

Aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Deuschl
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKODYNAMIK VON LACOSAMID MITTELS TRANSKRANIELLER MAGNETSTIMULATION

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
HANNES PECKOLT
aus Ludwigshafen am Rhein

Kiel 2013

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Lang
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Stark
Tag der mündlichen Prüfung:	07.04.2014
Zum Druck genehmigt: Kiel, den	27.01.2014
Gezeichnet:	Prof. Dr. Roider

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Darstellungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1. Einführung	5
1.2. Lacosamid	8
1.2.1. Wirkmechanismus	8
1.2.2. Wirksamkeitsstudien	9
1.2.3. Zulassung	10
1.2.4. Chemische Eigenschaften	10
1.2.5. Pharmakokinetische Eigenschaften	10
1.2.6. Unerwünschte Wirkungen	11
1.2.7. Wechselwirkungen	11
1.2.8. Gegenanzeigen	11
1.2.9. Dosierung	12
1.3. Carbamazepin	12
1.3.1. Wirkmechanismus	12
1.3.2. Wirksamkeitsstudien	13
1.3.3. Zulassung	13
1.3.4. Chemische Eigenschaften	13
1.3.5. Pharmakokinetische Eigenschaften	14
1.3.6. Unerwünschte Wirkungen	14
1.3.7. Wechselwirkungen	15
1.3.8. Gegenanzeigen	15
1.3.9. Dosierung	15
1.4. Transkranielle Magnetstimulation	16
1.4.1. Entwicklung der TMS	16
1.4.2. Physikalische Grundlagen	16
1.4.3. Physiologische Grundlagen	20
1.4.4. TMS-Protokolle	22
1.4.5. TMS und pharmakologische Studien	24
1.4.6. Therapeutische Anwendung von TMS	24
1.4.7. Sicherheit und Risiken	25

1.5. Fragestellung.....	26
2. Methoden.....	27
2.1. Allgemeines.....	27
2.2. Probanden.....	27
2.3. Studienmedikation.....	28
2.4. Studienablauf und Versuchsaufbau.....	28
2.5. Messung der kortikalen Erregbarkeit.....	30
2.6. Statistische Auswertung.....	31
3. Ergebnisse.....	32
4. Diskussion.....	36
5. Zusammenfassung.....	43
6. Literaturverzeichnis.....	44
7. Veröffentlichungen.....	56
8. Lebenslauf.....	57
9. Danksagung.....	58

Darstellungsverzeichnis

Darstellung 1: Chemische Strukturformel von Lacosamid	10
Darstellung 2: Chemische Strukturformel von Carbamazepin	13
Darstellung 3: Pulsform biphasischer Stimulatoren	18
Darstellung 4: Pulsform monophasischer Stimulatoren	18
Darstellung 5a: Rundspule und achtförmige Spule	19
Darstellung 5b: Induziertes elektrisches Feld von Rundspule und achtförmiger Spule	19
Darstellung 6: Ausrichtung des magnetischen und elektrischen Feldes bei TMS	19
Darstellung 7: Depolarisation einer Zellmembran im elektrischen Feld	21
Darstellung 8: links: Spulenposition über dem Kortex rechts: EMG-Ableitung der rechten Hand	29
Darstellung 9: Tabellarische Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen	32
Darstellung 10: Tabellarische Übersicht Motorschwellen und 1 mV Stimulationsintensität....	33
Darstellung 11: Diagramm der einzelnen Motorschwellen	34
Darstellung 12: Diagramm der durchschnittlichen Motorschwelle	34

Abkürzungsverzeichnis

AMT	Aktive Motorschwelle
AUC	Area under the curve
CBZ	Carbamazepin
CCI	Corticocortical inhibition
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
CRMP-2	Collapsin response mediator protein 2
CSP	Cortical silent period
CYP	Cytochrom P450
D-Welle	Direkte Welle
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EPSP	Erregendes postsynaptisches Potential
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
GABA	γ -Aminobuttersäure
ICF	Intracortical facilitation
IPSP	Hemmendes postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall
I-Welle	Indirekte Welle
LCM	Lacosamid
MEP	Motorisch evoziertes Potential
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PLC	Placebo
RMT	Ruhe-Motorschwelle
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SICI	Short-interval intracortical inhibition
SI1mV	1 mV Stimulationsintensität
TES	Transkranielle Elektrostimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

1. Einleitung

1.1. Einführung

Epilepsie ist eine Erkrankung des Gehirns mit der chronischen Neigung zu epileptischen Anfällen, die ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen unnatürlich verstärkter oder synchronisierter neuronaler Gehirnaktivität darstellen (Fisher et al., 2005). In physiologischem Nervengewebe besteht durch unterschiedliche Ionenkonzentrationen innerhalb und außerhalb von Nervenzellen ein Ruhemembranpotential um -70 mV. Depolarisieren erregende postsynaptische Potentiale mit Überschreiten des Schwellenpotentials von -50 mV eine Zellmembran, öffnen sich am Axonhügel spannungsabhängige Natriumkanäle. Der Natriumeinstrom initiiert ein Aktionspotential, welches sich entlang des Axons ausbreitet und neuronale Signale vermittelt. Die kortikale Erregbarkeit ist zum einen abhängig von der Erregbarkeit neuronaler Membranen - maßgeblich durch deren Natriumleitfähigkeit - zum anderen von synaptischen Einflüssen. Neurone des kortikalen Netzwerkes setzen Transmitter frei, die postsynaptische Ionenströme induzieren und so zur Bildung erregender oder hemmender postsynaptischer Potentiale (EPSPs oder IPSPs) führen. Glutamat, der bedeutendste erregende Transmitter, führt über seine Bindung an postsynaptischen N-methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren zur Bildung von EPSPs. Das Membranpotential nähert sich dem Schwellenpotential, wodurch die Erregbarkeit der Zelle steigt. Hemmende Neurone setzen vor allem γ -Aminobuttersäure (GABA) als wichtigsten hemmenden Neurotransmitter frei. Verstärkte GABAerge Aktivität führt über die Öffnung von Chloridkanälen zur Bildung von IPSPs. Ein hyperpolarisiertes Membranpotential vergrößert den Abstand zum Schwellenpotential und senkt die Zellerregbarkeit. Solch hemmende und erregende Einflüsse des kortikalen Netzwerkes werden als synaptische Erregbarkeit bezeichnet. Eine Unterscheidung zwischen synaptischer Erregbarkeit und der Erregbarkeit neuronaler Membranen - auch axonale Erregbarkeit genannt - hilft bei der Untersuchung und dem Verständnis kortikaler Erregbarkeit.

Im gesunden Kortex liegt ein Gleichgewicht aus erregenden und hemmenden Einflüssen vor. Überwiegen erregende Einflüsse, besteht eine pathologisch erhöhte Erregbarkeit. Bereits minimale Reize können dann zur Bildung von Aktionspotentialen führen. Setzt sich die unkontrollierte Erregung im Zellverband fort, kann sich ein epileptischer Anfall entwickeln. Vielfältige Ätiologie wie genetische, metabolische, infektiöse und hirnorganische Ursachen können eine Übererregbarkeit des Kortex verursachen und zu Epilepsie führen. Abhängig vom Ursprungsareal unkontrollierter Zellerregbarkeit unterscheidet man fokale Anfälle, die von

einem umschriebenen Areal ausgehen, von primär generalisierten Anfällen, deren Ursprung keinem bestimmten Areal zugeordnet werden kann. Fokale Anfälle können sekundär auf den ganzen Kortex generalisieren. Anfälle mit erhaltenem Bewusstsein werden als einfach bezeichnet, solche mit Bewusstseinsverlust als komplex. Die Einteilung von Epilepsie beziehungsweise epileptischen Anfällen ist je nach Ursache, Lokalisierung und Erscheinungsbild entsprechend vielfältig. Etwa ein Prozent der weltweiten Bevölkerung leidet unter Epilepsie, mit meist erheblichen Auswirkungen auf die körperliche und seelische Gesundheit, Einschränkungen im sozialen Bereich und dem Risiko von Fremd- und Eigengefährdung (Sander, 2003). Die Behandlung der Epilepsie erfolgt vorwiegend pharmakologisch, abhängig von der Ätiologie häufig jahrelang, teils sogar lebenslang. Beschränkt sich das epileptogene Areal auf ein umschriebenes Gebiet und ist dieses ohne Verlust essentieller Funktionen resektabel, kann eine operative Entfernung des erkrankten Gewebes zur Heilung führen, wie z.B. bei tumorbedingter Epilepsie und Formen der Temporallappenepilepsie. Vagusnervstimulation und Tiefe Hirnstimulation unterdrücken in seltenen speziellen Fällen epileptische Anfälle. Antiepileptische Medikamente sollten möglichst gezielt in übererregbarem Gewebe wirken, ohne unnötig die physiologische Erregbarkeit zu beeinträchtigen. Nur so können unerwünschte Wirkungen vermieden werden. Antiepileptika können über eine Veränderung beider Aspekte kortikaler Erregbarkeit unkontrollierte Zellerregung unterdrücken. Eine Reduzierung von Ionenkanalleitfähigkeiten stabilisiert das Membranpotential und senkt die Erregbarkeit neuronaler Membranen. Veränderte Transmitterkonzentrationen und deren Wirkungen setzen die synaptische Erregbarkeit herab. Antiepileptika wie Vigabatrin, Tiagabin, Barbiturate und Benzodiazepine entfalten ihre Wirksamkeit vornehmlich auf synaptischer Ebene über eine verstärkende Wirkung des hemmenden Neurotransmitters GABA. Barbiturate und Benzodiazepine aktivieren den GABA-A-Rezeptor direkt. Tiagabin blockiert die GABA-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt und Vigabatrin hemmt das GABA-abbauende Enzym. Gabapentin und Pregabalin hemmen Calciumkanäle vom P/Q-Typ und wirken über noch nicht endgültig geklärte Mechanismen auf unterschiedliche Neurotransmitter, möglicherweise über GABA-ähnliche Mechanismen (Lang et al., 2006). Zahlreiche Antiepileptika wie Valproat, Topiramat, Felbamat, Levetiracetam und Zonisamid wirken über vielfältige Mechanismen antiepileptisch.

Ob spannungsabhängige Natriumkanäle zur Zellerregung beitragen, ist von ihrem Öffnungs- und Aktivierungszustand abhängig. Bei einem Ruhemembranpotential von -60 bis -70 mV befinden sich Natriumkanäle im geschlossenen Ruhezustand. Mit Depolarisierung der Zellmembran öffnen sich diese und ermöglichen einen Ioneneinstrom. Abhängig von der Art ihrer Depolarisation verhalten sich geöffnete spannungsabhängige Natriumkanäle nach zwei unterschiedlichen Mechanismen:

- Nach kurz anhaltender Depolarisation setzt eine schnelle Inaktivierung der Kanäle ein. Bereits nach Millisekunden schließen diese und sind kurze Zeit für weitere Aktionen nicht aktivierbar. Nähert sich das Membranpotential wieder dem Ruhepotential, kehren die Kanäle in ihren geschlossenen Ruhezustand zurück und sind erneut aktivierbar. (Beyreuther et al., 2007)
- Nach verlängerter oder schnell wiederholender Depolarisation gehen Natriumkanäle vom offenen Zustand entweder direkt oder nach schneller Inaktivierung in eine langsame und länger anhaltende Inaktivierung von Sekunden bis Minuten über. (Fleider-vish et al., 1996), (Mickus et al., 1999), (Beyreuther et al., 2007)

Klassische Natriumkanalblocker wie Phenytoin, Lamotrigin und Carbamazepin (CBZ) mit seinen Derivaten binden an spannungsabhängige Natriumkanäle im Zustand der schnellen Inaktivierung, verstärken diese und wirken so hemmend auf die Erregbarkeit neuronaler Membranen (Lang et al., 1993), (Brodie et al., 2011). Für das neue Antiepileptikum Lacosamid (LCM) wurde hingegen in Patch-Clamp-Studien gezeigt, dass es über eine Verstärkung der langsamen Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle wirkt, ohne die schnelle Inaktivierung von Natriumkanälen zu beeinflussen (Errington et al., 2008), (Sheets et al., 2008). Im Vergleich zu klassischen Natriumkanalblockern hemmt LCM selektiver inaktivierte Kanäle, wie sie bei verlängerter Depolarisation vorliegen, und weniger Kanäle im Ruhezustand (Sheets et al., 2008). Es wird angenommen, dass LCM über diesen Mechanismus vor allem Membranen übererregbarer Nervenzellen mit verlängerter Depolarisation stabilisiert, möglicherweise weniger die physiologische Erregbarkeit beeinflusst und zu geringeren unerwünschten Wirkungen führt (Sheets et al., 2008). Da trotz großer wissenschaftlicher Anstrengungen und vielfältiger medikamentöser Interventions- und Kombinationsmöglichkeiten immer noch etwa 30 Prozent der Epilepsiepatienten unter pharmakoresistenter Epilepsie mit unzureichender Anfallskontrolle leiden, besteht auf diesem Gebiet weiterhin Forschungsbedarf (Brodie, 2005), (Sander, 1993). Neben einer Verbesserung nicht-medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten gilt es noch wirksamere Medikamente mit weniger unerwünschten Wirkungen und Medikamenteninteraktionen zu erforschen. Viele antiepileptische Substanzen werden aufgrund komplexer Wirkmechanismen und verschiedener Angriffspunkte empirisch entwickelt. Zelluntersuchungen und klinische Wirksamkeitsstudien zeigen teils therapeutische Wirksamkeit, die zur Zulassung führt, noch bevor ihr kompletter Wirkmechanismus verstanden ist. Detaillierte Erkenntnisse hierüber werden oft erst später in neurophysiologischen Untersuchungen erforscht und tragen wesentlich zum Verständnis und zur Optimierung antiepileptischer Therapien bei. Patch-Clamp-Untersuchungen liefern dabei Informationen über Wirkmechanismen und Effekte auf zellulärer Ebene. Eine besonders geeignete Methode,

den Wirkmechanismus und Einfluss antiepileptischer Medikamente auf kortikaler Ebene zu erforschen, stellt die transkranielle Magnetstimulation (TMS) dar. Um herauszufinden, welche Auswirkungen LCM auf die kortikale Erregbarkeit hat, soll in der vorliegenden Arbeit der kortikale Wirkmechanismus von LCM in vivo untersucht und mit dem von CBZ verglichen werden. Im Folgenden werden zunächst die pharmakologischen Eigenschaften beider Medikamente einander gegenüber gestellt und anschließend die verwendete Untersuchungsmethode der TMS beschrieben.

1.2. Lacosamid

1.2.1. Wirkmechanismus

Die Gruppe um Errington suchte in zahlreichen Radioligand-Bindungsstudien und elektrophysiologischen Zellstudien nach dem Wirkmechanismus von LCM (Errington et al., 2006). Bei einer Konzentration von 10 μM zeigte sich eine schwache Bindung zur Batrachotoxin-Bindungsseite spannungsgesteuerter Natriumkanäle. Zu zahlreichen anderen relevanten Kanälen, Rezeptoren und Enzymen des ZNS zeigte LCM keine Affinität. Konzentrationen der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin wurden nicht verändert. Bei einer Konzentration von 100 μM reduzierte LCM die Frequenz erregender und hemmender postsynaptischer Ionenströme, ohne Ruhemembranpotential und passive Membraneigenschaften zu verändern. LCM unterdrückte spontane Aktionspotentiale, hatte aber lediglich marginalen Einfluss auf sustained repetitive firing. In weiteren Versuchen wurde deutlich, dass LCM selektiv an spannungsgesteuerte Natriumkanäle bindet und deren langsame Inaktivierung verstärkt, ohne Einfluss auf die schnelle Inaktivierung der Kanäle zu nehmen (Errington et al., 2008). Die spannungsabhängige Inaktivierung der Kanäle führt zu einer Verschiebung der langsamen Aktivierungskurve zu hyperpolarisierten Potentialen (Errington et al., 2008), (Sheets et al., 2008). Nach Beyreuther et al. besitzt LCM auch eine Affinität mit hemmender Wirkung am collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2), welchem eine fördernde Rolle beim Aussprossen und Wachsen von Axonen zugesprochen wird (Beyreuther et al., 2007), (Schmidt und Strittmatter, 2007). Neuronale Wachstumsprozesse sind vermutlich bei der Entstehung von Epilepsie nach cerebraler Ischämie oder Traumata von Bedeutung (Epsztein et al., 2008), (Bausch, 2005), (Salin et al., 1995), (Timofeev et al., 2010), (Jin et al., 2006). Andere Autoren bezweifeln in ihren kürzlich veröffentlichten Untersuchungen eine Bindung von LCM zum CRMP-2 (Wolff et al., 2012).

1.2.2. Wirksamkeitsstudien

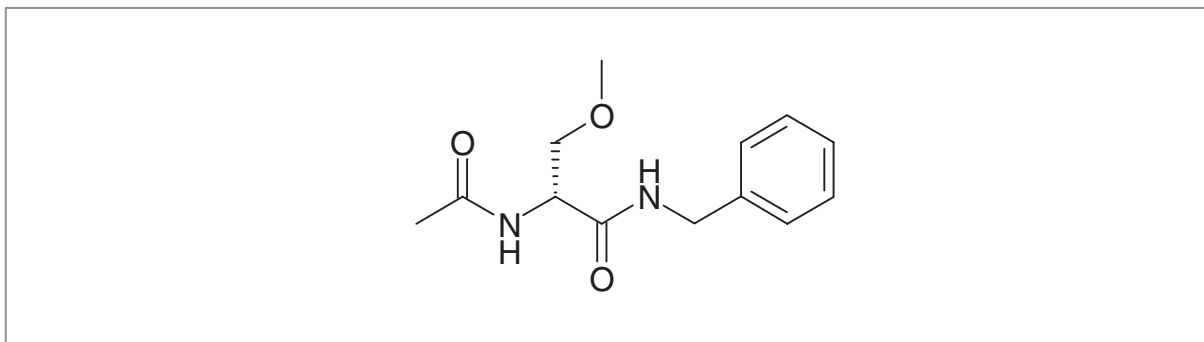
An Mäusen zeigte intraperitoneale Injektion von LCM bei akustisch und über Elektroschock ausgelösten Anfällen antiepileptische Wirksamkeit (Beyreuther et al., 2007). Bei Erwachsenen mit fokaler Epilepsie wurde in mehreren klinischen Studien eine Wirksamkeit als Zusatztherapie bewiesen (Stephen et al., 2011), (Wehner et al., 2009), (Garcia-Morales et al., 2011), (Harden et al., 2012), (Kamel et al., 2013), (Flores et al., 2012), (Villanueva et al., 2012). In einer multizentrischen, doppelt verblindeten, randomisierten Zulassungsstudie mit 418 unter therapieresistenter fokaler Epilepsie leidenden Patienten war LCM als Zusatztherapie bei einer Dosis von 400 mg und 600 mg täglich signifikant wirksam (Ben-Menachem et al., 2007). Im Vergleich zur Baseline reduzierte sich das Auftreten von Anfällen um 26 Prozent unter 200 mg, um 39 Prozent unter 400 mg und um 40 Prozent unter 600 mg LCM täglich (für Placebo um 10 Prozent). Zu einer mindestens 50-prozentigen Anfallsreduktion kam es bei 33 Prozent der Patienten unter 200 mg, bei 41 Prozent der Patienten unter 400 mg, bei 38 Prozent der Patienten unter 600 mg und bei 22 Prozent der Patienten unter Placebo. Studien bei Kindern, die unter pharmakoresistenter Epilepsie litten, zeigten vergleichbare Ergebnisse. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ist die Wirksamkeit bei der Behandlung fokaler Epilepsien am höchsten (Buck und Goodkin, 2012), (Verrotti et al., 2013). Die in Tierversuchen gezeigte Wirksamkeit bei der Behandlung vom epileptischen Status bestätigte sich klinisch (Wasterlain et al., 2011), (Hofler und Trinka, 2013), (Miro et al., 2013). In 76 von 136 Fällen beendete LCM einen therapieresistenten Status (Hofler und Trinka, 2013). Aktuell wird diskutiert, LCM als second-line Alternative bei Kontraindikationen von Phenytoin und Valproat zu etablieren. In zahlreichen Tierversuchen zu unterschiedlichen akuten und chronischen Schmerzmodalitäten zeigte LCM vergleichbare oder überlegene analgetische Wirksamkeit zu anderen Antiepileptika (Beyreuther et al., 2007). Einige klinische Untersuchungen belegen die Wirksamkeit von LCM bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie, wohingegen andere Autoren keinen entscheidenden Vorteil in der analgetischen Behandlung mit LCM sehen (Rauck et al., 2007), (Shaibani et al., 2009), (Wymer et al., 2009), (Hearn et al., 2012). In Untersuchungen reduzierte LCM posttraumatisches neuronales Wachstum und wirkte nach Glutamat-induzierter Exzitotoxizität neuroprotektiv und antiapoptotisch (Wilson et al., 2012), (Beyreuther et al., 2007). Brandt et al. beobachteten einen verzögernden, dosisabhängigen Effekt von LCM auf die Entwicklung von Amygdala-Kindling und sehen darin einen möglichen verzögernden Effekt auf die Entstehung von Epilepsie (Brandt et al., 2006).

1.2.3. Zulassung

Lacosamid (Vimpat®, früher Harkoseride) ist seit 2008 in Europa für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab einem Alter von 16 Jahren zugelassen (UCB Pharma, 2008).

1.2.4. Chemische Eigenschaften

Lacosamid ist als R-Enantiomer des 2-Acetamido-N-Benzyl-3-Methoxypropionamid eine funktionalisierte Aminosäure mit der Summenformel: $C_{13}H_{18}N_2O_3$.



Darstellung 1: Chemische Strukturformel von Lacosamid

Die Substanz ist ein gelblich kristallines Pulver mit einem Molekulargewicht von 250.30 Da. In Phosphat gepufferter Kochsalzlösung sind bei einem pH-Wert von 7.5 und 25 Grad Celsius 20.1 mg Pulver pro ml löslich. (Sheth und Abram, 2011), (Beyreuther et al., 2007)

1.2.5. Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Einnahme werden nahezu 100 Prozent der Substanz gastrointestinal resorbiert. Nahrung hat darauf keinen Einfluss. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach einer halben bis vier Stunden erreicht. Unter zweimaliger täglicher Einnahme steigt der Plasmaspiegel mit einem Akkumulationsfaktor von etwa zwei und erreicht einen Steady-State nach drei Tagen. Weniger als 15 Prozent des Wirkstoffes sind an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,6 l/kg. Es besteht eine geringe Verstoffwechslung durch Cytochrom P450 (CYP) Isoenzyme. Der pharmakologisch nicht aktive Hauptmetabolit O-Desmethyl-Lacosamid wird vor allem durch CYP2C19 gebildet. Sein Plasmaspiegel beträgt etwa 15 Prozent des LCM-Plasmaspiegels. 95 Prozent der Dosis werden unverändert oder als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 13 Stunden. Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung steigt die *area under*

the curve (AUC) um 30 Prozent, bei schwerer Niereninsuffizienz um 60 Prozent. C_{max} wird dabei nicht beeinflusst. (UCB Pharma, 2008)

1.2.6. Unerwünschte Wirkungen

Die meisten unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig und ähneln denen anderer Natriumkanal-blockierender Antiepileptika (Zaccara et al., 2013). ZNS- und gastrointestinale Beschwerden treten vermehrt bei Therapiebeginn auf und reduzieren sich im Laufe der Einnahmezeit. LCM kann zu einer dosisabhängigen Verlängerung des PR-Intervalls führen, wodurch potenziell unerwünschte Wirkungen wie AV-Block, Synkopen und Bradykardien auftreten können. Unerwünschte Wirkungen wurden mit folgenden Häufigkeiten beobachtet:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$): Schwindel, Kopfschmerzen, Doppelbilder, Übelkeit
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Depression, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, Gedächtnisstörungen, kognitive Störungen, Somnolenz, Tremor, Nystagmus, verschwommenes Sehen, Drehschwindel, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz, Pruritus, Gehstörung, Asthenie, Stürze mit möglichen Komplikationen
- Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) AV-Block 1. Grades
(UCB Pharma, 2008)

1.2.7. Wechselwirkungen

Bei therapeutischer Dosierung bestehen wenige klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Während gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die zu einer Verlängerung des PR-Intervalls führen, und von Klasse-I-Antiarrhythmika ist besondere Vorsicht geboten. Cytochrom P450-Enzyminduktoren wie Rifampizin und Johanneskraut verringern in moderatem Maße die Wirkung von LCM, wohingegen LCM selbst als schwacher CYP3A4-Inhibitor und -Induktor vermutete wird. In Versuchen von Ben-Menachem et al. blieb die Serumkonzentration anderer Antiepileptika während einer Kombinationstherapie mit LCM unverändert. (Ben-Menachem et al., 2007), (UCB Pharma, 2008)

1.2.8. Gegenanzeigen

LCM darf nicht bei Vorliegen eines AV-Blocks zweiten oder dritten Grades sowie einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder andere Bestandteile des Präparates verwendet werden. Bei Patienten mit bekannter Erregungsleitungsstörung oder schwerer

Herzerkrankung ist LCM mit Vorsicht anzuwenden. Wegen nicht auszuschließender Teratogenität darf LCM während einer Schwangerschaft nur bei dringlicher Notwendigkeit eingenommen werden. Aufgrund möglicher zentralnervöser Nebenwirkungen sollte solange auf Bedienung von Kraftfahrzeugen und Maschinen verzichtet werden, bis die Patienten mit den Nebenwirkungen vertraut sind. (UCB Pharma, 2008)

1.2.9. Dosierung

Die üblichen Darreichungsformen sind 50 mg, 100 mg, 150 mg oder 200 mg Filmtabletten zur zweimal täglichen Einnahme. In besonderen Situationen kann LCM als i.v. Injektionslösung (10 mg/ml) und Sirup (15 mg/ml) verabreicht werden. Zu Therapiebeginn werden zweimal täglich 50 mg verabreicht. Nach einer Woche wird auf die Initialdosis von zweimal täglich 100 mg gesteigert. Bis zur Erhaltungsdosis von 200 mg bis 400 mg täglich ist eine schrittweise Steigerung empfohlen. 400 mg gelten laut Empfehlungen der Fachinformation als tägliche Maximaldosis. Das Absetzen sollte ausschleichend erfolgen. Die empfohlene Tageshöchstdosis für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium liegt bei 250 mg täglich. (UCB Pharma, 2008)

1.3. Carbamazepin

1.3.1. Wirkmechanismus

Carbamazepin interagiert mit Natrium-, Kalium- und Calciumkanälen und beeinflusst die Neurotransmitterwirkung von GABA, Glutamat, Purinen, Monoaminen, N-methyl-D-aspartat und Acetylcholin. Die antiepileptische Wirkung erfolgt hauptsächlich über die Verstärkung der schnellen Inaktivierung spannungsgesteuerter Natriumkanäle und die damit verbundene Reduzierung der Erregbarkeit neuronaler Membranen (Willow und Catterall, 1982), (Willow et al., 1984) (Willow et al., 1985), (McLean und Macdonald, 1986), (Ziemann, 2004), (Errington et al., 2008). Ebenso wie Lamotrigin und Phenytoin bindet CBZ an den gleichen extrazellulären Rezeptor des Natriumkanals, verstärkt spannungs- und nutzungsabhängig dessen schnelle Inaktivierung, verschiebt die Inaktivierungskurve in Richtung negativerer Potentiale und verlangsamt die Erholung der Kanäle (Lang et al., 1993), (Willow et al., 1984), (Kuo, 1998). Während sustained repetitive firing reduziert CBZ die Frequenz von Aktionspotentialen, ohne das Ruhemembranpotential zu beeinflussen (McLean und Macdonald, 1986).

1.3.2. Wirksamkeitsstudien

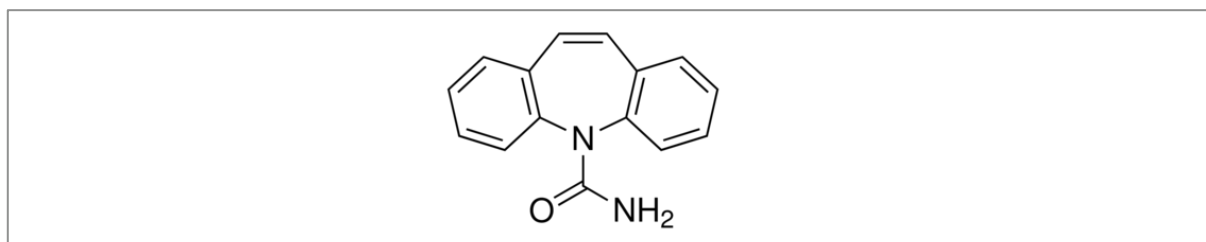
In etlichen klinischen Studien bewies CBZ seine Wirksamkeit bei der Behandlung fokaler, in einigen Studien auch generalisierter und nicht näher klassifizierter Epilepsie und zeigte hierbei vergleichbare oder überlegene Wirksamkeit zu anderen Antiepileptika wie Phenytoin, Phenobarbital, Primidon (Heller et al., 1995), (Mattson et al., 1985); Levetiracetam (Brodie et al., 2007); Topiramat, Valproat (Privitera et al., 2003); (Marson et al., 2002), (Mattson et al., 1992); Oxcarbazepin (Dam et al., 1989); Vigabatrin (Chadwick, 1999); Remacemide (Brodie et al., 2002); Gabapentin (Marson et al., 2007). Nach Kriterien der *International League Against Epilepsy* von 2013 gilt CBZ als ein Medikament der ersten Wahl zur Monotherapie bei Erwachsenen mit fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Glauser et al., 2013). Wirksamkeitsstudien zu anderen Indikationen werden hier nicht aufgeführt.

1.3.3. Zulassung

Carbamazepin ist für die Behandlung fokaler Anfälle, komplex partieller Anfälle, Grand mal Anfälle insbesondere fokaler Genese sowie zur Behandlung gemischter Epilepsieformen zugelassen. Weitere Zulassungsindikationen sind Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie, schmerzhaft diabetische Neuropathie, nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom und als Phasenprophylaxe manisch-depressiver Störungen bei Therapieversagen oder Kontraindikation für Lithium. (Novartis Pharma, 2004)

1.3.4. Chemische Eigenschaften

CBZ hat als Iminodibenzyl-Derivat strukturelle Ähnlichkeiten mit trizyklischen Antidepressiva. Es liegt als gelblich-weißes, kristallines Pulver mit einem Molekulargewicht von 236.3 Da vor. Die lipophile Substanz ist nicht wasserlöslich, hingegen aber in organischen Lösungen. (Sillanpää et al., 2009)



Darstellung 2: Chemische Strukturformel von Carbamazepin

1.3.5. Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Einnahme wird CBZ mit einer durchschnittlichen Resorptionshalbwertszeit von 8.5 Stunden bei individuell großen Unterschieden langsam und nahezu komplett resorbiert. C_{max} wird nach einmaliger Gabe bei Erwachsenen nach vier bis 16 Stunden, für das retardierte Präparat nach 22 Stunden erreicht. Nach zwei bis acht Tagen liegt ein Steady-State-Plasmaspiegel vor. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Dosis mit einem Abflachen des Plasmaspiegels bei höherer Dosierung. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 0.8 und 1.9 l/kg. Im Blut sind 70-80 Prozent des CBZ und etwa 50 Prozent des pharmakologisch aktiven Metaboliten Carbamazepin-11,10-Epoxid an Plasmaproteine gebunden. CBZ überwindet sowohl die Bluthirn- als auch die Plazentaschranke. In der Leber wird die Substanz oxidiert, desaminiert, hydroxiliert und anschließend mit Glukuronsäure verestert. Nach Einnahme einer einzelnen Tablette wird CBZ mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 36 Stunden aus dem Blut eliminiert. Bei Dauergabe sinkt aufgrund eigener Enzyminduktion die Halbwertszeit auf 10 bis 20 Stunden und verringert sich nochmals bei Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika. Die Plasma-Clearance liegt bei Gesunden bei 19.8± 2.7 ml/h/kg. Bei Erkrankten mit Monotherapie ist sie mehr als doppelt, in Kombinationstherapie mehr als viermal so hoch. Nach einmaliger Einnahme werden 72 Prozent in Form von Metaboliten über die Nieren, 28 Prozent unverändert oder als Metaboliten über die Fozies ausgeschieden. (Novartis Pharma, 2004)

1.3.6. Unerwünschte Wirkungen

Bei Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika treten häufiger unerwünschte Wirkungen auf als in Monotherapie. Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$): Somnolenz; Sedierung; Schläfrigkeit; Schwindel; Ataxie; allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber; Blutbildveränderungen
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Appetitlosigkeit; Mundtrockenheit; Übelkeit; Erbrechen; veränderte Leberfunktionswerte; Hyponatriämie mit gelegentlicher Flüssigkeitretention, Ödemen, Gewichtszunahme und verminderter Plasmaosmolalität
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Kopfschmerzen; Verwirrtheit und Agitation bei älteren Patienten; unwillkürliche Bewegungen; Nystagmus; Doppelbilder; Akkommodationsstörungen; Nierenfunktionsstörungen; AV-Block; Bradykardien; Herzrhythmusstörungen; Verschlechterung einer KHK; verzögerte, mehrere Organe betreffende Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Gelenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und

Milz oder veränderte Leberfunktionswerte; Alopezie; vermehrtes Schwitzen; Veränderung der Hautpigmentierung; Akne; Hirsutismus; Vaskulitis
(Novartis Pharma, 2004)

1.3.7. Wechselwirkungen

CBZ induziert das Cytochrom P450 Enzym-System, insbesondere CYP3A4, und verringert den Plasmaspiegel von Medikamenten, die durch Cytochrom P450 abgebaut werden. Da CBZ selbst durch CYP3A4 abgebaut wird, beeinflussen CYP3A4-inhibierende und -induzierende Medikamente den Plasmaspiegel. Es bestehen Wechselwirkungen zu zahlreichen Medikamenten, unter anderem zu weiteren Antiepileptika. Das Risiko kardialer Überleitungsstörungen wird durch gleichzeitige Gabe von Antiarrhythmika, Erythromycin und zyklische Antidepressiva erhöht. Aufgrund möglicher reduzierter Alkoholtoleranz sollte während der Medikamenteneinnahme auf Alkoholkonsum verzichtet werden. (Novartis Pharma, 2004)

1.3.8. Gegenanzeigen

CBZ darf nicht bei Knochenmarkschädigung oder Knochenmarksuppression in der Vorgeschichte; AV-Block; bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva und andere Bestandteile des Präparates; akuter intermittierender Porphyrrie; gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern oder Voriconazol eingenommen werden. (Novartis Pharma, 2004)

1.3.9. Dosierung

Da unerwünschte Wirkungen vermehrt zu Therapiebeginn auftreten, sollte einschleichend dosiert werden. Das in der Studie verwendete Präparat Tegretal® retard wird üblicherweise in ein bis zwei Einzeldosen pro Tag verabreicht. Bei Epilepsiepatienten wird mit einer ein- bis zweimal täglichen Gabe von 200 mg Tegretal® retard begonnen und langsam auf eine Erhaltungsdosis von 800 mg bis 1200 mg pro Tag gesteigert. Die maximale Tagesdosis von 1600 mg soll nicht überschritten werden. (Novartis Pharma, 2004)

1.4. Transkranielle Magnetstimulation

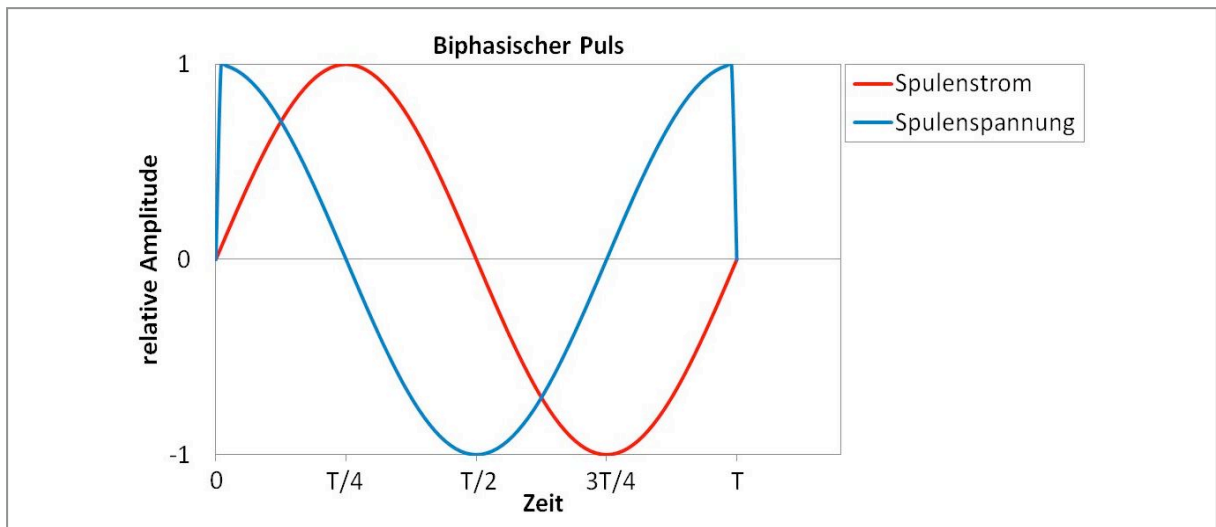
1.4.1. Entwicklung der TMS

Seit Ende des 19. Jahrhunderts bei neurochirurgischen Operationen periphere Muskelkontraktionen durch direkte elektrische Hirnstimulation beobachtet wurden, besteht großes Interesse, das motorische System anhand kortikaler Stimulation zu untersuchen. Da eine direkte Stimulation des Kortex selten möglich ist, müssen außerhalb des Schädels ausgelöste elektrische Reize die schlecht leitende Schädelkalotte passieren. Bei transkranieller Elektrostimulation (TES) werden elektrische Impulse über Elektroden auf dem Schädel appliziert. Zum Überwinden des Kalotten-Widerstandes bedarf es jedoch hoher Spannungen. Dies führt zur schmerzhaften Stimulation von Kopfmuskulatur und sensiblen oberflächlichen Nerven, wodurch die wissenschaftliche Anwendung der TES eingeschränkt ist. Die Anfänge der transkraniellen Magnetstimulation finden sich zum Ende des 19. Jahrhunderts, als der Arzt und Physiker A. d'Arsonval mit einer den ganzen Körper umschließenden Magnetspule erstmals neuronale Strukturen stimulierte. Sein großflächiges Magnetfeld führte vermutlich zu Muskelkontraktionen, aber auch zu starken unerwünschten Wirkungen bis hin zur Bewusstlosigkeit. Mit der Entwicklung kleiner, leistungsfähiger Stimulatoren und einer gezielt wirkenden Spule entwickelte die Gruppe um Barker 1985 die heutige transkranielle Magnetstimulation. Durch ihre schmerzfreie und nicht-invasive Anwendung gilt sie inzwischen als Routineverfahren der neurologischen Forschung und Diagnostik mit einem breiten Anwendungsspektrum. (Hess, 2007), (Barker et al., 1985)

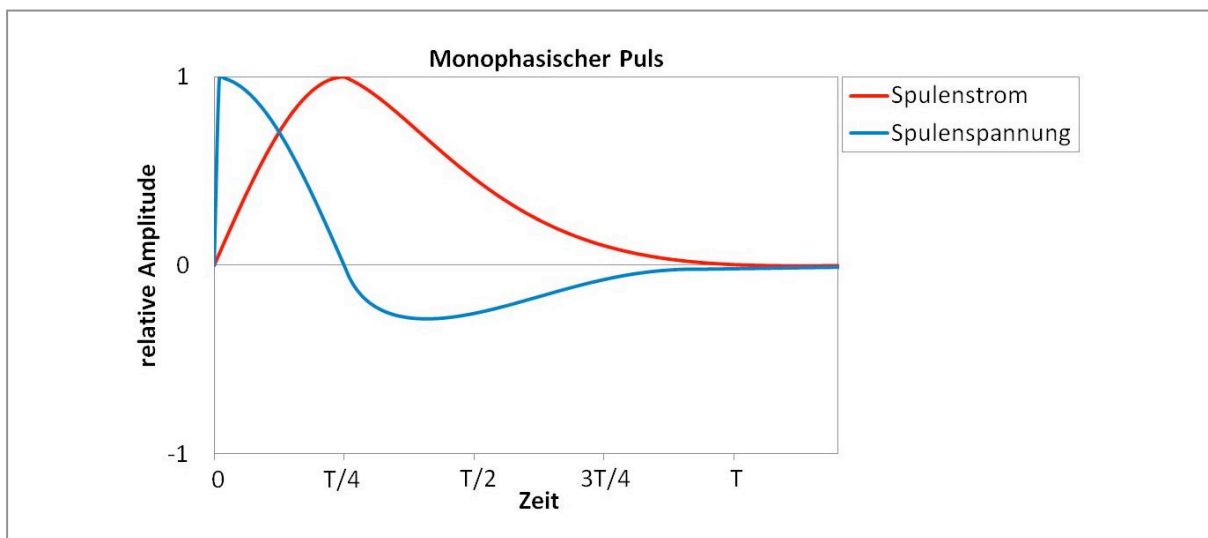
1.4.2. Physikalische Grundlagen

Die physikalischen Grundlagen der TMS basieren auf den von Faraday 1831 entdeckten Prinzipien der elektromagnetischen Induktion. Demnach induziert ein Strom durchflossener Leiter - beispielsweise eine Spule - ein Magnetfeld. Umgekehrt entsteht bei zeitlicher oder räumlicher Änderung eines Magnetfeldes ein elektrisches Feld. Die TMS macht sich beide Prinzipien des Elektromagnetismus zu Nutze: Ein elektrischer Strompuls wird in ein kurzzeitiges Magnetfeld umgewandelt, welches durch seine zeitliche Veränderung im Gehirngewebe ein elektrisches Feld induziert. Über den Umweg des Magnetfeldes kann der elektrische Strompuls die schlecht leitende Schädelkalotte passieren und im oberflächlichen Kortex zur Erregung von Nervenzellen führen. Mit zunehmendem Abstand zur Magnetspule sinkt die Stärke des Magnetfeldes und des elektrischen Feldes exponentiell. Bei Positionierung einer Magnetspule tangential zum Schädel ist die Eindringtiefe des elektrischen Feldes im Kortex

auf wenige Zentimeter beschränkt. Die Stärke des induzierten elektrischen Feldes verhält sich proportional zur Änderungsgeschwindigkeit des magnetischen Flusses und zum Spulenradius. Für eine kortikale Zellerregung muss somit in der Spule ein Magnetfeld schnell auf- und abgebaut werden. Hierfür laden sich Kondensatoren in einem Stimulator auf, liefern für kurze Zeit eine elektrische Leistung bis zu 4000 kW und leiten den Strompuls bei ihrer Entladung über ein Kabel in die Spule. Die dort erreichten Spulenströme liegen bei Spannungen von 1000-3000 Volt im Bereich von 1000-5000 Ampere. Die abgegebene Pulsenergie schwingt zwischen Stimulator und Spule schnell hin und her. Die Frequenz ist abhängig von der Kapazität des Kondensators und der Induktivität der Spule. Der sinusförmige Zeitverlauf von Strom und Spannung mit Periode T - mit einer Verzögerung des Stromverlaufes um eine Viertelperiode ($T/4$) - führt dazu, dass die Pulsenergie den Stimulator nach jedem Hin- und Herschwingen - Durchlaufen einer halben Periode ($T/2$) - mit entgegengesetzter Polarität verlässt. Abhängig von der dominierenden Polarität werden monophasische und biphasische Pulsformen unterschieden. Bei biphasischer Pulsform schwingt ein Großteil der Pulsenergie von der Spule zum Stimulator zurück und anschließend mit umgekehrter Polarität zur Spule (siehe Darstellung 3). Nach Ablauf einer ganzen Periode wird der Schwingkreis geöffnet, ein Großteil der Pulsenergie befindet sich wieder im Stimulator und kann für den nächsten Puls verwendet werden. Der geringe Energieverlust biphasischer Pulsformen ermöglicht schnell aufeinanderfolgende Puls-Salven, die als repetitive TMS (rTMS) bezeichnet werden. Bei monophasischer Pulsform schwingen lediglich 20 Prozent der Pulsenergie zum Stimulator zurück. Der Großteil der Pulsenergie wird über eine Diode und einen Widerstand abgeleitet, was zur Bedämpfung negativer Spannungen führt (siehe Darstellung 4). In der Spule entsteht vermehrt Wärme, und der Kondensator benötigt mehr Zeit, sich für den darauffolgenden Puls erneut aufzuladen. Um die Stimulation zweier kurz aufeinanderfolgender monophasischer Pulse zu ermöglichen, können zwei Stimulatoren zusammengeschaltet werden. Eine Steuerung gibt die Pulse in gewünschtem Abstand über die gleiche Spule aus. Monophasische Pulse sind einfacher zu interpretieren als biphasische und eignen sich besonders zur Untersuchung richtungsabhängiger Veränderungen. (Kammer und Thielscher, 2003), (Weyh und Siebner, 2007)

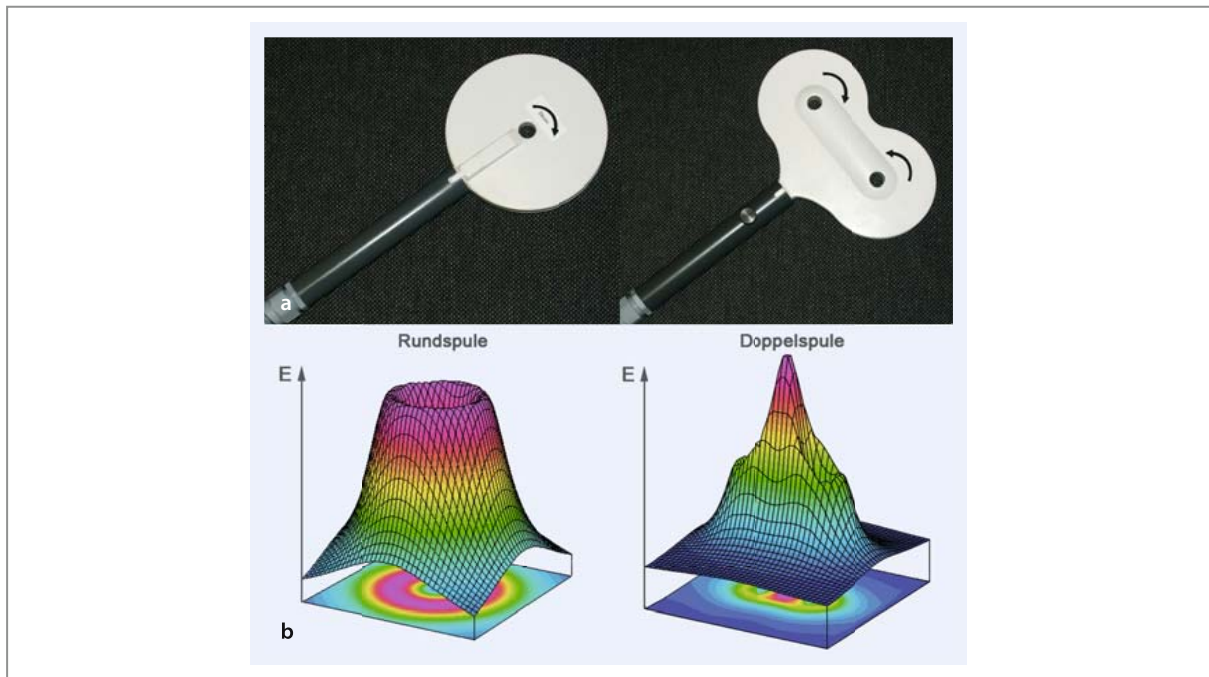


Darstellung 3: Pulsform biphasischer Stimulatoren. Sinusförmiger Spulenstrom (rot) und Spulenspannung (blau) mit Phasenversatz ($T/4$) sind als relative Amplituden über der Zeit aufgetragen. T entspricht der Periodendauer. Darstellung in Anlehnung an Weyh und Siebner, 2007.

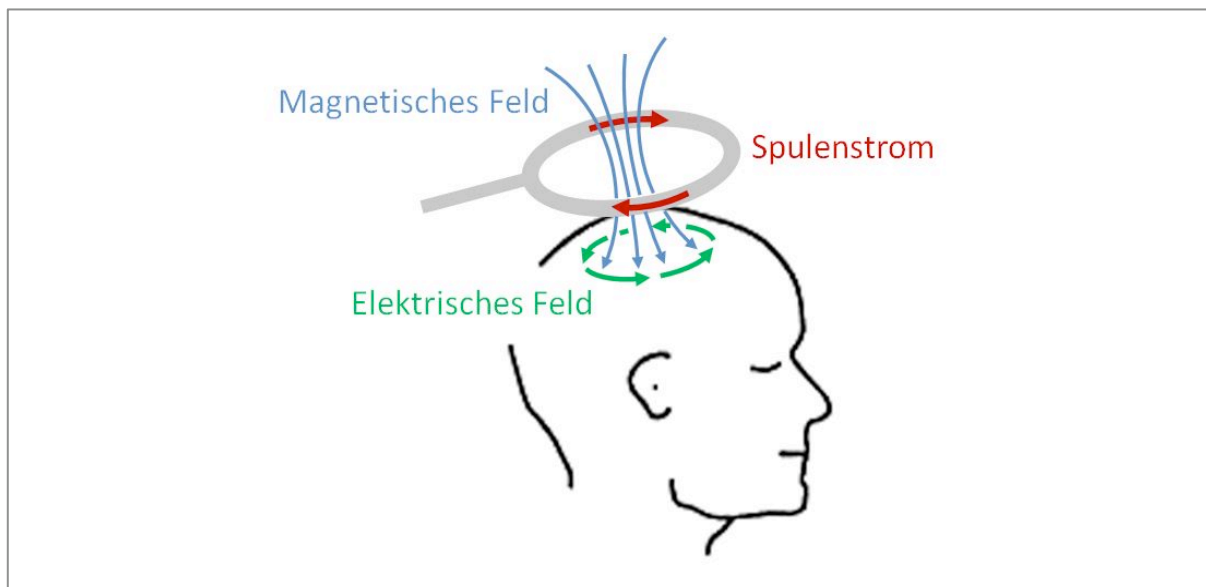


Darstellung 4: Pulsform monophasischer Stimulatoren. Spulenstrom (rot) und Spulenspannung (blau) sind als relative Amplitude zum Zeitverlauf einer Sinusvollwelle mit Periode T aufgetragen. Darstellung in Anlehnung an Weyh und Siebner, 2007.

Die Ausdehnung des induzierten elektrischen Feldes ist vom Spulentyp abhängig. Rundspulen bilden ein trogförmiges, tiefer ins Gewebe reichendes, großflächiges elektrisches Feld (Darstellung 5, links). Bei achtförmigen Spulen fließt der Strom in gegenläufiger Richtung durch zwei sich überlappende Rundspulen. Durch Addition der Feldlinien im überlappenden Bereich induziert die achtförmige Spule ein eher fokales und oberflächliches elektrisches Feld (Darstellung 5, rechts). Der Stromfluss des elektrischen Feldes verläuft parallel zur Spule, entgegengesetzt zu deren Stromrichtung (siehe Darstellung 6). (Kammer und Thielscher, 2003), (Weyh und Siebner, 2007)



Darstellung 5a,b: a) Rundspule und achtförmige Spule. b) Induziertes elektrisches Feld von Rundspule und achtförmiger Spule. Die Höhe der 3-D-Zeichnung entspricht dem Betrag des elektrischen Feldes (E). Darstellung aus Siebner und Ziemann, 2007a mit freundlicher Genehmigung durch Springer Science+Business Media.



Darstellung 6: Ausrichtung des magnetischen und elektrischen Feldes bei TMS. Das induzierte elektrische Feld (grün) entsteht durch die zeitliche Änderung des Magnetfeldes (blau) parallel zur Spule, in entgegengesetzter Richtung des Spulenstroms (rot). Darstellung modifiziert nach Niehaus, 2003.

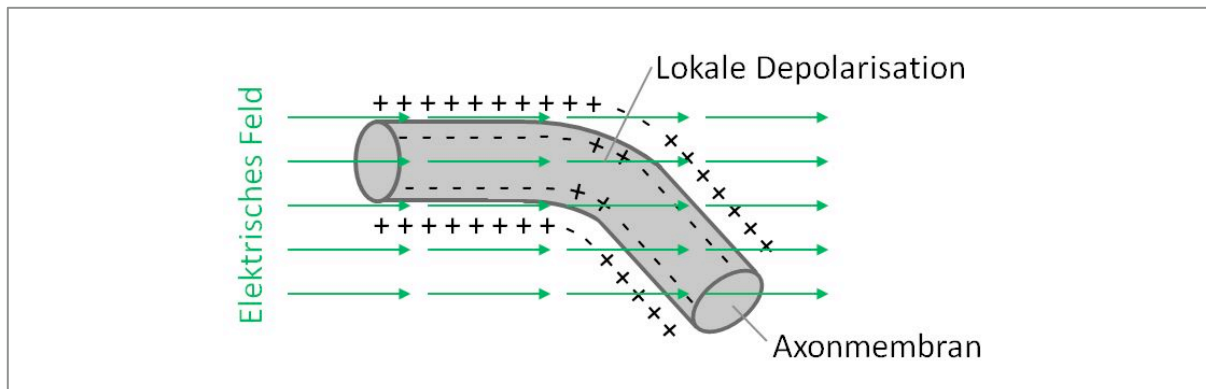
1.4.3. Physiologische Grundlagen

Motorisch evozierte Potentiale

Durch Aufzeichnung elektrischer Potentiale über Hautelektroden kann mit der Elektromyographie auf einfache Weise die Aktivität des darunter liegenden Muskelareals erfasst und quantifiziert werden. Bei überschwellig appliziertem TMS-Puls wird nach kurzer Zeitverzögerung im Elektromyogramm (EMG) des kontralateralen Muskels ein motorisch evoziertes Potential (MEP) als Muskelsummenpotential abgeleitet. Neben Reizintensität, kortikaler Erregbarkeit und neuronalen Leitungseigenschaften haben spinale Synapsen sowie die Reizweiterleitung der motorischen Endplatte Einfluss auf die Latenz und Amplitude des MEP.

Zellerregung im elektrischen Feld

Die grundlegenden physiologischen Vorgänge der Zellerregung im elektrischen Feld sind identisch, egal ob das elektrische Feld durch TMS, TES, periphere Magnetstimulation oder periphere Nervenstimulation entsteht. In allen Fällen führt ein elektrisches Feld zu Potentialverschiebungen an neuronalen Membranen und kann Aktionspotentiale auslösen. Für die Depolarisation von Zellmembranen sind die Stärke des elektrischen Feldes sowie dessen räumlicher Gradient im Verhältnis zur Ausrichtung der Axone entscheidend. Mit der geringsten Intensität werden Neurone erregt, die parallel zum elektrischen Feld liegen und in ihrem Verlauf durch eine Krümmung von der elektrischen Stromrichtung divergieren. In dem Bereich, an dem die Richtung des elektrischen Feldes vom Zellverlauf divergiert, führt der elektrische Gradient zu einem auswärts gerichteten, depolarisierenden transmembranösen Ionenstrom (siehe Darstellung 7). Überschreiten die Polaritätsverschiebungen das Schwellenpotential, wird über die Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle ein Aktionspotential induziert und entlang des Axons fortgeleitet. Soma und proximales Axon sind leicht, der Dendritenbaum hingegen schwerer zu erregen. Je stärker Nerven myelinisiert sind, desto geringer ist ihre Erregungsschwelle. (Siebner und Ziemann, 2007b), (Weyh und Siebner, 2007), (Kammer und Thielscher, 2003)



Darstellung 7: Depolarisation einer Zellmembran im elektrischen Feld. Ein parallel zum Axon ausgerichtetes elektrisches Feld verursacht bevorzugt im divergierenden Bereich von Axon und elektrischem Feld einen auswärts gerichteten Ionenstrom mit lokaler Depolarisation. Darstellung angelehnt an Weyh und Siebner, 2007.

Da es sich bei der TMS nicht um die Stimulation eines einzelnen, gut zugänglichen Nervs handelt, sondern vielmehr um die großflächige Stimulation eines komplexen Neuronennetzwerkes verschiedener Zellarten mit unterschiedlicher Ausrichtung, sind die neurophysiologischen Zusammenhänge komplex und bisher nicht vollständig verstanden. Die weitreichendsten physiologischen Kenntnisse der TMS existieren über die Stimulierung des primär motorischen Kortex, als häufig angewandtes und untersuchtes Verfahren (Siebner und Ziemann, 2007b), (Di Lazzaro et al., 2004). Bevorzugt wird das motorische Areal der Hand stimuliert und ein EMG über dem entsprechenden Fingermuskel abgeleitet. Größe und Lage des motorischen Areals sowie eine niedrige Erregungsschwelle bieten günstige Voraussetzungen zur Stimulation. In Tierversuchen konnten nach direkter elektrischer Hirnstimulation unterschiedliche spinale Erregungswellen aufgezeichnet werden (Patton und Amassian, 1954). Die erste Erregungswelle wird durch direkte Erregung kortikospinaler Neurone (Pyramidenbahn-Zellen) ausgelöst und als D-Welle (direkte Welle) bezeichnet. Etwas verzögert folgen mehrere I-Wellen (indirekte Wellen), verursacht über indirekte, synaptische Stimulation von Pyramidenbahn-Zellen durch vorgeschaltete Interneurone (Patton und Amassian, 1954). Auch am Menschen sind bei TES und TMS des motorischen Handareals mit epiduraler Ableitung beide Erregungswellen beschrieben. Bei TES wird hauptsächlich die D-Welle beobachtet, was für eine direkte pyramidale Erregungen spricht. Im Gegensatz dazu werden bei TMS bevorzugt I-Wellen aufgezeichnet (Day et al., 1987), (Rossini et al., 1994). Dies spricht für eine synaptische pyramidale Erregung über Interneurone und wird mit deren horizontalem Verlauf im oberflächlichen Kortex parallel zum induzierten elektrischen Feld begründet (Day et al., 1987), (Rossini et al., 1994), (Abbruzzese und Trompetto, 2002). Auch der Winkel des induzierten Stroms parallel zur Kortexoberfläche hat bei TMS Einfluss auf die Bildung von D- und I-Wellen. Posteroantere Ausrichtung begünstigt die Entstehung von I-Wellen, lateromediale Ausrichtung eher die Bildung von D-Wellen (Nakamura et al., 1996). Absteigende

D- und I-Wellen summieren sich auf segmentaler Ebene und erzeugen bei Überschreitung des Schwellenpotentials ein Aktionspotential im α -Motoneuron (Abbruzzese und Trompetto, 2002). Die Beobachtung größerer MEP-Amplituden und kürzerer MEP-Latenz unter tonischer Kontraktion des stimulierten Muskels deutet darauf hin, dass unter tonischer Kontraktion eine geringere Anzahl deszendierender Erregungswellen genügt, um ein Aktionspotential auszulösen (Abbruzzese und Trompetto, 2002). Bei vollständiger Entspannung hingegen müssen sich erst mehrere Erregungswellen summieren (Abbruzzese und Trompetto, 2002). Für die untere Extremität liegen die projizierenden Pyramidenbahn-Zellen teilweise im Interhemisphärenspalt. Deren parallele Ausrichtung zum elektrischen Feld begünstigt möglicherweise eine direkte Erregung durch TMS. Auch wenn die Zusammenhänge der Erregungswellen der unteren Extremität noch nicht vollständig verstanden sind und unterschiedliche Vorstellungen darüber bestehen, unterscheidet sich deren Muster von dem der oberen Extremität (Di Lazzaro et al., 2004).

1.4.4. TMS-Protokolle

Die Stimulation des motorischen Kortex bietet die Möglichkeit in vivo nicht-invasiv und schmerzlos neurophysiologische Zusammenhänge des gesamten kortikospinalen Systems zu untersuchen. Bestimmte TMS-Protokolle geben Hinweise auf die kortikale Erregbarkeit und erlauben die gezielte Untersuchung axonaler und synaptischer Erregbarkeit. Im Folgenden wird ein kurzer Einblick in gängige Protokolle gegeben.

Motorische Schwellen

Motorische Schwellen sind definiert als die geringste Stimulator-Intensität, die erforderlich ist, um ein MEP bestimmter Größe in mindestens 50 Prozent von 10-20 hintereinander angewandten Pulse auszulösen (Rossini et al., 1994). Sie können unter vollkommener Entspannung als Ruhe-Motorschwelle (RMT) oder während definierter tonischer Anspannung als aktive Motorschwelle (AMT) bestimmt werden. Aufgrund der Vorinnervation liegt die Intensität der AMT unter jener der RMT (Devanne et al., 1997). Mit unterschiedlichen Schätz- und Näherungsverfahren können Schwellenwerte ermittelt werden. Die Maximum-Likelihood-Schwellenjagd, bei welcher der Schwellenwert mathematisch ermittelt wird, gilt als genauestes und effektivstes Verfahren (Awiszus, 2003). Motorische Schwellen gelten als Indikatoren der Erregbarkeit kortikokortikaler Axone und geben Hinweise insbesondere auf die Erregbarkeit neuronaler Membranen (Ziemann et al., 1996b), (Ziemann, 2007), die hauptsächlich von der Natriumkanalleitfähigkeit abhängt (Hodgkin und Huxley, 1952). Motorschwellen dienen zudem als individuelle Ausgangsparameter anderer TMS-Protokolle.

Rekrutierungskurven

In Rekrutierungskurven werden die MEP-Amplituden unterschiedlicher TMS-Intensitäten gegeneinander aufgetragen. Durch die Erregung motorischer Einheiten mit größeren Potentialen bei steigenden Intensitäten, die Einflüsse absteigender Erregungswellen sowie mögliche Synchronisierung einzelner motorischer Einheiten kommt es mit steigenden Intensitäten zu einem sigmoiden Kurvenverlauf, bei dem MEP-Amplituden ab einer gewissen Reizstärke ein Plateau erreichen (Devanne et al., 1997). Es wird vermutet, dass bei stärkeren Intensitäten kortikospinale Neurone vermehrt indirekt über Interneurone erregt werden und die Steigung der Kurve demnach Hinweise auf die synaptische Erregbarkeit geben kann (Ziemann, 2007).

Cortical silent period

Unter tonischer Kontraktion wird bei überschwelligem TMS-Stimulus im EMG nach Ablauf des MEP eine Phase der Innervationsstille für etwa 200 ms beobachtet und als *cortical silent period* (CSP) bezeichnet. Die frühe Phase der Innervationsstille wird auf hemmende spinale Einflüsse zurückgeführt, die spätere Phase auf hemmende kortikale Mechanismen (Chen et al., 1999). Die Dauer der CSP steigt sigmoidal mit zunehmender Reizintensität und wird hauptsächlich durch kortikale Hemmung vermittelt (Ziemann, 2007), womit sie als Parameter der synaptischen kortikalen Erregbarkeit gilt.

Doppelpulsprotokolle

Die Gruppe um Kujirai etablierte die Doppelpulsstimulation mit einem unterschwellig konditionierenden Stimulus, in einem bestimmten Interstimulusintervall (ISI) gefolgt von einem überschwelligen Test-Stimulus (Kujirai et al., 1993). Nach ihren Untersuchungen hat der konditionierende Stimulus bei einem ISI von 1-6 ms hemmende Wirkung auf den Test-Stimulus. Dieser Einfluss wird als *short-interval intracortical inhibition* (SICI) beziehungsweise *corticocortical inhibition* (CCI) bezeichnet (Kujirai et al., 1993). Bei einem ISI von 10-15 ms verstärkt der konditionierende Stimulus die Wirkung des Test-Stimulus durch Bahnung und wird als *intracortical facilitation* (ICF) bezeichnet. Vieles spricht dafür, dass die Beeinflussung des Test-Stimulus durch den konditionierenden Reiz synaptisch über Interneurone erfolgt (Kujirai et al., 1993), (Ilic et al., 2002), (Ziemann et al., 1996c). Doppelpulsstimulation ist heute eines der gängigsten Methoden, um hemmende und erregende synaptische Einflüsse kortikaler Erregbarkeit zu untersuchen.

Repetitive TMS

Die rTMS ist ein Verfahren zur kortikalen Neuromodulation, bestehend aus einer Serie aufeinanderfolgender TMS-Pulse. Bei Stimulation des motorischen Kortex kommt es sowohl während der Stimulation als auch über die Stimulation hinaus zu hemmenden oder bahnenden Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit. In der klassischen rTMS wird eine Pulsabfolge bei konstanter Wiederholungsrate mit einer Frequenz von <0.5 Hz als sehr langsam, mit einer Frequenz von ~ 1 Hz als langsam und mit einer Frequenz von ≥ 5 Hz als schnell bezeichnet. Bei Stimulation mit überschwelliger Reizintensität nehmen die Amplituden während langsamer rTMS im Verlaufe der Stimulationsserie durch hemmenden Einfluss ab, bei schneller rTMS hingegen nehmen die Amplituden durch Bahnung zu. Langfristig anhaltende Veränderungen kortikaler Aktivität und Konnektivität werden als Ursache beschriebener therapeutischer Wirksamkeit der rTMS vermutet. (Lang und Siebner, 2007)

1.4.5. TMS und pharmakologische Studien

Die Charakterisierung kortikaler Erregbarkeit durch TMS ermöglicht es, pharmakologische Einflüsse auf die kortikale Erregbarkeit zu untersuchen. Der Vergleich pharmakophysiologicaler Eigenschaften gut untersuchter Medikamente mit Substanzen unbekannter oder komplexer Wirkmechanismen erlaubt Rückschlüsse auf deren Wirkmechanismus. Anhand unterschiedlicher TMS-Protokolle kann insbesondere differenziert werden, ob Antiepileptika ihre Wirksamkeit über erhöhte Membranstabilität oder reduzierte intrakortikale synaptische Erregbarkeit vermitteln. Vergleiche zu Kontrollgruppen ermöglichen die Untersuchung von Wirksamkeit und dosisabhängigem Effekt. Darüber hinaus untersuchen Studien, ob TMS-Werte kortikaler Erregbarkeit als individuelle Biomarker zum exakteren Drug-Monitoring bei Wirkstoffen mit nicht-linearer Beziehung von Plasmaspiegel und therapeutischem Effekt dienen könnten. Seit Einführung der TMS wurden in zahlreichen Arbeiten wichtige pharmakologische Zusammenhänge erkannt, weshalb die TMS heute ein gängiges Verfahren der neuropharmakologischen Forschung darstellt. (Ziemann, 2004), (Ziemann, 2007)

1.4.6. Therapeutische Anwendung von TMS

Seit den 90er Jahren wird diskutiert, ob rTMS bei der Behandlung depressiver Störungen wirksam ist. Gesunde Probanden berichteten nach rTMS des präfrontalen Kortex - abhängig von der stimulierten Seite - von veränderter Stimmungslage (George et al., 1996). Obwohl bisherige Studien eine gute Wirksamkeit für gezielte Patientengruppen aufzeigen, sind die vorhandenen klinischen Ergebnisse und wissenschaftlichen Erkenntnisse für eine allgemeine

Therapieempfehlung noch nicht ausreichend (Wassermann und Zimmermann, 2012). Bis auf diesem Gebiet detaillierte Kenntnisse vorliegen, wird die rTMS ihre Anwendung in Einzelfällen therapieresistenter Depression finden.

1.4.7. Sicherheit und Risiken

Die TMS ist in der Regel nicht schmerzhaft und wird gut vertragen. Einzelpulse werden selten als unangenehm empfunden, wohingegen rTMS von einigen Probanden als unangenehm wahrgenommen wird. Nach TMS-Anwendung treten gelegentlich Symptome wie Kopfschmerzen auf (Wassermann, 1998). Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine Gewebeschädigung (Niehaus et al., 2000), (Gates et al., 1992). Potentiell könnten durch TMS epileptische Anfälle ausgelöst werden. Die wenigen beschriebenen Fälle wurden meist durch rTMS und hauptsächlich bei Patienten mit herabgesetzter Anfallsschwelle, wie beispielsweise nach Einnahme prokonvulsiver Medikamente, oder durch Stimulation, die nicht den Sicherheitskriterien entsprach, beobachtet (Rossi et al., 2009). Bei Einhaltung der Sicherheitskriterien (Rossi et al., 2009), (Wassermann, 1998) wird das Risiko durch TMS einen Anfall auszulösen als sehr gering eingeschätzt (Rossi et al., 2009). Als Kontraindikationen gelten: metallische Implantate im Stimulationsbereich (z.B. Cochlea-Implantate), implantierte Elektroden im Gehirn, Epilepsie beziehungsweise Anfälle in der Vorgeschichte, Gehirnverletzungen, schwere und neue Herzerkrankungen, Schlafentzug, Alkoholabhängigkeit, Schwangerschaft und die Einnahme von Medikamenten, die zu einer Senkung der Krampfschwelle führen, ohne gleichzeitige Einnahme antikonvulsiver Medikamente (Rossi et al., 2009). In Deutschland müssen Magnetstimulatoren CE-zertifiziert sein und werden nach dem Medizinproduktegesetz als Geräte mit potentieller Gefährdung eingestuft (Klasse 2). Abschaltmechanismen bei Gerätedefekten und gute Isolierung machen direkte Schäden durch hohe Spannung unwahrscheinlich.

1.5. Fragestellung

Zellphysiologische Untersuchungen zeigten für LCM mit der langsamen Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle einen neuen und einzigartigen Wirkmechanismus, der sich in vitro von der schnellen Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle durch klassische Natriumkanal-blockierende Antiepileptika unterscheidet. Bisher ist nichts über den Wirkmechanismus von LCM auf kortikaler Ebene bekannt. Fraglich ist, ob neben den in vitro beobachteten Unterschieden von LCM und CBZ auch Unterschiede in Bezug auf die kortikale Erregbarkeit bestehen. Die Wirkung an Natriumkanälen lässt vermuten, dass LCM ebenso wie klassische Natriumkanalblocker auf die Erregbarkeit neuronaler Membranen wirkt. Der neue, auf Systemebene unerforschte Wirkmechanismus lässt weitere Einflüsse offen, insbesondere ob LCM darüber hinaus auch auf die synaptische Erregbarkeit wirkt. Ziel dieser Arbeit ist in einer randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Crossover-Studie mittels TMS die Wirkung von LCM auf die kortikale Erregbarkeit in zwei verschiedenen Dosierungen zu untersuchen und mit dem Effekt von CBZ zu vergleichen. An gesunden, männlichen Probanden sollen die TMS-Maße kortikaler Erregbarkeit (motorische Schwellen, Rekrutierungskurve, SICI/ICF, CSP und rTMS-abhängige Veränderungen) in vier Medikationsbedingungen (200 mg LCM, 400 mg LCM, 600 mg CBZ und Placebo) untersucht werden. Die Analyse des TMS-Profiles von LCM und dessen Vergleich mit dem Profil bekannter Antiepileptika verspricht Hinweise auf den pharmakologischen Einfluss kortikaler Erregbarkeit und den genaueren antiepileptischen Wirkmechanismus von LCM. Ein besseres Verständnis des Wirkmechanismus könnte in Zukunft zur Verbesserung antiepileptischer Therapien beitragen.

2. Methoden

2.1. Allgemeines

Der Studie ging die Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (EudraCT-Nr. 2010-021833-30; Prüfplan-Code LCM-TMS-2010, AZ.: A 151/10) voraus. Neben der Deklaration von Helsinki erfolgte die Studie gemäß der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (World Medical Association, 2008), (GCP-Verordnung, 2004). Zur Sicherstellung der Datenqualität und des Monitorings nahm das Zentrum für klinische Studien Kiel Einsicht in alle Studienunterlagen. Registriert wurde die Studie unter www.ClinicalTrials.gov (NCT01382017). Die UCB Pharma GmbH unterstützte die Durchführung der Studie finanziell.

2.2. Probanden

Um belastbare Ergebnisse zu erzielen, sollten zwischen 15 und 20 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Als Einschlusskriterien für die Studienteilnahme galten gesunde, rechtshändige männliche Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahren ohne psychiatrische und neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Kontraindikation gegen die Durchführung der TMS, insbesondere das Vorhandensein elektronischer Implantate (Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate) oder ferromagnetischer Metallimplantate im Kopfbereich; Hinweise auf missbräuchlichen Alkohol- oder Drogenkonsum; kardiale Überleitungsstörungen (AV-Block); eine bekannte Überempfindlichkeit gegen LCM, CZB, trizyklische Antidepressiva oder gegen andere Bestandteile von Vimpat® und Tegretal® retard (Überempfindlichkeit gegen Erdnüsse oder Soja); eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Azofarbstoffe (insbesondere E110, Gelborange); das Vorliegen einer Knochenmarkschädigung oder Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte; eine akute intermittierende Porphyrie; die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente und die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten acht Wochen. 18 Probanden wurden über Aushänge an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel zur freiwilligen Studienteilnahme rekrutiert. Nach Unterzeichnen der Einverständnis- und Datenschutzerklärung erfolgte eine körperliche, elektrokardiografische und laborchemische Untersuchung. Zwei Probanden mussten aus gesundheitlichen Gründen nach der Einschlussuntersuchung von der Studie

ausgeschlossen werden. Im Vorfeld der Versuche wurden die Probanden mit der TMS-Technik vertraut gemacht und ihre TMS-Tauglichkeit sowie eine störungsfreie EMG-Ableitung geprüft. Neu auftretende Kontraindikationen, ein gesundheitliches Risiko beim Fortführen der Studie sowie der eigene Wunsch des Probanden die Studie zu beenden hätten zum Ausschluss des Probanden von der Studie geführt. Zur Erfassung neu auftretender Kontraindikationen füllten die Probanden vor jeder Sitzung einen Fragebogen aus. Für jeden Probanden bestand im Rahmen der Probanden-Jahresversicherung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Versicherungsschutz. Alle Probanden erhielten für die Studienteilnahme eine Aufwandsentschädigung von 80 Euro.

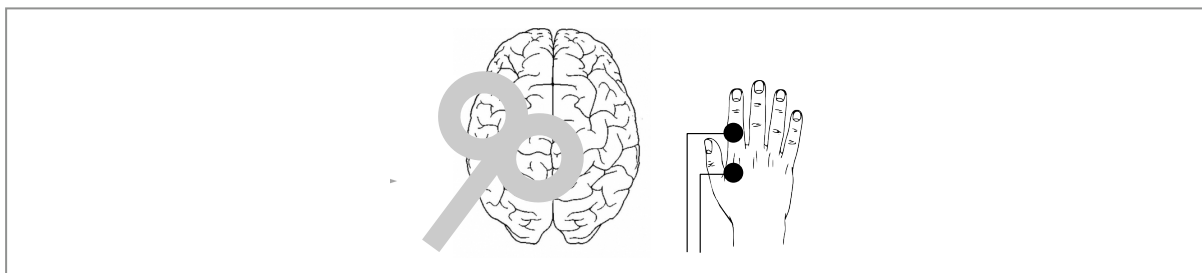
2.3. Studienmedikation

In der Studie wurde die Prüfsubstanz Lacosamid (Vimpat®), hergestellt durch die UCB Pharma GmbH, in einer Tagesdosis von 200 mg und 400 mg zu Placebo und 600 mg Carbamazepin (Tegretal® retard), hergestellt durch die Novartis Pharma GmbH, verglichen. Die Tagesdosis wurde in zwei Einzeldosen aufgeteilt, jeweils zwölf und zwei Stunden vor der TMS-Untersuchung. Alle vier Medikamentenkonditionen wurden als orale Kapsel bereitgestellt. Um eine Verblindung der Medikation sicherzustellen, verpackte die Apotheke des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, die Präparate Vimpat® und Tegretal® retard in Gelatinekapseln mit Mannitol und 0.5 prozentigem hochdisperssem Siliciumdioxid als Füllstoff. Die Placebo-Kapseln bestanden aus identischen Gelatinekapseln, die lediglich den Füllstoff enthielten.

2.4. Studienablauf und Versuchsaufbau

Alle 16 Probanden nahmen an vier Untersuchungssitzungen mit den Konditionen 200 mg LCM, 400 mg LCM, 600 mg CBZ und Placebo teil. Zwischen den einzelnen Sitzungen lagen mindestens sieben Tage. Die Reihenfolge der Medikamentenkondition erfolgte unter den Probanden pseudorandomisiert und balanciert. Untersucher und Probanden blieben gegenüber der verwendeten Medikation verblindet. Zwölf und zwei Stunden vor der Sitzung nahmen die Probanden jeweils eine Kapsel der Medikation (100 mg LCM, 200 mg LCM, 300 mg CBZ oder Placebo) oral ein. Alle Sitzungen begannen vormittags zwischen acht und zwölf Uhr. Für eine entspannte Sitzposition saßen die Probanden auf einem speziellen Stuhl mit Armlehnen, Rücken- und Kopfstütze. Die Probanden wurden angehalten einen gleichmäßig wachen und entspannten Konzentrationszustand über die Sitzung hinweg aufrechtzuerhalten

und während den Messungen nicht zu sprechen. Alle TMS-Messungen wurden im Rahmen der wissenschaftlich anerkannten Sicherheitskriterien (Rossi et al., 2009) mit CE-zertifizierten Magnetstimulatoren durchgeführt. Generiert wurden die Einzel- und Doppelpulse mit monophasischer Pulsform von einem Magstim Bistim² Stimulator (Magstim Co., Dyfed, U.K.), der über ein Kabel mit einer Magstim 70 mm achtförmigen Spule verbunden war. Für die Erzeugung biphasischer Pulse kam ein P-Stim 160 Stimulator, verbunden mit einer 90 mm achtförmigen Spule (beides Mag and More GmbH, München), zum Einsatz. Die erste Phase des biphasischen Pulses induzierte dabei ein elektrisches Feld mit posteroanteriorer Ausrichtung über dem primär motorischen Kortex. Über Oberflächenelektroden (Ag-AgCl) erfolgte am M. interosseus dorsalis I der rechten Hand eine EMG-Ableitung mit Erdung am rechten Handgelenk (Darstellung 8, rechts). Das abgeleitete EMG-Signal wurde von einem Micro 1401 AD converter (Cambridge Electronic Design, Cambridge, U.K.) verstärkt, im Bereich von 3 Hz bis 2 kHz gefiltert, digitalisiert und über die Software Signal (Cambridge Electronic Design, Version 4.08), welche auch die Stimulatoren steuerte, in den PC eingespeist und als Kurve dargestellt. Anhand des EMG und einer akustischen Kontrolle bestand die Möglichkeit eine ruhige EMG-Ableitung ohne ungewollte Muskelanspannung zu überprüfen. Zu Beginn der Sitzung wurde durch unterschiedliches Positionieren der Spule tangential über dem linken primär motorischen Kortex mit Spulengriff in posterolateraler Richtung - 45 Grad zur Sagittalebene - das primär motorische Areal des M. interosseus dorsalis I unter EMG-Beobachtung aufgesucht und die Stelle mit der größten zuverlässigen EMG-Amplitude mit einem Kosmetikstift markiert (Darstellung 8, links). Für alle Protokolle wurde die gleiche Spulenposition verwendet. Zwischen den einzelnen Protokollen lagen kurze Entspannungsphasen zur muskulären und psychischen Regeneration. Im Durchschnitt dauerte eine Sitzung etwa eine Stunde und 40 Minuten.



Darstellung 8: links: Spulenposition über dem Kortex; rechts: EMG-Ableitung der rechten Hand

2.5. Messung der kortikalen Erregbarkeit

Motorische Schwellen und 1 mV Stimulationsintensität

Die Bestimmung der RMT erfolgte nach dem Maximum-Likelihood-Schwellenjagd-Verfahren mit 20 TMS-Pulsen (Awiszus, 2003). Unter 20-prozentiger Dauerkontraktion der maximal möglichen Muskelkontraktion wurde die AMT manuell als die geringste Stimulationsintensität ermittelt, bei der in mindestens fünf von zehn Pulsen eine MEP-Amplitude von 200 μ V ausgelöst werden konnte. Des Weiteren wurde die Stimulationsintensität bestimmt, mit der im Mittel von 20 Pulsen eine MEP-Amplitude von 1 mV ausgelöst wurde (1 mV Stimulationsintensität (SI1mV)). AMT, RMT und SI1mV werden in Prozent der maximalen Stimulatorleistung angegeben.

Rekrutierungskurve

Für die Ermittlung der Rekrutierungskurve wurden zehn verschiedene Stimulationsintensitäten (90 %, 100 %, 110 %, 120 %, 130 %, 140 %, 150 %, 160 %, 170 % und 180 % der RMT) in aufsteigender Reihenfolge mit jeweils acht hintereinander folgenden Pulsen der gleichen Intensität gemessen und für jede Intensität ein Mittelwert der MEP-Amplituden bestimmt.

SICI/ICF

SICI und ICF wurden mit einem Protokoll aus monophasischen Doppel- und Einzelpulsen, die in einer Frequenz von 0.25 Hz über die gleiche Spule appliziert wurden, bestimmt. Die SICI-Messung erfolgte mit einem ISI von 2 und 4 ms, die ICF-Messung mit einem ISI von 9 und 12 ms. Mit der Absicht, *floor*- und *ceiling*-Effekte zu vermeiden, wurde der konditionierende Stimulus mit einer relativ niedrigen Intensität von 90 Prozent der AMT appliziert. Die Intensität des Test-Stimulus entsprach der SI1mV. In randomisierter Reihenfolge wurde jede der vier Doppelpuls-Konditionen (ISI von 2, 4, 9 und 12 ms) 20 mal appliziert, gemischt mit 40 Einzelpulsen in Test-Stimulus-Intensität, die als Kontrollkondition dienten. Als Ergebnis wurde für jede Doppelpuls-Kondition die durchschnittliche Amplitude des konditionierten Test-Stimulus in Prozent der durchschnittlichen Amplitude der Kontrollkondition angegeben.

CSP

Zur Bestimmung der CSP erfolgten unter 20-prozentiger tonischer Kontraktion des M. interosseus dorsalis I zehn Stimuli mit SI1mV; nach fünfminütiger Erholungspause gefolgt von zehn Stimuli mit 120-prozentiger Intensität der RMT. Die einzelnen Pulse waren durch einen

Abstand von 10 Sekunden getrennt. Nach Rektifizierung der EMG-Aufzeichnungen konnten die einzelnen CSPs vom TMS-Stimulus bis zu dem Punkt, an dem das EMG für mehr als 5 ms wieder Grundaktivität erreicht, bestimmt werden. Die Angabe erfolgte in ms.

rTMS

Die rTMS erfolgte mit biphasischer Pulsform. Der Gerätewechsel erforderte eine erneute Messung der individuellen SI1mV. Nach 20 Pulsen mit SI1mV bei einer Frequenz von 0.25 Hz folgte eine rTMS-Sequenz von 50 Pulsen mit SI1mV bei einer Frequenz von 5 Hz. Zur Auswertung wurde die Sequenz der 5 Hz rTMS in fünf Blöcke (b1-b5) mit jeweils zehn MEPs aufgeteilt und für jeden Block ein Mittelwert gebildet. Die 20 MEPs, die der rTMS vorausgingen (pre), bildeten ebenso einen Mittelwert.

2.6. Statistische Auswertung

Als Zielparame-ter der Studie galten TMS-Maße kortikaler Erregbarkeit. Die Ergebnisse der Maße RMT, AMT, SI1mV, Rekrutierungskurven, SICI/ICF, CSP und rTMS wurden mittels einzelner Varianzanalysen (ANOVA) in einem Messwiederholungsdesign mit dem Innersubjekt-Faktor „Medikamentenkondition“ (LCM 200 mg, LCM 400 mg, CBZ 600 mg und Placebo) verglichen. Mittelwerte aller Studienteilnehmer wurden als abhängige Variable der jeweiligen Varianzanalyse dargestellt. Neben den abhängigen Variablen und dem Faktor „Medikamentenkondition“ ging jeweils ein weiterer Faktor in die Varianzanalyse ein. Bei der Analyse der Schwellenwerte ist dies der Faktor „Intensität“ (AMT, RMT und SI1mV), bei der Analyse der Rekrutierungskurve ebenso der Faktor „Intensität“ (90 %, 100 %, 110 %, 120 %, 130 %, 140 %, 150 %, 160 %, 170 % und 180 % der RMT), bei der Analyse der SICI/ICF der Faktor „ISI“ (2, 4, 9 und 12ms), bei der CSP-Analyse wiederum der Faktor „Intensität“ (120 % der RMT und SI1mV) und bei der rTMS-Analyse der Faktor „Zeit“ (pre, b1, b2, b3, b4, b5). Zusätzlich wurden übergeordnete Mittelwerte für zusammenhängende Gruppen gebildet: für die jeweilige Medikamentenkondition der Mittelwert aller Schwellenwerte (AMT, RMT und SI1mV) als „durchschnittliche Motorschwelle“, für die SICI ein Mittelwert beider inhibierender ISIs (2 und 4 ms) als „durchschnittliche SICI“ und für die ICF ein Mittelwert beider faszillierender ISIs (9 und 12 ms) als „durchschnittliche ICF“. Beim Vorliegen von Nichtsphärizität kam die Greenhouse-Geisser Methode zur Anwendung. Ergab die Varianzanalyse signifikante F-Werte, erfolgte zur näheren Charakterisierung anhand des zweiseitigen t-Tests eine Post-hoc-Analyse. Bei allen Auswertungen galten P-Werte <0.05 als signifikant. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben.

3. Ergebnisse

Bei 15 Probanden im Alter zwischen 19 und 32 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 26 ± 0.9 Jahren konnten in allen vier Sitzungen ein störungsfreies EMG-Signal abgeleitet werden. Da bei einem Probanden regelmäßig erhöhter Muskeltonus zu unerwünschter EMG-Aktivität führte, wurden seine Messwerte von der Auswertung ausgeschlossen. In 14 der 60 Sitzungen kam es nach Einnahme der Kapseln zu unerwünschten Wirkungen (siehe Darstellung 9). Alle 14 Fälle wurden als leicht bis mittelschwer beschrieben und sistierten innerhalb von sechs Stunden spontan. Keine der unerwünschten Wirkungen führte zum Abbruch der Sitzung oder der Studie.

Ereignis	PLC	CBZ 600 mg	LCM 200 mg	LCM 400 mg
Müdigkeit	2	3	-	3
Nasopharyngitis	1	-	-	1
Missempfindungen im Mundbereich	-	-	-	1
Kopfschmerzen	-	-	-	1
Apathie	-	-	-	1
reduziertes Hörvermögen	1	-	-	-

Darstellung 9: Tabellarische Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen: Aufgeführt sind die Häufigkeiten (n) der beobachteten unerwünschten Wirkungen bei den Medikamentenkonditionen Placebo (PLC), 600 mg Carbamazepin (CBZ 600 mg), 200 mg Lacosamid (LCM 200 mg) und 400 mg Lacosamid (LCM 400 mg) Tagesdosis.

Motorische Schwellen und SI1mV

Alle Schwellenwerte sind mit den dazugehörigen Standardabweichungen in Darstellung 10 aufgeführt. Die Varianzanalyse zeigte signifikante Effekte für den Faktor „Medikamentenkondition“ ($F_{(3,42)} = 10.546$, $p < 0.001$), den Faktor „Intensität“ ($F_{(2,28)} = 78.853$, $p < 0.001$) und die Interaktion der Faktoren „Medikamentenkondition“ und „Intensität“ ($F_{(6,84)} = 2.927$, $p = 0.012$).

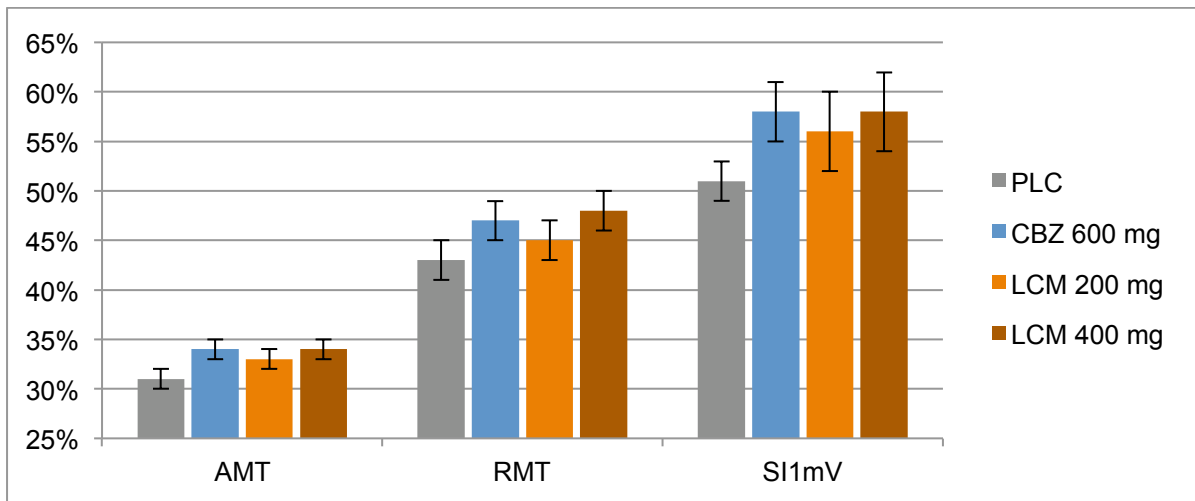
LCM und CBZ führten gegenüber Placebo zu signifikant differenten Effekten auf die TMS-Parameter AMT, RMT und SI1mV. Die Stimulationsintensität der AMT lag für die Placebo-Kondition bei 31 Prozent, für 200 mg LCM bei 33 Prozent, für 400 mg LCM bei 34 Prozent und für CBZ ebenso bei 34 Prozent (Darstellung 11, links). Post-hoc-Analysen ergaben hierbei signifikante Unterschiede zwischen PLC und 200 mg LCM ($t = -2.4$; $df = 14$; $p = 0.034$), zwischen PLC und 400 mg LCM ($t = -4.1$; $df = 14$; $p = 0.001$) und zwischen PLC und CBZ ($t = -4.0$; $df = 14$; $p = 0.001$). Die RMT lag unter Placebo-Einnahme bei 43 Prozent, unter

200 mg LCM bei 45 Prozent, unter 400 mg LCM bei 47 Prozent und nach Einnahme von CBZ bei 48 Prozent Stimulationsintensität (Darstellung 11, Mitte). Post-hoc-Analysen ergaben hierbei signifikante Unterschiede zwischen PLC und 400 mg LCM ($t = -5.3$; $df = 14$; $p < 0.001$) und zwischen PLC und CBZ ($t = -5.5$; $df = 14$; $p < 0.001$). Um eine MEP-Amplitude von 1 mV zu erreichen, benötigte die Placebo-Kondition 51 Prozent, 200 mg LCM 56 Prozent, 400 mg LCM 58 Prozent und CBZ ebenso 58 Prozent (siehe Darstellung 11, rechts). Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich dabei zwischen PLC und 200 mg LCM ($t = -2.4$; $df = 14$; $p = 0.029$), zwischen PLC und 400 mg LCM ($t = -3.5$; $df = 14$; $p = 0.03$) und zwischen PLC und CBZ ($t = -4.8$; $df = 14$; $p < 0.001$).

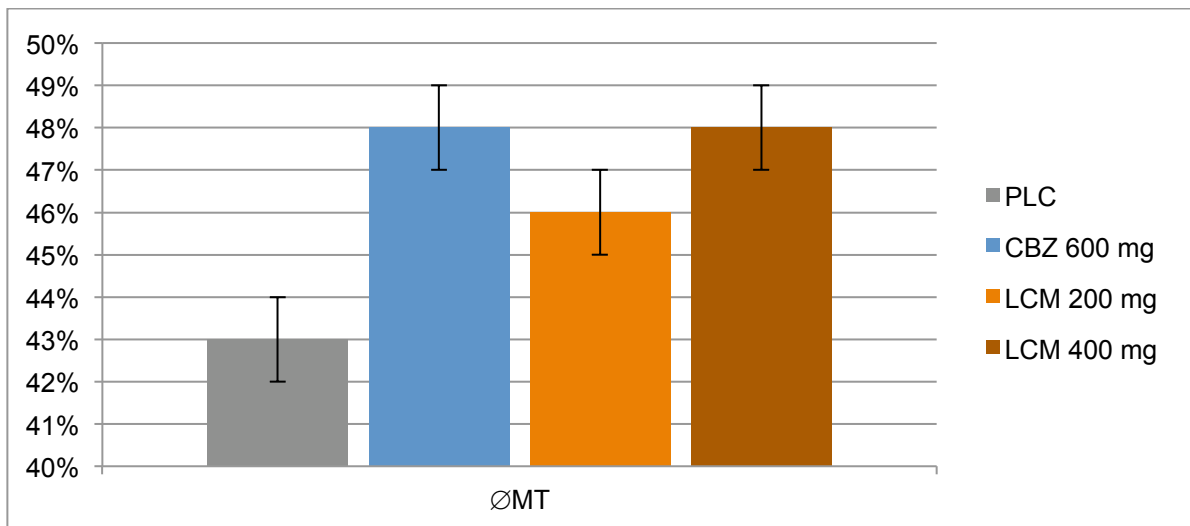
Der gemittelte Schwellenwert aus AMT, RMT und SI1mV lag für Placebo bei 43 Prozent, für LCM 200 mg bei 46 Prozent und für LCM 400 mg sowie CBZ bei 48 Prozent (siehe Darstellung 12). In der Post-hoc-Analyse unterschied sich die durchschnittliche Motorschwelle von PLC signifikant zu LCM 200 mg ($t = -2.771$; $df = 14$; $p = 0.015$), LCM 400 mg ($t = -5.446$; $df = 14$; $p < 0.001$) und CBZ ($t = -5.529$; $df = 14$; $p < 0.001$). Die durchschnittliche Motorschwelle von CBZ unterschied sich nicht signifikant zu beiden Dosierungen von LCM (p Wert > 0.1). Zwischen dem dosisabhängigen Effekt von 200 mg und 400 mg LCM auf die durchschnittliche Motorschwelle zeigte sich ein Trend mit höheren Werten bei stärkerer Dosierung ($t = -1.987$; $df = 14$; $p = 0.067$).

Kondition	AMT	RMT	SI1mV	øMT
PLC	31 ± 1 %	43 ± 2 %	51 ± 2 %	43 ± 2 %
CBZ 600 mg	34 ± 1 %	47 ± 2 %	58 ± 3 %	48 ± 2 %
LCM 200 mg	33 ± 1 %	45 ± 2 %	56 ± 4 %	46 ± 3 %
LCM 400 mg	34 ± 1 %	48 ± 2 %	58 ± 4 %	48 ± 3 %

Darstellung 10: Tabellarische Übersicht Motorschwellen und 1 mV Stimulationsintensität: Angegeben sind aktive Motorschwelle (AMT), Ruhe-Motorschwelle (RMT), 1 mV Stimulationsintensität (SI1mV) und die durchschnittliche Motorschwelle (øMT) als Prozentangabe der maximalen Stimulator-Ausgangsleistung der vier Medikamentenkonditionen Placebo (PLC), 600 mg Carbamazepin (CBZ 600 mg), 200 mg Lacosamid (LCM 200 mg) und 400 mg Lacosamid (LCM 400 mg) Tagesdosis.



Darstellung 11: Diagramm der einzelnen Motorschwellen: Abgebildet sind die aktive Motorschwelle (AMT), Ruhe-Motorschwelle (RMT) und die 1 mV Stimulationsintensität (SI1mV) als Prozentangaben der maximalen Stimulator-Ausgangsleistung bei den vier Medikamentenkonditionen Placebo (PLC), 600 mg Carbamazepin (CBZ 600 mg), 200 mg Lacosamid (LCM 200 mg) und 400 mg Lacosamid (LCM 400 mg) Tagesdosis.



Darstellung 12: Diagramm der durchschnittlichen Motorschwelle: Abgebildet ist die durchschnittliche Motorschwelle ($\bar{M}T$) aus aktiver Motorschwelle, Ruhe-Motorschwelle und 1 mV Stimulationsintensität als Prozentangabe der maximalen Ausgangsleistung bei den vier Medikamentenkonditionen Placebo (PLC), 600 mg Carbamazepin (CBZ 600 mg), 200 mg Lacosamid (LCM 200 mg) und 400 mg Lacosamid (LCM 400 mg) Tagesdosis.

SICI/ICF

LCM und CBZ führten gegenüber PLC zu keinem differenten Effekt für die TMS-Parameter SICI und ICF. Die Varianzanalyse zeigte die bekannten Effekte für den Faktor „Interstimulusintervall“ ($F_{(1,14)} = 50.7$, $p < 0.001$), jedoch keine signifikanten Effekte für den Faktor „Medikamentenkondition“ ($F_{(3,42)} = 0.2$, $p = 0.860$) und die Interaktion „Medikamentenkondition“ zu „Interstimulusintervall“ ($F_{(3,42)} = 3.1$, $p = 0.165$).

Rekrutierungskurven

LCM und CBZ führten gegenüber PLC zu keinem differenten Effekt für den TMS-Parameter Rekrutierungskurven. Die Varianzanalyse zeigte die bekannten Effekte für den Faktor „Intensität“ ($F_{(9,126)} = 94.6$, $p < 0.001$), jedoch keine signifikanten Effekte für den Faktor „Medikamentenkondition“ ($F_{(3,42)} = 1.2$, $p = 0.315$) und die Interaktion „Medikamentenkondition“ zu „Intensität“ ($F_{(27,378)} = 1.9$, $p = 0.139$).

CSP

LCM und CBZ führten gegenüber PLC zu keinem differenten Effekt für den TMS-Parameter CSP. Die Varianzanalyse ergab keine signifikanten Werte für den Faktor „Medikamentenkondition“ ($F_{(3,42)} = 0.7$, $p = 0.527$), den Faktor „Intensität“ ($F_{(1,14)} = 0.2$, $p = 0.675$) und die Interaktion „Medikamentenkondition“ zu „Intensität“ ($F_{(3,42)} = 1.7$, $p = 0.2$).

rTMS

LCM und CBZ führten gegenüber PLC zu keinem differenten Effekt für den TMS-Parameter rTMS. Die Varianzanalyse der 5Hz rTMS-Messergebnisse ergab keine Signifikanz für den Faktor „Medikamentenkondition“ ($F_{(3,39)} = 1.1$, $p = 0.345$), den Faktor „Zeit“ ($F_{(5,65)} = 2.4$, $p = 0.123$) und die Interaktion „Medikamentenkondition“ zu „Zeit“ ($F_{(15,195)} = 1.1$, $p = 0.376$).

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Effekt von LCM auf die kortikale Erregbarkeit am Menschen zu erforschen. Als Untersuchungsmethode wurde die TMS gewählt, weil sie als nicht-invasive Methode kortikale Erregbarkeitsveränderungen in vivo mit einfachem und reproduzierbarem Versuchsaufbau erfassen kann. Die TMS bietet sich besonders an, da sie ermöglicht bei Stimulation des motorischen Kortex und Ableitung eines EMGs quantitative und qualitative Erregungsveränderungen des Kortex aufzuzeichnen. Die alternative Untersuchungsmethode der TES ist aufgrund hoher erforderlicher elektrischer Spannungen schmerzhaft und für eine experimentelle Anwendung mit zahlreichen Untersuchungssitzungen ungeeignet. Bei Stimulation des motorischen Areals ist zu beachten, dass prinzipiell die Erregbarkeit des gesamten motorischen Systems vom Kortex bis zum peripheren Muskel erfasst wird, inklusive Motorkortex, kortikospinaler Bahnen, spinaler Synapsen, α -Motoneurone, neuromuskulärer Übertragung und Muskel. Anhand geeigneter TMS-Protokolle können jedoch gezielt beide Aspekte der kortikalen Erregbarkeit - axonale und synaptische Erregbarkeit - differenziert und untersucht werden. Ein Placebo-kontrolliertes Studiendesign ermöglicht auszusagen, welche Aspekte kortikaler Erregbarkeit durch die untersuchte Substanz beeinflusst werden und ob dies dosisabhängig geschieht. Über einen Vergleich mit TMS-Profilen bekannter Medikamente können Rückschlüsse auf den gesuchten Wirkmechanismus gezogen werden. In zahlreichen publizierten TMS-Studien konnten bereits etliche pharmakologische Zusammenhänge erschlossen werden (Ziemann, 2004), deren Kenntnis zu einem besseren Verständnis antiepileptischer Behandlung beigetragen hat. Neben dem absoluten Vergleich mit Placebo bietet ein direkter Vergleich mit einem Kontrollmedikament weitere Vorteile: Die Untersuchung zweier Medikamente innerhalb einer Studie erlaubt unabhängig von methodischen Einflüssen die pharmakologischen Effekte beider Substanzen in allen getesteten Parametern direkt miteinander zu vergleichen. Wird für die Testsubstanz ein ähnlicher Wirkmechanismus wie jener der Vergleichssubstanz vermutet, kann die Gegenüberstellung beider Medikamente einen Nachweis des pharmakologischen Wirkmechanismus liefern. Zeigt sich ein ähnlicher Mechanismus, ist es darüber hinaus möglich, die Dosis-Wirksamkeits-Beziehung beider Medikamente gegenüberzustellen. Der Vergleich erhobener Messergebnisse der Kontrollsubstanz mit früheren, aus der Literatur bekannten Ergebnissen der Kontrollsubstanz, erlaubt eine Aussage über die erhobene Datenqualität. Durch die beschriebenen zellphysiologischen Unterschiede des Wirkmechanismus von LCM und klassischen Natriumkanalblockern - bei einem grundlegend ähnlichen Wirkprinzip - eignen sich klassische Natriumkanalblocker besonders als Vergleichsmedikation, um den Einfluss von LCM auf die kortikale Erregbarkeit zu untersuchen. In der vorliegenden Studie wurde CBZ

als Vergleichsmedikament gewählt, da es als Natriumkanalblocker auf die Erregbarkeit neuronaler Membranen wirkt - die ebenso als wahrscheinlicher Angriffspunkt von LCM gelten - und CBZ als eines der meist verschriebenen Medikamente zur Behandlung fokaler Anfälle klinisch etabliert und allgemein gut untersucht ist. Denkbar wäre gewesen, ein zusätzliches Vergleichsmedikament in die Studie aufzunehmen, welches die synaptische Erregbarkeit beeinflusst. Bei einer möglichen Veränderung synaptischer Erregbarkeit durch LCM könnte dieses zu einem direkten dosisabhängigen Vergleich herangezogen werden. Ein membranstabilisierender Wirkmechanismus von LCM schien aus den in vitro Untersuchungen jedoch wesentlich wahrscheinlicher, so dass in Anbetracht der erheblich höheren Studienkomplexität und des als gering eingeschätzten Nutzens darauf verzichtet wurde. Die verwendeten Tagesdosen von 200 mg und 400 mg LCM und 600 mg CBZ entsprechen der klinischen Praxis zur Behandlung fokaler Epilepsie. Aus anderen Studien ist bekannt, dass die einmalige Einnahme dieser Dosierungen ohne vorherige Aufdosierungsphase zu deutlichen Plasmakonzentrationen führt (Cawello et al., 2013), (Cawello et al., 2012), (Larkin et al., 1989), (Novartis Pharma, 2004). Die Tagesdosis wurde in zwei Einzeldosen, jeweils zwölf und zwei Stunden vor der TMS-Untersuchung aufgeteilt, um bei kurzer Einnahmedauer ohne Aufdosierungsphase unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Bei dieser zeitlichen Verteilung ist anzunehmen, dass zum Zeitpunkt der TMS-Messung ein wirksamer Plasmaspiegel beider Wirkstoffe vorliegt (Cawello et al., 2013), (Cawello et al., 2012), (Larkin et al., 1989), (UCB Pharma, 2008), (Novartis Pharma, 2004). Für CBZ ist bei dieser Dosierung und ähnlichen zeitlichen Abständen zur TMS-Stimulation bereits eine Reduzierung der kortikalen Erregbarkeit beschrieben (Ziemann et al., 1996b). Eine etwas divergierende Pharmakokinetik der beiden verwendeten Präparate könnte den Dosis-Wirksamkeits-Vergleich beider Substanzen leicht beeinflussen. LCM erreicht sein C_{max} bereits zwischen 30 Minuten und vier Stunden, wohingegen das verwendete CBZ-Präparat Tegretal® retard sein C_{max} erst nach 22 Stunden erreicht (Novartis Pharma, 2004). Bei der Übertragung der hier vorliegenden Ergebnisse auf die klinische Anwendung muss berücksichtigt werden, dass kurzzeitige Medikamenteneffekte erfasst wurden. Aus der Literatur ist bekannt, dass von beobachteten Medikamenteneffekten und Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei kurzzeitiger Einnahme nicht uneingeschränkt auf vergleichbare Effekte bei Langzeiteinnahme geschlossen werden darf. Eine langfristige Einnahme antiepileptischer Medikamente kann dagegen über strukturelle und funktionelle Veränderungen zu abweichender Pharmakokinetik und Pharmakodynamik führen und eine Sensibilisierung gegenüber dem Medikament bewirken (Ziemann, 2004), (Lee et al., 2005). Um den pharmakologischen Einfluss von LCM auf die kortikale Erregbarkeit unter möglichst konstanten Bedingungen zu untersuchen, wurde die Studie an gesunden, rechtshändigen männlichen Probanden im Alter zwischen 18 und 45 Jahren durchgeführt. Bei der Auswahl der Untersuchungspopulation wurden verschiedene Aspekte berücksichtigt: Probanden in

höherem Lebensalter können eine abweichende Pharmakokinetik aufweisen und Komorbiditäten eher zu unvorhersehbaren Einflüssen auf die kortikale Erregbarkeit führen. Bei Frauen könnten zyklusabhängige Veränderungen zusätzlich Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit nehmen und ein notwendiger Schwangerschaftsausschluss während der Medikamenteneinnahme wäre schwer sicherzustellen. Die pharmakologische Wirkung antiepileptischer Medikamente und der Einfluss von TMS kann sich zwischen der Anwendung bei Gesunden und der Anwendung bei Epilepsie-Patienten unterscheiden. Bei Epilepsie-Erkrankten haben verschiedene Ätiologien und Pathologien zusätzlichen Einfluss auf kortikale Erregbarkeit und pharmakologische Wirkung, was die Interpretation der Ergebnisse erschweren würde (Hammer et al., 2005), (Cantello et al., 2006), (Remy et al., 2003). Auch die Durchführung einer Studie mit unterschiedlichen Medikamentenkonditionen ist bei Erkrankten schwierig, da eine Umstellung auf andere Medikamente und der plötzliche Wegfall der Medikation unter Placebo-Kondition schwer mit einer laufenden antiepileptischen Therapie vereinbar wäre. Die Ergebnisse sollten mit dem Wissen interpretiert werden, dass es sich um die Wirkung an gesunden Probanden handelt und nicht bedingungslos auf die Wirkung bei erkrankten Patienten geschlossen werden kann. Da sich in früheren Studien mit ähnlichem Studiendesign eine Probandenzahl zwischen 15 und 20 als statistisch ausreichend zeigte, wurde eine maximale Anzahl von 20 Probanden veranschlagt (Lang et al., 2006), (Reis et al., 2002), (Tergau et al., 2003). Das gewählte randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Crossover-Studiendesign ermöglicht, unabhängig von Untersucher und Probanden, den Einfluss der vier Medikamentenkonditionen auf die kortikale Erregbarkeit zu vergleichen. Die Verwendung eines gängigen Versuchsaufbaus und -ablaufs, wie sie aus vielen TMS-Studien und teils aus der klinischen Routinediagnostik bekannt ist, erlaubt den Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien.

Die beobachtete Müdigkeit bei jeweils drei Probanden nach der Einnahme von CBZ und 400 mg LCM ist nach dem Nebenwirkungsprofil beider Substanzen in Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme zu bewerten. Ebenso ist dies für jeweils einen beobachteten Fall von Missempfindungen im Mundbereich, Kopfschmerzen und Apathie nach Einnahme von 400 mg LCM anzunehmen. Das einmalige Auftreten von Nasopharyngitis unter 400 mg LCM ist am ehesten nicht in Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme zu sehen.

In bisherigen TMS-Studien, die sich mit pharmakologischen Veränderungen kortikaler Erregbarkeit befassten, konnte für zahlreiche Medikamente ein TMS-Profil erstellt werden. Es zeigen sich typische Muster, anhand derer die untersuchten Substanzen einem Schema aus Wirkmechanismus und typischen TMS-Veränderungen zugeordnet werden können. Die Erregbarkeit neuronaler Membranen wird maßgeblich von der Membranleitfähigkeit für

Natriumionen beeinflusst. Zahlreiche Natriumkanal-blockierende Medikamente erhöhen motorische Schwellen, so dass Schwellenwerte die Erregbarkeit neuronaler Membranen spiegeln und insbesondere als Maß der Erregbarkeit kortikokortikaler Axone gelten (Ziemann et al., 1996b), (Ziemann, 2007). Pharmakologische Veränderungen von AMT und RMT zeigen hierbei ähnliches Verhalten (Ziemann et al., 1996b). Klassische Natriumkanal-blockierende Medikamente wie CBZ, Phenytoin und Lamotrigin sowie das CBZ-Derivat Oxcarbazepin führen zu einer Erhöhung motorischer Schwellen und verringern so die Erregbarkeit neuronaler Membranen (Ziemann et al., 1996b), (Chen et al., 1997), (Mavroudakis et al., 1994), (Borojerdj et al., 2001), (Kimiskidis et al., 2005). Motorische Schwellen werden nicht verändert von Substanzen, die über GABAergen Einfluss auf die synaptische Aktivität wirken, wie Vigabatrin, Baclofen und Lorazepam (Ziemann et al., 1996b), (Mavroudakis et al., 1997), (Ziemann et al., 1996a). In der vorliegenden Studie führten sowohl 200 mg LCM, 400 mg LCM und 600 mg CBZ zu signifikanten Erhöhungen motorischer Schwellen. Dies lässt annehmen, dass LCM ebenso wie klassische Natriumkanalblocker zu einer veränderten Erregbarkeit neuronaler Membranen führt. Zwischen 200 mg LCM und 400 mg LCM zeigte sich bei der durchschnittlichen Motorschwelle ein dosisabhängiger Effekt mit einem Trend zu höheren Schwellenwerten bei stärkerer Dosierung. Diese Beobachtungen passen zu den Ergebnissen klinischer Dosis-Wirksamkeitsstudien von LCM (Ben-Menachem et al., 2007). 400 mg LCM und 600 mg CBZ führten in gleichem Maße zu einer Erhöhung motorischer Schwellen und können unter den Studienbedingungen als wirkungsäquivalent betrachtet werden. Die Bestätigung der Schwellen beeinflussenden Wirkung von CBZ aus vorausgegangenen Studien spricht für die Validität der vorliegenden Studienergebnisse. Es wird vermutet, dass mit steigender Stimulationsintensität kortikospinale Neurone vermehrt über Interneurone erregt werden und die Steigung der Rekrutierungskurven somit Aufschluss über erregende und hemmende synaptische Einflüsse geben kann (Ziemann, 2007). Dementsprechend führen Substanzen mit Verstärkung der hemmenden GABAergen Wirkung (GABA-A-Rezeptor-Agonisten wie Barbiturate und Benzodiazepine), Dopamin-Rezeptor-Agonisten und Noradrenalin-Rezeptor-Antagonisten zu einer Abflachung der Rekrutierungskurve, wohingegen andere Neuromodulatoren die Steigung der Kurve erhöhen (Ziemann, 2007). Diesen TMS-Parameter betreffend, geben die Studienergebnisse keinen Hinweis auf eine Veränderung der synaptischen Erregbarkeit durch LCM und CBZ. Keines der beiden Medikamente führte zu einer Veränderung von Rekrutierungskurven, eine Eigenschaft, die sie mit den klassischen Natriumkanalblockern Phenytoin und CBZ teilen (Chen et al., 1997), (Ziemann, 2004). SICI und ICF sind entscheidende TMS-Parameter zur Bewertung synaptischer Erregbarkeit. Es wird angenommen, dass beide Parameter über glutamaterge und GABA-A vermittelte Mechanismen Aufschluss geben (Ziemann et al., 1996b), (Liepert et al., 1997), (Ziemann et al., 1996a), (Ziemann et al., 1995), (Tassinari et al., 2003),

(Ziemann, 2004). Unbeeinflusst bleiben SICI und ICF durch Natriumkanalblocker (Ziemann et al., 1996b), (Chen et al., 1997). Da LCM keinen Einfluss auf die SICI oder ICF zeigte, geben beide Parameter keinen Hinweis auf eine Veränderung synaptischer Erregbarkeit durch LCM. Die kortikale Innervationsstille gilt ebenso als Maß synaptischer Erregbarkeit. Deren Dauer steigt sigmoidal mit zunehmender Reizintensität und wird hauptsächlich über eine kortikale Hemmung vermittelt (Ziemann, 2007). Bei niedrigen Intensitäten mit einer CSP von <50 ms scheint die Hemmung über GABA-A-Rezeptoren zu dominieren, bei hohen Reizintensitäten mit einer CSP >100 ms vermutlich über GABA-B-Rezeptoren (Ziemann, 2007). Prinzipiell beeinflussen einige GABAerge Substanzen die CSP, wohingegen klassische Natriumkanal-blockierende Antiepileptika meist keinen Einfluss auf die kortikale Innervationsstille haben, (Siebner et al., 1998), (Werhahn et al., 1999), (Ziemann et al., 1996a), (Ziemann et al., 1996b), (Ziemann, 2004). Einige Substanzen passen jedoch nicht in diese Einteilung. Dies deutet darauf hin, dass die beeinflussenden Mechanismen komplex und bisher nicht vollständig verstanden sind (Ziemann et al., 1996b), (Ziemann, 2004). In der vorliegenden Studie bestätigte CBZ die Ergebnisse klassischer Natriumkanalblocker. Auch LCM führte zu keiner Veränderung der kortikalen Innervationsstille. Als zusätzliches Protokoll wurde die rTMS in die Studie aufgenommen. Dies erfolgte weniger mit der Absicht, die beschriebene Modulierung der kortikalen Erregbarkeit zu erfassen, sondern vielmehr um zu sehen, ob sich differentielle Effekte hinsichtlich der beiden Antiepileptika darstellen ließen. Hierbei wurde bei keinem der Medikamentenkonditionen eine signifikante Veränderung beobachtet.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse aller getesteten TMS-Parameter wird deutlich, dass LCM signifikant TMS-Maße axonaler Erregbarkeit verändert. Sowohl RMT, AMT als auch die SI1mV stiegen unter LCM. Im Gegensatz dazu wurde keines der getesteten TMS-Maße synaptischer Erregbarkeit durch LCM beeinflusst, weder die Rekrutierungskurven noch SICI/ICF oder CSP. Hiermit gibt die Studie keinen Hinweis, dass LCM in irgendeiner Form synaptische Erregbarkeit beeinflusst. Nach den Erkenntnissen der durchgeführten Studie kann für LCM erstmals gezeigt werden, dass die Substanz seine antiepileptische Wirksamkeit vermutlich ausschließlich über eine Reduzierung der Erregbarkeit neuronaler Membranen vermittelt. Die in vivo beobachtete Reduzierung axonaler Erregbarkeit ist plausibel mit der in vitro beobachteten Affinität zu spannungsabhängigen Natriumkanälen zu erklären, so dass die Ergebnisse im Einklang mit den vorliegenden zellphysiologischen Untersuchungen stehen. Weder auf zellphysiologischer Ebene noch auf Systemebene ergibt sich ein Hinweis, dass LCM über einen weiteren antiepileptischen Mechanismus wirkt.

Sowohl im direkten Vergleich zu CBZ als auch bei Betrachtung der Literatur entspricht das TMS-Profil von LCM dem klassischer Natriumkanalblocker. Die in vitro beobachteten Unterschiede im Wirkmechanismus von LCM und CBZ finden sich in den TMS-Studienergebnissen nicht wieder. So stellt sich die Frage, inwieweit der unterschiedliche Mechanismus am Natriumkanal Auswirkungen auf die kortikale Erregbarkeit hat. Zellphysiologische Unterschiede lassen zwar einen Vorteil für die langsame Inaktivierung von Natriumkanälen vermuten, nicht unbedeutend sind jedoch auch die Effekte auf kortikaler Ebene. Pharmakologische TMS-Studien erwiesen sich in der Vergangenheit oftmals als hilfreich, um herauszufinden, welche Aspekte kortikaler Erregbarkeit neuroaktive Substanzen beeinflussen und Rückschlüsse auf ihren Wirkmechanismus zu gewinnen. Mit der Identifizierung des Wirkmechanismus von LCM auf kortikaler Ebene, erwies sich die Untersuchungsmethode auch in dieser Studie als sinnvoll. Literaturbeispiele zeigen jedoch, dass die schematische Zuordnung von TMS-Eigenschaften zu Wirkmechanismen Grenzen hat. Gabapentin und Pregabalin verändern zum Beispiel TMS-Maße synaptischer Erregbarkeit, obwohl sie an Kalziumkanälen binden und nicht direkt auf GABAerge oder glutamaterge Kreisläufe wirken (Ziemann et al., 1996b), (Lang et al., 2006). Levetiracetam führt zu Veränderungen motorischer Schwellen, obwohl es seinen antiepileptischen Effekt vermutlich über eine Bindung zum *synaptic vesicle protein 2A* vermittelt und nicht über eine Bindung zu Natrium- oder Calciumkanälen (Reis et al., 2004), (Zona et al., 2001), (Lynch et al., 2004). Topiramat mit unterschiedlichen Wirkmechanismen führt zu keiner Veränderung motorischer Schwellen, obwohl es auch spannungsgesteuerte Natriumkanäle hemmt (Reis et al., 2002). Letztendlich werden in pharmakologischen TMS-Studien Messparameter - nach einem Muster aus Erfahrungen - neurophysiologischen Vorgängen und Wirkmechanismen zugeordnet. Bei einigen Substanzen, vermutlich mit komplexen Wirkmechanismen, scheinen nicht alle Zusammenhänge mit TMS-Untersuchungen ausreichend erklärt werden zu können. Neben der Möglichkeit, dass zwischen der Wirkung von LCM und CBZ auf kortikaler Ebene tatsächlich kein Unterschied besteht, ist es ebenso möglich, dass ihr Wirkmechanismus mit TMS nicht unterschieden werden kann, obwohl auf kortikaler Ebene ein relevanter Unterschied vorliegt. Somit schließen ähnliche TMS-Ergebnisse beider Substanzen nicht zwangsläufig Unterschiede der Pharmakodynamik auf kortikaler Ebene aus. Zum jetzigen Zeitpunkt erscheint es unwahrscheinlich, mit neurophysiologischen Untersuchungen einen möglichen unterschiedlichen Wirkmechanismus von LCM im Vergleich zu klassischen Natriumkanalblockern auf Systemebene sichtbar machen zu können.

Um weitere Hinweise zu finden, ob auf kortikaler Ebene Unterschiede vorliegen, könnte der Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit dienen. Nach bestem Wissen liegen zwischen LCM und CBZ keine klinischen Vergleichsstudien vor. Die wenigen Untersuchungen, die

LCM klinisch vergleichen, beschränken sich auf einzelne Reviews, in denen Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschiedlicher Antiepileptika aus Placebo-kontrollierten Studien indirekt gegenübergestellt wurden (Nunes et al., 2013), (Costa et al., 2011), (Gao et al., 2013), (Martyn-St James et al., 2012). Auch wenn LCM in diesen Analysen nicht mit CBZ verglichen wurde, heben sich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von LCM nicht von den Ergebnissen anderer Substanzen zur Behandlung fokaler Epilepsie ab. Die ähnlichen TMS-Ergebnisse von LCM und CBZ und die unauffälligen Ergebnisse klinischer Studien geben wenig Anhalt, dass der Wirkmechanismus von LCM im Vergleich zu klassischen Natriumkanalblockern entscheidende Unterschiede mit Vorteilen auf die ZNS-Funktion bietet und somit möglicherweise auf kortikaler Ebene von geringerer Relevanz ist, als es zellphysiologische Beobachtungen erhofften. Da diese Fragestellung in der durchgeführten Studie nicht abschließend beantwortet werden kann, sollte sie in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Stellt sich der Mechanismus auf Systemebene als relevant und klinisch überlegen heraus, sind weitere Anwendungsbereiche für LCM denkbar. Veröffentlicht sind Einzelfallberichte über eine Wirksamkeit bei therapierefraktärer idiopathischer primär generalisierter Epilepsie (Zangaladze und Skidmore, 2012). Bei Kinder mit generalisierter Epilepsie zeigte sich sogar eine höhere Erfolgsquote im Vergleich zu fokalen Anfällen (Yorns et al., 2012). Im Gegensatz zu CBZ scheint LCM nicht abhängig von der Integrität akzessorischer beta-1-Natriumkanal-Untereinheiten zu sein und könnte auch bei neurologischen Erkrankungen mit Veränderung dieser Untereinheit wirken (Uebachs et al., 2012). Bei ähnlicher Effektivität und Verträglichkeit zur oralen Therapie bietet die Möglichkeit der i.v. Verabreichung im Gegensatz zu anderen Antiepileptika Behandlungsmöglichkeiten in der Intensivmedizin und der Behandlung des epileptischen Status (Biton et al., 2008). Zeigen zukünftige Studien auf kortikaler Ebene bedeutende Unterschiede des Wirkmechanismus von LCM gegenüber klassischen Natriumkanalblockern, wäre zu untersuchen, ob andere Substanzen, die ebenso die langsame Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle verstärken - wie die Substanz Brilliant blue G - ähnliche Eigenschaften aufweisen (Jo und Bean, 2011).

5. Zusammenfassung

Lacosamid ist ein Antiepileptikum der neuen Generation und seit 2008 für die Zusatzbehandlung fokaler Epilepsie zugelassen. Aus Patch-Clamp-Studien ist bekannt, dass Lacosamid die langsame Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle verstärkt, wohingegen klassische Natriumkanalblocker wie Carbamazepin über eine Verstärkung der schnellen Inaktivierung spannungsgesteuerter Natriumkanäle wirken. Über den Effekt von Lacosamid auf die kortikale Erregbarkeit ist wenig bekannt. Es ist fraglich, welche Aspekte kortikaler Erregbarkeit durch Lacosamid beeinflusst werden und ob sich der unterschiedliche Wirkmechanismus zu Carbamazepin auf kortikaler Ebene auswirkt. Die transkranielle Magnetstimulation bietet sich als etabliertes und modernes Verfahren an, nicht-invasiv neurophysiologische Zusammenhänge in vivo zu untersuchen. Diese Arbeit untersuchte in einer randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Crossover-Studie an 16 gesunden männlichen Probanden mittels transkranieller Magnetstimulation den Effekt von 200 mg und 400 mg Lacosamid auf die kortikale Erregbarkeit und verglich ihn mit dem Effekt von 600 mg Carbamazepin. Lacosamid führte in beiden Dosierungen zu einer signifikanten Erhöhung motorischer Schwellen mit einem dosisabhängigen Trend zu höheren Schwellen unter 400 mg Lacosamid. 400 mg Lacosamid erhöhten die motorischen Schwellen im gleichen Maße wie 600 mg Carbamazepin. Rekrutierungskurven, die Doppelpulsprotokolle *short-interval intracortical inhibition* und *intracortical facilitation*, *cortical silent period* und repetitive transkranielle Magnetstimulation wurden durch Lacosamid und Carbamazepin nicht verändert. Motorische Schwellen gelten als Maß der Erregbarkeit neuronaler Membranen. Eine Erhöhung motorischer Schwellen legt nahe, dass Lacosamid - wie klassische Natriumkanalblocker - die Erregbarkeit neuronaler Membranen reduziert. Rekrutierungskurven, Doppelpulsprotokolle und *cortical silent period* geben Aufschluss über die synaptische Erregbarkeit. Die Ergebnisse der Studie implizieren, dass Lacosamid seine antiepileptische Wirksamkeit vermutlich ausschließlich über eine Reduzierung der Erregbarkeit neuronaler Membranen vermittelt und keinen Einfluss auf die synaptische Erregbarkeit hat. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit die Erkenntnisse aus Zellversuchen, dass LCM eine membranmodulierende Wirkung hat. Die beobachteten Unterschiede im Wirkmechanismus von Lacosamid und Carbamazepin auf zellulärer Ebene finden sich auf kortikaler Ebene nicht wieder. Ob die zellphysiologischen Unterschiede mit transkranieller Magnetstimulation nicht zu erfassen sind oder keine Auswirkungen auf Systemebene des Kortex haben, gilt es in weiteren Untersuchungen zu erforschen.

6. Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, G., Trompetto, C. (2002) Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol*, 19, 307-321.
- Awiszus, F. (2003) TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 13-23.
- Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L. (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 8437, 1106-1107.
- Bausch, S.B. (2005) Axonal sprouting of GABAergic interneurons in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 7, 390-400.
- Ben-Menachem, E., Biton, V., Jatuzis, D., Abou-Khalil, B., Doty, P., Rudd, G.D. (2007) Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 48, 1308-1317.
- Beyreuther, B.K., Freitag, J., Heers, C., Krebsfanger, N., Scharfenecker, U., Stohr, T. (2007) Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev*, 13, 21-42.
- Biton, V., Rosenfeld, W.E., Whitesides, J., Fountain, N.B., Vaiciene, N., Rudd, G.D. (2008) Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 49, 418-424.
- Borojerdi, B., Battaglia, F., Muellbacher, W., Cohen, L.G. (2001) Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol*, 112, 931-937.
- Brandt, C., Heile, A., Potschka, H., Stoehr, T., Loscher, W. (2006) Effects of the novel antiepileptic drug lacosamide on the development of amygdala kindling in rats. *Epilepsia*, 47, 1803-1809.
- Brodie, M.J. (2005) Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*, 181, 36-39.
- Brodie, M.J., Covanis, A., Gil-Nagel, A., Lerche, H., Perucca, E., Sills, G.J., White, H.S. (2011) Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav*, 21, 331-341.
- Brodie, M.J., Perucca, E., Ryvlin, P., Ben-Menachem, E., Meencke, H.J. (2007) Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 68, 402-408.

- Brodie, M.J., Wroe, S.J., Dean, A.D., Holdich, T.A., Whitehead, J., Stevens, J.W. (2002) Efficacy and safety of remacemide versus carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: comparison by sequential Analysis. *Epilepsy Behav*, 3, 140-146.
- Buck, M.L., Goodkin, H.P. (2012) Use of lacosamide in children with refractory epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 17, 211-219.
- Cantello, R., Civardi, C., Varrasi, C., Vicentini, R., Cecchin, M., Boccagni, C., Monaco, F. (2006) Excitability of the human epileptic cortex after chronic valproate: a reappraisal. *Brain Res*, 1099, 160-166.
- Cawello, W., Bokens, H., Nickel, B., Andreas, J.O., Halabi, A. (2013) Tolerability, pharmacokinetics, and bioequivalence of the tablet and syrup formulations of lacosamide in plasma, saliva, and urine: saliva as a surrogate of pharmacokinetics in the central compartment. *Epilepsia*, 54, 81-88.
- Cawello, W., Bonn, R., Boekens, H. (2012) Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. *Pharmacology*, 90, 40-46.
- Chadwick, D. for the Vigabatrin European Monotherapy Study Group (1999) Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. *Lancet*, 354, 13-19.
- Chen, R., Lozano, A.M., Ashby, P. (1999) Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res*, 128, 539-542.
- Chen, R., Samii, A., Canos, M., Wassermann, E.M., Hallett, M. (1997) Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology*, 49, 881-883.
- Costa, J., Fareleira, F., Ascencao, R., Borges, M., Sampaio, C., Vaz-Carneiro, A. (2011) Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 52, 1280-1291.
- Dam, M., Ekberg, R., Loyning, Y., Waltimo, O., Jakobsen, K. (1989) A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*, 3, 70-76.
- Day, B.L., Thompson, P.D., Dick, J.P., Nakashima, K., Marsden, C.D. (1987) Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett*, 75, 101-106.
- Devanne, H., Lavoie, B.A., Capaday, C. (1997) Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*, 114, 329-338.

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P.A., Rothwell, J.C. (2004) The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*, 115, 255-266.

Epsztein, J., Ben-Ari, Y., Represa, A., Crepel, V. (2008) Late-onset epileptogenesis and seizure genesis: lessons from models of cerebral ischemia. *Neuroscientist*, 14, 78-90.

Errington, A.C., Coyne, L., Stohr, T., Selve, N., Lees, G. (2006) Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamide. *Neuropharmacology*, 50, 1016-1029.

Errington, A.C., Stohr, T., Heers, C., Lees, G. (2008) The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol*, 73, 157-169.

Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J.J. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46, 470-472.

Fleidervish, I.A., Friedman, A., Gutnick, M.J. (1996) Slow inactivation of Na⁺ current and slow cumulative spike adaptation in mouse and guinea-pig neocortical neurones in slices. *J Physiol*, 493, 83-97.

Flores, L., Kemp, S., Colbeck, K., Moran, N., Quirk, J., Ramkolea, P., von Oertzen, T.J., Nashef, L., Richardson, M.P., Goulding, P., Elwes, R. (2012) Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: a multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom (UK). *Seizure*, 21, 512-517.

Gao, L., Xia, L., Zhao, F.L., Li, S.C. (2013) Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res*, 103, 31-44.

Garcia-Morales, I., Delgado, R.T., Falip, M., Campos, D., Garcia, M.E., Gil-Nagel, A. (2011) Early clinical experience with lacosamide as adjunctive therapy in patients with refractory focal epilepsy and nocturnal seizures. *Seizure*, 20, 801-804.

Gates, J.R., Dhuna, A., Pascual-Leone, A. (1992) Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia*, 33, 504-508.

GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist

George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Steppel, J., Pascual-Leone, A., Basser, P., Hallett, M., Post, R.M. (1996) Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8, 172-180.

Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kalviainen, R., Mattson, R., French, J.A., Perucca, E., Tomson, T. (2013) Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54, 551-563.

Hamer, H.M., Reis, J., Mueller, H.H., Knake, S., Overhof, M., Oertel, W.H., Rosenow, F. (2005) Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area--a TMS study. *Brain*, 128, 811-818.

Harden, C.L., Cohn, A., Lowe, M., Serrano, E. (2012) Initial post marketing experience with lacosamide in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 98, 260-263.

Hearn, L., Derry, S., Moore, R.A. (2012) Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, DOI: 10.1002/14651858.CD009318.pub2.

Heller, A.J., Chesterman, P., Elwes, R.D., Crawford, P., Chadwick, D., Johnson, A.L., Reynolds, E.H. (1995) Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58, 44-50.

Hess, C.W. (2007) Hirnstimulation-Historischer Überblick. In: Das TMS-Buch, (Hrsg: Siebner, H.R., Ziemann, U.) Aufl.1, 4-16, Springer, Heidelberg

Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117, 500-544.

Hofler, J., Trinka, E. (2013) Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*, 54, 393-404.

Ilic, T.V., Meintzschel, F., Cleff, U., Ruge, D., Kessler, K.R., Ziemann, U. (2002) Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol*, 545, 153-167.

Jin, X., Prince, D.A., Huguenard, J.R. (2006) Enhanced excitatory synaptic connectivity in layer V pyramidal neurons of chronically injured epileptogenic neocortex in rats. *J Neurosci*, 26, 4891-4900.

Jo, S., Bean, B.P. (2011) Inhibition of neuronal voltage-gated sodium channels by brilliant blue G. *Mol Pharmacol*, 80, 247-257.

Kamel, J.T., DeGruyter, M.A., D'Souza, W.J., Cook, M.J. (2013) Clinical experience with using lacosamide for the treatment of epilepsy in a tertiary centre. *Acta Neurol Scand*, 127, 149-153.

Kammer, T., Thielscher, A. (2003) Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde*, 22, 168-176.

Kimiskidis, V.K., Papagiannopoulos, S., Sotirakoglou, K., Kazis, D.A., Kazis, A., Mills, K.R. (2005) Silent period to transcranial magnetic stimulation: construction and properties of stimulus-response curves in healthy volunteers. *Exp Brain Res*, 163, 21-31.

Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C.D. (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 471, 501-519.

Kuo, C.C. (1998) A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na⁺ channels. *Mol Pharmacol*, 54, 712-721.

Lang, D.G., Wang, C.M., Cooper, B.R. (1993) Lamotrigine, phenytoin and carbamazepine interactions on the sodium current present in N4TG1 mouse neuroblastoma cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 266, 829-835.

Lang, N., Siebner, H.R. (2007) Repetitive transkranielle Magnetstimulation. In: Das TMS-Buch, (Hrsg: Siebner, H.R., Ziemann, U.) Aufl.1, 499-511, Springer, Heidelberg

Lang, N., Sueske, E., Hasan, A., Paulus, W., Tergau, F. (2006) Pregabalin exerts oppositional effects on different inhibitory circuits in human motor cortex: a double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsia*, 47, 813-819.

Larkin, J.G., McLellan, A., Munday, A., Sutherland, M., Butler, E., Brodie, M.J. (1989) A double-blind comparison of conventional and controlled-release carbamazepine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 27, 313-322.

Lee, H.W., Seo, H.J., Cohen, L.G., Bagic, A., Theodore, W.H. (2005) Cortical excitability during prolonged antiepileptic drug treatment and drug withdrawal. *Clin Neurophysiol*, 116, 1105-1112.

Liepert, J., Schwenkreis, P., Tegenthoff, M., Malin, J.P. (1997) The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm*, 104, 1207-1214.

Lynch, B.A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S.M., Matagne, A., Fuks, B. (2004) The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 9861-9866.

Marson, A.G., Al-Kharusi, A.M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G.A., Chadwick, D.W., Cramp, C., Cockerell, O.C., Cooper, P.N., Doughty, J., Eaton, B., Gamble, C., Goulding, P.J., Howell, S.J., Hughes, A., Jackson, M., Jacoby, A., Kellelt, M., Lawson, G.R., Leach, J.P., Nicolaides, P., Roberts, R., Shackley, P., Shen, J., Smith, D.F., Smith, P.E., Smith, C.T., Vannoli, A., Williamson, P.R. (2007) The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 369, 1000-1015.

Marson, A.G., Williamson, P.R., Clough, H., Hutton, J.L., Chadwick, D.W. (2002) Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*, 43, 505-513.

Martyn-St James, M., Glanville, J., McCool, R., Duffy, S., Cooper, J., Hugel, P., Lane, P.W. (2012) The efficacy and safety of retigabine and other adjunctive treatments for refractory partial epilepsy: a systematic review and indirect comparison. *Seizure*, 21, 665-678.

Mattson, R.H., Cramer, J.A., Collins, J.F., The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. (1992) A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med*, 327, 765-771.

Mattson, R.H., Cramer, J.A., Collins, J.F., Smith, D.B., Delgado-Escueta, A.V., Browne, T.R., Williamson, P.D., Treiman, D.M., McNamara, J.O., McCutchen, C.B., Homan, R.W., Crill, W.E., Lubozynski, M.F., Rosenthal, N.P., Mayersdorf, A. (1985) Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*, 313, 145-151.

Mavroudakis, N., Caroyer, J.M., Brunko, E., Zegers de Beyl, D. (1994) Effects of diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93, 428-433.

Mavroudakis, N., Caroyer, J.M., Brunko, E., Zegers de Beyl, D. (1997) Effects of vigabatrin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 105, 124-127.

McLean, M.J., Macdonald, R.L. (1986) Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther*, 238, 727-738.

- Mickus, T., Jung, H., Spruston, N. (1999) Properties of slow, cumulative sodium channel inactivation in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Biophys J*, 76, 846-860.
- Miro, J., Toledo, M., Santamarina, E., Ricciardi, A.C., Villanueva, V., Pato, A., Ruiz, J., Juvany, R., Falip, M. (2013) Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: a multicentric prospective study. *Seizure*, 22, 77-79.
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., Tsuji, H. (1996) Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett*, 210, 45-48.
- Niehaus, L. (2003) Exzitatorische und inhibitorische Reizeffekte der transkraniellen magnetischen Kortexstimulation bei zerebraler Ischämie. Habilitationsschrift, Humboldt-Universität zu Berlin.
- Niehaus, L., Hoffmann, K.T., Grosse, P., Roricht, S., Meyer, B.U. (2000) MRI study of human brain exposed to high-dose repetitive magnetic stimulation of visual cortex. *Neurology*, 54, 256-258.
- Novartis Pharma (2004) Fachinformation Tegretal® 200 mg retard. Novartis Pharma GmbH, Nürnberg
- Nunes, V.D., Sawyer, L., Neilson, J., Sarri, G., Cross, J.H. (2013) Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9, 467-476.
- Patton, H.D., Amassian, V.E. (1954) Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol*, 17, 345-363.
- Privitera, M.D., Brodie, M.J., Mattson, R.H., Chadwick, D.W., Neto, W., Wang, S., EPMN 105 Study Group. (2003) Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 107, 165-175.
- Rauck, R.L., Shaibani, A., Biton, V., Simpson, J., Koch, B. (2007) Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain*, 23, 150-158.
- Reis, J., Tergau, F., Hamer, H.M., Muller, H.H., Knake, S., Fritsch, B., Oertel, W.H., Rosenow, F. (2002) Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex. *Epilepsia*, 43, 1149-1156.

- Reis, J., Wentrup, A., Hamer, H.M., Mueller, H.H., Knake, S., Tergau, F., Oertel, W.H., Rosenow, F. (2004) Levetiracetam influences human motor cortex excitability mainly by modulation of ion channel function--a TMS study. *Epilepsy Res*, 62, 41-51.
- Remy, S., Gabriel, S., Urban, B.W., Dietrich, D., Lehmann, T.N., Elger, C.E., Heinemann, U., Beck, H. (2003) A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol*, 53, 469-479.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A., The Safety of TMS Consensus Group. (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120, 2008-2039.
- Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lucking, C.H., Maertens de Noordhout, A.L., Marsden, C.D., Murray, N.M.F., Rothwell, J.C., Swash, M., Tomberg, C. (1994) 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*, 91, 79-92.
- Salin, P., Tseng, G.F., Hoffman, S., Parada, I., Prince, D.A. (1995) Axonal sprouting in layer V pyramidal neurons of chronically injured cerebral cortex. *J Neurosci*, 15, 8234-8245.
- Sander, J.W. (1993) Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*, 34, 1007-1016.
- Sander, J.W. (2003) The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 16, 165-170.
- Schmidt, E.F., Strittmatter, S.M. (2007) The CRMP family of proteins and their role in Semaphorin 3A signaling. *Adv Exp Med Biol*, 600, 1-11.
- Shaibani, A., Fares, S., Selam, J.L., Arslanian, A., Simpson, J., Sen, D., Bongardt, S. (2009) Lacosamide in painful diabetic neuropathy: an 18-week double-blind placebo-controlled trial. *J Pain*, 10, 818-828.
- Sheets, P.L., Heers, C., Stoehr, T., Cummins, T.R. (2008) Differential block of sensory neuronal voltage-gated sodium channels by lacosamide [(2R)-2-(acetylamino)-N-benzyl-3-methoxypropanamide], lidocaine, and carbamazepine. *J Pharmacol Exp Ther*, 326, 89-99.
- Sheth, R.D., Abram, H.S. (2011) Lacosamide. In: Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice, (Hrsg: Wyllie, E., Cascino, G.D., Gidal, B.E., Goodkin, H.P.) Aufl.5, 758-762, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Siebner, H.R., Ziemann, U. (2007a) Farbtafel. In: Das TMS-Buch, Aufl.1, 631, Springer, Heidelberg

Siebner, H.R., Ziemann, U. (2007b) Hirnstimulation-Physiologische Grundlagen. In: Das TMS-Buch, (Hrsg: Siebner, H.R., Ziemann, U.) Aufl.1, 28-45, Springer, Heidelberg

Siebner, H.R., Dressnandt, J., Auer, C., Conrad, B. (1998) Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve*, 21, 1209-1212.

Sillanpää, M., Haataja, L., Tomson, T., Johannessen, S.I. (2009) Carbamazepine. In: The treatment of epilepsy, (Hrsg: Shorvon, S.D., Perucca, E., Engel, J.) Aufl.3, 459-473, Blackwell Publishing Ltd, Oxford

Stephen, L.J., Kelly, K., Parker, P., Brodie, M.J. (2011) Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockade with a difference? *Epilepsy Behav*, 22, 499-504.

Tassinari, C.A., Cincotta, M., Zaccara, G., Michelucci, R. (2003) Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 114, 777-798.

Tergau, F., Wischer, S., Somal, H.S., Nitsche, M.A., Mercer, A.J., Paulus, W., Steinhoff, B.J. (2003) Relationship between lamotrigine oral dose, serum level and its inhibitory effect on CNS: insights from transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Res*, 56, 67-77.

Timofeev, I., Bazhenov, M., Avramescu, S., Nita, D.A. (2010) Posttraumatic epilepsy: the roles of synaptic plasticity. *Neuroscientist*, 16, 19-27.

UCB Pharma (2008) Fachinformation Vimpat®. UCB Pharma SA, Brüssel

Uebachs, M., Albus, C., Opitz, T., Isom, L., Niespodziany, I., Wolff, C., Beck, H. (2012) Loss of beta1 accessory Na⁺ channel subunits causes failure of carbamazepine, but not of lacosamide, in blocking high-frequency firing via differential effects on persistent Na⁺ currents. *Epilepsia*, 53, 1959-1967.

Verrotti, A., Loiacono, G., Pizzolorusso, A., Parisi, P., Bruni, O., Luchetti, A., Zamponi, N., Cappanera, S., Grosso, S., Kluger, G., Janello, C., Franzoni, E., Elia, M., Spalice, A., Coppola, G., Striano, P., Pavone, P., Savasta, S., Viri, M., Romeo, A., Aloisi, P., Gobbi, G., Ferretti, A., Cusmai, R., Curatolo, P. (2013) Lacosamide in pediatric and adult patients: comparison of efficacy and safety. *Seizure*, 22, 210-216.

Villanueva, V., Lopez-Gomariz, E., Lopez-Trigo, J., Palau, J., Garcia, M., Villarroya, T., Bonet, M., Santafe, C. (2012) Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav*, 23, 298-304.

Wassermann, E.M. (1998) 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*, 108, 1-16.

Wassermann, E.M., Zimmermann, T. (2012) Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther*, 133, 98-107.

Wasterlain, C.G., Stohr, T., Matagne, A. (2011) The acute and chronic effects of the novel anticonvulsant lacosamide in an experimental model of status epilepticus. *Epilepsy Res*, 94, 10-17.

Wehner, T., Bauer, S., Hamer, H.M., Hattemer, K., Immisch, I., Knake, S., Nowak, M., Reif, P.S., Strzelczyk, A., Rosenow, F. (2009) Six months of postmarketing experience with adjunctive lacosamide in patients with pharmacoresistant focal epilepsy at a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsy Behav*, 16, 423-425.

Werhahn, K.J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., Classen, J. (1999) Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol*, 517, 591-597.

Weyh, T., Siebner, H.R. (2007) Hirnstimulation-Technische Grundlagen. In: Das TMS-Buch, (Hrsg: Siebner, H.R., Ziemann, U.) Aufl.1, 17-26, Springer, Heidelberg

Willow, M., Catterall, W.A. (1982) Inhibition of binding of [3H]batrachotoxinin A 20-alpha-benzoate to sodium channels by the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin and carbamazepine. *Mol Pharmacol*, 22, 627-635.

Willow, M., Gonoj, T., Catterall, W.A. (1985) Voltage clamp analysis of the inhibitory actions of diphenylhydantoin and carbamazepine on voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells. *Mol Pharmacol*, 27, 549-558.

Willow, M., Kuenzel, E.A., Catterall, W.A. (1984) Inhibition of voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells and synaptosomes by the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin and carbamazepine. *Mol Pharmacol*, 25, 228-234.

Wilson, S.M., Xiong, W., Wang, Y., Ping, X., Head, J.D., Brittain, J.M., Gagare, P.D., Ramachandran, P.V., Jin, X., Khanna, R. (2012) Prevention of posttraumatic axon sprouting by blocking collapsin response mediator protein 2-mediated neurite outgrowth and tubulin polymerization. *Neuroscience*, 210, 451-466.

Wolff, C., Carrington, B., Varrin-Doyer, M., Vandendriessche, A., Van der Perren, C., Famelart, M., Gillard, M., Foerch, P., Rogemond, V., Honnorat, J., Lawson, A., Miller, K. (2012) Drug binding assays do not reveal specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2). *CNS Neurosci Ther*, 18, 493-500.

World Medical Association (2008) Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. <http://www.wma.net>

Wymer, J.P., Simpson, J., Sen, D., Bongardt, S. (2009) Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clin J Pain*, 25, 376-385.

Yorns, W.R.J., Khurana, D.S., Carvalho, K.S., Hardison, H.H., Legido, A., Valencia, I. (2012) Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. *J Child Neurol*, DOI: 10.1177/0883073812462887, [Epub ahead of print. Zugriff vom 4. September 2013. <http://jcn.sagepub.com/>].

Zaccara, G., Perucca, P., Loiacono, G., Giovannelli, F., Verrotti, A. (2013) The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*, 54, 66-74.

Zangaladze, A., Skidmore, C. (2012) Lacosamide use in refractory idiopathic primary generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*, 23, 79-80.

Ziemann, U. (2004) TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*, 115, 1717-1729.

Ziemann, U. (2007) Neuropharmakologie. In: Das TMS-Buch, (Hrsg: Siebner, H.R., Ziemann, U.) Aufl.1, 333-343, Springer, Heidelberg

Ziemann, U., Lonnecker, S., Paulus, W. (1995) Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*, 118, 1437-1446.

Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W. (1996a) The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res*, 109, 127-135.

Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B.J., Paulus, W. (1996b) Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 40, 367-378.

Ziemann, U., Rothwell, J.C., Ridding, M.C. (1996c) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*, 496, 873-881.

Zona, C., Niespodziany, I., Marchetti, C., Klitgaard, H., Bernardi, G., Margineanu, D.G. (2001) Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca²⁺ currents. *Seizure*, 10, 279-286.

7. Veröffentlichungen

Der Inhalt dieser Arbeit diene als Grundlage für folgende wissenschaftliche Publikationen:

Poster auf dem 10th European Congress on Epileptology, London 2012: ausgezeichnet mit dem „best poster prize“. Abstract veröffentlicht unter:

Peckolt, H., Rothkegel, H., Deuschl, G., Lang, N. (2012) Effects of lacosamide and carbamazepine on human motor cortex excitability. *Epilepsia*, 53: S5, 52

Paper im internationalen Fachjournal: *Seizure - European Journal of Epilepsy*

Lang, N., Rothkegel, H., Peckolt, H., Deuschl, G. (2013) Effects of lacosamide and carbamazepine on human motor cortex excitability: A double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. *Seizure*, [Epub ahead of print. Zugriff vom 4. September 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.05.010>].

8. Lebenslauf

Name	Hannes Christian Peckolt
Geburtsdatum	18.11.1982
Geburtsort	Ludwigshafen am Rhein
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1989-1993	Grundschule
1993-2002	Freie Waldorfschule Mannheim (Abitur)

Studium

2004-2005	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover
2005-2006	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2006-2008	Beurlaubung vom Studium zur Vorbereitung auf die Olympische Spiele in Peking, Segeln, 2008
2008-2013	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08.2009	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08.2012-07.2013	Praktisches Jahr: Chirurgie, UKSH, Campus Kiel Orthopädie, Hawke's Bay Hospital Hastings Neuseeland / Sinai-Grace Hospital Detroit USA Innere Medizin, Diakonissen Krankenhaus / Malteser Krankenhaus Sankt Franziskus-Hospital Flensburg

Wissenschaftliche Tätigkeiten

05.2010-08.2013	Doktorand im TMS-Labor der Klinik für Neurologie bei PD Dr. Nicolas Lang, UKSH, Campus Kiel
-----------------	---

9. Danksagung

Ich möchte mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

PD Dr. Nicolas Lang danke ich für die gute und zuverlässige Betreuung dieser Arbeit und die Chance zur Anfertigung der Dissertation in seinem Fachbereich.

Dr. Holger Rothkegel gilt mein Dank für die Einführung in die TMS-Technik und seiner Hilfsbereitschaft bei technischen Herausforderungen und Fragen im Rahmen der Versuche.

Prof. Dr. Günther Deuschl bin ich dankbar für die Möglichkeit der Studien-Durchführung in seiner Klinik.

Danken möchte ich allen Probanden für die Studienteilnahme und die angenehme Atmosphäre während der TMS-Sitzungen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Dissertation unterstützt haben und für die viele Zeit, die ich in diese Arbeit investiert habe, stets Verständnis zeigten.

In großer Dankbarkeit, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht haben, widme ich diese Arbeit meinen Eltern.