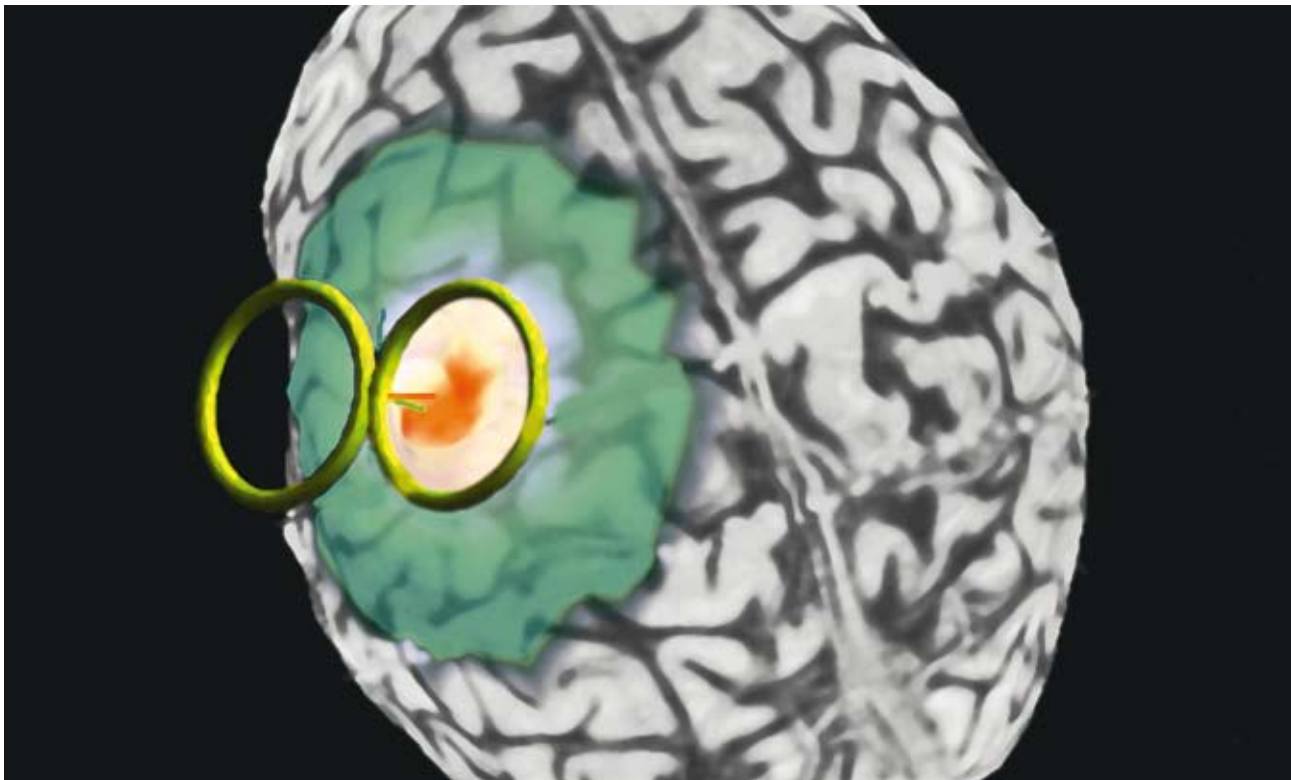


Zentrum Neurologische Medizin - Abteilung Klinische Neurophysiologie
Centre for Neurological Medicine - Department of Clinical Neurophysiology



Verteilung des durch transkranielle Magnetstimulation erzeugten elektrischen Feldes im menschlichen Gehirn.
Distribution of the electric field induced by transcranial magnetic stimulation in the human cortex.

Forschungsschwerpunkte **Research Foci**

- ▷ Systemische Neuroplastizität – motorisches System
 - ▷ Extern induzierbare Neuroplastizität – sensorische Systeme
 - ▷ Extern induzierbare Neuroplastizität – tierexperimentelle Studien
 - ▷ Parkinson-Syndrome und Bewegungsstörungen
 - ▷ Epilepsie
- ▷ Systemic Neuroplasticity – Motor system
 - ▷ Externally Induced Neuroplasticity – Sensory Systems
 - ▷ Externally Induced Neuroplasticity – Animal Studies
 - ▷ Parkinson Syndromes and Movement Disorders
 - ▷ Epilepsy
-



Abteilungsdirektor Head of Department

Prof. Dr. med. Walter Paulus

Kontaktdaten Contact

Abteilung Klinische Neurophysiologie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-6650, Fax +49-551 / 39-8126
 mkurze@med.uni-goettingen.de
 www.neurologie.uni-goettingen.de

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

| | | | |
|------------------|---------------------|-------------------------------|----------|
| Paulus, Walter | Prof. Dr. med. | wpaulus@med.uni-goettingen.de | 39-6650 |
| Mansouri, Ahmed | Prof. Dr. rer. nat. | Amansou@gwdg.de | 201-1490 |
| Antal, Andrea | PD Dr. rer. nat. | aantal@gwdg.de | 39-8461 |
| Sommer, Martin | PD Dr. med. | msommer@gwdg.de | 39-8463 |
| Nitsche, Michael | PD Dr. med. | mnitsch1@gwdg.de | 39-9571 |
| Liebetanz, David | PD Dr. med. | dliebet@med.uni-goettingen.de | 39-8453 |

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Other Group Leaders

| | | | |
|--------------|----------|--------------------------|----------|
| Focke, Niels | Dr. med. | nfocke@uni-goettingen.de | 39-19729 |
|--------------|----------|--------------------------|----------|

EINLEITUNG

Die Aufgaben der Abteilung liegen in Forschung, Lehre und Patientenversorgung. Es bestehen mehrere Forschungsschwerpunkte. Der zentrale Forschungsschwerpunkt befasst sich mit extern induzierbarer Neuroplastizität mittels transkranieller Magnet- und elektrischer Stimulation. Das mittelfristige Ziel besteht darin, mit Hilfe dieser Verfahren Exzitabilitätsänderungen therapeutisch bei Erkrankungen zu nutzen, bei denen eine pathologische kortikale Erregbarkeit eine pathogenetische Rolle spielt, wie z.B. bei der Epilepsie, beim M. Parkinson, bei der Multiplen Sklerose oder bei chronischen Schmerzen.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt betrifft Bewegungsstörungen im Allgemeinen mit besonderem Fokus auf Parkinson- und Restless-Legs-Syndrom (RLS). Im Grundlagenbereich wird mit (humanen) embryonalen Stammzellen im Tiermodell an der Zellersatztherapie für den M. Parkinson gearbeitet (Stiftungsprofessur Prof. Mansouri). Prof. Mansouri koordiniert ein BMBF-gefördertes Konsortium „Embryonic and adult stem cell therapy in experimental models of Parkinson's disease, 2005 to 2011“. Klinische Fragestellungen insbesondere im Bereich der Frühdiagnostik werden mit Labormethoden (low-Apo-Challenge), radiologischer und nuklearmedizinischer Bildgebung wie MRT und SPECT sowie der Polysomnographie geklärt. Die Abteilung partizipiert seit vielen Jahren durch Klassifizierung hereditärer RLS-Patienten an der genetischen Entschlüsselung der Ursachen (Kooperation PD Dr. Winkelmann, MPI für Psychiatrie und GSF München).

Die Abteilung stellt den für das Land Niedersachsen einzigen Arbeitsbereich für prächirurgische Epilepsiediagnostik dar. Die Spezialambulanz zur ambulanten Behandlung von schwer beherrschbaren Epilepsien verfügt über Überwachungsbetten zur prächirurgischen, non-invasiven und - in Zusammenarbeit mit der neurochirurgischen Abteilung - invasiven Intensivdiagnostik mit Langzeit-Video-EEG-Ableitung einschließlich Elektrokortikographie. Zur Frage der Operabilität von Patienten mit Epilepsie kommen in Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen der Universitätsmedizin Göttingen radiologische, nuklearmedizinische sowie neuropsychologische Untersuchungsverfahren zur Anwendung. Wissenschaftlich werden neben einer Vielzahl klinischer Prüfungen von Antiepileptika transkranielle Magnet- und auch Gleichstromstimulation (s.o.) auf ihre Einsatzfähigkeit zur Therapie resistenter Epilepsiesyndrome untersucht. Hierbei werden zum einen tierexperimentelle Ansätze verfolgt, zum anderen wird im Rahmen multizentrischer, deutschlandweiter Studien, die von der Abteilung koordiniert werden, der Einsatz dieser neuen Therapiemöglichkeiten untersucht. Daneben besteht ein weiterer Schwerpunkt der Abteilung in der Weiterentwicklung moderner, computer-gestützter MRT-Techniken zur besseren Lokalisierung des epileptischen Fokus.

PREFACE

The Department of Clinical Neurophysiology has clinical, research and teaching responsibilities. Several research foci exist.

The first research focus deals with externally induced neuroplasticity mainly by means of transcranial magnetic and electrical stimulation. Our middle-term objective is to use changes in excitability obtained through this method for therapy with patients in whom cortical excitability plays a pathological role, as, for example, in epilepsy, Parkinson's disease, multiple sclerosis or in cases of chronic pain.

Another research focus deals with movement disorders in general Parkinsonian syndromes and Restless Legs Syndrome in particular. The methodology encompasses laboratory methods, radiological and nuclear-medical imaging, such as MRI and SPECT, and polysomnography. In basic research, cell replacement therapy is explored with transformation of (human) embryonic stem cells to dopaminergic cells in animal models of Parkinson's disease (Prof. Ahmed Mansouri). Another main research aspect concerns the pathophysiology of Restless Legs Syndrome (RLS) and contributions to elucidating a genetical role in RLS.

The Department of Clinical Neurophysiology is the only department in the State of Lower Saxony carrying out pre-surgical epilepsy diagnostics. This includes, first of all, a special out-patient program for the care of difficult-to-treat patients, and secondly, video-telemetry beds for pre-surgical, non-invasive, as well as invasive intensive diagnostics with long-term video-EEG deduction, including electrocorticography; the latter in cooperation with the department of neurosurgery. To address the question of operability in patients with epilepsy, we cooperate with other departments of the University of Göttingen to apply radiological, nuclear-medical and neurophysiological examination methods. Contributing to this clinical area, scientific work by this research group includes carrying out clinical testing of anti-epileptic drugs. The methods of transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation (see above) are being investigated for their possible use as a substitute for drug therapy-resistant epilepsy syndromes. In pursuit of this, an approach using animal experimentation is being followed on the one hand, and on the other, the application of these new potential therapies are being studied as part of multi-centre, German-wide studies coordinated by this department. Another research focus of the department is the area of computational neuroimaging to aid in the detection and localization of the epileptogenic focus.

1. Systemische Neuroplastizität - motorisches System

Funktionelle neuroplastische Veränderungen neuronaler Verbindungen stellen ein Korrelat von Lernen und Gedächtnis dar. Pathologische Neuroplastizität ist eine wichtige Grundlage von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Mit dem Paradigma der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) haben wir eine Technik entwickelt, die es ermöglicht, im Humanexperiment kortikale Erregbarkeitsmodifikationen auf nicht-invasive Weise zu erzeugen, die über längere Zeit anhalten und somit wesentliche Kriterien zur Beeinflussung von Neuroplastizität

erfüllen. Wir haben in den letzten Jahren den Wirkungsmechanismus der tDCS erforscht, funktionelle Auswirkungen bei gesunden Probanden nachgewiesen und die klinische Effektivität des Verfahrens in Pilotstudien erkundet.

Bezüglich des Wirkungsmechanismus der tDCS wiesen wir nach, dass die Effekte primär intrakortikal anzusiedeln sind und hemmende sowie faszitierende kortikale Interneurone betreffen. Während tDCS primär zu einer Hyper- oder Depolarisierung neuronaler Membranen führt, sind die Nacheffekte NMDA-Rezeptor-abhängig. Letztere können durch pharmakologische Intervention weiter stabilisiert werden.

Funktionelle Effekte der tDCS wurden bei gesunden Probanden u.a. im Sinne einer Verbesserung motorischen Lernens und visuo-motorischer Koordination belegt. Hierbei führte in den meisten Studien erregbarkeitserhöhende Stimulation zu einer funktionellen Verbesserung, wohingegen erregbarkeitsvermindernde tDCS die Lernfunktionen verschlechterte. Erste eigene klinische Pilotstudien, aber auch die anderer Arbeitsgruppen, belegen eine Wirksamkeit der tDCS bei einer Reihe neurologischer Erkrankungen.

Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe - auch in den nächsten Jahren - wird auf der Ebene der systemischen Grundlagenforschung die weitere Erforschung neuroplastischer kortikaler Funktionsmechanismen sein, sowie die Art und Weise funktioneller Wirkungen und Effekte, die mit Hilfe pharmakologischer Interventionen und nicht-invasiver Stimulationsverfahren im Humanexperiment erreicht werden können. Die Ergebnisse dieser Studien sollen dazu dienen, effektive Stimulationsprotokolle für neuropsychiatrische Erkrankungen zu entwickeln, die mit pathologischer zerebraler Erregbarkeit einhergehen. Hierbei ist insbesondere an Patienten nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma, Patienten mit multipler Sklerose, depressive Patienten, sowie, entsprechend weiteren Schwerpunkten der Abteilung, Patienten mit Parkinson-Erkrankung und Epilepsie zu denken.

1. Externally Induced Neuroplasticity - Motor System

Neuroplasticity has become one of the central topics of neuroscience research in the last few decades. Dynamic modifications of neuronal networks are an important substrate for learning and memory formation. Pathological neuroplasticity might be one foundation of numerous central nervous system diseases.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) was developed by our group as a non-invasive tool to induce neuroplasticity in the human cerebral cortex. Neuroplastic excitability enhancements or reductions are accomplished which outlast the stimulation duration.

In the last years, we explored the mechanisms of action of tDCS in detail, studied functional effects in healthy humans and probed its clinical efficacy in pilot studies.

For mechanisms of action of tDCS, we demonstrated that it modulates inhibitory and facilitatory intracortical systems. The pri-

mary effect is a neuronal de- or hyperpolarisation, the after-effects depend on NMDA receptor-efficacy changes. These can be stabilised by pharmacological intervention.

Functionally, it was shown that in healthy subjects tDCS improves motor learning and visuo-motor coordination. In most studies, excitability-enhancing anodal tDCS improved performance, while excitability-diminishing cathodal tDCS worsened it.

Clinical pilot studies are in favour of a positive effect of tDCS on fine motor skills of chronic stroke patients with pareses. This effect is most probably caused by re-establishing a proper equilibrium of excitability between both hemispheres, which is thought to be disturbed after stroke.

In the next years, basic research activities of our group will be focused on further exploring neuroplastic mechanisms of the human cerebral cortex and its functional consequences with the aid of pharmacological interventions and non-invasive stimulation techniques. With regard to clinical studies, we will explore the therapeutic potential of external brain stimulation for treating diseases of the central nervous system accompanied by pathological neuronal network excitability states, such as those present in patients after stroke and traumatic brain injury, multiple sclerosis, and - according to the clinical focus of our department - patients suffering from Parkinson's syndrome or epilepsy.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Michael A. Nitsche

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Niels Birbaumer, Institut für Med. Psychologie und Verhaltensbiologie, Tübingen

Prof. Dr. Paulo Boggio, Universität Sao Paulo, Brasilien

Prof. Dr. Stephan Brandt, Abteilung Neurologie, Charité, Berlin

Prof. Dr. Christian Elger, Klinik für Epileptologie, Universität Bonn

Dr. Felipe Fregni, Harvard University, Boston, USA

Prof. Grzegorz Hess, Ph.D., D. Sc, Department of Physiology, Krakow, Polen

PD Dr. Stefan Hesse, Abteilung Neurologische Rehabilitation, Klinik Berlin, Berlin

Prof. Dr. Rüdiger Köhling, Abteilung Physiologie, Rostock

PD Dr. Alexander Münchau, Abteilung Neurologie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

Prof. Dr. Frank Padberg, Abteilung Psychiatrie, LMU, München

Prof. Alvaro Pascual-Leone, Harvard University, Boston, USA

Prof. Dr. John Rothwell, Sobell Institute for Neurophysiology, UCL London, UK

Prof. Dr. Duncan Turner, University of East London, UK

Drittmittelförderung Funding

DFG, Europäisches Graduiertenkolleg 632/I: Neuroplasticity: from molecules to systems, 2000-2006

DFG, Schwerpunktprogramm Nikotin, Towards risk prediction of nicotine dependency by exploring individual limits of cortical neuroplasticity in humans.

Ernst und Elfriede Griebel-Stiftung: Therapeutische Optionen der transkraniellen Gleichstromstimulation bei Hemianopsie und Hemineglect, 2005-2006

Niedersächsisches Vorab der VW-Stiftung 2006, Förderung niedersächsisch-israelischer Gemeinschaftsvorhaben "The antidepressant effects of theta-burst rTMS in patients with major depression and patients with Parkinson's disease and depression: a randomized controlled study".

Walter und Ilse Rose Stiftung, 2005-2009

ZNS-Hannelore Kohl Stiftung: Bahnung motorischen Lernens in der Neurorehabilitation Schädel-Hirn-Verletzter durch transkranielle Gleichstromstimulation, 2005-2006.

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jan;69(1):32-40

Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M., Marcolin, M.A., Rigonatti, S.P., Pascual-Leone, A. 2006. Treatment of Major Depression with Transcranial Direct Current Stimulation. *Bipolar Disord* 8, 203-204.

Knoch D, Nitsche MA, Fischbacher U, Eisenegger C, Pascual-Leone A, Fehr E. 2007. Studying the neurobiology of social interaction behavior with transcranial direct current stimulation - the example of punishing unfairness. *Cer Cortex* 18, 1987-1990.

Kuo M-F, Grosch J, Fregni F, Paulus W, Nitsche MA (2007). Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 27, 1442-1447

Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA (2008). Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cerebral Cortex*, 18, 648-651.

Lang N, Alkomieth H, Sueske E, Paulus W, Nitsche MA. 2008. Cortical hypoexcitability in chronic smokers? - a transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychopharmacology* 33, 2517-2523.

Nitsche MA, Roth A, Kuo M-F, Fischer A-K, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Paulus W, Tergau F. Modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *J Neurosci* 2007, 27, 3807-12

2. Extern induzierbare Neuroplastizität - sensorische Systeme

Neuronale Plastizität ist definiert als dauerhafte morphologische oder funktionelle Veränderung des Zustands des zentralen Nervensystems. Das Verständnis der biochemischen, physiologischen und anatomischen Grundlagen von Neuroplastizität ist eine der größten aktuellen wissenschaftlichen Herausforderungen der Hirnforschung, da sie von fundamentaler Bedeutung für das Verständnis der Neurobiologie des Lernens und des Verhaltens sind.

Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung neuer nicht-invasiver Hirnstimulationsmethoden, die physiologische Veränderungen im zentralen Nervensystem induzieren können, mit dem Ziel Kognition und komplexe Informationsverarbeitungsmechanismen zu untersuchen. Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS) und Rauschstromstimulation (tRNS) sind neue Methoden zur nicht-invasiven Beeinflussung kortikaler Erregbarkeit und Aktivität. tACS und tRNS erlauben aufgrund der oszillierenden Stimulation, im Gegensatz zur tDCS, die externe Interferenz mit kortikalen Oszillationen, die vor allem bei der temporären Verknüpfung kortikaler Areale entsprechend der sog. Bindungshypothese eine Rolle spielen. Neuronale Oszillationen sind im Gehirn mit der Verarbeitung sensorischer Informationen, Lernen, Kognition, Erregung, Aufmerksamkeit und pathologischen Zuständen (z.B. Parkinson, Tremor, Epilepsie) assoziiert. Deshalb ist die Modulation kortikaler Oszillationen eine wichtige Komponente zerebraler Plastizität. Wir konnten bereits zeigen, dass hochfrequente tRNS erregende kortikale Nacheffekte, vergleichbar mit denen der anodalen tDCS, erzeugt. In Bezug auf die Wirksamkeit scheint die tRNS bei Krankheiten, wie z.B. Depression und chronischen Schmerzen, mindestens das gleiche therapeutische Potential zu besitzen wie repetitive TMS (rTMS) und tDCS.

Weiterhin untersuchen wir die Modulierbarkeit von Schmerzwahrnehmung und Schmerzschwellen durch tDCS und theta-burst-Stimulation (TBS) bei gesunden Probanden, Patienten mit chroni-

schmerzen und mit Migräne. Schmerz ist ein Schlüsselsymptom vieler neurologischer Erkrankungen. Systematische Studien zum Entstehungsmechanismus von Schmerz sind von großer Bedeutung für die Entwicklung verbesserter Behandlungsstrategien. tDCS als Methode zielt darauf ab, prolongierte neuronale Erregbarkeits- und Aktivitätsänderungen im menschlichen Gehirn über Veränderungen des neuronalen Membranpotentials hervorzurufen. Mit der transkraniellen Gleichstromstimulation steht ein potentes Alternativverfahren zur Verfügung, das auf seine Eignung zur Schmerztherapie gegenwärtig überprüft wird. Eine kürzlich fertig gestellte Studie unserer Arbeitsgruppe kam zu dem Resultat, dass erregbarkeitsvermindernde Gleichstromstimulation des primären motorischen Kortex sowie des somatosensorischen Kortex die akute Schmerzwahrnehmung vermindert. Bei Migräne konnten wir die erhöhte kortikale Erregbarkeit mit dem Verfahren der kathodalen tDCS reduzieren und so die Dauer einer Migräneattacke verringern. Dementsprechend hat tDCS beim Menschen ebenfalls ein viel versprechendes Potential in der Behandlung von Krankheiten, die auf Änderungen kortikaler Erregbarkeit beruhen.

2. Externally Induced Neuroplasticity - Sensory System

Neuroplastic changes are defined as any enduring changes in the organisation of the central nervous system, such as the strength of connections, representational patterns, or neuronal properties, either morphological or functional. Understanding biochemical, physiological and anatomical characteristics of neuroplasticity is one of our most challenging research topics at this time. It is of particular interest in studies of learning and behaviour.

The primary aim of our work is to develop and establish new non-invasive brain stimulation methods to induce physiological changes in the central nervous system in order to investigate cognition and complex information processing. Transcranial alternating current stimulation (tACS) and random noise stimulation (tRNS) are new external stimulation techniques influencing cortical excitability and activity. tACS and tRNS permit, due to the oscillating stimulation, external interference with cortical oscillations. They can particularly modulate the temporary connections of cortical areas during a given task (binding hypotheses). Neuronal oscillations in the brain are associated with the processing of sensory information, learning, cognition, arousal, attention and also pathological conditions (e.g. Parkinson's tremor, epilepsy). Therefore, the external modulation of cortical oscillations could be an important component of induced cerebral plasticity. We have already shown that the after-effects of high-frequency tRNS are comparable to those induced by anodal tDCS. In terms of efficacy tRNS seems to have at least the same therapeutic potential for the treatment of diseases such as depression and chronic pain as rTMS and tDCS.

The secondary aim of our studies is the modulation of pain perception by tDCS and theta-burst stimulation (TBS) in healthy subjects, in patients with chronic pain and migraine. Many neurological

diseases are characterized by pain as a key symptom. Systematic studies to investigate the mechanisms of pain are of utmost importance, since they may subsequently result in improved treatment strategies. tDCS as a tool aims to induce prolonged neuronal excitability and activity alterations in the human brain via alterations of the neuronal membrane potential. Therefore tDCS can be applied as an alternative method reducing acute pain perception. A recently conducted study of our group suggests that inhibitory tDCS of the primary motor cortex and the somatosensory cortex decreased acute pain perception. In migraine patients we could decrease elevated interictal cortical excitability by cathodal tDCS and thus reduce the duration of the next migraine attack. Accordingly, tDCS in the human is a promising tool in the treatment of diseases that are accompanied by changes of cortical excitability.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Andrea Antal

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. György Benedek, Dept of Physiology, University of Szeged, Ungarn

Prof. Dr. Ivan Bodis-Wollner, State University of NY, Brooklyn, USA

Dr. Gabor Csifcsak, Dept. Of Psychology, University of Szeged, Ungarn

Dr. Gyula Kovacs, Dept of Cognitive Sciences, Technical University of Budapest, Ungarn

Prof. Dr. med. Rolf-Detlef Treede, Inst. Neurophysiologie, Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim

Prof. Dr. S. Treue, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

Prof. Dr. Laszlo Vecsei, Dept of Neurology, University of Szeged, Ungarn

Dr. Zoltan Vidnyanszky, Neurobionics Research Group, Hungarian Academy of Sciences - Pázmány Péter Catholic University, Budapest, Ungarn

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W. Increasing human brain excitability by transcranial high frequency random noise stimulation. *Journal of Neuroscience*, 2008; 28:14147-55.

Kanai R, Chaieb L, Antal A, Walsch V, Paulus W. Frequency dependent electrical stimulation of visual cortex. *Current Biology*, 2008; 18:1839-43.

Antal A, Lang N, Boros K, Nitsche M, Siebner HR, Paulus W. Homeostatic metaplasticity of the motor cortex is altered during headache-free intervals in migraine with aura. *Cerebral Cortex*, 2008; 18:2701-5.

Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulation*, 2008; 1:97-105.

Terney D, Bergmann I, Poreisz C, Chaieb L, Boros K, Nitsche MA, Paulus W, Antal A. Pergolide increases the efficacy of cathodal direct current stimulation to reduce the amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2008; 36:79-91.

Poreisz C, Csifcsák G, Antal A, Levold M, Hillers F, Paulus W. Theta burst stimulation of the motor cortex reduces laser-evoked pain perception. *Neuroreport*, 2008; 19:193-6.

Poreisz C, Antal A, Boros K, Brepohl N, Csifcsak G, Paulus W. Attenuation of N2 amplitude of laser-evoked potentials by theta burst stimulation of primary somatosensory cortex. *Experimental Brain Research*, 2008; 185:611-21.

Antal A, Brepohl N, Poreisz C, Boros K, Csifcsak G, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Journal of Clinical Pain*, 2008; 24:56-63.

Antal A, Terney D, Poreisz C, Paulus W. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 2007; 26:2687-2691.

Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus V. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*, 2007; 27:833-9.

3.

Extern induzierbare Neuroplastizität - tierexperimentelle Studien

Neben der repetitiven Applikation der transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) stellt die Methode der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS), die in der Abteilung Klinische Neurophysiologie entwickelt wurde, eine weitere, vielversprechende Methode zur therapeutischen Modulation kortikaler Neuroplastizität dar.

Bisherige Pilotstudien konnten positive Effekte der anodalen tDCS bei Patienten mit Schlaganfall, Depression und anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen nachweisen. Um eine mögliche antikonvulsive Wirkung der tDCS zu evaluieren, untersuchten wir die Effekte der tDCS in dem speziell hierfür entwickelten Rampenstimulationsmodell der fokalen Epilepsie. Es zeigte sich, dass die antikonvulsive Schwellenerhöhung nach tDCS von der Dauer und der Intensität der tDCS abhängen. Die Ergebnisse begründen die Annahme, dass kathodale tDCS eine mögliche therapeutische Option bei pharmakoresistenten fokalen Epilepsien darstellt, insbesondere bei solchen mit oberflächennahen Foci, wie sie beispielsweise bei der *Epilepsia partialis continua* oder bei kortikalen Dysplasien auftreten. Eine weitere Untersuchung zur funktionellen Relevanz der tDCS-induzierten Neuroplastizität unternahmen wir im Tiermodell der Migräne. Bei Migräne führt eine abnorme kortikale Exzitabilität zu einer erniedrigten Schwelle als auch zu einer beschleunigten Propagation der *cortical spreading depression* (CSD). Anodale tDCS induzierte in unserer Studie an anästhesierten Ratten ebenfalls eine Zunahme der CSD-Geschwindigkeit, die für mehrere Minuten nach der Stimulation anhält.

Bevor tDCS klinisch breit einsetzbar wird, müssen weitere tierexperimentelle Untersuchungen erfolgen, die bezüglich Stimulationsdauer und -intensität einen Rückschluss auf potentielle schädigende Wirkungen der tDCS erlauben.

Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe in den nächsten Jahren bildet damit zum einen die Optimierung der Effektivität und Stabilität der erzeugten neuroplastischen Effekte, z.B. durch Intensivierung der tDCS-Protokolle. Hierzu entwickeln wir in Kooperation mit dem Deutschen Primatenzentrum ein TMS-Primatesmodell, das die Erfassung und Optimierung der funktionellen Effekte der tDCS am trainierten Rhesusaffen erlaubt.

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt bilden Untersuchungen zur kortikalen Neuroplastizität im Mausmodell diverser neurologischer Erkrankungen. Basis der Untersuchungen stellt das in der Arbeitsgruppe entwickelte neuartige Testverfahren (Motor Skill Sequence, MOSS) zum motorischen Lernen bei der Maus dar. Neben Grundlagenuntersuchungen zu Mechanismen des motorischen Lernens sind Therapiestudien an Mausmodellen der Multiplen Sklerose, des Morbus Parkinson und des Morbus Alzheimer geplant.

3. Externally Induced Neuroplasticity – Animal Studies

In addition to the repetitive application of TMS, the application of transcranial direct current stimulation (tDCS) has developed as a promising tool to modulate cortical excitability for therapeutic purposes. Therapeutic pilot studies performed so far suggest positive effects of tDCS in stroke patients as well as in patients with major depression.

Our research group is testing tDCS for possible anticonvulsive effects in a specially developed rat model of focal epilepsy, i.e. the transcranial ramp stimulation model of focal epilepsy. We demonstrate that cathodal tDCS is capable of inducing lasting elevations of seizure thresholds and that these effects depend on stimulation intensity and stimulation duration. Our results suggest that cathodal tDCS may evolve as a future therapeutic option for patients suffering from drug-resistant focal epilepsy, such as *epilepsia partialis continua* or cortical dysplasia.

A further evaluation of the functional effects of tDCS on a systemic level was performed in a rat model of migraine. In migraine, abnormal cortical excitability is associated with a low threshold as well as with an increased propagation velocity of cortical spreading depression (CSD). Our results show that anodal tDCS induces a lasting increase in CSD propagation velocity.

However, before potential therapeutic tDCS effects can be transferred to a broad clinical application in patients with stroke, epilepsy or depression, the safety of extended tDCS paradigms have to be assured. We are therefore currently performing an extensive research program on the safety of tDCS, which includes safety experiments in rats and non-human primates.

A major research topic of our group for the next few years is aimed at intensifying and optimising tDCS after-effects to a level that is a therapeutically relevant. For this purpose, we are developing a TMS primate model which will allow a functional assessment of prolonged tDCS effects in the trained rhesus monkey.

A further main focus is on basic research in cortical neuroplasticity in mouse models of diverse neurological diseases. These investigations are built around our innovative motor test (Motor Skill Sequence, MOSS) for analysing motor learning in the mouse. In addition to fundamental research on the mechanism of motor learning, we are developing tools for therapeutic studies in mouse models of multiple sclerosis, Parkinson's disease and Alzheimer's disease.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. David Liebetanz

Kooperationen Cooperations

Prof. W. Brück, Abteilung Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. K. Faßbender, Klinik für Neurologie, Homburg/Saar

Prof. J. Frahm, Biomedizinische NMR Forschung GmbH, Göttingen

Dr. F. Fregni, Harvard Center for Noninvasive Brain Stimulation, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. R. Gold, Institut für Multiple-Sklerose-Forschung, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. R. Guedes, Laboratory of Neurophysiology and Nutrition, Federal University of Pernambuco State, Recife, Brasilien

Prof. F.-J. Kaup, Abteilung Infektionspathologie, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

Prof. A. Nave, Abteilung Neurogenetik, MPI für experimentelle Medizin, Göttingen

Prof. M. Otto, Abteilung Neurologie, Universitätsklinikum Ulm

Dr. H. Post, Abteilung Kardiologie und Pulmonologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. S. Treue, Abteilung Kognitive Neurowissenschaften, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

Drittmittelförderung Funding

DFG, Europäisches Graduiertenkolleg 632/1: Neuroplasticity: from molecules to systems, seit 2000

DFG Sachmittelförderung, Li 1016/3-1, 2007

Walter und Ilse Rose Stiftung, 2005-2009

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Liebetanz D, Fregni F, Monte-Silva KK, Oliveira MB, Amâncio-dos-Santos A, Nitsche MA, Guedes RCA. After-effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cortical spreading depression. *Neurosci Lett* 2006; 398: 85-90.

Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Potschka H, Löscher W, Paulus W, Tergau F (2006) Anticonvulsant effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia* 47(7):1216-24.

Liebetanz D, Merkler D (2006) Effects of commissural de- and remyelination on motor skill behaviour in the cuprizone mouse model of multiple sclerosis. *Exp Neurol* 202(1):217-24

Eisele JC, Schaefer IM, Randel Nyengaard J, Post H, Liebetanz D, Bruel A, Muhlfield C. (2008) Effect of voluntary exercise on number and volume of cardiomyocytes and their mitochondria in the mouse left ventricle. *Basic Res Cardiol*;103:12-21.

Liebetanz D, Baier PC, Paulus W, Meuer K, Bahr M, Weishaupt JH. (2007) A highly sensitive automated complex running wheel test to detect latent motor deficits in the mouse MPTP model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*;205:207-13.

Meyer zu Horste G, Prukop T, Liebetanz D, Mobius W, Nave KA, Sereda MW. (2007) Antiprogestone therapy uncouples axonal loss from demyelination in a transgenic rat model of CMT1A neuropathy. *Ann Neurol*;61:61-72.

Fregni F, Liebetanz D, Monte-Silva KK, Oliveira MB, Santos AA, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Guedes RC. (2007) Effects of transcranial direct current stimulation coupled with repetitive electrical stimulation on cortical spreading depression. *Exp Neurol*;204:462-6.

4. Parkinson-Syndrom und Bewegungsstörungen

Klinischer Schwerpunkt ist die Behandlung von Bewegungsstörungen mit den Schwerpunkten Parkinson-Syndrom, Dystonien und Restless-Legs-Syndrom. Dieses umfasst medikamentöse Therapie wie auch nicht-medikamentöse Therapie. So besteht eine regelmäßige Parkinson-Turngruppe in enger Kooperation mit der Physiotherapieschule der Universitätsmedizin Göttingen. Auch spezielle aktivierende Verfahren (Motomed) sind verfügbar. Nicht-motorische Symptome wie z. B. Depression sind häufig und daher ein wesentlicher Gesichtspunkt in der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Diesbezüglich kooperieren wir eng mit der benachbarten Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie als auch der Gedächtnisprechstunde. Zur Dystonie-Therapie steht eine Botulinum-Toxin-Ermächtigungsambulanz zur Verfügung (PD. Dr. Liebetanz).

Zusammen mit der Abteilung Neurochirurgie (Prof. Rohde, Frau Dr. Uzma) führen wir die sog. tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit Parkinson-Syndrom oder Dystonien durch. Hierbei besteht eine enge klinisch-wissenschaftliche Abstimmung mit der Paracelsus-Elena-Klinik Kassel (Frau Prof. Trenkwalder, Frau Dr. Sixel-Döring). Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten ist die Beeinflussung kortikaler Erregbarkeit und einfacher motorischer Aufgaben beim

Menschen mittels transkranieller Magnetstimulation, und zwar sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Bewegungsstörungen (Morbus Parkinson, fokale Dystonie). Insbesondere steht die Verfeinerung der Methodik durch Untersuchung spezifischer Wirkung von Stromflussrichtung und Impulsform im Vordergrund. Ein erfolgreicher Neben aspekt ist die Untersuchung neurophysiologischer und morphologischer Grundlagen des Stotterns.

4. Parkinson Syndromes and Movement Disorders

The clinical services encompass the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease and dystonias, using medication and physiotherapy. We do take care of non-motor symptoms such as depression and dementia, and we have close ties with the neighbouring department of psychiatry. For dystonia, botulinum toxin injections (PD Dr. Liebetanz) can provide substantial relief.

We do pre-screening and post-operative adjustment for patients undergoing deep brain stimulation in the department of neurosurgery (Prof. Rohde, Dr. Uzma). This surgical treatment is particularly helpful in patients with advanced Parkinson's disease or some forms of dystonia.

Research is focussed on the modulation of cortical excitability and of simple motor task performance using transcranial magnetic stimulation in healthy humans and in patients afflicted with Parkinson's disease or focal dystonia. Optimizing current direction and pulse configuration is our primary goal in this context. Motor disturbances of speech such as stuttering have become a recent focus of our research activities

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Martin Sommer

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Christian Büchel, NeuroImage Nord, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Claudia Trenkwalder, Paracelsus-Elena-Klinik, Kassel

Dr. Alexander Wolff von Gudenberg, Kasseler Stottertherapie, Bad Emstal

Drittmittelförderung Funding

DFG, Sachmittelförderung So 429 2/2 (2005-2009)

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Zafar N, Paulus W, Sommer M. Comparative assessment of best conventional with best theta burst repetitive transcranial magnetic stimulation protocols on human motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol.* 2008 Jun;119(6):1393-9. Epub 2008, Apr 8. PubMed PMID: 18400556.

Lang N, Speck S, Harms J, Rothkegel H, Paulus W, Sommer M. Dopaminergic potentiation of rTMS-induced motor cortex inhibition. *Biol Psychiatry.* 2008 Jan, 15;63(2):231-3. Epub 2007 Jun 29. PubMed PMID: 17604004.

Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindegütte J, Tings T, Paulus W., Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta, Neurol Scand.* 2007 May;115(5):347-50. PubMed PMID: 17489946.

Sommer M, Alfaro A, Rummel M, Speck S, Lang N, Tings T, Paulus W. Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2006 Apr;117(4):838-44. Epub 2006 Feb 21. PubMed PMID: 16495145.

5. Epilepsie

Ca. 600.000 Patienten in Deutschland leiden an einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie, d.h. mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten kann das Ziel vollständiger Anfallsfreiheit nicht erreicht werden. Neben der prächirurgischen Epilepsiediagnostik, die das Ziel verfolgt, bei Patienten den epileptogenen Fokus zu identifizieren und zu charakterisieren, um ihn ggf. einer epilepsiechirurgischen Therapie zuzuführen, besteht für diese Patienten nur die Hoffnung in der Entwicklung neuer Pharmaka oder in alternativen Therapieverfahren wie z.B. der Hirnstimulation.

Die wissenschaftliche Ausrichtung der Arbeitsgruppe orientiert sich sehr stark an diesen klinischen Fragestellungen und ist dabei eingebettet in multidisziplinäre Kooperation mit neuroradiologischen, nuklearmedizinischen, neuropsychologischen sowie neurochirurgischen Abteilungen vor Ort und anderen Einrichtungen. Mit der Technik der transkraniellen Magnetstimulation werden neu entwickelte Antiepileptika hinsichtlich ihres Wirkprofils auf die kortikale Exzitabilität in vivo bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht, wobei das Profil der Veränderungen der TMS-Parameter Rückschlüsse auf die physiologischen Wirkmechanismen zulassen. Hierbei soll u.a. der Frage nachgegangen werden, ob TMS-Parameter ein effektives Messinstrument der Wirksamkeit von Antiepileptika sind.

Da andere nicht-medikamentöse alternative Therapien zum operativen Vorgehen bisher nicht absehbar oder ihre Wirksamkeit umstritten ist, wie z.B. bei der Vagusnervstimulation, werden Versuche unternommen, mittels transkranieller repetitiver Magnetstimulation und transkranieller Gleichstromstimulation induzierter Modulation kortikaler Exzitabilität antiepileptische Effekte im Gehirn zu aktivieren bzw. proepileptogene Mechanismen zu hemmen. Ziel ist nach dem noch endgültig zu erbringenden Beweis der prinzipiellen Wirksamkeit, die Entwicklung nicht-invasiver Stimulationsverfahren zur Normalisierung der bei Epilepsie-Patienten fehlenden Inhibition oder übermäßigen Fazilitation. Darüber hinaus werden die zugrunde liegenden Mechanismen an Tiermodellen untersucht. Erste erfolgreiche Therapiestudien am Menschen sind von der Arbeitsgruppe publiziert worden. Derzeit werden weitere, z.T. deutschlandweit durchgeführte Studien von der Arbeitsgruppe koordiniert, um die optimalen Stimulationsparameter der TMS und der tDCS in der Epilepsiebehandlung zu ermitteln.

In der prächirurgischen Epilepsie-Diagnostik kommt der MRT-Diagnostik ein wichtiger Stellenwert zu. Über die Kooperation mit der Abteilung Neuroradiologie besteht die Möglichkeit mit einem modernen 3-Tesla-MR-Tomographen mit Phased-Array-Spulen (Siemens Tim Trio) hochaufgelöste 3D-Bildgebung in der klinischen Routine anzubieten. Daneben besteht in der Abteilung ein Forschungsschwerpunkt für neuartige, computergestützte Bildverarbeitung (z.B. Voxel-based Morphometry) und quantitative Bildgebung. Hierbei besteht eine intensive Kooperation mit der Forschungsgruppe „MR in der Neurologie und Psychiatrie“, in der ein dezidiertes 3-Tesla-MRT zur Verfügung steht. Im Bereich der Epileptologie ist das primäre Ziel, die Fokus-Lokalisation insbesondere bei kryptogener Epilepsie zu verbessern und die morphologischen Veränderungen bei verschiedenen Epilepsie-Syndromen zu ergründen.

5. Epilepsy

Approximately 600.000 patients in Germany suffer from drug resistant focal epilepsy, which means that seizure control cannot be achieved in these patients with currently available drugs. Pre-surgical evaluation can be done in order to localize and characterize the epileptogenic focus that probably could be resected surgically. Besides this, patients may be successfully treated when new and more effective drugs are developed or when other therapeutic strategies such as brain stimulation turn out to be effective.

Our workgroup mainly focuses on these clinical aspects of epilepsy treatment and is done in cooperation with the local departments of neuroradiology, neuroimaging, neuropsychology and neurosurgery as well as with other institutions. With transcranial magnetic stimulation, newly developed antiepileptic drugs are investigated; the TMS profile of cortical excitability in vivo may lead us to a conclusion on the physiological basis of the drugs and vice versa. A main focus of this topic is whether drug monitoring by TMS is more effective than monitoring serum levels in epilepsy drug therapy.

Since other non-drug therapeutic alternatives are not available or are in discussion (e.g. vagus nerve stimulation), we try to develop treatment strategies for epilepsy by modulation of cortical excitability using transcranial repetitive magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation, in order to strengthen anti-epileptic mechanisms or to reduce proepileptogenic mechanisms in the epileptic brain. Additionally basic mechanisms are studied in animal models of epilepsy. Currently, multicenter studies are performed to identify optimal parameters of TMS and tDCS in epilepsy treatment.

MR imaging plays a pivotal role in the presurgical workup of epilepsy patients. In cooperation with the department of neuroradiology we have access to a state-of-the-art 3-Tesla imaging scanner as clinical routine. Additionally the department has a research focus on novel, computation MR-imaging methods and quantitative techniques. primary goal of this work is to aid in the detection and localization of the epileptogenic focus and to unravel the morphological consequences of seizure generation and spread.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Michael Nitsche

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Christian Elger, Klinik für Epileptologie, Universität Bonn

Dr. Felipe Fregni, Harvard University, Boston, USA

Prof. Knauth, Abteilung Neuroradiologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. W. Löscher, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Tierärztliche Hochschule Hannover

Prof. Rohde, Abteilung Neurochirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. F. Rosenow, Arbeitsgruppe Epileptologie, Neurologische Universitätsklinik Marburg

Prof. J. Rothwell, MRC, The National Hospital of Neurology, London, UK

Prof. B.J. Steinhoff, Epilepsiezentrum Kehl, Kehl-Kork

Drittmittelförderung Funding

DFG, Graduiertenkolleg „Neuroplasticity - from Molecules to Systems“, 2000-2006

Industrieförderung (UCB, Schwarz-Pharma, Medtronic, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Eisai, Pfizer etc.)

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman S, Valente KD, Pascual-Leone A. A Controlled Clinical Trial of Cathodal DC Polarization in Patients with Refractory Epilepsy. *Epilepsia* 2006, 47, 335-342

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(5): 813-9.

Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Potschka H, Loscher W, Paulus W, Tergau F. Anticonvulsant Effects of Transcranial Direct-current Stimulation (tDCS) in the Rat Cortical Ramp Model of Focal Epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1216-24.

Focke NK, Yogarajah M, Bonelli SB, Bartlett PA, Symms MR, Duncan JS. Voxel-based Diffusion Tensor Imaging in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis (*Neuroimage*, 2008; 40(2):728-737)

Focke NK, Symms MR, Burdett JL, Duncan JS. Voxel-based Analysis of Whole Brain FLAIR at 3T Detects Focal Cortical Dysplasia (*Epilepsia*, 2008; 49(5):786-93)

Focke NK, Thompson PJ, Duncan JS. Correlation of Cognitive Functions with Voxel-based Morphometry in Patients with Hippocampal Sclerosis (*Epilepsy & Behavior*, 2008; 12(3):472-476)

Anhang Appendix

Habilitationen

Liebetanz D, Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkungsweise und therapeutischen Wirksamkeit der transkraniellen Gleichstromstimulation. Habilitation Universität Göttingen 2007.

Nitsche M, Erzeugung und Modulation von Neuroplastizität im humanen motorischen Kortex durch transkranielle Gleichstromstimulation. Habilitation Universität Göttingen 2006.

Sommer M, Beeinflussung der Erregbarkeit des menschlichen Motorkortex durch Nutzung spezifischer transkranieller magnetischer Einzel- und Doppelstimuli. Habilitation Universität Göttingen 2006.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Amaya F, Dr. med., Fokale transkranielle Magnetstimulation des Motokortex und PAS-induzierte Neuroplastizität beim wachen Rhesusaffen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Budweg J, Dr. med., Funktionelle zerebrale Aktivität durch Schmerzreize: Ein Vergleich zwischen Laser- und elektrischer Stimulation. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Guth N, Dr. med., Homozystein und dessen Beeinflussung durch Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure beim Restless-Legs-Syndrom im Vergleich zum Parkinson-Syndrom mit und ohne Levodopa-Therapie. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Harms J, Dr. med., Einfluss von Stimulationsintensität und Spulencharakteristik auf die Effektivität niederfrequenter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS). Dissertation Universität Göttingen 2008.

Hasan A, Dr. med., Kortikale Hypoexzitabilität und cholinerge Aktivierung nach chronischem Zigarettenkonsum. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Naumann U, Dr. med., Antiepileptische Effekte der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) Präklinische Untersuchungen an Gesunden und an Patienten mit therapierefraktären Epilepsien. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Dömkes S, Dr. med., Experimentelle Studien zur Selektivitätserhöhung der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS). Dissertation Universität Göttingen 2007.

Michailov G, Dr. med., Neuregulin-1 reguliert die Myelindicke im peripheren Nervensystem. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Reiber H, Dr. med., Untersuchungen zur zirkadianen Rhythmik der Exzitabilität des humanen Motorkortex mittels transkranieller Magnetstimulation. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Temme J, Dr. med., Veränderungen visueller Wahrnehmung bei Migränepatienten. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Ernst D, Dr. med., Homöostatische Plastizität des menschlichen Motorkortex: neurophysiologische Untersuchungen mittels transkranieller Magnet- und Gleichstromstimulation. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Grundey J, Dr. med., Konsolidierung von Neuroplastizität im humanen motorischen Kortex durch Monoamine. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Hagemann K, Dr. med., Einfluss körperlicher Aktivität auf Beginn und Verlauf der Amyotrophen Lateralsklerose im transgenen SOD1-Mausmodell. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Helmschmied K, Dr. med., Untersuchung des extrastriatalen dopaminergen Systems mit dem niedrigdosierten Apomorphintest von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und Restless Legs Syndrom. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Jaussi W, Dr. med., Modulation der Effekte schwacher transkranieller Gleichstromstimulation durch den partiellen NMDA - Rezeptor - Agonisten D - Cycloserin. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Jünemann I, Dr. med., Gendosisanalysen bei Patienten mit Rett-Syndrom. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Klinker F, Dr. med., Entwicklung eines Rattenmodells der fokalen Epilepsie zur langfristigen, repetitiven Anfallschwellenbestimmung mittels transkranieller kortikaler Rampenstimulation. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Korinth S, Dr. med., Die Beeinflussung der visuellen Wahrnehmung von chromatischen und achromatischen Reizen durch transkranielle Magnetsstimulation. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Schauenburg A, Dr. med., Die Beeinflussung impliziten motorischen Lernens durch transkranielle Gleichstromstimulation. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Schlitterlau A, Dr. med., Die pharmakologische Beeinflussbarkeit der langanhaltenden Nacheffekte schwacher transkranieller Gleichstromstimulation auf die kortikale Exzitabilität. Dissertation Universität Göttingen 2006.

von Spiczak B, Dr. med., The Role of Opioids in Restless Legs Syndrome: An T1C-Diprenorphine Positron Emission Tomography Study. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

01.-04.10.2008, Third International Conference on Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation, DFG, DGKN, Land Niedersachsen und versch. Firmen, Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen

01.10.2008, Satellite Young Investigator Workshop, German Neuroscience Society, Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen

05.10.2008, Workshop Brain Stimulation an Neuropsychiatric Diseases, BMBF: German-Israel Year of Science and Technology 2008, Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen

Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

Nitsche, Michael: GESET-Preis 2006

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Paulus

Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie,

International Federation for Clinical Neurophysiology

Movement Disorder Society

Universitäre Gremien University Boards

Mitglied Fachbereichsrat,

Stellvertretendes Mitglied Kommission für Entwicklung und Finanzplanung

Mitglied Vorstand des Zentrums Neurologische Medizin

Fachgutachtertätigkeit Function as Expert Consultant

Michael Nitsche: Bayerische Forschungsförderung, Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank, Israel Science Foundation, Center for Integration of Medicine and innovative Technology, Dutch Technology Foundation

Martin Sommer: Thrasher Research Fund, Salt Lake City, UT, USA; John Wiley & Sons Ltd, Chichester UK

Andrea Antal: Welcome Trust, England; National Science Foundation, Arlington, VA (USA)

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. Ehud Klein, Dept. Of Psychiatrie, Rambam Medical Center, Israel

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Frauenförderung, Heidenreich von Siebold-Programm 2006, „ALS, eine systemische metabolische Erkrankung?“ (Friederike Lewinski)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Spreading Depression (CSD) als funktioneller Marker kortikaler Demyelinisierung“ (Florian Klinker)

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Transkranielle Magnet- und Gleichstromstimulation beim Primaten“ (David Liebtanz)

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Therapeutische Optionen der transkraniellen Gleichstromstimulation bei Hemineglekt und Hemianopsie“ (Michael Nitsche)

Rückkehrerfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2008, „Multi-Parameter Mapping bei fokaler und generalisierter Epilepsie“ (Niels Focke)

EU-Projekte European Research Projects

EU Vertrag HPMT-CT-2001-00413, Acronym: "Neuroplasticity" Marie-Curie Training Site for „Human neuroplasticity induced by transcranial magnetic and direct current stimulation“, 5/2002-5/2006

EU Neurest, Vertrag: MEST-CT-2004-504193, 2004-2008

Multizentrische Studien Multicenter Studies

Studienleitung in Göttingen Study Supervision in Göttingen

Neuropsychologisches Profil von Patienten mit fokalen oder generalisierten Epilepsien unter Levetiracetam (LEV) Monotherapie im Vergleich Topiramam; UBC, PD Dr. Tergau, seit 02/05

Studienleitung außerhalb Göttingens External Study Supervision

Transdermales Lisurid: Phase II/III Studie (Wirksamkeit und Verträglichkeit) von transdermalem Lisurid bei Patienten mit RLS TULIRO2/01, IMEREM, PD Dr. Sommer, Prof. Paulus, seit 04/2004

Multicentre, Randomised, double-blind study to compare Stalevo to Levodopa/Carbidopa in Patients with Parkinson's Disease experiencing symptoms of early wearing-off (SEWOP STUDY), Orion, PD Dr. Happe, PD Dr. Sommer, Prof. Paulus, seit 04/2005

A Multicenter ... Rotigotine RLS-patch in Subjects with Idiopathic RLS (SP 790); Schwarz Pharma, PD Dr. Sommer, Prof. Paulus, 2005-2006

An open label extension trial to investigate the safety and tolerability of long-term treatment with transdermal rotigotine in subjects with idiopathic RLS (SP 791), Schwarz Pharma, PD Dr. Sommer, Prof. Paulus, 2005-2006

A 14-month open-label extension phase of the double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study of E2007 given as adjunctive therapy in patients with refractory partial seizures, Parexel, Prof. Paulus, PD Dr. Tergau 2006-2008

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study of E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures, Eisai Limited, PD Dr. Tergau, Prof. Paulus 12/2006

Wirksamkeit und Verträglichkeit von rasch intravenös appliziertem Levetiracetam im Vergleich mit Natrimvalproat, Neuro-Consil GmbH, 2007 PD Dr. Tergau/PD Dr. Nitsche

Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte... mit Lamotrigin und Cabamazepin in der antiepileptischen Therapie älteren Patienten mit einer fokalen Epilepsie, Johannes Gutenberg Universität Mainz, PD Dr. Nitsche, 2007-2009

Eine internationale, randomisierte doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Studie mit flexibler Dosierung: ... Brivaracetam bei Patienten > 16 bis 70 Jahre, PPD Germany, PD Dr. Nitsche 2007 - 2009-07-03 An open Label study of Zonisamide (Zonisamide) in Patients with partial onset seizures, Eisai, PD Dr. Nitsche, 2007

Wirksamkeit und Verträglichkeit flexibler angepasster Dosierungen von Pregabalin als erste Zusatztherapie bei Patienten als erste Zusatztherapie bei Patienten mit fokalen Anfällen, Neuro-Consil GmbH, Prof. Paulus, 09/2007

Post Authorization safety study to Evaluate ... VIMPAT, UCB Pharma, PD Dr. Nitsche, 2009 Valeant VRX-RET E22-302 und Folgestudie VRX-RET-E22-304, Quintiles GmbH, Prof. Paulus/PD Dr. Nitsche, 2006

Double blind, double-dummy, randomised, placebo controlled study... single dose of lamotrigine and vofopitant ... Studie: LNK112676, GlaxoSmithKline, PD Dr. Nitsche, 2009

A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation ... Safety of E2007 (perampanel) ..., Eisai E2007-G000-305, PPD, PD Dr. Nitsche, 2008

Randomized, Double-Blind, 6 Week Study of Pregabalin in Sub. With RLS, Pfizer, PD Dr. Sommer, 2008

Tulep 1, Transdermal Use of Lisuride in Early Parkinsons Disease: ... Placebo and Pramipexole controlled study go evaluate the efficacy and safety of Lisuride TTS, NeuroBiotec AG, Imerem GmbH PD Dr. Sommer 2007

An extension of the Vermeer study: An open label SLV308 safety extension to study S308.3.003 in early PD patients Quintiles GmbH, PD Dr. Sommer, 2007

Multizentrische randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Phas-IIb-Studie zu den Effekten von Ropinirol auf die Stimmung bzw. Depression ... idiopathischem RLS, GlaxoSmithKline, Prof. Paulus/PD Dr. Sommer, 2006

A double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomized, three parallel groups study comparing the Efficacy of Pramipexole ER versus placebo and versus Pramipexole IR, Boehringer-Ingelheim, PD Dr. Sommer, 2007

Multicenter, randomised, double-blind study to compare Stalevo to Levodopa/Carbidopa in patients with Parkinson ... (SEWOP), Orion Pharma, PD Dr. Sommer, 2006

Stipendiaten/Stipendiantinnen **Scholarship Holders**

Stipendiat Neurest

Fadini, Tommaso (Italien) 01/2006-08/2008

Stipendiaten Stifterverband - Walter und Ilse Rose Stiftung

Boros, Klára (Ungarn) 09/2005-09/2008

Chaieb, Leila (Tunesien) 07/2006-07/2009

Harza, Irén (Ungarn) 02/2006-05/2006

Poreisz, Csaba (Ungarn) 09/2005-09/2008

Terney, Daniella (Ungarn) 05/2006-11/2007

Fadini, Tommaso (Italien) 10/2005-01/2006

Polania, Rafael (Kolumbien) 09/2008- 12/2009

Ambrus, Geza Gergely (Ungarn) 08/2008 - 12/2009

Neef, Nicole (Deutschland) 03/07- 06/2010

Thirugnanasambandam, Nivethida (Indien) 08/07 - 08/2010

Eigene Drittmittelgelder

Amaya, Franco (Chile) 10/2006-09/2008

Gastwissenschaftler/innen **Guest Scientists**

Dr. Gambardella, Nicola, University of Messina, Italien, 2009

Firmenkooperationen **Industrial Cooperations**

Boehringer Ingelheim, Ingelheim

Eisai, London, UK

GlaxoSmithKline, Hamburg

Janssen-Cilag, Neuss

Medtronic, Düsseldorf

Novartis, Nürnberg

Otto Bock, Duderstadt

Pfizer, Karlsruhe

Quintiles Pharmacia Britannia, Freiburg

Solvay, Hannover

Schwarz-Pharma, Honheim

UCB, Kerpen

Parexel, Langen

Codmarz, Norderstedt

Bristol-Myers, Squibb

Sanofi aventis, Berlin

Pharmacia GmbH, Erlangen

Pierre Fabre, Arnheim, Niederlande