CK, Taylor VL. L-DOPA potentiation of the serotonergic deficits due to a single administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, p-chloroamphetamine or methamphetamine to rats. *Eur J Pharmacol.* 1991 Oct 2; 203(1): 41-9.

Schmoldt A. Ecstasy – pharmakologische und toxikologische Aspekte In: Thomasius R 1999 Ecstasy - Wirkungen, Risiken, Interventionen. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 15-22.

Schonle PW, Isenberg C, Crozier TA, Dressler D, Machetanz J, Conrad B. Changes of transcranially evoked motor responses in man by midazolam, a short acting benzodiazepine. *Neurosci Lett.* 1989 Jul 3; 101(3): 321-4.

Schubert M. Klinische und experimentelle Aspekte der Magnetstimulation (Clinical and experimental aspects of magnetic stimulation). Z. EEG-EMG 28 (1997) 114-118 Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York.

Sealfon SC, Olanow CW. Dopamine receptors: from structure to behavior. Trends Neurosci. 2000 Oct; 23(10 Suppl): pp 34-40.

Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. Br J Psychiatry. 1999 Jul; 175:63-9.

Shulgin AT, Nichols DE. Characterization of three new psychotomimetics. In: Stillman RC & Willette RE (Eds.) The Pharmacology of hallucinogens. New York: Pergamon, 1978; 4.

Shulgin, A, Shulgin A.: PIHKAL: A Chemical Love Story. Turnaround, Berkeley GB, Transform Press 1991. Online: [http://www.erowid.org/library/books\\_online/pihkal/pihkal109.shtml](http://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal109.shtml).

Sibley DR, Monsma FJ Jr. Molecular biology of dopamine receptors. Trends Pharmacol Sci. 1992 Feb; 13(2): 61-9.

Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. Muscle Nerve. 1998 Sep; 21(9): 1209-12.

Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. Exp Brain Res. 2003 Jan; 148(1): 1-16. Epub 2002 Nov 05.

Simantov R. Multiple molecular and neuropharmacological effects of MDMA (Ecstasy). Life Sci. 2004 Jan 2; 74(7): 803-14.

Simantov R, Peng W. MDMA (Ecstasy) controls in concert a group of genes involved in GABA neurotransmission. FEBS Lett. 2004 Apr 9; 563(1-3): 3-6.

Simantov R, Tauber M. The abused drug MDMA (Ecstasy) induces programmed death of human serotonergic cells. *FASEB J.* 1997 Feb; 11(2): 141-6.

Simon R, David-Spickermann M, Bartsch G. 2006 Bericht 2006 des nationalen REITOX-Knotenpunktes an die EBDD Deutschland. Neue Entwicklungen, Trends und Hintergrundinformationen zu Schwerpunktthemen Drogensituation 2006, S. 100

Skrinska VA, Gock SB. Measurement of 3,4-MDMA and related amines in diagnostic and forensic laboratories. *Clin Lab Sci.* 2005 Spring;18(2):119-23.

Sprague JE, Everman SL, Nichols DE. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology.* 1998 Jun; 19(3): 427-41.

Steinmetz Anatomisch-funktionelle Grundlagen. *in:* Meyer BU (Hrsg) 1992. Magnetstimulation des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 1992, 7-26.

Steele TD, Nichols DE, Yim GK Stereochemical effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and related amphetamine derivatives on inhibition of uptake of [3H]monoamines into synaptosomes from different regions of rat brain. *Biochem Pharmacol.* 1987 Jul 15; 36(14): 2297-303.

Stillman RC, Willette RE (Eds.) *The Pharmacology of hallucinogens.* New York: Pergamon, 1978.

Stone DM, Stahl DC, Hanson GR, Gibb JW. The effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1986 Aug 22; 128(1-2): 41-8.

Stone DM, Johnson M, Hanson GR, Gibb JW. Role of endogenous dopamine in the central serotonergic deficits induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988 Oct; 247(1): 79-87.

Stuerenburg HJ, Petersen K, Baumer T, Rosenkranz M, Buhmann C, Thomasius R. Plasma concentrations of 5-HT, 5-HIAA, norepinephrine, epinephrine and dopamine in ecstasy users. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002 Jun; 23(3): 259-61.

Taffe MA, Weed MR, Davis S, Huitron-Resendiz S, Schroeder R, Parsons LH, Henriksen SJ, Gold LH. Functional consequences of repeated (+/-)3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) treatment in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology.* 2001 Mar; 24(3): 230-9.

Thomasius R, Schmolke M, Kraus D. MDMA ("Ecstasy") use - an overview of psychiatric and medical sequelae [Article in German] *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1997 Feb; 65(2): 49-61.

Thomasius R (1998) Interview mit dem Presse Service der Thieme Verlagsgruppe. Online unter <http://www.thieme.de/presseservice/archiv/ecstasy/ecs.2.html> und <http://www.thieme.de/presseservice/archiv/ecstasy/ecs.3.html>.

Thomasius R, Obrocki J, Andresen B, Schmoldt A. Anhaltende neurotoxische Schäden durch Ecstasy. *Deutsches Ärzteblatt* 98 (47) 2001, S. A-3132 / B-2656 / C-2462.

Thomasius R, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Zapletalova P, Wartberg L, Nebeling B, Schmoldt A. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Apr; 167(1): 85-96. Epub 2003 Mar 11.

Thomasius R, Petersen KU, Zapletalova P, Wartberg L, Zeichner D, Schmoldt A. Mental disorders in current and former heavy ecstasy (MDMA) users. *Addiction.* 2005 Sep; 100(9): 1310-9.

Thomasius R, Zapletalova P, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Wartberg L, Nebeling B, Schmoldt A. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *J Psychopharmacol.* 2006 Mar; 20(2): 211-25.

Triggs WJ, Subramaniam B, Rossi F. Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. *Brain Res.* 1999 Jul 24; 835(2): 324-9.

Vollenweider FX, Liechti ME, Gamma A, Greer G, Geyer M. Acute psychological and neurophysiological effects of MDMA in humans. *J Psychoactive Drugs*. 2002 Apr-Jun; 34(2): 171-84.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Jan; 108(1): 1-16.

Weiss AC, Weiller C, Liepert J. Pre-movement motor excitability is reduced ipsilateral to low force pinch grips. *J Neural Transm*. 2003 Feb; 110(2): 201-8.

Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Apr; 93(2): 138-46.

Werhahn KJ, Forderreuther S, Straube A. Effects of the serotonin1B/1D receptor agonist zolmitriptan on motor cortical excitability in humans. *Neurology*. 1998 Sep; 51(3): 896-8.

Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol*. 1999 Jun 1; 517 ( Pt 2): 591-7.

White SR, Obradovic T, Imel KM, Wheaton MJ. The effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol*. 1996 Aug; 49(5): 455-79.

Wiesendanger M. Motorische Systeme. In: Schmidt R F, Thews G (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1997, 27. Auflage, S. 91-127.

Wilson MA, Mamounas LA, Fasman KH, Axt KJ, Molliver ME. Reactions of 5-HT neurons to drugs of abuse: neurotoxicity and plasticity. *NIDA Res Monogr*. 1993; 136: 155-78; discussion 178-87.

Yamamoto BK, Nash JF, Gudelsky GA. Modulation of methylenedioxymethamphetamine-induced striatal dopamine release by the interaction between serotonin and gamma-aminobutyric acid in the substantia nigra. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Jun; 273(3): 1063-70.

Zerell U, Walz J, Thalheim J, Bender C.. Statistisches Auswerteprogramm Rauschgift (SAR), Zusammenfassung für den Rauschgiftjahresbericht 2004 Wiesbaden: Bundeskriminalamt, Fachbereich Toxikologie, Manuskript. 2005 In: Simon et al. 2006

Ziemann U, Netz J, Szelenyi A, Homberg V. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett.* 1993 Jun 25; 156(1-2): 167-71.

Ziemann U, Lonnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain.* 1995 Dec; 118 ( Pt 6): 1437-46.

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res.* 1996 Apr; 109(1): 127-35.

Ziemann U, Bruns D, Paulus W. Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett.* 1996a Apr 26; 208(3): 187-90.

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996b Sep; 40(3): 367-78.

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol.* 1996c Nov 1; 496 ( Pt 3): 873-81.

Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997 Dec; 105(6): 430-7.

Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *The J of Physiol.* 1998, 511.1, pp. 181-190

Ziemann U, Tam A, Butefisch C, Cohen LG. Dual modulating effects of amphetamine on neuronal excitability and stimulation-induced plasticity in human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2002 Aug; 113(8): 1308-15.

## VII. Anhang



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für  
Neurologie

Prof. Dr. Cornelius Weiller  
Geschäftsführender Direktor

Neurologisches  
Elektrophysiologie - Labor  
Leiter: PD Dr. Joachim Liepert

Oberarzt

Dr. Tobias Bäumer

***Aufklärungs- und Informationsbogen zu Untersuchungen mit transkranieller  
Magnetstimulation***

Die neurologische Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf führt im Rahmen der Studie „Welche neurologischen und psychiatrischen Komplikationen und Langzeitschäden induziert Ecstasy? Welche Hochrisikogruppen für derartige Schäden durch Ecstasy lassen sich beschreiben?“

Untersuchungen mit transkranieller Magnetstimulation durch um herauszufinden, ob es durch den Konsum von Ecstasy zu Langzeitveränderungen der Erregbarkeit des motorischen Systems kommt.

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine sichere und in der Routine seit vielen Jahren angewandte Methode. In dieser Studie wird mit einzelnen und doppelten Magnetsreizen untersucht.

Bei der TMS mit vielen und schnell aufeinanderfolgenden (repetitiven) Reizen war es in der Vergangenheit in Einzelfällen zu einem epileptischen Anfall gekommen.

Um bezüglich dieses Risikos ganz sicher zu gehen finden die für die repetitive Magnetstimulation entwickelten strengen Ausschlusskriterien in dieser Studie Anwendung. Probanden, welche eines der folgenden Kriterien erfüllen werden von der Untersuchung ausgeschlossen:

- |   |                             |                               |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| -Nebenwirkung bei einer vormaligen Untersuchung mit Magnetstimulation | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -bekannte Epilepsie oder epileptischer Anfall in der Vorgeschichte    | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -In der blutsverwandten Familie leidet jemand an Epilepsie            | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -ein auffälliges EEG in der Vorgeschichte                             | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -Schlaganfall in der Vorgeschichte                                    | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |



- |  |                             |                               |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| -Hirnverletzungen  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -Krankheiten, welche eine Hirnverletzung hervorgerufen haben                       | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -Hirnerkrankungen in der Vorgeschichte   | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -Metallteile oder -fragmente im Kopf, außer im Mund                                | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -Elektrische oder metallische Implantate wie z.B. Herzschrittmacher                | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -Häufige oder schwerste Kopfschmerzen  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| -Für Frauen im gebärfähigem Alter: ist eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Vorübergehend kann es in seltenen Fällen zu Kopfschmerzen kommen.

Als eine seltene Nebenwirkung kann eine unangenehme zum Teil schmerzhaft vorübergehende Reizung an der Kopfhaut auftreten.

Da in dieser Studie keine über die in der Routinediagnostik verwendeten Verfahren zum Einsatz kommen, besteht keine gesonderte Studienversicherung über die Haftpflichtversicherung des UKE für Forschungstätigkeit hinaus.

Die Studienteilnahme ist freiwillig und alle Versuche können von Ihnen jederzeit abgebrochen werden. Die Studie beinhaltet keine invasiven Untersuchungen.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in kodierter Form weitergegeben. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Benötigen Sie eine weitere Aufklärung über die transkranielle Magnetstimulation  Ja  Nein

Datum:

Unterschrift des Arztes

Unterschrift der Versuchsperson

**Edinburgh-Händigkeitsskala**

**Name:**

**Vorname:**

**Geburtsdatum:**

**Geschlecht:**

Bitte geben Sie an, ob sie die folgenden Aktivitäten bevorzugt mit der linken oder rechten Hand ausführen, indem Sie ein + in der entsprechende Feld eintragen. wenn Ihre Händigkeit so stark ausgeprägt ist, dass Sie nur in Ausnahmefällen versuchen würden, die andere Hand zu benutzen, dann tragen Sie bitte ++ in das entsprechende Feld ein. Falls sie beide Hände gleich benutzen, tragen Sie bitte + in beiden Feldern ein.

An manchen Aktivitäten sind beide Hände beteiligt, wobei in der Klammer genauer beschrieben wird, auf welche Hand sich die Präferenz bezieht.

Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten und lassen Sie nur Fragen frei, wenn Sie keinerlei Erfahrung mit diesen Aktivitäten haben.

	<b>Links</b>	<b>Rechts</b>
1. Schreiben		
2. Zeichnen		
3. Werfen		
4. Mit einer Schere schneiden		
5. Zahnbürste		
6. Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)		
7. Mit einem Löffel essen		
8. Mit einem Besen fegen (obere Hand)		
9. Ein Streichholz anzünden (Streichholz)		
10. Eine Schachtel öffnen (Deckel)		
Mit welchem Fuß kicken Sie einen Ball?		
Welches Auge benützen Sie, wenn Sie nur mit einem Auge schauen?		

**Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. Joachim Liepert für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchführen zu können. Außerdem möchte ich mich bei ihm für die hilfreichen Anmerkungen bedanken.

Ich bedanke mich bei meinem Betreuer Dr. Tobias Bäumer für die Einführung in das Thema und die Arbeitstechniken, für die angenehme und motivierende Zusammenarbeit sowie dafür, dass er während der Durchführung der Untersuchungen jederzeit ansprechbar war und mir bei den Experimenten und deren Auswertung ermutigend und hilfreich beiseite stand.

Herrn Dr. Kay Petersen danke ich für die konstruktive Kritik und Unterstützung bei der Nachbearbeitung.

Mein Dank gilt allen ProbandInnen und Versuchspersonen, ohne die die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Allen Mitarbeitern der Klinik danke ich für die freundliche Aufnahme und ständige Hilfsbereitschaft während der Durchführung der Experimente.

Für die Unterstützung meiner Familie und aus meinem Freundeskreis möchte ich mich ebenfalls sehr herzlich bedanken.

**Persönliche Daten**

Name: Antje-Carina Lange  
Geburtsdatum/ -ort: 17.02.1978 in Saarbrücken

**Schulbesuche**

08/1984-07/1988 Grundschule Schulkamp in Hamburg  
08/1988-06/1997 Gymnasium Othmarschen in Hamburg  
06/1997 Abitur

**Freiwilliges Soziales Jahr**

08/1997-03/1998 Kurheim für Mutter und Kind (Elsa-Brändström-Haus,  
DRK)

**Studium**

03/1998-11/2005 Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-  
Eppendorf

03/2000 Physikum

08/2001 1. Staatsexamen

03/2004 2. Staatsexamen

11/2005 3. Staatsexamen

04/2004-03/2005 Praktisches Jahr im UKE, AK Barmbek, AK Eilbek,  
Hamburg

**Erklärung**

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln oder nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem anderen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 12.10.2007