



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Experimentelle neuronavigierte Induktion neuronaler Plastizität im
Arbeitsgedächtnis-Netzwerk durch transkranielle
Magnetstimulation unter NMDA-Rezeptor-Blockade mit
Dextromethorphan**

Autor: Elisabeth Ochs
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. P. Kirsch

Ziel der vorliegenden Studie war es mit Hilfe von repetitiver TMS (rTMS) über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) kurzzeitige Plastizität im Arbeitsgedächtnisnetzwerk zu induzieren und zu quantifizieren, sowie die neurochemischen Mechanismen dieser Plastizität durch Interaktion mit dem NMDA-Antagonisten Dextromethorphan (DXM) zu untersuchen.

33 gesunden Probanden, davon 13 weibliche, wurden in insgesamt vier Sitzungen im 2x2-Cross-Over-Design mit rTMS oder Schein-TMS, in Kombination mit oraler Gabe von 2mg/kgKG DXM oder Placebo-Gabe behandelt. Es wurde mit 90% der aktiven Motorschwelle und einer Frequenz von 5 Hz unter Echtzeit-Neuronavigation insgesamt 7 Minuten lang stimuliert. Zur Identifikation des DLPFC, wie auch zur Quantifizierung der Arbeitsgedächtnisleistung kam eine 2-zurück-Aufgabe mit 0-zurück-Kontrollbedingung zur Anwendung, die direkt nach Stimulation unter fMRT präsentiert wurde.

Ausgewertet wurde die Anzahl der richtigen Antworten, die Reaktionszeit, und die Anzahl der Antwortauslassungen. Zudem wurden mittels fMRT die am Lösen der Arbeitsgedächtnisaufgabe beteiligten Hirnareale, sowie die Konnektivität der Areale zum DLPFC ausgewertet.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

- Signifikant weniger richtige Antworten in der 2-zurück-Aufgabe unter DXM als unter Placebo.
- Eine marginal signifikante Verminderung der Deaktivierung im Default-Netzwerk, BA 6, unter TMS.
- Eine Tendenz zur Konnektivitätsabnahme zum re DLPFC unter TMS in der linken anterioren Insel, BA 13 und dem linken Gyrus frontalis inferior BA 47.
- Eine signifikante Aktivitätssteigerung unter DXM im linken prämotorischen Kortex, BA 6, innerhalb der unter der 2-zurück-Bedingung aktivierten Areale.
- Eine Tendenz zu unter DXM verminderter Konnektivität zum rechten DLPFC im linken prämotorischen Kortex BA 6, die negativ mit dem Reaktionszeitunterschied in der 2-zurück-Bedingung zwischen Placebo und DXM-Sitzungen korrelierte, sowie im linken Lobus parietalis inferior und im linken Cuneus.
- Eine Tendenz zu einer stärkeren Konnektivitätsabnahme mit dem rechten DLPFC durch TMS unter Placebo als unter Dextromethorphangabe in der rechten anterioren Insel.

Die Ergebnisse bezüglich der Wirkung von rTMS auf das Default-Netzwerk und die Konnektivität zwischen DLPFC und Arbeitsgedächtnisarealen deuten auf eine kortikale Reorganisation durch rTMS über dem DLPFC hin. Bezüglich DXM zeigte sich, dass DXM sowohl in der Lage ist, durch die N-zurück-Aufgabe erforderte Arbeitsgedächtnisprozesse zu stören, als auch rTMS-induzierte Prozesse zu beeinflussen. Die funktionelle Bildgebung erweiterte diese Befunde durch die Darstellung einer vermutlich kompensatorischen Aktivitätssteigerung im prämotorischen Kortex und einem möglichen Hinweis auf verminderte Konnektivität zu mehreren Arealen nach DXM-Gabe.

Während die hemmende Wirkung von DXM auf Arbeitsgedächtnisleistungen aufgrund der mannigfaltigen Wirkungsweisen von DXM nicht unbedingt durch eine NMDA-Blockade bedingt sein muss, gibt die mögliche Interaktion in der Insel zwischen DXM und rTMS einen Hinweis auf den wahrscheinlich auch im Arbeitsgedächtnisnetzwerk bestehenden und durch rTMS induzierbaren Prozess der LTP, bei dem der NMDA-Rezeptor in tragender Weise beteiligt ist. Dies wäre ein Hinweis darauf, dass auch im präfrontalen Kortex kortikale Reorganisation im Sinne neuronaler Plastizität durch rTMS induzierbar ist und dass LTP oder LTP-ähnliche Mechanismen hier eine Rolle spielen.