



Technische Universität München
Lehrstuhl für Sozialpädiatrie

Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. Volker Mall

Die Effekte hochfrequenter, gepaarter, repetitiver Transkranieller
Magnetstimulation in I-Wellen Periodizität auf die neuronale Plastizität im
menschlichen primär-motorischen Kortex

Julia Fritsch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin
(Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Volker Mall
2. Prof. Dr. Bernhard Meyer

Die Dissertation wurde am 15.05.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 07.11.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	8
1.1. Transkranielle Magnetstimulation	8
1.1.1. Physiologische Grundlagen der Transkraniellen Magnetstimulation	8
1.1.2. Parameter der TMS (Spulentyp und Pulskonfiguration)	10
1.2. Neuronale Plastizität	14
1.2.1. Langzeitdepression und Langzeitpotenzierung als Formen neuronaler Plastizität	14
1.2.2. Plastizitäts-induzierende nicht-invasive Stimulationsformen	15
1.3. TMS-induzierte deszendierende kortikospinale Wellen	21
1.3.1. Physiologie der kortikospinalen deszendierenden Wellen	21
1.3.2. Einfluss der kortikalen Erregbarkeit auf die I-Wellen.....	23
1.3.3. Bedeutung der I-Wellen für neuronale Plastizität.....	24
2. Zielsetzung der Studie und Hypothesen.....	27
3. Material und Methoden	29
3.1. Aufbau der Experimente	29
3.2. Technische Grundlagen	30
3.2.1. Magnetstimulator.....	30
3.2.2. Magnetspulen.....	31
3.2.3. Ableitung motorisch-evozierter Potentiale – Elektromyographie	33
3.2.4. Signal, T.M.S. Motor Threshold Assessment Tool, Digitimer	34
3.3. Ablauf der Experimente	35
3.3.1. Voruntersuchung.....	35
3.3.2. Intervention.....	38
3.3.3. Nachuntersuchung	39
3.3.4. Erhebung der I-Wellen Latenz	40
3.5. Studienteilnehmer.....	42
3.6. Auswertung und Analyse der Daten.....	43
4. Ergebnisse	44
4.1. I-Wellen adaptierte Paired pulse Stimulation	44
4.2. I-Wellen Latenz.....	50

5. Diskussion	57
6. Fazit	68
7. Zusammenfassung	69
8. Literaturverzeichnis	71
9. Anhang.....	78
9.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	78
9.2. Anlagen.....	80
9.2.1. Einverständniserklärung.....	80
9.2.2. Edinburgh Handedness Inventory	86
9.2.3. Case Report Form (CRF) für Stimulation in I-Wellen Latenz	87
9.2.4. Case Report Form (CRF) für die Erhebung der I-Wellen Latenz	92
9.2.5. Übersicht über die Studienteilnehmer	94
9.2.6. Vergleich der beiden Protokolle ISI 1,5 ms und ISI 4,5 ms bei gleicher Stromflussrichtung	95
9.3. Lebenslauf	97
9.4. Danksagung	98

Abkürzungsverzeichnis

A/mA	Ampere/Milliampere, elektrische Stromstärke
ADM	Musculus abductor digiti minimi
AMT	aktive motorische Schwelle/ active motor threshold
AP	anterior-posterior
APB	Musculus abductor pollicis brevis
C	Kapazität in Mikro-Farad (μF)
cm/mm	Zentimeter/Millimeter
CRF	Case Report Form
cTBS	kontinuierliche Thetaburst-Stimulation
dp-rTMS	Doppelpuls repetitive Transkranielle Magnetstimulation
E	Energie in Joule (J)
EMG	Elektromyographie
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
FPB	Musculus flexor pollicis brevis
GABA	γ -Aminobuttersäure
Hz/kHz	Hertz/Kilo-Hertz
IBI	Interburstintervall
IGBT	insulated gate bipolar transistor
IMETUM	Institut für Medizintechnik der Technischen Universität München
imTBS	intermediäre Thetaburst-Stimulation
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall
iTBS	intermittierende Thetaburst-Stimulation
iTMS	Transkranielle Magnetstimulation in I-Wellen Latenz
LM	latero-medial
LTD	Langzeitdepression/ long-term depression
LTP	Langzeitpotenzierung/ long-term potentiation

m	männlich
MEP	motorisch-evoziertes Potential
MSO	Maximal Stimulator Output
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PA	posterior-anterior
PAS	gepaarte assoziative Stimulation
POST 1	Nachuntersuchung 2-5 Minuten nach Interventionsende
POST 2	Nachuntersuchung 15 Minuten nach Interventionsende
POST 3	Nachuntersuchung 30 Minuten nach Interventionsende
POST 4	Nachuntersuchung 60 Minuten nach Interventionsende
ppTMS	Paired pulse Transkranielle Magnetstimulation
PPS	Paired pulse Stimulation/ Stimulation mit gepaarten Pulsen
Pre	Voruntersuchung
QPS	Quattropuls-Stimulation mit einfacher Sinuswelle
qTBS	Quadripulse Thetaburst-Stimulation
rmANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholungen
RMT	relaxierte motorische Schwelle/ resting motor threshold
rTMS	repetitive Transkranielle Magnetstimulation
s/ms/μs	Sekunde/Millisekunde/Mikrosekunde
SD	Standartabweichung
ST	sensorische Wahrnehmungsschwelle/ sensory threshold
STDP	Spike-Timing Dependent Plasticity
TBS	Thetaburst-Stimulation
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
U	elektrische Spannung in Volt (V)
V/mV/μV	Volt/Millivolt/Mikrovolt
VW	Vollwelle
w	weiblich

1. Einleitung

1.1. Transkranielle Magnetstimulation

Die Entwicklung der nicht-invasiven Hirnstimulation begann im Jahre 1980, als der Humanphysiologe Patrick A. Merton und sein Techniker H. Bert Morton am National Hospital for Neurology and Neurosurgery in London als erste eine Methode entwickelten, das menschliche Gehirn durch die intakte Schädeldecke hindurch elektrisch zu stimulieren. Mit ihrer Transkraniellen Elektrischen Hirnstimulation (TES) war es durch elektrische ultrakurze Hochspannungsreize möglich, den Kortex zu stimulieren und so Muskelzuckungen an Armen und Beinen bei Stimulation über dem motorischen Kortex und Phosphene über dem visuellen Kortex auszulösen (Merton and Morton, 1980). Für eine breite klinische Anwendung war die Applikation der elektrischen Reize allerdings noch zu schmerzhaft, da sehr hohe Stromstärken benötigt wurden, um den Widerstand der Schädelkalotte zu überwinden. 1985 gelang es dann Anthony Barker und seinem Team den ersten Prototyp eines magnetischen Hochspannungsstimulators zu bauen (Barker et al., 1985). Damit war es jetzt möglich, eine schmerzfreie und nicht-invasive Methode der Kortexstimulation bei Menschen durchzuführen, was einen Einsatz der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) bei klinischen und neurowissenschaftlichen Fragestellungen erlaubte.

1.1.1. Physiologische Grundlagen der Transkraniellen Magnetstimulation

Die Transkranielle Magnetstimulation ermöglicht es, über ein sich schnell änderndes magnetisches Feld im Gehirn, ein elektrisches Feld zu induzieren und damit Nervenzellen zu reizen. Die Stärke des induzierten elektrischen Feldes ist dabei proportional zur Änderungsrate des Magnetfeldes (Rothwell, 1997). Wird die Magnetspule tangential auf den Schädel aufgelegt, entsteht ein vorwiegend horizontal zur Schädeloberfläche ausgerichtetes elektrisches Feld. Der Stromfluss im Gewebe verläuft dabei parallel zum Strom in der Magnetspule, hat aber eine entgegengesetzte Stromflussrichtung (Siebner and Ziemann, 2007, S. 28, Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).

Als stromdurchflossener Leiter (Coil) erzeugt die Magnetspule ein Magnetfeld (blaue Pfeile), das ein zum Spulenstrom gegenläufiges elektrisches Feld im Gehirn hervorruft

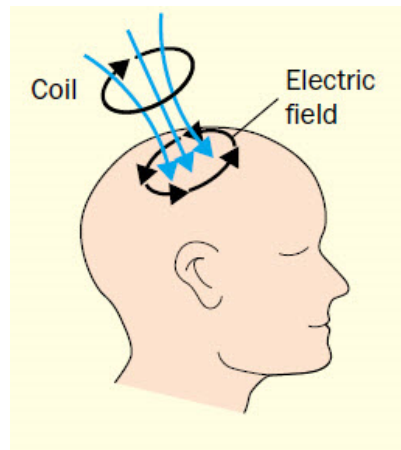
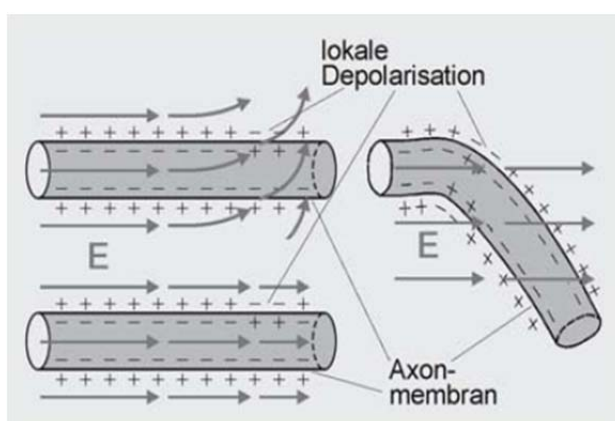


Abbildung 1: Schematische Darstellung der gegenläufigen Stromflussrichtung in Spule (Beispiel einer Rundspule) und Gehirn (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003)

Für die Depolarisation der Neuronen ist dabei weniger die Stärke des elektrischen Feldes, als sein räumlicher Gradient, also die Änderungsrate der Feldstärke entlang einer bestimmten Raumrichtung, entscheidend (Roth and Basser, 1990, Basser, 1994).

So können die Neuronen auf zwei verschiedenen Wegen aktiviert werden: Ist der Verlauf ihrer Axone parallel zum elektrischen Feld, ist vor allem die Veränderung der Intensität mit zunehmender Distanz von Bedeutung, da der elektrische Strom eine Potentialdifferenz im Verlauf des Axons induzieren muss. Verläuft das elektrische Feld aber nicht parallel zu den Axonen, kommt es an ihrer Biegungsstelle zur Depolarisation (Hallett, 2007). In diesem Fall kann auch schon ein homogenes elektrisches Feld einen Gradienten verursachen.



Links oben Ein gekrümmtes elektrisches Feld entlang einer Nervenfasermembran kann einen Ionenstrom durch die Membran verursachen. *Links unten* Horizontale, in Richtung des Axons verlaufende Feldkomponente; die Stärke nimmt nach rechts ab.

Rechts Ein homogenes Feld, welches ein gekrümmtes Axon durchläuft, hat dieselbe Wirkung; aus Sicht des Axons tritt auch hier wieder ein Feldgradient auf, der das Axon depolarisieren kann, E elektrische Feldstärke (Siebner and Ziemann, 2007, S. 22)

Abbildung 2: Entstehung einer Depolarisation durch ein elektrisches Gradientenfeld (Siebner and Ziemann, 2007, S. 22)

Erreicht die Depolarisation einen bestimmten Schwellenwert, wird ein Aktionspotential in den intrakraniellen, kortikalen Axonen ausgelöst und weitergeleitet (Siebner and Ziemann, 2007, S. 29).

Wird die Magnetspule über dem motorischen Kortex (M1) positioniert, kann eine Aktivierung der Pyramidenbahn erreicht werden. Die somatotopische Gliederung des Motorkortex, die durch elektrische Reizuntersuchungen entdeckt wurde (Penfield and Boldrey, 1937), ermöglicht dabei eine Orientierung mit Hilfe des Homunculus über die Repräsentation der motorischen Einheiten entlang des Gyrus praecentralis. Die Erregung wird anschließend über die spinalen Motoneurone weitergeleitet und im Vorderhorn des Rückenmarks auf die peripheren kontralateralen Alpha-Motoneurone umgeschaltet. Von hier aus gelangt die Erregung weiter zur motorischen Endplatte des Zielmuskels, um dort eine Muskelkontraktion auszulösen. Kann die durch TMS ausgelöste Depolarisation durch eine kurze fassbare Veränderung, wie zum Beispiel diese Muskelzuckung beobachtet werden, spricht man dann von einem TMS-induzierten Ereignis (Siebner and Ziemann, 2007, S. 151).

Neben der Stärke des elektrisch induzierten Feldes bestimmen auch die räumliche Ausrichtung, Größe und Erregbarkeit der Membran von Neuronen den Effekt der TMS (Amassian et al., 1987). Da sich in der hochkomplex aufgebauten Hirnrinde Neuronen mit unterschiedlicher räumlicher Ausrichtung und Erregbarkeit befinden, sind sowohl die Dendriten als auch die Somata und Axone dem elektrischen Feld ausgesetzt (Siebner and Ziemann, 2007, S. 31). Ein Aktionspotential kann am leichtesten ausgelöst werden, wenn das elektrische Feld von den Dendriten in Richtung Axon fließt und dort oder am Soma zur Depolarisation führt (Roth, 1994). Ursächlich hierfür ist der hohe Widerstand des Dendritenbaums, der den Eintritt des elektrischen Stroms am Soma oder dem proximalen Axon begünstigt (Siebner and Ziemann, 2007, S. 32). Durch bestehende synaptische Verbindungen über hemmende oder bahnende Interneurone zu anderen Kortexarealen kann es auch in nicht direkt stimulierten Gehirnarealen zu einer Modulation durch inhibitorische (IPSP) und exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) kommen (Siebner and Ziemann, 2007, S. 32).

1.1.2. Parameter der TMS (Spulentyp und Pulsconfiguration)

Spulentyp:

Die Tiefenreichweite der TMS ist neben der Ansprechbarkeit des stimulierten Gewebes und der gewählten Reizstärke auch von der Spulenform und ihrer Größe abhängig. Bei optimalen Bedingungen und maximaler Reizintensität beträgt sie zwischen 1 und 6 cm; je größer die Spule und die Reizintensität, desto größer ist die Tiefenreichweite der TMS (Siebner and Ziemann, 2007, S. 24). Eine Magnetspule besteht aus einem oder mehreren eng gewickelten, gut isolierten Kupferwindungen mit Temperatursensor und Sicherheitsschalter (Hovey, 2006). Die beiden am

häufigsten verwendeten Spulentypen sind die Rundspule und die Doppelspule. Für beide gilt, dass ihr elektrisch induziertes Feld mit zunehmender Distanz abnimmt und sie deshalb möglichst nah am Stimulationsareal positioniert werden sollen (Jalinous, 1991, Kammer and Thielscher, 2003).

Rundspule:

Die Rundspule enthält nur einen einlagig spiralförmig aufgewickelten Leiter (Siebner and Ziemann, 2007, S. 23) mit dem Maximum des Magnetfeldes direkt unterhalb des Spulenzentrums. Ihr maximales elektrisches Feld und Stimulationsareal befindet sich ringförmig um das Spulenzentrum (Barker, 1991), während am Spulenzentrum selbst das elektrische Feld gleich 0 ist und dort keine Reizung des Gewebes stattfindet (Jalinous, 1991). Vorteile dieses Spulentyps sind eine geringe Erwärmung und gute Tiefenwirkung, jedoch mit einer Verteilung auf ein relativ großes Stimulationsareal (Weber and Eisen, 2002), das eine präzise topographische Stimulation erschwert (Rothwell, 1997).

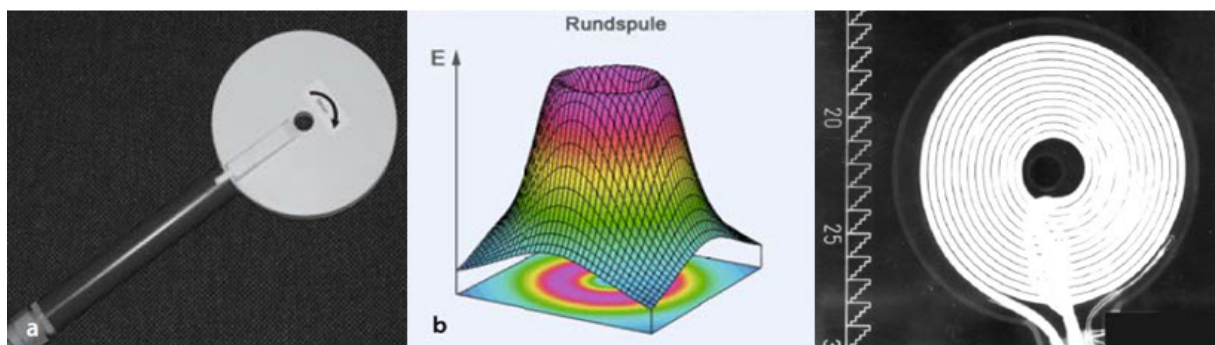


Abbildung 3: Rundspule und die Verteilung ihres elektrisch induzierten Felds (Siebner and Ziemann, 2007, S. 631) sowie ein Röntgenbild einer Rundspule (Kammer and Thielscher, 2003)

Achterspule:

Die Doppel- oder Achterspule ist der Rundspule überlegen wenn es um die fokale Erregung eines spezifischen Areals des Motorkortex geht (Rosler et al., 1989). Sie ist aus zwei nebeneinander liegenden Rundspulen aufgebaut, die elektrisch miteinander verbunden sind. Der Stromfluss erfolgt zunächst durch die eine, im Anschluss gegenläufig durch die zweite Spulenwindung. Durch diese Gegenläufigkeit summieren sich die induzierten elektrischen Felder am Berührungspunkt in der Spulenzentrum (Siebner and Ziemann, 2007, S. 23). Ein Nachteil dieser Spule besteht in der schwächeren Tiefenwirkung (Weber and Eisen, 2002). Ihr großer Vorteil ist dafür ein relativ kleines aber klar definiertes Feld, das eine fokale Stimulation ermöglicht.

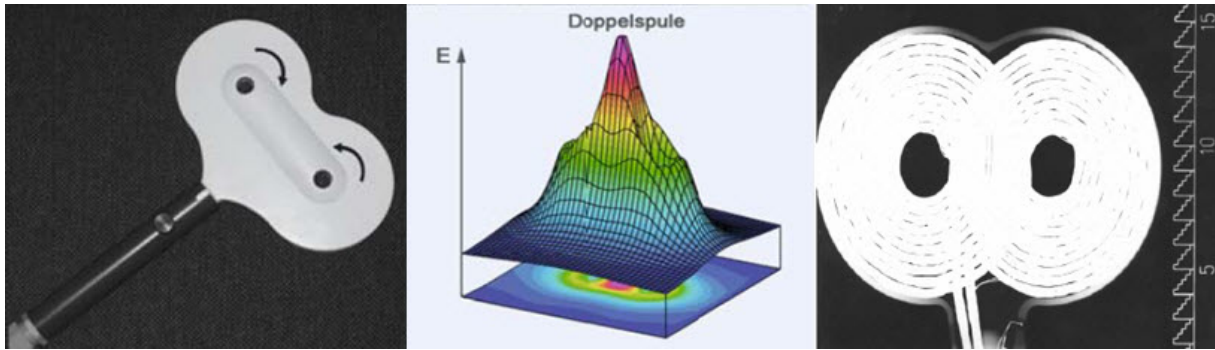


Abbildung 4: Doppelspule und die Verteilung ihres elektrisch induzierten Felds (Siebner and Ziemann, 2007, S. 631) sowie ein Röntgenbild einer Doppelspule (Kammer and Thielscher, 2003)

Pulskonfigurationen:

In der TMS unterscheidet man verschiedene Pulskonfigurationen: halbsinusförmige, monophasische, biphasische und polyphasische.

Monophasische Pulse weisen eine deutliche Polarität auf. Sie eignen sich deshalb sehr gut, um den Einfluss der Stromflussrichtung auf neurophysiologische Parameter zu untersuchen (Niehaus et al., 2000). Entscheidend für ihren Reizeffekt ist die Anstiegsgeschwindigkeit des Stroms während der ersten Viertelwelle (Siebner and Ziemann, 2007, S. 20). Das von ihnen ausgelöste Membranpotential zeigt ein einzelnes Maximum zu Beginn des Stimulationspulses (Kammer and Thielscher, 2003). Bei besserer Präzision besteht ihr großer Nachteil darin, dass die gesamte Pulsenergie in Wärme umgewandelt wird, was zu einem hohen Energieverbrauch und einer starken Erwärmung der Spule führt (Siebner and Ziemann, 2007, S. 20).

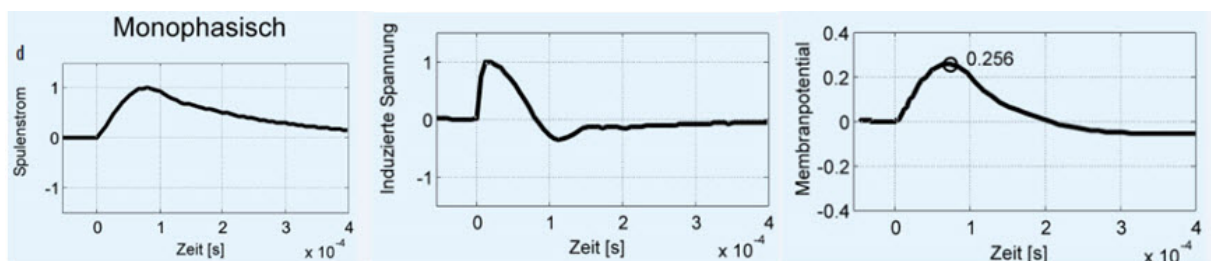


Abbildung 5: Darstellung von Spulenstrom, induzierter Spannung und Membranpotential bei monophasischen Pulsen (Kammer and Thielscher, 2003)

Biphasische Pulse zeigen im Gegensatz zu monophasischen einen Polaritätswechsel. Ihr Energieverbrauch und die Spulenerwärmung sind geringer, da ein Teil ihrer Pulsenergie wieder in den Pulscondensator zurückgespeist werden kann (Siebner and Ziemann, 2007, S. 21). Ihr Einsatz ist deshalb bei einer schnellen Pulsabfolge wie der repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation von

Bedeutung. Das induzierte Membranpotential ist ebenfalls zweigeteilt: es zeigt initial ein Maximum, gefolgt von einem deutlich stärker ausgeprägten Minimum. Ihre Wirksamkeit wird vor allem durch das Potentialminimum vermittelt (Kammer and Thielscher, 2003).

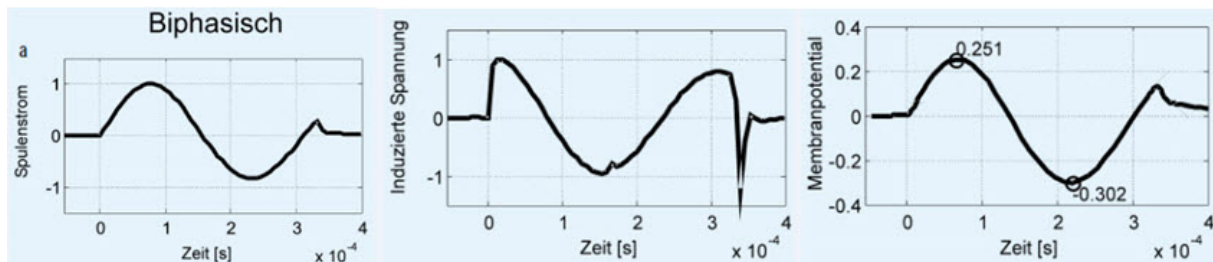


Abbildung 6: Darstellung von Spulenstrom, induzierter Spannung und Membranpotential bei biphasischen Pulsen (Kammer and Thielscher, 2003)

Biphasische Pulse gelten im Vergleich als effektiver. Ursächlich hierfür ist ihre zweite Phase, die der ersten Phase sowohl bei bi- als auch bei monophasischen Pulsen überlegen ist (Salvador et al., 2011). Monophasische Stimulatoren, die das besser wirksame Minimum des Membranpotentials in der zweiten Phase nicht auslösen können, brauchen höhere Intensitäten, um die gleiche Wirkung zu erzielen (Kammer and Thielscher, 2003). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei gleicher Stimulationsintensität niedrigere motorische Schwellenwerte und höhere motorisch-evozierte Potentiale mittels biphasischer Stimulation erreicht werden können (Niehaus et al., 2000, Kammer et al., 2001). Die häufigeren Richtungswechsel bei biphasischer Pulsstimulation begünstigen auch die Aktivierung neuronaler Netzwerke (Sommer et al., 2013). Dazu im Gegensatz stehen jedoch auch Studien, die mit monophasischen Pulsen bei repetitiver Transkranieller Magnetstimulation (rTMS) längerer Nacheffekte erzeugen konnten als mit biphasischen (Arai et al., 2007, Sommer et al., 2002). Die Stimulationsintensität wurde hier der Schwelle bei der jeweiligen Pulsconfiguration angepasst. Die höhere Schwelle bei monophasischen Pulsen ging mit einer höheren Stimulationsintensität der rTMS bei mono- als bei biphasischen Pulsen einher (Sommer et al., 2002).

Eine Steigerung der Effektivität ist bei polyphasischen Pulsen in Form von doppelten Sinuswellen möglich. Daraus resultieren höhere MEP-Amplituden und niedrigere motorische Schwellen als bei Pulsen mit einfacher Sinuswelle. Diese Effektzunahme ist am deutlichsten bei einer Zunahme der Pulsconfiguration von der Sinuswelle zur doppelten Sinuswelle, zeigt danach aber keinen weiteren Anstieg mehr (Pechmann et al., 2012)

1.2. Neuronale Plastizität

Unter neuronaler Plastizität versteht man die Fähigkeit des zentralen Nervensystems, sich an neue Anforderungen anzupassen und seine strukturelle und funktionelle Organisation zu modifizieren (Siebner and Ziemann, 2007, S. 556). Sie gilt als physiologisches Korrelat für Lernen und Gedächtnis (Cooke and Bliss, 2006). Die Transkranielle Magnetstimulation ist in der Lage, solche Plastizitätsprozesse nicht-invasiv zu induzieren (Cohen et al., 1998, Ziemann et al., 2008).

1.2.1. Langzeitdepression und Langzeitpotenzierung als Formen neuronaler Plastizität

Neben den akuten Effekten, die unmittelbar während der Stimulation auftreten können, kann die TMS zusätzlich lang anhaltende Konditionierungseffekte der Hirnfunktion hervorrufen (Siebner and Ziemann, 2007, S. 500). Dabei kann es durch die intrinsische Plastizität zu anhaltenden Veränderungen an der Membran der Neuronen kommen. Hierfür sind Art, Anzahl und Funktion von spannungsabhängigen Ionenkanälen verantwortlich (Ziemann et al., 1996b, Siebner and Ziemann, 2007, S.501) Die intrinsische Plastizität vermittelt am ehesten die Veränderungen der motorischen Schwelle durch die TMS, während die Veränderungen der Amplituden von motorisch-evozierten Potentialen durch die synaptische Plastizität hervorgerufen werden (Ziemann et al., 1998a, Ziemann et al., 1996a, Delvendahl et al., 2012). Bei der synaptischen Plastizität verändern sie die synaptische Interaktion zwischen den Neuronen in struktureller oder funktioneller Form (Siebner and Ziemann, 2007, S. 501). Dazu zählen die Langzeitpotenzierung (LTP, long-term potentiation), als anhaltende synaptische Bahnung, und die Langzeitdepression (LTD, long-term depression), als anhaltende synaptische Hemmung. Als Grundlage von Lernen und Gedächtnis beeinflussen sie die synaptische Effizienz (Bliss and Cooke, 2011, Siebner and Ziemann, 2007, S 501).

Die Langzeitpotenzierung weist als aktivitätsabhängige Plastizität drei wesentliche Charakteristika auf: Kooperation, Assoziation und Eingangsspezifität (Bliss and Collingridge, 1993). Mit Kooperation ist gemeint, dass die Wahrscheinlichkeit zur Induktion und dem Ausmaß der LTP mit steigender Zahl an stimulierten Fasern zunimmt (Siebner and Ziemann, 2007, S. 517). Eine nur schwach stimulierte Synapse, deren Depolarisation allein nicht für die eine Potenzierung ausreichen würde, kann in Kombination mit anderen, stark stimulierten Synapsen an der gleichen Zelle zur Ausbildung von LTP führen. Das ist durch die Assoziation der verschiedenen Synapsen möglich (Bliss and Cooke, 2011). Die dritte Eigenschaft von LTP, Eingangsspezifität, beschreibt die unabhängige Potenzierung oder Depression von benachbarten Synapsen (Bliss and Cooke, 2011). Diese Eigenschaften wurden vor

allem an Gewebsschnitten und in Tierexperimenten untersucht. Weil angenommen werden kann, dass dieselben Mechanismen indirekt durch die Veränderung der Amplituden der motorisch-evozierten Potentiale bei der TMS repräsentiert werden und als Korrelat für die Effizienz der synaptischen Übertragung dienen, spricht man auch von TMS-induzierter LTP- oder LTP-ähnlicher Plastizität (Ziemann et al., 2004).

Die wichtigste Rolle als Vermittler der Veränderungen der Stärke von Synapsen in Form von LTP und LTD, nehmen NMDA-Rezeptoren ein (Toyoda et al., 2006). Beim N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor handelt es sich um einen spannungsabhängigen, ionotropen Glutamatrezeptor, der vor allem für Calcium, aber auch andere Kationen wie Natrium und Kalium durchlässig ist (Kandel, 2000, S. 212). Für seine Aktivierung muss der Neurotransmitter Glutamat aus der Präsynapse freigesetzt werden und die postsynaptische Membran ausreichend depolarisiert sein, um die Blockade aus Magnesium-Ionen aufzuheben (Bliss and Cooke, 2011). Wird der NMDA-Rezeptor selektiv blockiert, bleiben die Veränderungen der synaptischen Plastizität durch die TMS aus. Dies konnte für die Thetaburst-Stimulation mit dem NMDA-Rezeptorantagonist Memantine (Huang et al., 2007) und die gepaarte assoziative Stimulation (paired associative stimulation, PAS) mit Dextromethorphan (Stefan et al., 2002) gezeigt werden.

Ob an der postsynaptischen Zelle eine Langzeitpotenzierung oder Langzeitdepression ausgelöst wird, hängt, neben anderen Einflussfaktoren wie beispielsweise dem postsynaptischen Calcium-Level (Lisman, 1989, Rozov et al., 2017), der Stimulationsfrequenz (Huang et al., 2017, Hess and Donoghue, 1996) oder dem genotypischen Polymorphismus des brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) (Cheeran et al., 2008), auch vom Erregungszustand der Zelle ab. In einer Studie am visuellen Cortex von Ratten wurde der Grad der postsynaptischen Depolarisation durch Injektion von Bicucullin, einem GABA-Rezeptor-Antagonist, moduliert. Überschritt die postsynaptische Depolarisation eine kritische Schwelle, war aber noch nicht ausreichend um den Magnesiumblock des NMDA-Rezeptors aufzuheben, wurde ein LTD-Effekt erzielt. Bei stärkerer Depolarisation, mit Entfernung des Magnesiumblocks, folgte ein LTP-Effekt (Artola et al., 1990). Dasselbe Stimulationsprotokoll kann also spannungsabhängig beide Formen von synaptischer Plastizität auslösen.

1.2.2. Plastizitäts-induzierende nicht-invasive Stimulationsformen

Verschiedene TMS-Protokolle stehen zur Verfügung, um neuronale Plastizität zu induzieren. Beispiele sind die konventionelle kontinuierliche repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) (Chen et al., 1997, Pascual-Leone et al., 1994), die Doppelpuls repetitive Transkranielle Magnetstimulation

(ppTMS) (Thickbroom et al., 2006, Cash et al., 2009), die Thetaburst-Stimulation (TBS) (Huang et al., 2005, Di Lazzaro et al., 2005), die Quattropuls Stimulation (QPS) (Hamada et al., 2007b, Hamada et al., 2008), die Quattropuls Thetaburst-Stimulation (qTBS) (Jung et al., 2016) und die gepaarte assoziative Stimulation (PAS) (Stefan et al., 2000). Sie werden im Folgenden kurz vorgestellt.

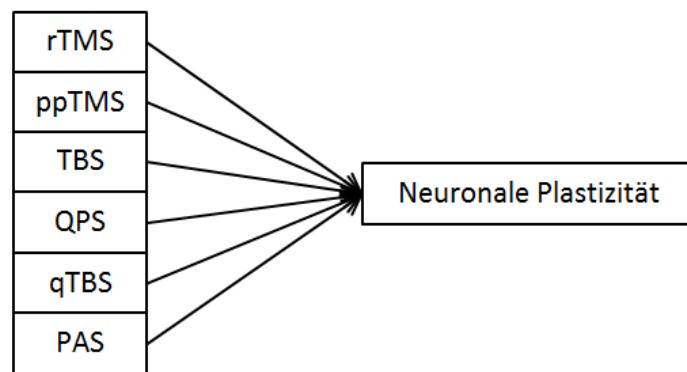


Abbildung 7: Übersicht plastizitätsinduzierende nicht-invasive Stimulationsformen

konventionelle repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS), Paired pulse Transkranielle Magnetstimulation (ppTMS), Thetaburst-Stimulation (TBS), Quattropuls Stimulation (QPS), Quadripulse Thetaburst-Stimulation (qTBS), gepaarte assoziative Stimulation (PAS)

Konventionelle repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS):

Merkmal der repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation ist die Applikation der Stimuli in bestimmten, sich zeitlich wiederholenden Mustern. Bei der konventionellen rTMS werden Einzelreize in Serie abgegeben. Die Modulation der Nacheffekte wird dabei durch die Stimulationsfrequenz bestimmt. Unterschieden wird zwischen niederfrequenter rTMS mit bis zu 1 Hz und hochfrequenter rTMS mit 5 bis 50 Hz. Werden Pulspaare repetitiv verabreicht, spricht man von einer Doppelpuls-rTMS. Hier ist das Interstimulusintervall entscheidend für die postinterventionelle Ausbildung eines hemmenden oder bahnenden Effekts (Siebner and Ziemann, 2007, S. 500).

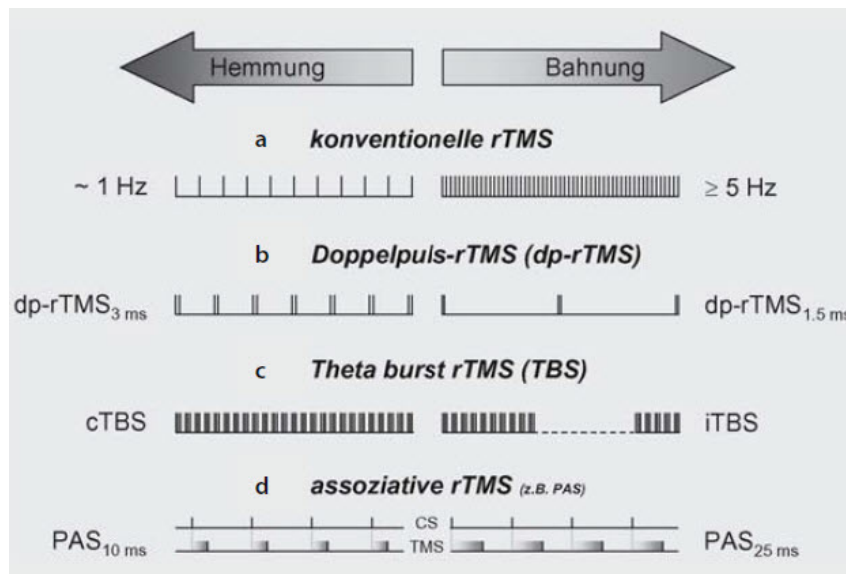


Abbildung 8: Übersicht über die verschiedenen Stimulationsformen der rTMS (Siebner and Ziemann, 2007, S. 500)

Die frequenzabhängige Modulation der Nacheffekte in Form von LTP- oder LTD-ähnlicher Plastizität bei der konventionellen rTMS konnte in verschiedenen Studien belegt werden (Fitzgerald et al., 2006). Dabei führt eine niederfrequente rTMS zu einer vorübergehenden Reduktion der kortikalen Erregbarkeit (Chen et al., 1997, Fitzgerald et al., 2002) und eine hochfrequente rTMS zu einer Steigerung (Pascual-Leone et al., 1994, Quartarone et al., 2005). Zusätzlich zur Stimulationsfrequenz sind die Effekte der rTMS auch von der Stimulationsintensität abhängig (Fitzgerald et al., 2002, Quartarone et al., 2005). Daneben ist auch noch die Anzahl der applizierten Stimuli von Bedeutung (Touge et al., 2001). Bei höherer Stimulationsintensität und längerer Dauer in Form einer höheren Anzahl an TMS-Stimuli lässt sich effektiver neuronale Plastizität induzieren (Quartarone et al., 2005).

Doppelpuls repetitive Transkranielle Magnetstimulation

Bei der Doppelpuls rTMS beeinflusst der Abstand der Pulse die Richtung der Plastizität. Von besonderer Bedeutung ist hier, ob dieses Interstimulusintervall der sogenannten I-Wellen Latenz entspricht (siehe unten). Bei einem Stimulationsprotokoll mit insgesamt 360 Pulsen in Form von 180 Pulspaaren über 30 Minuten und einem Abstand zwischen den Doppelpulsen von 1,5 ms, die alle 5 s wiederholt wurden, konnte eine MEP-Zunahme bis 10 Minuten nach Stimulationsende erreicht werden (Thickbroom et al., 2006). Cash und Kollegen führten zusätzlich zwei verschiedene Experimente durch. Pulspaare wurden alle 5 s über 15 Minuten appliziert bis 180 Stimuli erreicht waren. Das Interstimulusintervall lag entweder mit 1,5 ms innerhalb der sogenannten I-Wellen Latenz, bzw. dem zeitlichen Abstand zwischen den aufeinanderfolgenden I-Wellen oder mit 2 ms

außerhalb davon. Während es bei einem Pulsabstand von 1,5 ms zu einer 15-minütigen LTP-ähnlichen Fazilitierung kam, erzeugte das um 0,5 ms längere Intervall einen gegenteiligen LTD-ähnlichen Abfall der Amplituden (Cash et al., 2013).

Thetaburst-Stimulation (TBS):

Bei der Thetaburst-Stimulation werden sich wiederholende Impulsserien mit sehr hoher Frequenz appliziert. Ein Burst besteht dabei aus 3 biphasischen Pulsen mit 20 ms (50 Hz) zwischen den einzelnen Pulsen. Diese Pulspakete werden im Abstand von 200 ms (5 Hz) wiederholt, bis insgesamt 600 Pulse abgegeben wurden (Huang et al., 2005). Huang und Kollegen applizierten die Thetaburst-Stimulation in 3 verschiedenen Mustern: als kontinuierliche TBS (cTBS), intermittierende TBS (iTBS) und intermediäre TBS (imTBS). Bei der cTBS werden die Bursts ohne Pausen appliziert. Bei der iTBS werden Bursts für 2 s appliziert, dann folgte eine Pause, so dass zwischen dem ersten Stimulus der Bursts und dem ersten nach der Pause 10 s liegen. Bei der imTBS beträgt die Dauer 5 s und die Pause 15 s.

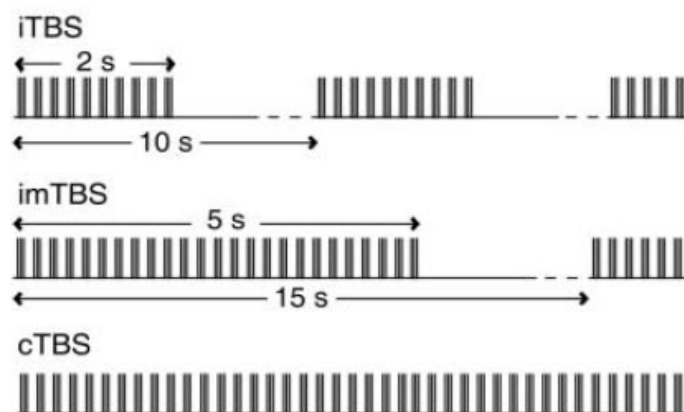


Abbildung 9: Verschiedene Applikationsmuster der Thetaburst-Stimulation (Huang et al., 2005)

Die cTBS führte zu einer Suppression der MEP-Amplituden für mehr als 20 Minuten. Dieser Effekt war kürzer, wenn statt 600 nur 300 Pulse verabreicht wurden. Dabei kommt es initial zu einer Fazilitierung, die jedoch schnell ihr Sättigungsniveau erreicht. Die anschließenden inhibitorischen Effekte überwiegen. Die iTBS zeigte eine Amplitudenfazilitierung, während die imTBS keinen Effekt erzielte, was auf ein Gleichgewicht zwischen Fazilitierung und Inhibition zurückgeführt werden könnte. (Huang et al., 2005).

Durch die schnelle Ausbildung von LTP- oder LTD-ähnlichen Effekten und deren langes Anhalten bis zu einer Stunde ist die Thetaburst-Stimulation für die klinische Anwendung eine vielversprechende Möglichkeit (Paulus, 2005).

Quattropuls-Stimulation

Werden anstelle der Doppelpulse Viererpulse benutzt, kann es zu einer stärkeren und länger anhaltenden MEP-Fazilitierung kommen (Hamada et al., 2008). Das konnten Hamada und Kollegen mit ihrer Quattropuls-Stimulation (QPS) zeigen. Sie verglichen ein Doppelpulsprotokoll mit einem Pulsabstand von 1,5 ms und einer Frequenz von 0,2 Hz mit ihrem Quattropuls-Protokoll. Es besteht aus insgesamt 360 Pulsblöcken, mit je vier monophasischen Pulsen und einem Interstimulusintervall von 1,5 ms, die alle 5 s (IBI 5 s) wiederholt werden. Damit konnten sie eine deutliche MEP-Zunahme erzielen, die für über 75 Minuten nachweisbar war (Hamada et al., 2008, Hamada et al., 2007b).

Quadripulse Thetaburst-Stimulation (qTBS):

Durch die Verwendung eines neuen Magnetstimulators war es Jung und Kollegen möglich ein neues Stimulationsprotokoll, das Elemente der QPS und TBS vereint, durchzuführen (Jung et al., 2016). Hierfür wurde das Interburstintervall im Vergleich zur herkömmlichen QPS von Hamada und Kollegen auf 200 ms verkürzt. Die einzelnen Bursts bestehen aus polyphasischen 4er Pulsen in Form einer einfachen Sinuswelle mit einem Interstimulusintervall von 1,5 ms (666 Hz) oder 5 ms (200 Hz). Die qTBS zeigte innerhalb der sogenannten I-Wellen Periodizität (siehe unten) deutliche richtungsabhängige Effekte.

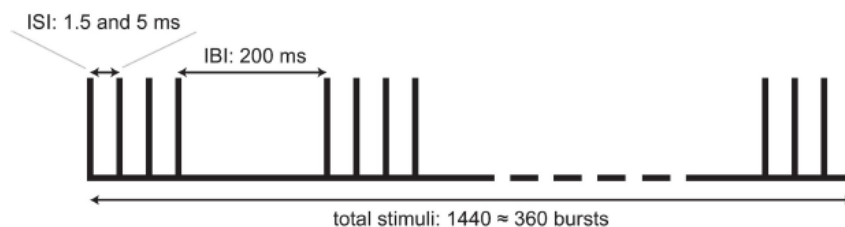


Abbildung 10: Schematische Darstellung der qTBS Pulsabfolge (Jung et al., 2016)

Ziel war es bei einem ISI von 1,5 ms die Rhythmik der deszendierenden I-Wellen nachzuahmen. Hierbei konnten langanhaltende bidirektionale Änderungen der kortikospinalen Erregbarkeit erreicht werden. Dabei legt die Stromflussrichtung bei Stimulation in I-Wellen Periodizität die Richtung der Plastizität fest. In PA-Stromflussrichtung zeigte sich eine LTD-ähnliche Plastizität während AP-Stromfluss eine LTP-ähnliche Plastizität hervorrief (Jung et al., 2016). Eine verlängertes ISI von 5 ms, damit außerhalb der I-Wellen Latenz, soll zu einem optimalen postsynaptischen Kalzium-Einstrom führen. Ergebnis war eine Fazilitierung der MEP-Amplitude unabhängig von der Stromflussrichtung (Jung et al., 2016).

Gepaarte assoziative Stimulation (PAS):

Bei der gepaarten assoziativen Stimulation (PAS) wird eine elektrische Stimulation des peripheren N. medianus am Handgelenk, mit einer fokalen Transkraniellen Magnetstimulation über dem kontralateralen Handareal des Motorkortex kombiniert, um heterosynaptische Plastizität über zwei verschiedene Stimulationswege zu induzieren (Stefan et al., 2000).

Von entscheidender Bedeutung ob eine LTP- oder LTD-ähnliche Plastizität erzielt wird, ist hierbei das synchrone bzw. asynchrone Eintreffen von peripherem und zentralem Stimulus am primär motorischen Kortex (Ziemann et al., 2004). Bei gleichzeitigem Eintreffen der Stimulation konnte eine Zunahme der MEP-Amplitude als Korrelat für eine LTP-ähnliche Plastizität erreicht werden (Stefan et al., 2000). Bei asynchronen Eintreffen des afferente Signals des N. medianus erst nach dem TMS-Impuls ist eine LTD-ähnliche Plastizität in Form einer Amplitudenabnahme die Folge (Wolters et al., 2003). Dies zeigt, dass der zeitliche Zusammenhang der beiden Stimulation für die Ausbildung von LTP- oder LTD-ähnlicher Plastizität entscheidend ist (Modell der sogenannten „Spike-Timing Dependent Plasticity“, STDP). Erreicht ein EPSP wie etwa über den N. medianus 10 ms vor einem Aktionspotential durch den Magnetstimulus die Nervenzelle, so folgt ein LTP-ähnlicher Effekt, tritt zuerst das Aktionspotential und dann das EPSP auf, folgt ein LTD-ähnlicher Effekt (Markram et al., 1997).

1.3. TMS-induzierte deszendierende kortikospinale Wellen

Die Transkranielle Magnetstimulation löst durch ihr elektrisch induziertes Feld eine Reihe von deszendierenden Erregungswellen im kortikospinalen System aus, die räumlich und zeitlich synchronisierten Aktionspotentialen entsprechen (Siebner and Ziemann, 2007, S. 35). Dabei unterscheidet man zwischen sogenannten D- (direkten) und I- (indirekten) Wellen. Die D-Welle ist das Korrelat zur direkten Aktivierung der Pyramidenzellen, während die I-Wellen durch eine indirekte synaptische Aktivierung über Interneurone entstehen (Di Lazzaro et al., 2003a, Hallett, 2007).

1.3.1. Physiologie der kortikospinalen deszendierenden Wellen

Eine Besonderheit des primären motorischen Kortex ist das Vorkommen von ungewöhnlich großen Pyramidenbahnzellen, den Betz-Riesenzellen (Buchner, 2014, S. 76). Sie befinden sich in der 5. Schicht der Großhirnrinde und erhalten über ihren weit verzweigten Dendritenbaum zahlreichen synaptischen Input sowohl über inhibitorische als auch exzitatorische Verschaltungen (Ziemann and Rothwell, 2000, Rusu et al., 2014). Diese Pyramidenbahnzellen und ihre interneuronale Verschaltung gelten als Ursprungsort für die Entstehung der kortikospinalen deszendierenden Wellen, weshalb diese wahrscheinlich nur im primär motorischen Kortex (M1) auftreten (Di Lazzaro et al., 2012, Rusu et al., 2014). 1954 führten Patton und Amassian eine Versuchsreihe bei anästhesierten Katzen und Affen durch. Am freigelegten Gehirn gelang es ihnen, durch eine direkte elektrische Stimulation an den ersten Motorneuron der Pyramidenbahn, eine deszendierende Welle auszulösen. Diese Welle bezeichneten sie als D-Welle. Der Name D-Welle steht für direkte Welle, denn sie vermuteten, dass sie durch direkte Aktivierung der Pyramidenzellen ausgelöst wurde. Bei höheren Stimulationsintensitäten folgten auf diese Welle weitere deszendierende Wellen, die sie I-Wellen nannten. Diese indirekten Wellen traten mit bestimmten Latenzen zur D-Welle auf. Patton und Amassian schlussfolgerten, dass sie durch die Aktivierung von Interneuronen zur Pyramidenzelle zu Stande kommen (Patton and Amassian, 1954). Die I-Wellen folgten der D-Welle in regelmäßigen Abständen von etwa 1,5 ms (Di Lazzaro et al., 2003a, Hallett, 2007). Sie werden nach ihrem zeitlichen Auftreten nach der D-Welle durchnummeriert. Während durch Transkranielle elektrische Stimulation bevorzugt D-Wellen ausgelöst werden, führt die TMS verstärkt zu einer I-Wellen Aktivierung (Di Lazzaro et al., 2004). Bei höherer Intensität ist die TMS in der Lage, sowohl I- als auch D-Wellen hervorzurufen (Kaneko et al., 1996). Ob es zu einer D- oder I-Wellen Aktivierung kommt (Nakamura et al., 1996) und welche der I-Wellen am ehesten ausgelöst wird, hängt entscheidend von der

Stromflussrichtung der TMS ab (Sakai et al., 1997). DiLazzaro und Kollegen bestätigten diese Hypothese bei Untersuchungen mit epiduralen Ableitungen der deszendierenden Wellen am wachen Menschen während eines operativen Eingriffes. Mit Hilfe der TES gelang es ihnen, bevorzugt eine D-Welle abzuleiten. Bei der TMS führte ein posterior-anteriorer Stromfluss zu einer präferentiellen Aktivierung der I1-Welle nach 1,5 ms. Bei höherer Stimulationsintensität folgten weiter spätere I-Wellen und sogar D-Wellen. Bei umgekehrter anteriorer-posteriorer Stromflussrichtung wurden zuerst späte I-Wellen, wie die I3-Welle, nach 4,5 ms hervorgerufen. In latero-medialer Stromflussrichtung konnten auch schon bei geringeren Intensitäten sowohl eine D- als auch I-Wellen abgeleitet werden (Di Lazzaro et al., 2003a). Die Latenz der I-Wellen kann sich interindividuell unterscheiden (Ziemann et al., 1998b, Cash et al., 2009). So konnten Ziemann und Kollegen das zeitliche Auftreten der individuellen I-Wellen durch einen MEP-Amplitudenanstieg in Folge einer Paired pulse TMS veranschaulichen. Die erste Fazilitierung der MEP-Amplitude als Korrelat der I1-Welle wurde in dieser Studie zwischen 1,2 und 1,3 ms, die zweite als Korrelat zur I2-Welle zwischen 2,5 und 2,8 ms und das Korrelat zur I3-Welle zwischen 4,2 und 4,6 ms erreicht. Das Interpeak-Intervall variierte mit 1,2 bis 1,6 ms zwischen dem ersten und zweiten Anstieg bzw. 1,4 bis 2,1 ms zwischen den zweiten und dritten (Ziemann et al., 1998b).

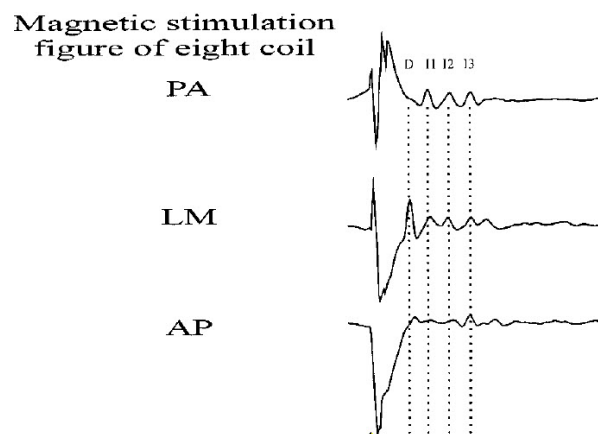


Abbildung 11: Übersicht über präferentielle I- und D-Wellen Aktivierung bei verschiedenen TMS-Stromflussrichtungen (Di Lazzaro et al., 2003a)

Auch der verwendete Spulentyp beeinflusst die Rekrutierung deszendierender kortikospinaler Wellen. Bei einer Rundspule sind die ausgelösten kortikospinalen Wellen größer als bei einer fokalen Achterspule. Ihre Größe resultiert aus der Summe aller deszendierenden Neuronenaktivitäten, die bei dem größeren Reizareal einer Rundspule nicht nur selektiv für den Zielmuskel bestimmt sind (Di Lazzaro et al., 2002b). Sie führt auch eher zur Auslösung einer D-Welle. Ursächlich hierfür ist die

Erzeugung eines weniger homogenen elektrischen Feldes als bei einer Achterspule. Durch das größere elektrische Feld werden auch Neuronen in anderer Ausrichtung mitaktiviert, die dann ein latero-medialer Stromfluss erreicht (Di Lazzaro et al., 2002b). Zusätzlich ist die I1-Welle kleiner, aber die I3-Welle größer, als bei einer Doppelspule. Die vermehrt bei einer Rundspule auftretende direkte Aktivierung der Pyramidenzellen, führt zu ortho- und antidromer Reizweiterleitung entlang der Axone. Da die Axone sich deshalb in ihrer Refraktärzeit befinden, wenn die indirekte Aktivierung über die Interneurone eintrifft, resultiert eine kleinere I1-Welle (Di Lazzaro et al., 2002b, Di Lazzaro et al., 2004).

Neben der Stromflussrichtung und dem Spulentyp ist auch die Pulsconfiguration für die Aktivierungsmuster der deszendierenden Wellen von Bedeutung. Die Aktivierung nach einem biphasischen Puls ist dabei komplexer als nach einem monophasischen Puls. So können beide Pulsphasen bei der biphasischen Pulsconfiguration deszendierende Pfade mit Stimulation anderer kortikaler Zellpopulationen aktivieren (Di Lazzaro et al., 2004).

1.3.2. Einfluss der kortikalen Erregbarkeit auf die I-Wellen

Die deszendierenden kortikospinalen Wellen sind vom Zustand der kortikalen Erregbarkeit abhängig. Dies konnten DiLazzaro und Kollegen in verschiedenen Studien zeigen. Die deszendierenden Wellen wurden hierfür bei Patienten im Epiduralraum auf Höhe des cervicalen Rückenmarks abgeleitet, denen Elektroden für einen Rückenmarksstimulator zur Therapie von chronischem Schmerz implantiert wurden (Di Lazzaro et al., 1998b, Di Lazzaro et al., 2000, Di Lazzaro et al., 2003b).

In der ersten Studie, die hier vorgestellt wird, sollte der Einfluss von Willkürkontraktion auf die deszendierenden kortikospinalen Wellen untersucht werden. Dazu wurde die Zahl und Größe der Wellen bei verschiedenen Stimulationsintensitäten der TMS mit ruhendem Muskel, 20 % und 100% der maximalen Willkürkontraktion aufgezeichnet. Mit der TMS wurden vor allem I-Wellen, bei höheren Intensitäten auch D-Wellen hervorgerufen. Zusätzlich wurde die TES zur Induktion der D-Welle verwendet. Während die D-Welle durch die Willkürkontraktion unbeeinflusst blieb, konnte für die I-Wellen eine Zunahme ihrer Zahl und Amplitude, insbesondere bei maximaler Willkürkontraktion gezeigt werden. Muskelkontraktion führt also zu einer Fazilitierung der I-Wellen. Es steht aber nicht genau fest, in welchem Ausmaß, da die abgeleiteten I-Wellen epidural nicht selektiv für einen expliziten Zielmuskel bestimmt werden können (Di Lazzaro et al., 1998b).

Für eine weitere Studie zum Einfluss der kortikalen Erregbarkeit auf die deszendierenden Wellen wurde der GABA-Rezeptor-Agonist Lorazepam eingesetzt. Die Ableitung der Wellen erfolgte wie bereits beschrieben epidural. Wieder wurden TMS und TES zur Induktion der I-Wellen und der D-Welle verwendet. Nach der Einnahme von Lorazepam zeigten die Studienteilnehmer eine supprimierte I-Wellen Amplitude. Insbesondere die späten I-Wellen waren betroffen. Auch die motorische-evozierte Muskelantwort war reduziert. Als Schlussfolgerung konnte gezogen werden, dass Lorazepam die Erregbarkeit der inhibitorischen zentralen Regelkreise erhöht und auf diesem Weg die I-Wellen und MEP-Amplituden reduziert (Di Lazzaro et al., 2000).

Starke Muskelkontraktion hat ebenfalls Einfluss auf die I-Wellen. Die Probanden sollten 2 Minuten mit maximaler Kraft ihren Daumen und Zeigefinger zusammendrücken. TMS und epidurale Ableitung wurden analog zu den anderen beiden Studien durchgeführt. Anschließend wurden die deszendierenden Wellen vor und nach der Kontraktion verglichen. Es zeigte sich eine Suppression der Amplituden von D-Welle, I-Wellen und motorisch-evoziertem Potential. Der Effekt auf die I-Wellen hielt länger an, als bei der D-Welle. Ursache war am ehesten eine vorübergehende herabgesetzte axonale Erregbarkeit nach wiederholter Aktivierung der Pyramidenbahn (Di Lazzaro et al., 2003b).

1.3.3. Bedeutung der I-Wellen für neuronale Plastizität

Eine Transkranielle Magnetstimulation in I-Wellen Latenz (iTMS) kann modulierende Effekte auf die kortikospinalen Schaltkreise beim Menschen hervorrufen (Kidgell et al., 2016). Cash und Kollegen konnten zeigen, dass der Anstieg der MEP-Amplitude, als Zeichen der gesteigerten kortikospinalen Erregbarkeit nach einer iTMS in Form einer Paired pulse Stimulation mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 1,5 ms und einem Interburstintervall (IBI) von 5 s (insgesamt 180 Stimuli) mit einer Fazilitierung der I-Wellen im Vergleich zur Voruntersuchung einher geht (Cash et al., 2009). Hierfür generierten sie I-Wellen Verläufe durch eine Paired pulse Stimulation mit Variation des ISI von 0,8 bis 4,8 ms. Sie schlossen daraus, dass ihre Stimulation die synaptische Effizienz von neuronalen Netzwerken steigert, die auch an der Entstehung der I-Wellen beteiligt sind (Cash et al., 2009).

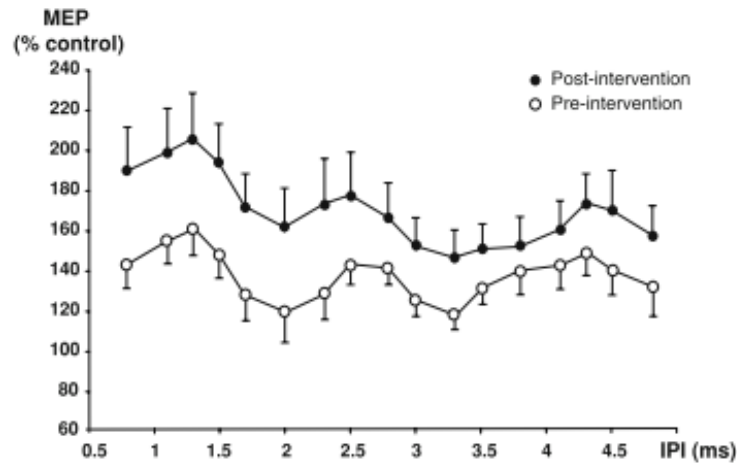


Abbildung 12: Darstellung der I-Wellen Fazilitierung und MEP-Amplituden Anstieg nach ITMS (Cash et al., 2009)

Durch eine Variation des Interstimulusintervalls auf 2 ms bei einer Paired pulse Stimulation unter sonst gleichen Interventionsbedingungen und damit außerhalb der I-Wellen Latenz, konnte der Effekt umgekehrt werden. Statt einer LTP-ähnlichen Plastizität bei einem ISI von 1,5 ms, zeigte sich hier eine Reduktion der MEP-Amplitude. Hier zeigt sich, dass Effekt der Stimulation von zeitlichen Zusammenhang zu den I-Wellen abhängig ist (Cash et al., 2013).

Sewerin et al. konnten ebenfalls die Bedeutung der I-Wellen für die Ausbildung neuronaler Plastizität durch repetitive Doppelpuls TMS untermauern. Durch eine Variation des Interstimulusintervalls auf die individuelle I-Wellen Latenz zeigten sie stärkere Effekte im Vergleich zum festen Intervall von 1,5 ms (Sewerin et al., 2011). Je genauer die Synchronisation zwischen Interstimulusintervall und der individuellen I-Wellen Latenz, desto stärker scheinen die Effekte auf die Induktion neuronaler Plastizität (Sewerin et al., 2011).

Auch für die späten I-Wellen ist diese Synchronisation von Bedeutung (Long et al., 2017). Eine Doppelpuls Stimulation mit einem Intervall von 4,3 ms, korrespondierend zur Latenz der I3-Welle, konnte im Vergleich zu einem Interstimulusintervall mit 3,5 ms außerhalb der späten I-Wellen Latenz in einer Versuchsreihe von Long et al. eine Verbesserung des motorischen Outputs sowohl bei Gesunden als auch bei Probanden mit Rückenmarksschädigung hervorrufen (Long et al., 2017).

Neben der zeitlichen Synchronisation zur I-Welle ist auch die Stromflussrichtung bei Stimulation in I-Wellen Latenz für den Effekt der Plastizität entscheidend. Dies konnten Jung et al mit ihrer qTBS zeigen (Jung et al., 2016). Bei einem identischen Interburstintervall von 200 ms variierten sie das Interstimulusintervall mit 1,5 ms in I-Wellen Latenz bzw. 5 ms außerhalb davon. Zudem wurden die Stimulationsprotokolle jeweils in PA- und in AP-Stromflussrichtung verglichen. Während es für das ISI

von 5 ms zu einem stromflussrichtungsunabhängigen MEP-Amplitudenanstieg kam, war ein bidirektionaler Effekt für das ISI in I-Wellen Latenz zu beobachten. Es zeigte sich eine LTP-ähnliche MEP-Fazilitierung für die Stromflussrichtung AP und eine gegenläufige LTD-ähnliche Amplitudenabnahme für die PA-Stromflussrichtung (Jung et al., 2016).

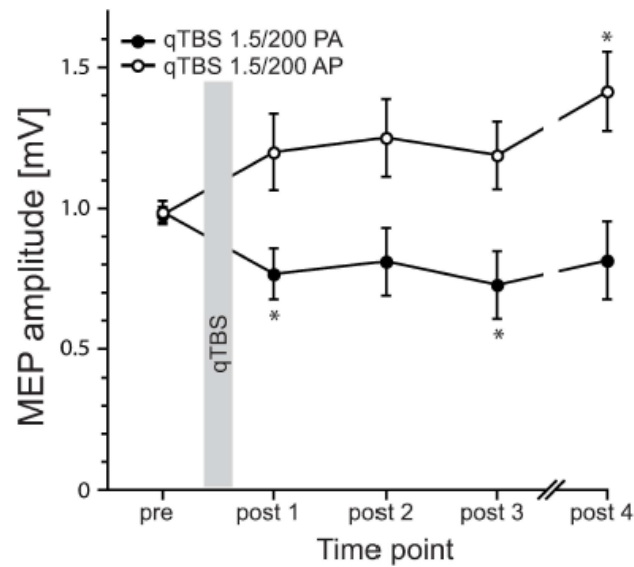


Abbildung 13: Bidirektionale Effekte für die qTBS in I-Wellen Latenz abhängig von der Stromflussrichtung (Jung et al., 2016)

I-Wellen spielen also eine entscheidende Rolle für die Plastizität, hierfür wird die Evidenz immer größer. Neben der zeitlichen Synchronisation im Rahmen der der High Fidelity Spike-Timing Dependent Plasticity bei Stimulation in I-Wellen Latenz ist auch die Stromflussrichtung für den Effekt der Plastizität von entscheidender Bedeutung, so dass hier möglicherweise verschiedene neuronale Netzwerke involviert werden (Jung et al., 2016).

2. Zielsetzung der Studie und Hypothesen

Ziel der Studie war es, den Einfluss der Interstimulusintervalle auf die Induktion neuronaler Plastizität durch die Transkranielle Magnetstimulation beim Menschen zu untersuchen. Hierfür wurden verschiedene, hochfrequente Doppelpuls - rTMS Protokolle verwendet, bei denen das Interstimulusintervall in I-Wellen Latenz variiert wurde. Das Interburstintervall blieb mit 200 ms für alle Interventionsprotokolle unverändert. Das Interstimulusintervall betrug dabei entweder 1,5 ms für die I1-Wellen Latenz oder 4,5 ms für die I3-Wellen Latenz. Die hochfrequente Abfolge der Pulspaare unterscheidet die dieser Arbeit zu Grunde liegende Studie von vorausgegangenen Stimulationsprotokollen in I-Wellen Latenz. Als Indikator für die induzierte neuronale Plastizität wurden Veränderungen des motorisch-evozierten Potentials (MEP) und die motorische Ruheschwelle verwendet. Zusätzlich wurden die Interventionsprotokolle in zwei verschiedenen Stromflussrichtungen - posterior-anterior (PA) und anterior-posterior (AP) - durchgeführt, um den Einfluss der Stromflussrichtung auf die I-Wellen abhängige Stimulation zu untersuchen. Da die I-Wellen mit einer Latenz von ca. 1,5 ms aufeinander folgen, soll mit dem Interstimulusintervall von 1,5 ms die I1-Welle sowie mit 4,5 ms die I3-Welle stimuliert werden.

Mittels der der Arbeit zugrunde liegenden Studie sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

- Bei selektiver Stimulation der I1-Welle wird eine Fazilitierung der motorisch-evozierten Potentiale in Form einer LTP-ähnlichen Plastizität angenommen. Diese selektive I1-Wellen Aktivierung soll durch ein Interstimulusintervall von 1,5 ms erreicht werden.
- Gegenteilig wird vermutet, dass eine selektive Stimulation der I3-Welle zu einer Depression in Form einer LTD-ähnlichen Plastizität führt. Das hierfür verwendete Protokoll hat ein Interstimulusintervall von 4,5 ms.
- Auch die Variation Stromflussrichtung wird als Einflussfaktor für die Aktivierung der einzelnen I-Wellen vermutet. So wird ein Ansprechen der I1-Welle in PA-Stromflussrichtung und der I3-Welle in AP-Stromflussrichtung erwartet.

- Der Effekt der I-Wellen-adaptierten Stimulation ist am größten, je näher die Interstimulusintervalle tatsächlich bei der individuellen I-Wellen Latenz liegen. Dies trifft insbesondere für die I1-Welle zu. Bei der I3-Welle hingegen wird vermutet, dass die Effekte umso größer in Hinblick auf eine Fazilitierung sind, je weiter entfernt der Stimulus von der individuellen I-Wellen Latenz liegt. Diese Hypothesen werden durch den Vergleich der individuellen Effekte mit der für jeden Probanden bestimmten I-Wellen Latenz überprüft.

Bei synchronisierter Aktivierung durch das Interstimulusintervall und die präferenzielle I-Welle, sowie eine Aktivierung durch die Richtung des Stromflusses wird eine LTP-ähnliche Plastizität vermutet, bei einer asynchronen Aktivierung eine LTD-ähnliche Plastizität. Synchron und asynchron bezieht sich hierbei auf den zeitlichen Zusammenhang von I-Welle und Interstimulusintervall. Tritt der Impuls gleichzeitig zur I-Welle auf kommt es zu einer synchronen Aktivierung, treten Magnetimpuls und I-Welle zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf ist die Aktivierung asynchron.

3. Material und Methoden

Die Messungen wurden im Zeitraum von September 2013 bis September 2014 im IMETUM (Institut für Medizintechnik der TU München) im Forschungszentrum Garching durch den Lehrstuhl für Sozialpädiatrie durchgeführt. Ein Ethikvotum für die offene, prospektive, neurophysiologische Pilotstudie (Nr. 5423/12) liegt vor. Bei der Durchführung der Versuche wurden die Leitlinien der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuell gültigen Version eingehalten.

3.1. Aufbau der Experimente

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Versuchsanordnung. Das zentrale Element bildet der Magnetstimulator mit der Magnetspule. Die abgeleiteten motorisch evozierten Potentiale werden bei der weiteren Verarbeitung mit dem Ekida verstärkt und mit dem MICRO3 1401 digitalisiert, damit sie anschließend am Computerprogramm Signal ausgewertet werden können. Während des Stimulationsprotokolls erfolgt zusätzlich eine Aufmerksamkeitskontrolle mit dem Digitimer DS7A. Die Anzahl und zeitliche Abfolge der hierfür verwendeten elektrischen Stimuli wird mittels der Signal-Software festgelegt. Auch auf die technischen Geräte und die genauen Abläufe bei den Messungen wird im Folgenden genauer eingegangen.

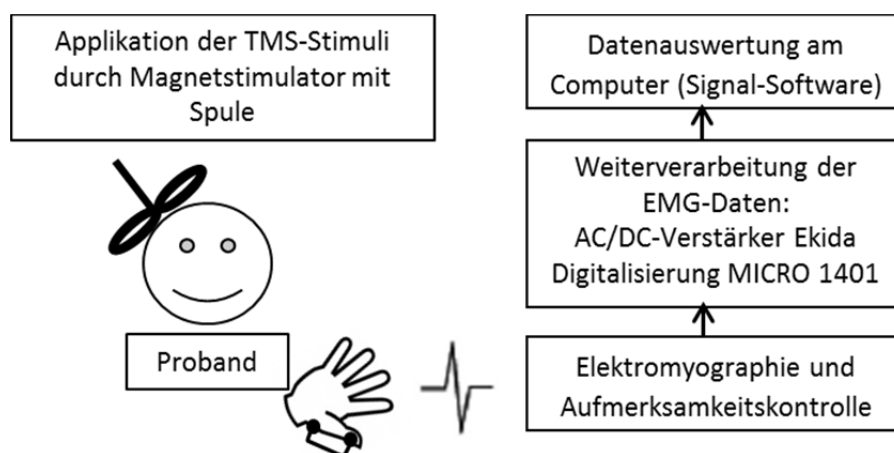


Abbildung 14: Überblick über die Versuchsanordnung

3.2. Technische Grundlagen

3.2.1. Magnetstimulator

Stimulator Quattro MAG 2266:

Als Stimulator wurde für die Versuchsreihe der Quattro MAG 2266 verwendet. Er wurde am IMETUM durch die Arbeitsgruppe von Dr. Bernhard Gleich entwickelt und ermöglicht eine repetitive Magnetstimulation (rTMS) mit biphasischen Pulsen. Bei den Pulsen handelt es sich um Vollwellen (VW) in Form einer Sinuskurve. Die Pulsdauer beträgt 160 μ s. Die Pulsenergie berechnet sich über die Formel $E = 1/2 CU^2$. Für den Quattro MAG 2266 beträgt die Kapazität C 66 μ F und die Spannung U 2200 V. Bei 100% Reizintensität (entspricht dem Maximal Stimulator Output = MSO) ergibt das eine maximale Pulsenergie von 160 J.

Durch Ersetzen des Thyristors und der Diode D, wie sie in herkömmlichen Magnetstimulatoren verbaut werden, durch das IGBT-Modul (insulated gate bipolar transistor) kann eine schnellere Pulsabfolge mit einer Schaltfrequenz bis zu 20 kHz erreicht werden. Das erlaubt komplexere und flexiblere Pulsprotokolle ohne einen zweiten zusätzlichen Stimulator zu benötigen.

Eine weitere Besonderheit des Quattro MAG 2266 ist seine schnelle Nachladeschaltung. Die Ladeschaltung ist für die Aufladung des Pulscondensators auf die gewünschte Spannung verantwortlich (Siebner and Ziemann, 2007, S. 19). Ladespannung und erzeugte Stromstärke sind linear abhängig von der eingestellten Intensität, z.B. entsprechen 100% MSO einer Ladespannung von 2200 V und einer Stromstärke von 5000 A. Die Intensität ist immer als Prozentsatz zum MSO angegeben. Die benötigten Intensitäten für Schwellen und Zielbereiche variieren bei Verwendung einer anderen Spule und eines anderen Stimulators. Sie müssen deshalb für jeden Probanden bei jeder Messung neu bestimmt werden (Siebner and Ziemann, 2007, S. 21).



Abbildung 15: Magnetstimulator Quattro MAG 2266 für die Durchführung der Interventionsprotokolle

Stimulator Magstim 200:

Das Stimulatormodell Magstim 200 (Magstim Company, Whitland, Großbritannien) wurde bei der Latenzvermessung der I-Wellen benutzt. Die Pulsconfiguration ist monophasisch. Um Doppelpulse zu erzeugen, werden zwei Stimulatoren gleicher Bauart über das BiStim-Modul (Magstim Company, Whitland, Großbritannien) miteinander verbunden. Ihr Interstimulusintervall kann über das Computerprogramm Signal gesteuert werden.



Abbildung 16: Aufbau der Stimulatoren zur I-Wave-Latenzvermessung (gepaarte Stimulation, Short-intercortical facilitation, unten zwei Einzelstimulatoren Magstim 200 mit BiStim-Modul oben)

3.2.2. Magnetspulen

Doppelspule von MAG and More:

Für die Versuchsdurchführung wurde eine Achterspule der Firma MAG and More (MAG and More GmbH, München, Deutschland) benutzt. Ihr Außendurchmesser beträgt 100 mm, innen finden sich pro Teilschleife je 10 Windungen. Der Vorteil der Doppelspule besteht darin, dass sie im Vergleich zu einer Rundspule ein sehr kleines, umschriebenes elektrisches Feld erzeugt, das genau mittig unterhalb der Spule liegt. Sie weist somit eine optimale Reizwirkung und Fokalität auf (Siebner and Ziemann, 2007, S. 23-24). Durch das elektromagnetische Feld kommt es im Gehirn zu kortikospinaler Erregungsweiterleitung, an deren Ende am Erfolgsorgan Muskel ein motorisch-evoziertes Potential abgeleitet werden kann.

Wird die Spule mit dem Magnetstimulator Quattro MAG verbunden, beginnt die erzeugte Sinuswelle mit einer negativen initialen Halbwelle. Die Stromflussrichtung im Gehirn wird durch die lange Flanke

der Sinuswelle definiert (Salvador et al., 2011, Sommer et al., 2013). Bei einer negativen initialen Halbwelle entspricht das einem posterior-anterior (PA) Stromfluss im Gehirn.

Um die Stromflussrichtung umzukehren, wird zwischen Stimulator und Spule ein Kabel, der AP/PA-Switch (Institut für Medizintechnik, Technische Universität München), zwischengeschaltet. Er dreht die Sinuswelle, so dass diese jetzt mit einer positiven initialen Halbwelle beginnt. Im Gehirn ist das Ergebnis dann eine Stromflussrichtung von anterior nach posterior (AP).

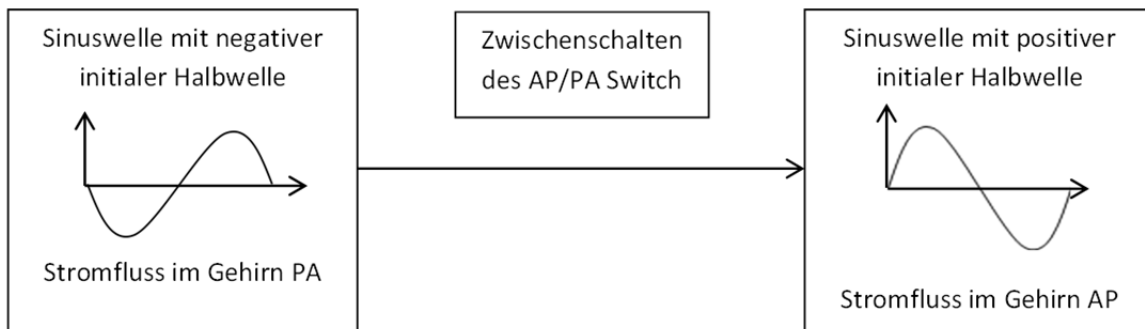


Abbildung 17: Übersicht zur Stromflussrichtung in Spule und Gehirn

Doppelspule vom Magstim:

Bei der Vermessung der I-Wellen Latenz kam eine Doppelspule der Firma Magstim (Magstim Company, Whitland, Großbritannien, Seriennummer 2295) mit einem Außendurchmesser von 90 mm zum Einsatz. Eine Stromflussrichtungsumkehr mittels AP/PA-Switch wie bei der MAG and More-Spule ist hier nicht möglich. Zeigt der Spulengriff der Magstim-Spule nach dorsolateral, entspricht das einer PA-Stromflussrichtung im Gehirn. Um einen Richtungswechsel, also AP-Stromfluss im Gehirn zu erhalten, muss die gesamte Spule um 180° gedreht werden, so dass ihr Griff nach frontal zeigt.



Abbildung 18: Spule von MAG und More (Verwendung Interventionsprotokolle), AP/PA-Switch zur Stromflussumkehr, Spule von Magstim (Verwendung Latenzvermessung I-Wellen) (von links nach rechts)

3.2.3. Ableitung motorisch-evozierter Potentiale – Elektromyographie

Die Zielstruktur der Transkraniellen Magnetstimulation in unseren Messprotokollen stellt das Areal des primär motorischen Kortex dar, das möglichst selektiv den M. abductor pollicis brevis (APB) als Zielmuskel ansteuert. Es ist von seiner kortikalen Repräsentation gut mit der Stimulation über die Magnetspule erreichbar und der Effekt der Stimulation auf den Zielmuskel lässt sich mittels Elektromyographie in Form von motorisch-evozierten Potentialen (MEP) zeigen. Ein motorisch-evoziertes Potential bezeichnet dabei die elektromyographische Summenantwort eines peripheren Muskels, ausgelöst durch die Transkranielle Magnetstimulation (Rothwell et al., 1999).

Zur Ableitung der motorisch-evozierten Potentiale werden Silber-Silberchlorid Oberflächen-elektroden verwendet (Modell Neuroline 700 Klebeelektroden, Oberfläche von 263mm², AMBU, Ballerup, Dänemark). Die Ableitungselektrode wird mittig auf den Muskelbauch des Zielmuskels APB geklebt. Um das Auffinden der optimalen Elektrodenposition zu erleichtern, wird der Proband gebeten den Muskel anzuspannen. Nach dem Prinzip der Muskelbauch-Muskelsehnen-Montage wird eine weitere Elektrode als Referenz über die elektrisch inaktive Muskelsehne auf Höhe des dorsalen Metacarpophalangealgelenks des Daumens, eine dritte als Erdung an die ventrale Handgelenksseite geklebt (Siebner and Ziemann, 2007, S. 60-61).

Um eine möglichst genaue Fokalität mit den Impulsen auf das gewünschte Kortexareal zu erreichen wird der M. abductor digiti minimi (ADM) als Kontrollmuskel verwendet. Er dient im Bereich des Handareals dazu, möglichst selektiv diejenige Position zu finden, die den Zielmuskel APB ansteuert. Auch für das korrekte Platzieren der Muskelelektrode des ADM soll der Proband den Muskel anspannen. Analog zur APB-Ableitung werden eine Referenz- und Erdungselektrode gesetzt.

Für eine optimale und störungsfreie Ableitung der Muskelpotentiale soll der Proband seine Hand ruhig und ohne Anspannung lagern. Hierfür wurde ein Kissen als Unterlage verwendet. Die Ableitung erfolgte immer auf der nicht-dominanten Seite. Damit soll ein unspezifischer Trainingseffekt vermieden werden und die Stimulation über einem möglichst naiven Kortexareal erfolgen (siehe auch Jung et al., 2012).



Abbildung 19: Positionierung der Ableitungselektroden für den Zielmuskel APB und den Kontrollmuskel ADM

Zur weiteren Verwertung der Potentiale wurde der AC/DC-Verstärker vom Modell Ekida (Ekida GmbH, Ref: G00, Seriennummer: 693057, Denzlingen, Deutschland) und zur Konfiguration des Verstärkers der „H-Term“ (Version 0.8.1beta, Tobias Hammer, 2006) am Computer benutzt. Er dient der Einstellung der Hoch- und Tiefpassfilter und erlaubt nur eine Weiterleitung von 20 Hz bis 2 kHz. Die restlichen Frequenzen außerhalb dieses Bereichs werden unterdrückt. Die Digitalisierung der EMG-Daten erfolgte mit dem MICRO3 1401 (Cambridge Electronic Design, Seriennummer: M4357, Cambridge, Großbritannien) bei einer Abtastrate von 5 kHz, die weitere Auswertung am Computer mit der Signal-Software (Version 5.04, Cambridge Electronic Design, Seriennummer: 050868, Cambridge, Großbritannien).

3.2.4. Signal, T.M.S. Motor Threshold Assessment Tool, Digitimer

Das Computerprogramm Signal (Version 5.04, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien, Seriennummer 050868) wird zur Darstellung der MEPs am Computer verwendet.

Als Programm zur Berechnung des Maximum-Likelihood-Algorithmus bei der Schwellenbestimmung kam das T.M.S Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0, S. Awiszus, J. J. Borckardt, frei erhältlich bei <http://clinicalresearcher.org/software.htm>) zur Anwendung.

Die Aufmerksamkeitskontrolle während der Intervention wurde mit dem elektrischen Stimulator Digitimer DS7A (Welwyn Garden City, Seriennummer: DS7A-1798-2012, Hertfordshire, Großbritannien) und einer bipolare Stimulationselektrode (Care Fusion Nicolet, San Diego, USA) durchgeführt.



Abbildung 20: Digitimer mit Stimulationselektrode zur Aufmerksamkeitskontrolle

3.3. Ablauf der Experimente

Während der gesamten Messung, die nach den aktuell gültigen TMS-Sicherheitsrichtlinien durchgeführt wurde (Rossi et al., 2009), soll der Proband ruhig und entspannt sitzen, sowie seine Augen offen halten. Um ungewünschte Bahnung zu vermeiden, soll er zum Beispiel weder die Beine überkreuzen, noch Kaugummi kauen und möglichst wenig sprechen. Die Hand und der Unterarm werden ruhig und entspannt auf einem Kissen gelagert. Es wird darauf geachtet, dass auf die Elektrodenkabeln kein Zug wirkt. Bei sichtbarer Voraktivierung wird der Proband gebeten, die Hand erneut zu entspannen und ggf. umzulagern. So soll passive Haltearbeit vermieden werden.

Alle Abschnitte der Untersuchung wurden in das Messprotokoll CRF (Case Report Form) eingetragen (siehe Anhang S. 87).

Die Messungen wurden, mit Ausnahme der I-Wave-Latenzvermessung, alle mit dem Stimulator Quattro MAG 2266 durchgeführt.

3.3.1. Voruntersuchung

„Hotspot“ Bestimmung:

Zu Beginn jeder Untersuchung wird der „Hotspot“ bestimmt. Dabei handelt es sich um das Areal, über dem am selektivsten der gewünschte M. abductor pollicis brevis stimuliert wird. Als idealer Reizort findet sich hier die größte Dichte an kortikospinalen Fasern zum Zielmuskel (Siebner and Ziemann, 2007, S. 63). Zum Aufsuchen des „Hotspots“ wird sich mit der Spulenposition am

anatomischen Verlauf des Gyrus praecentralis über dem kontralateralen kortikalen Handareal orientiert. Dies befindet sich ca. 4-5 cm lateral und 1-2 cm anterior von Vertex. Die Spule wird in einen 45°-Winkel entlang der Schädeloberfläche bewegt, der Griff zeigt dabei nach postero-lateral (Siebner and Ziemann, 2007, S. 85). Die Impulse erfolgen mit einer einfachen Sinuswelle bei 0,25 Hz. Die gewählte Stimulationsintensität ist dabei überschwellig. Es wird mit einer Stimulationsintensität von 45% MSO begonnen. Ist dabei noch keine ausreichende Muskelantwort zu sehen, wird sie um je 5% erhöht. Ausgewählt wird derjenige Punkt, an dem die Muskelantwort des Zielmuskels konstant und am Größten ist. Der Punkt wird mit einem Stift markiert (siehe auch Jung et al., 2010). Alle weiteren Stimuli werden ab diesen Zeitpunkt nur noch über dem „Hotspot“ appliziert.

Schwellenbestimmung:

Im Anschluss an die Hotspotsuche wird die motorische Ruheschwelle (RMT = resting motor threshold) bestimmt. Unter Schwelle versteht man die niedrigste Stimulationsintensität, bei der in mindestens 10 hintereinander folgenden Versuchen eine Muskelantwort in Ruhe von $>0,05$ mV ausgelöst wird (Chen et al., 2008). Sie weist eine hohe interindividuelle Variabilität auf (Mills and Nithi, 1997), jedoch auch eine gute intraindividuelle Reproduzierbarkeit und nur geringe Asymmetrie zwischen den beiden Hemisphären (Cicinelli et al., 1997). Die Bestimmung erfolgt nach einem Maximum-Likelihood-Algorithmus (Awiszus, 2003, Mishory et al., 2004), der als optimales mathematisches Verfahren zur Schwellenbestimmung gilt (Siebner and Ziemann, 2007, S. 155). Dazu wird das Computerprogramm T.M.S Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0, Awiszus F., Borckardt J.J.) verwendet. Es werden 16 Impulse mit einer Frequenz von 0,25 Hz abgegeben. Die Stimulationsintensität beginnt mit 45% MSO und wird dann, je nachdem ob das motorisch evozierte Potential (MEP) die Grenze von 0,05 mV über- oder unterschreitet, neu berechnet und entsprechend umgestellt. Dieses Verfahren zur Schwellenbestimmung wird deshalb auch als adaptive Methode bezeichnet (Groppa et al., 2012).

Um in der nachfolgenden Intervention sicher unterschwellig zu stimulieren, wird jetzt noch die aktive motorische Schwelle (AMT = active motor threshold) ermittelt. Sie ist definiert als niedrigste Stimulationsintensität, die noch eine kleine Muskelantwort (>100 μ V) unter leichter Muskelanspannung hervorruft (Hamada et al., 2008). Der Proband drückt hierfür im Zangengriff mit Daumen und Zeigefinger ein Manometer (North Coast Medical, Seriennummer 05111953, Gilroy, USA) mit maximaler Kraft. Anschließend soll er während der AMT-Bestimmung die beiden Finger mit einer Stärke von 10% der maximalen Willkürmotorik (Ravnborg et al., 1991) aneinanderdrücken. Die Druckstärke wird ihm vorher anhand des Manometers gezeigt. Durch die Voraktivierung und die

damit verbundene Bahnung liegt die Intensität der AMT unter der der RMT. Ursächlich hierfür ist die zusätzliche Rekrutierung von Neuronen (Hess et al., 1987). Wieder werden 16 Impulse mit 0,25 Hz appliziert. Begonnen wird erneut mit 45% MSO Stimulationsintensität. Je nachdem ob ein MEP ausgelöst wird oder nicht wird auch hier die Intensität entsprechend verändert.



Abbildung 21: Manometer zur Bestimmung der Willkürmotorik mit Zangengriff

Zielbereichsbestimmung:

Bei den Probanden wird als nächstes der Zielbereich bestimmt, dieser liegt bei 1 mV. Dieser Zielbereich ist in der Anwendung der TMS gut etabliert (siehe auch Delvendahl et al., 2010, Hamada et al., 2007b). Toleriert werden Abweichungen von $\pm 0,2\text{mV}$. Bemessen werden die MEPs von Scheitelpunkt zu Scheitelpunkt (siehe auch Ziemann et al., 2001, Rossini et al., 1994). Es werden je 20 MEPs aufgezeichnet, es gilt ihr Mittelwert. Stimuliert wird mit einer Frequenz von 0,1 Hz und die Intensität wird individuell anhand der Ruheschwelle festgelegt. Bei Nichterreichen des Zielbereichs wird die Intensität variiert und der Vorgang wiederholt, bis der Zielbereich getroffen wird. Die Pulsform ist eine Sinuswelle. Bei sichtbarer Voraktivierung von $> 0,05\text{ mV}$ vor dem MEP wird es aus der Berechnung ausgeschlossen. Mit Hilfe des Zielbereichs lässt sich der Effekt der Intervention zeigen. In Rahmen der Voruntersuchung werden sie als Referenz erhoben, um sie anschließend mit den MEP-Amplituden der Nachuntersuchung vergleichen zu können.

Stromflussrichtung:

Die Voruntersuchung mit Hotspot-, Schwellen- und Zielbereichsbestimmung wurde zweimal komplett nacheinander durchgeführt. Einmal in der AP-Stromflussrichtung und einmal in PA-Stromflussrichtung. Der „Hotspot“ sollte in beiden Stromflussrichtungen übereinstimmen.

Abweichungen von maximal 0,5 cm wurden toleriert und im CRF dokumentiert. Eine solche Abweichung des „Hotspot“ von 0,5 cm trat nur bei 1 Probandin auf.

3.3.2. Intervention

Aufmerksamkeitskontrolle:

Einfluss auf die, durch die Intervention induzierten Plastizitätsprozesse, hat die Aufmerksamkeit des Probanden (Stefan et al., 2004). Auch Mainberger et al. (Mainberger et al., 2013) konnten die Bedeutung der Aufmerksamkeit für die Ausbildung neuronaler Plastizität bei einem Vergleich zwischen gesunden Probanden und Probanden mit Noonan-Syndrom für eine PAS-Stimulation zeigen. Um diese deshalb während der gesamten Interventionsdauer sicherzustellen, wird eine Aufmerksamkeitskontrolle durchgeführt. Hierfür wird dem Probanden an der radialen Daumenseite eine bipolare Elektrode befestigt. Ihre Kathode zeigt nach proximal. Dabei ist darauf zu achten, dass sie keinen Einfluss auf den Zielmuskel APB hat. Wird sie an den Digitimer angeschlossen, können elektrische Stimuli in Form von Rechteckpulsen mit einer Pulsdauer von 200 ms verabreicht werden. Über die korrekt platzierte Elektrode wird die sensorische Schwelle (ST = sensory threshold) bestimmt. Dabei handelt es sich um die Wahrnehmungsgrenze des Probanden für die elektrischen Stimuli des Digitimers. Die nötige Stimulationsintensität wird in der Einheit mA angegeben. Zur besseren Wahrnehmung der Aufmerksamkeitsstimuli wird deren Intensität verdoppelt (siehe auch Stefan et al., 2004). Während des Interventionsprotokolls können dem Probanden jetzt zwischen 0 und 10 Stimuli appliziert werden, deren Konfiguration über Signal erfolgt. Der Proband wird gebeten sich auf seine Hand zu konzentrieren und die Impulse mitzuzählen. Am Interventionsende soll er ihre Anzahl nennen, die im CRF dokumentiert wird. Es wird die Fehleranzahl vermerkt. Ist sie größer als ± 1 Stimulus führt das zum Ausschluss der Messung.

Interventionsprotokolle:

Bei jedem Interventionsprotokoll werden dem Probanden 1440 Stimuli in Form von 720 Pulspaaren (Paired pulses) appliziert. Insgesamt werden 4 verschiedene Interventionsprotokolle durchgeführt, bei denen das Interstimulusintervall (ISI) mit 1,5 ms oder 4,5 ms und die Stromflussrichtung AP oder PA variiert wurden. Als Interstimulusintervall wird der Abstand zwischen den beiden Pulsen eines Pulspaares bezeichnet. Das Interburstintervall (IBI) ist bei allen Protokollen konstant 200 ms lang. Es ist definiert als Abstand des letzten Stimulus eines Pulspaares bis zum ersten Stimulus des nächsten

Pulspaares. Im Gegensatz zur Vor- und Nachuntersuchung wird die Intervention jeweils nur in einer Stromflussrichtung durchgeführt.

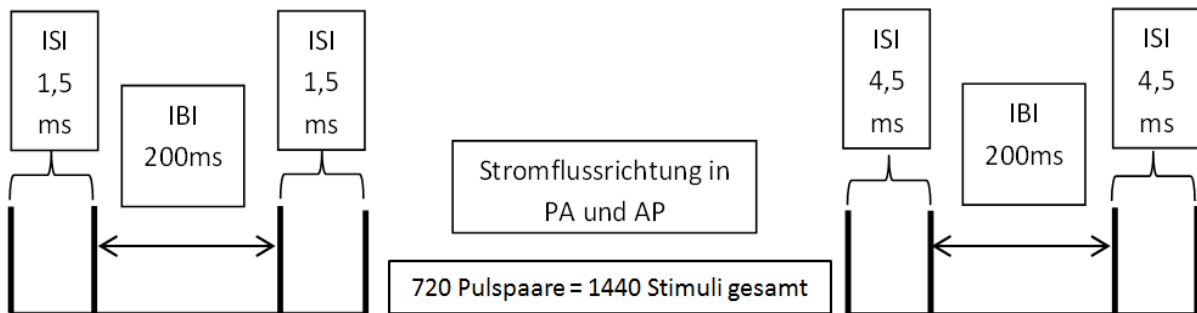


Abbildung 22: Übersicht über die verschiedenen Stimulationsprotokolle

Die Intervention wird mit der 90% der Intensität der aktiven motorischen Schwelle durchgeführt (siehe auch Hamada et al., 2008, Jung et al., 2016). Bei einer muskulären Aktivierung, sichtbar durch eine Daumenbewegung, wurde auf 80% reduziert.

Während der gesamten Intervention ist darauf zu achten, dass der Proband entspannt sitzt und eine ruhige Atmosphäre herrscht. Der Untersucher muss sicherstellen, dass die Spule für die gesamte Dauer des Protokolls exakt auf dem Hotspot positioniert ist. Die Uhrzeit von Interventionsbeginn und -ende werden im CRF vermerkt.

3.3.3. Nachuntersuchung

Im Anschluss an die Intervention wird die Nachbeobachtung durchgeführt. Sie besteht aus 4 Teilen bzw. Messungen (Post 1 bis Post 4). Die Post 1-Untersuchung findet 2-5 Minuten nach dem Interventionsende, die Post 2-Untersuchung nach 15 Minuten, Post 3-Untersuchung nach 30 Minuten und die abschließende Post 4-Untersuchung nach 60 Minuten statt.

Es werden jeweils 20 MEPs mit der Frequenz 0,1 Hz und der Intensität des 1 mV Zielbereichs aus der Voruntersuchung aufgezeichnet. Zusätzlich wird zu jedem Nachuntersuchungszeitpunkt auch noch die aktuelle motorische Ruheschwelle bestimmt. Als Ausgangswert wird hierbei jedoch immer die vorangegangene Ruheschwelle verwendet, d.h. die Schwelle der Voruntersuchung in der Post 1-Nachuntersuchung, die Post 1-Schwelle in der Post 2-Nachuntersuchung usw. Die Durchführung ist analog zur Voruntersuchung. Auch hier werden die Messungen sowohl in der AP- als auch in der PA-

Stromflussrichtung hintereinander durchgeführt. Mit dem Begriff Evaluation werden die Vor- und Nachuntersuchung zusammengefasst, die oben aufgeführten sind.

Die nachfolgende Abbildung gibt abschließend einen grafischen Überblick über den experimentellen Ablauf. Vor- und Nachuntersuchung werden im Ergebnisteil in Hinblick auf die Polspolarität als „Evaluation“ bezeichnet.

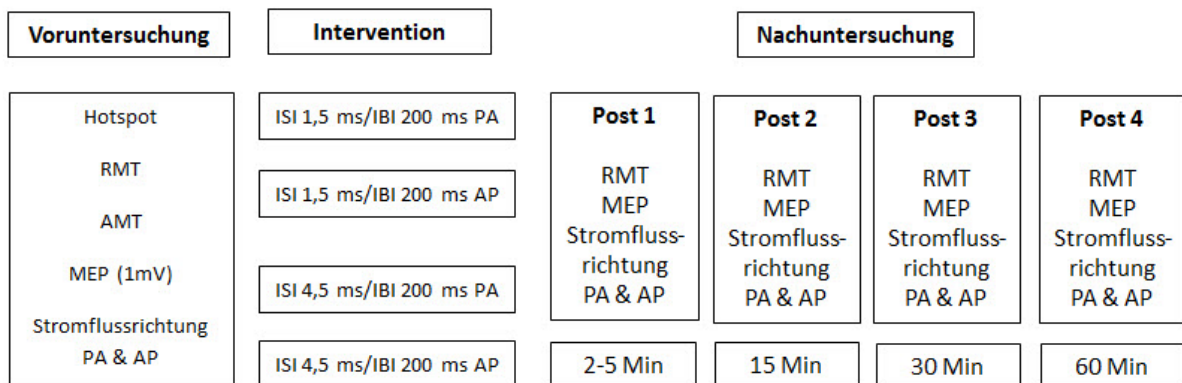


Abbildung 23: Schematische Darstellung des experimentellen Ablaufs

3.3.4. Erhebung der I-Wellen Latenz

Die Erhebung der I-Wellen Latenz erfolgte mit zwei über ein BiStim-Modul miteinander verbundenen Magstim 200 Stimulatoren. Als Spule kam die Doppelspule der Firma Magstim zum Einsatz. Auch hier wurden alle Untersuchungsabschnitte in ein Messprotokoll eingetragen (siehe Anhang S. 92).

Voruntersuchung:

Analog zu den anderen Versuchsprotokollen wird zuerst der Hotspot mit einer Stimulationsfrequenz von 0,25 Hz aufgesucht und markiert. Anschließend wird die motorische Ruheschwelle bestimmt. Sie ist entscheidend für die weitere Stimulationsintensität. Mit einer Intensität von 105% RMT werden jetzt 20 MEPs aufgezeichnet.

Versuchsprotokoll:

Mit Hilfe einer Paired pulse TMS können die I-Wellen nicht-invasiv dargestellt werden (Ziemann et al., 1998b). Das Versuchsprotokoll besteht aus gepaarten Pulsen, welche mit einer Frequenz von 0,2 Hz und einem Interstimulusintervall (ISI) von 0,0 ms bis 6,0 ms in einem Abstand von 0,1 ms appliziert werden. Der unkonditionierte Stimulus ist Einzelpuls. Er dient als Ausgangswert für die relative MEP-Fazilitierung durch die Stimulation mit gepaarten Pulsen (Delvendahl et al., 2014). Das nächste Stimuluspaar hat ein ISI von 1,0 ms. Mit einem Abstand von 0,1 ms folgen alle weiteren Stimuli bis 5,5 ms. Das heißt, die Abstände der ISI betragen 0,0 ms, 1,0 ms, 1,1 ms, 1,2 ms usw. bis 5,5 ms. Das größte Interstimulusintervall beträgt dann abschließend 6,0 ms.

Jede Variation des Interstimulusintervall wird in zufälliger Reihenfolge insgesamt je 10mal aufgezeichnet (siehe auch Delvendahl et al., 2014), sodass der Proband 480 Stimuli pro Versuchsprotokoll erhält.

Nachuntersuchung:

Nach dem Versuchsprotokoll werden erneut 20 MEPs mit 105 % der RMT aus der Voruntersuchung und die aktuelle relaxierte motorische Schwelle bestimmt. Da durch die repetitive Stimulation mit gepaarten Pulsen in kurzen Interstimulusintervallen eine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit auftreten kann (Thickbroom et al., 2006), sollen dadurch Veränderungen von RMT und den MEPs im Vergleich zur Voruntersuchung erkannt werden. So soll eine ungewollte Konditionierung ausgeschlossen werden.

Stromflussrichtung:

Die Versuchsdurchführung erfolgt komplett in AP- und PA-Stromflussrichtung. Der Richtungswechsel ist, wie oben beschrieben, durch Drehen der Spule möglich.

3.5. Studienteilnehmer

Die 14 teilnehmenden Probanden waren zwischen 21 und 38 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 26,2 Jahre (Median 24 Jahre, Range 17 Jahre).

Die Probandendaten wurden zu jeder Zeit vertraulich behandelt. Den persönlichen Daten wurde eine Zahlen- und Buchstabenkombination zugeordnet und die Daten so verschlüsselt.

Vor Teilnahme an den Experimenten wurden alle Probanden in schriftlicher und mündlicher Form ärztlich aufgeklärt. Kontraindikationen für die Durchführung der TMS wurden gemäß den aktuellen Sicherheitsrichtlinien (Rossi et al., 2009) ausgeschlossen. Insbesondere wurde nach bekannten Anfallserkrankungen bzw. dem Vorkommen von epileptischen Anfällen in der Vergangenheit, nach metallischen Implantaten wie zum Beispiel Herzschrittmachern oder Schädelimplantaten, vorausgegangenen Schädelhirntraumata, der Einnahme von zentralnervös wirksamen Substanzen, Hörhilfen, Tinnitus oder anderen Ohrgeräuschen und einer Schwangerschaft gefragt. Wurde eines dieser Ausschlusskriterien bejaht, konnte der Proband nicht in die Versuchsreihe aufgenommen werden. Die Aufklärung und das Einverständnis wurden schriftlich festgehalten (siehe Anhang S. 80) und sowohl vom Probanden als auch vom Studienarzt unterschrieben.

Bei Aufnahme eines Probanden wurde anhand des standardisierten Edinburgh Handedness Inventory (siehe Anhang S. 86) seine Händigkeit festgestellt (Oldfield, 1971). Die Ableitung der Muskelantworten erfolgte auf der nicht-dominanten Seite. 12 Probanden waren Rechts-, 2 Probanden Linkshänder.

Für jeden Probanden wurde seine aktuelle Medikation erfragt. Von den insgesamt 14 Probanden nahm ein Teilnehmer L-Thyroxin als Dauermedikation sowie 3 weitere eine orale hormonelle Kontrazeption ein. Ebenso wurden der Raucherstatus und der Konsum von koffeinhaltigen Substanzen erfragt und im CRF vermerkt. Während der Messung wurde darauf geachtet, dass der Proband kein Koffein zu sich nimmt.

Eine Teilnahme der Probanden an unterschiedlichen Protokollen war erlaubt. Dies ermöglicht auch den intraindividuellen Vergleich ihres Ansprechens auf die verschiedenen Interventionen. Dabei wurde darauf geachtet, dass zwischen den Messungen mindestens 1 Woche Pause lag, um Carry-over Effekte zu vermeiden. Von den 14 teilnehmenden Probanden konnten bei 10 alle 4 Stimulationsprotokolle durchgeführt werden.

Eine ausführliche Tabelle zu den einzelnen Studienteilnehmern findet sich im Anhang auf S. 94.

3.6. Auswertung und Analyse der Daten

Während der Aufzeichnung der MEPs wurde auf das Auftreten von Zeichen für eine Willkürinnervation des Zielmuskels geachtet und so die ruhige und entspannte Positionierung der Hand sichergestellt. Vor der Auswertung der Daten wurden die aufgezeichneten MEPs auf Voraktivierung gesichtet. War diese größer als 0,05 mV, so führte dies zum Ausschluss dieses MEPs aus der Analyse.

Wir verwendeten für die statistische Auswertung die Software SPSS (IBM Corp, released 2013, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0, Armonk, NY, USA). Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung getestet. Es wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (engl. repeated measures ANOVA (rmANOVA)) verwendet, um einen Einfluss der Zeit und des Protokolls auf die abhängige Variable MEP und RMT zu untersuchen. Um einen Gruppenunterschied der Protokolle zu zeigen, wurde eine Two-way-rmANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Protokoll benutzt. Um die Kumulation des α -Fehlers beim multiplen Testen zu verhindern, erfolgte zusätzlich eine Korrektur nach der Bonferroni-Methode. Es erfolgte eine Überprüfung der Daten auf Sphärizität mit Hilfe des Mauchly-Tests. Wenn nötig, wurde eine Korrektur nach Greenhouse-Geisser durchgeführt und eine Anpassung des p-Wertes aufgrund korrigierter Freiheitsgrade vorgenommen. Um einen Vergleich der RMT und MEP-Größen bei den verschiedenen Stromflussrichtungen und Interstimulusintervallen zu ermöglichen wurde post-hoc der t-Test zum paarweisen Vergleichen eingesetzt. Das Signifikanzniveau wurde für die gesamte Auswertung auf $p < 0,05$ festgelegt. Alle Ergebnisse werden, falls nicht anders angegeben, im weiteren als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt.

Bei der Auswertung der Latenzvermessung der I-Wellen wurde das Verhältnis (Ratio) zwischen den MEPs bei gepaarten Pulsen und dem unconditionierten Einzelpuls berechnet. Zur Feststellung der Maxima wurde eine Gauß'sche Multi-Peak Kurvenanpassung (Delvendahl et al., 2014, Cirillo and Perez, 2015) mit Hilfe des Programmes Qti-Plot (I. Vasilef, QtiPlot, Data Analysis and Scientific Visualisation, <http://www.qtiplot.com>) für die individuellen Messkurven verwendet. Für die Berechnung der Korrelation wurde der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient verwendet.

4. Ergebnisse

Bei keiner der Messungen traten unerwünschte Wirkungen der TMS auf. Kein Studienteilnehmer klagte über Unwohlsein oder andere Beschwerden vor, während und nach der Durchführung eines Messprotokolls. Es wurde bei einer Messung eine Abweichung des „Hotspots“ von 0,5 cm in AP und PA-Stromflussrichtung beobachtet.

4.1. I-Wellen adaptierte Paired pulse Stimulation

Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200 ms sowie ISI 4,5ms/IBI 200 ms für die Stromflussrichtungen PA und AP

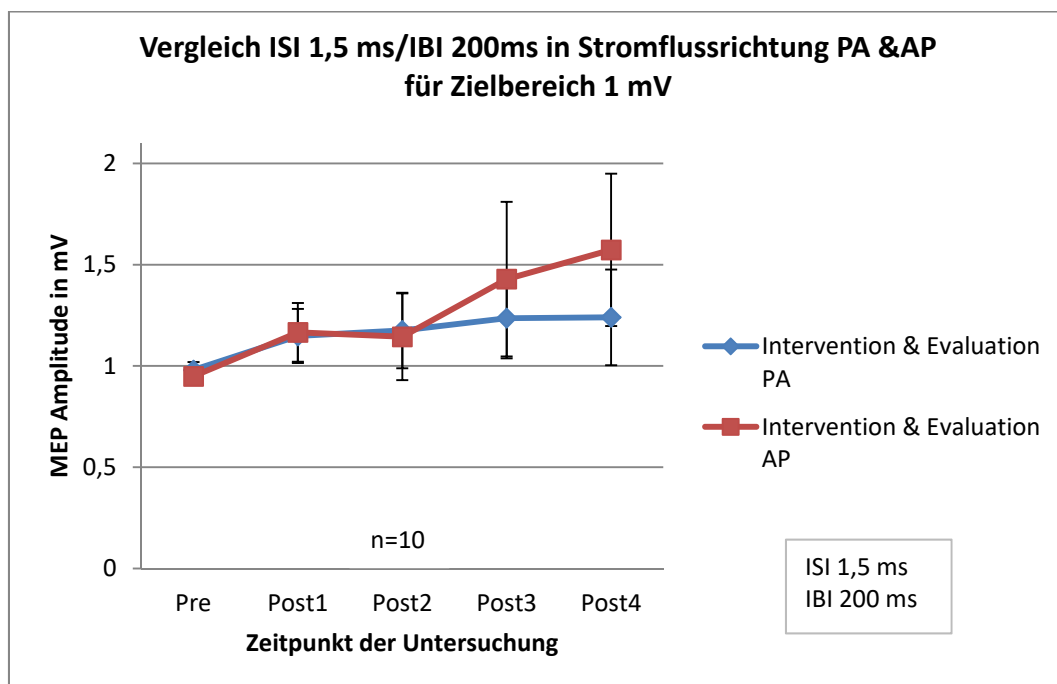


Abbildung 24: Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200ms in PA & AP

Es zeigt sich bei n=10 Probanden, die an dieser Untersuchung teilnahmen, in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit PROTOKOLL und ZEIT als Innersubjektfaktoren kein signifikanter Einfluss des Faktors Protokoll ($F_{[1,9]} = 0,218$; $p = 0,652$) und ebenfalls kein signifikanter

Einfluss des Faktors Zeit ($F_{[4;36]} = 2,466$; $p = 0,062$), sowie keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT*PROTOKOLL: $F_{[4;36]} = 0,464$; $p = 0,762$) für das Interstimulusintervall von 1,5 ms in AP- und PA-Stromflussrichtung.

Für das Protokoll ISI 1,5 ms/IBI 200 ms zeigt sich ein Trend in Richtung einer Fazilitierung der MEP-Amplitude, der jedoch nicht signifikant ist.

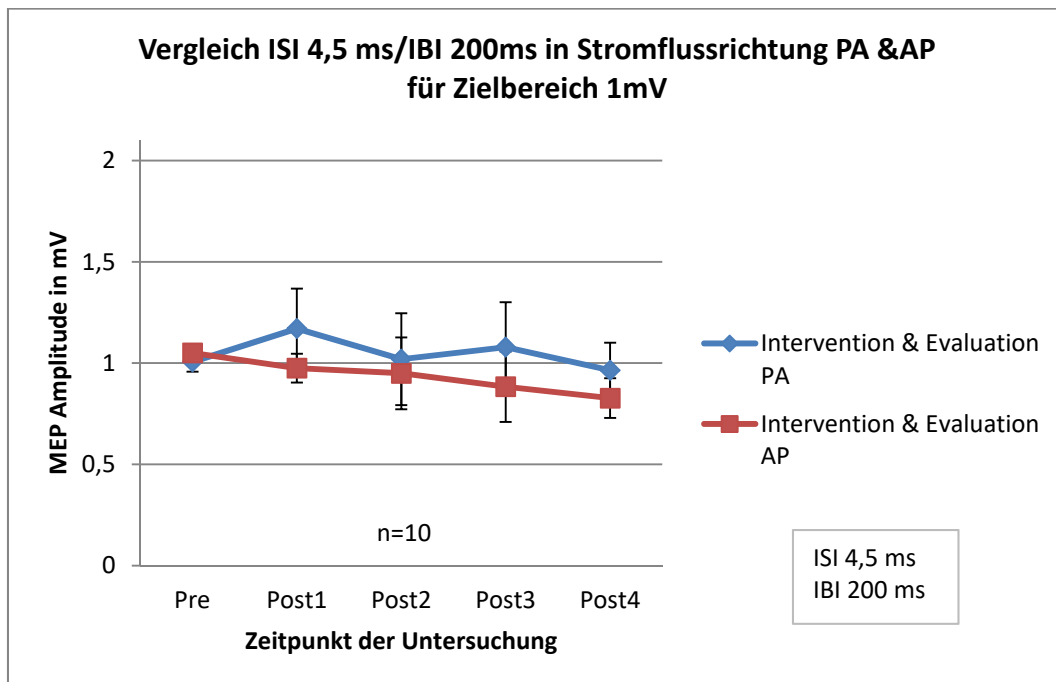


Abbildung 25: Vergleich der Protokolle ISI 4,5 ms/IBI 200 ms in PA & AP

Es zeigt sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit PROTOKOLL und ZEIT als Innersubjektfaktoren kein signifikanter Einfluss des Faktors Protokoll ($F_{[1;9]} = 0,498$; $p = 0,498$) und ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit ($F_{[4;36]} = 0,740$; $p = 0,571$), sowie keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT*PROTOKOLL: $F_{[4;36]} = 0,362$; $p = 0,834$) für das Interstimulusintervall von 4,5 ms in AP- und PA-Stromflussrichtung.

Bei der grafischen Auswertung zeigt sich der Trend eines Amplitudenanstiegs auf den Post 1 bis Post 3-Zeitpunkten gegenüber der Voruntersuchung für das Protokoll ISI 4,5 ms/IBI 200 ms in PA-Stromflussrichtung. In AP-Richtung zeigt sich der Trend in Richtung eines Amplitudenabfalls.

Einen Vergleich der beiden Protokolle ISI 1,5 ms und ISI 4,5 ms bei gleicher Stromflussrichtung ist im Anhang auf Seite 95 und 96 zu finden.

Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200 ms sowie ISI 4,5 ms/IBI 200 ms mit doppelter Evaluation für die Stromflussrichtungen PA & AP

Während die Intervention jeweils nur in einer Stromflussrichtung durchgeführt wurde erfolgte die Vor- und Nachuntersuchung bei jeder Messung in beiden Polarpolaritäten. Die Ergebnisse dieser doppelten Evaluation werden in den folgenden Grafiken dargestellt.

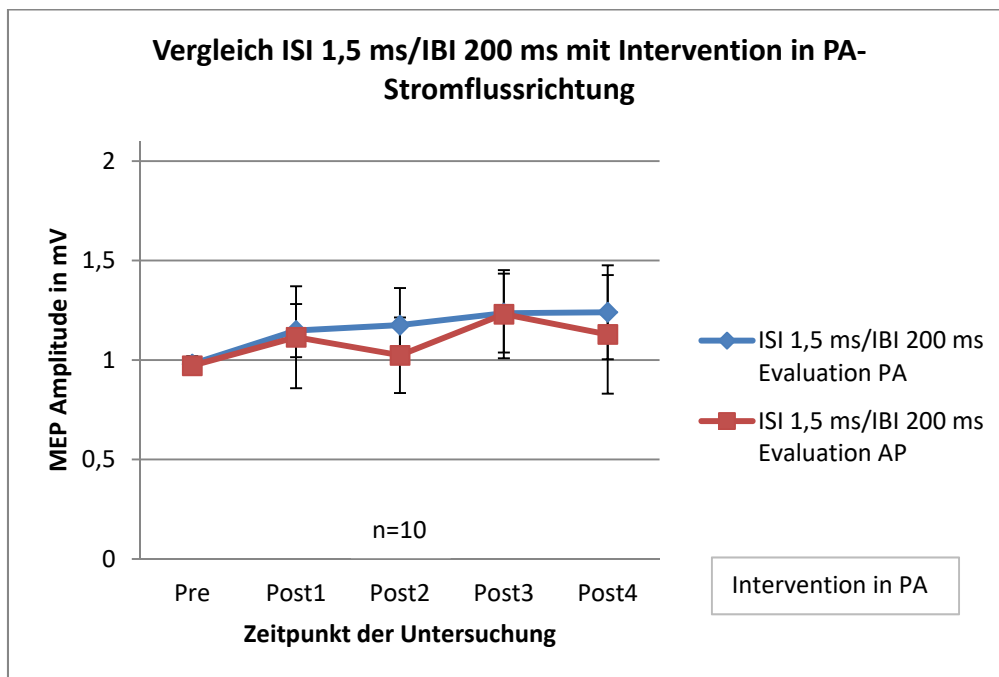


Abbildung 26: Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200 ms mit Intervention in PA & Evaluation in beide Stromflussrichtungen

Es zeigt sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit PROTOKOLL und ZEIT als Innersubjektfaktoren kein signifikanter Einfluss des Faktors Protokoll ($F_{[1;9]} = 1,239$; $p = 0,295$) und ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit ($F_{[4;36]} = 0,560$; $p = 0,693$), sowie keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT*PROTOKOLL: $F_{[4;36]} = 0,222$; $p = 0,925$) für das Interstimulusintervall von 1,5 ms mit Intervention in PA-Stromflussrichtung und Evaluation in beiden Stromflussrichtungen.

Für beide Protokolle zeigt sich grafisch ein Anstieg der MEP-Amplituden bei allen Nachuntersuchungszeitpunkten, der jedoch nicht signifikant ist.

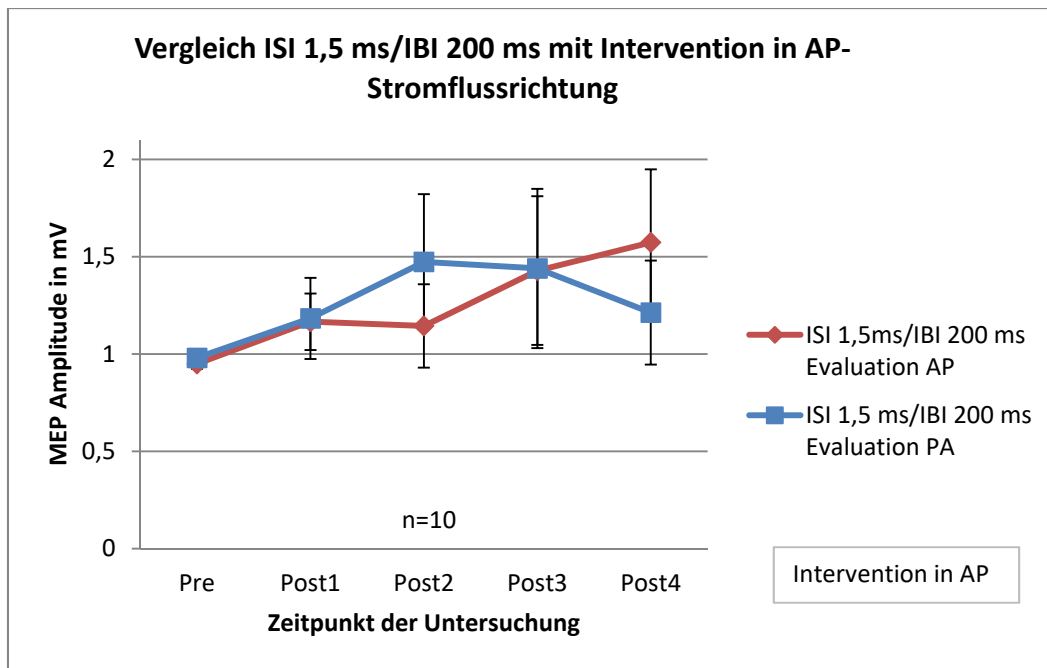


Abbildung 27: Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200 ms mit Intervention in AP & Evaluation in beide Stromflussrichtungen

Es zeigt sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit PROTOKOLL und ZEIT als Innersubjektfaktoren kein signifikanter Einfluss des Faktors Protokoll ($F_{[1,9]} = 0,004$; $p = 0,953$) und ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit ($F_{[1,406;12,651]} = 1,448$; $p = 0,263$) nach Greenhouse-Geisser Korrektur, sowie keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT*PROTOKOLL: $F_{[4,36]} = 2,107$; $p = 0,100$) für das Interstimulusintervall von 1,5 ms mit AP-Intervention und Evaluation in beiden Stromflussrichtungen.

Für beide zeigt sich grafisch ein Anstieg der MEP-Amplituden zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten, jedoch ohne Signifikanz.

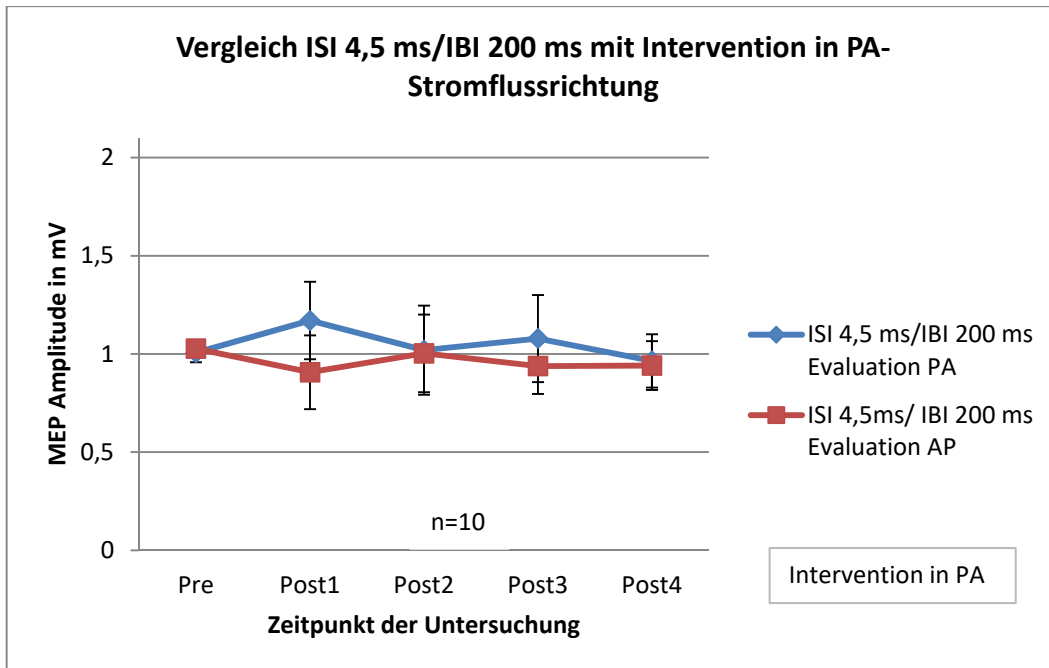


Abbildung 28: Vergleich der Protokolle ISI 4,5 ms/IBI 200 ms mit Intervention in PA & Evaluation in beide Stromflussrichtungen

Es zeigt sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit PROTOKOLL und ZEIT als Innersubjektfaktoren kein signifikanter Einfluss des Faktors Protokoll ($F_{[1;9]} = 0,921$; $p = 0,362$) und ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit ($F_{[1;774;15,964]} = 0,107$; $p = 0,878$) nach Greenhouse-Geisser Korrektur, sowie keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT*PROTOKOLL: $F_{[4;36]} = 1,009$; $p = 0,416$) für das Interstimulusintervall von 4,5 ms mit Intervention in PA-Stromflussrichtung und Evaluation in beiden Stromflussrichtungen.

Grafisch zeigt sich ein Abfall der MEP-Amplituden für die Evaluation in AP-Stromflussrichtung. Für die Evaluation in umgekehrter PA-Stromflussrichtung, zeigt sich ein grafischer Amplitudenanstieg für den Post 1 bis Post 3-Zeitpunkt im Vergleich zur Voruntersuchung.

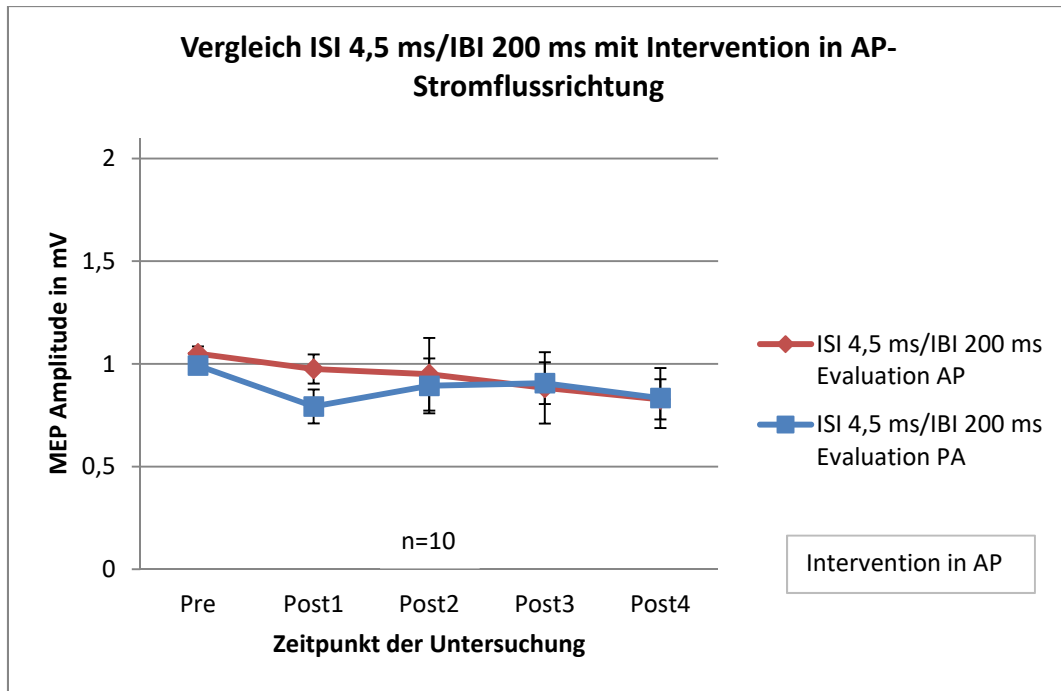


Abbildung 29: Vergleich der Protokolle ISI 4,5 ms/IBI 200 ms mit Intervention in AP & Evaluation in beide Stromflussrichtungen

Es zeigt sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit PROTOKOLL und ZEIT als Innersubjektfaktoren kein signifikanter Einfluss des Faktors Protokoll ($F_{[1;9]} = 0,201$; $p = 0,664$) und ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit ($F_{[4;36]} = 0,830$; $p = 0,515$), sowie keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT*PROTOKOLL: $F_{[4;36]} = 0,476$; $p = 0,753$) für das Interstimulusintervall von 4,5 ms mit Intervention in AP-Stromflussrichtung und Evaluation in beiden Stromflussrichtungen.

Für ISI 4,5 ms/IBI 200 ms mit Intervention in AP-Stromflussrichtung, zeigt sich in beiden evaluierten Stromflussrichtungen grafisch ein Amplitudenabfall zu allen Zeitpunkten der Nachuntersuchung. Dieser ist jedoch nicht signifikant.

4.2. I-Wellen Latenz

Die folgende Grafik gibt einen Überblick über die relativen MEP-Amplituden durch Paired pulse TMS im Verhältnis zum unconditionierten Einzelpuls zur Vermessung der I-Wellen Latenzen. Zur besseren Übersicht sind nur die geraden Interstimulusintervalle für die beiden Stromflussrichtungen PA und AP dargestellt.

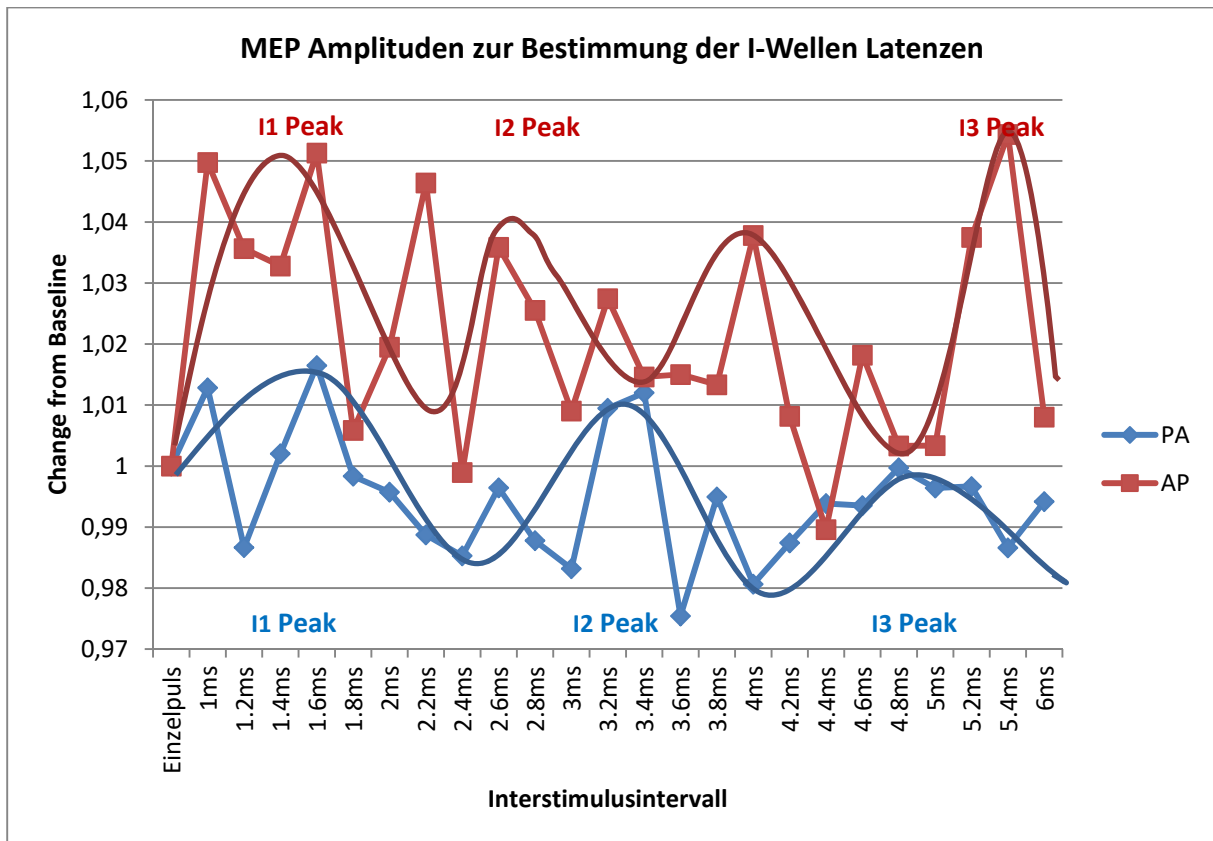


Abbildung 30: Relative MEP Amplituden durch Paired pulse TMS zur Bestimmung der I-Wellen Latenz

Zur weiteren Auswertung wurden mit Hilfe der Gaus'schen-Multipeak-Anpassung für die einzelnen Probanden folgende Peaks bestimmt:

Proband	Peak 1 AP	Peak 2 AP	Peak 3 AP	Peak 1 PA	Peak 2 PA	Peak 3 PA
01	1,16 ms	1,99 ms	4,72 ms	1,32 ms	3,97 ms	5,15 ms
02	1,97 ms	3,55 ms	4,81 ms	1,95 ms	3,89 ms	5,25 ms
03	2,05 ms	3,77 ms	5,05 ms	1,16 ms	2,61 ms	5,02 ms
04	1,59 ms	3,15 ms	3,84 ms	1,25 ms	2,39 ms	4,98 ms
06	1,42 ms	3,16 ms	4,73 ms	1,69 ms	2,46 ms	5,04 ms
07	0,94 ms	3,02 ms	5,45 ms	0,92 ms	3,28 ms	4,87 ms

10	1,2 ms	2,29 ms	4,19 ms	1,64 ms	3,08 ms	5,3 ms
12	1,42 ms	2,4 ms	4,32 ms	1,35 ms	1,91 ms	4,46 ms
13	1,55 ms	3,1 ms	5,96 ms	1,48 ms	3,39 ms	4,25 ms
14	1,6 ms	2,63 ms	3,78 ms	1,56 ms	3,29 ms	5,41 ms
Mittelwert	1,49 ms	2,91 ms	4,69 ms	1,43 ms	3,03 ms	4,97 ms

Tabelle 1: Übersicht der Maxima nach der Gaus'schen-Multipeak Anpassung

Folgende Abweichungen von den etablierten I-Wave Latenzen zeigen sich in unserer Studie: Das Ausmaß dieser Abweichung als Absolutwert ist in den nachfolgenden Tabellen dargestellt:

Proband	Abweichung Peak 1 AP	Abweichung Peak 2 AP	Abweichung Peak 3 AP	Abweichung Peak 1 PA	Abweichung Peak 2 PA	Abweichung Peak 3 PA
01	-0,34	0,49	3,22	-0,18	2,47	3,65
02	0,47	2,05	3,31	0,45	2,39	3,75
03	0,55	2,27	3,55	-0,34	1,11	3,52
04	0,09	1,65	2,34	-0,25	0,89	3,48
06	-0,08	1,66	3,23	0,19	0,96	3,54
07	-0,56	1,52	4,04	-0,58	1,78	3,37
10	-0,3	0,79	2,69	0,14	1,58	3,8
12	-0,08	0,9	2,82	-0,15	0,41	2,96
13	0,05	1,6	4,46	-0,02	1,89	2,75
14	0,1	1,13	2,28	0,06	1,79	3,91

Tabelle 2: Übersicht über absolute Abweichung der Maxima von erwarteter I-Wellen Latenz 1,5 ms

Proband	Abweichung Peak 1 AP	Abweichung Peak 2 AP	Abweichung Peak 3 AP	Abweichung Peak 1 PA	Abweichung Peak 2 PA	Abweichung Peak 3 PA
01	-3,34	-2,51	0,22	-3,18	-0,53	0,66
02	-2,53	-0,95	0,31	-2,55	-0,61	0,75
03	-2,45	-0,73	0,55	-3,34	-1,89	0,52
04	-2,91	-1,35	-0,66	-3,25	-2,11	0,48
06	-3,08	-1,34	0,23	-2,81	-2,04	0,54
07	-3,56	-1,48	0,95	-3,58	-1,22	0,37
10	-3,3	-2,21	-0,31	-2,86	-1,42	0,8
12	-3,08	-2,1	-0,18	-3,15	-2,59	-0,04
13	-2,95	-1,4	1,46	-3,02	-1,11	-0,25
14	-2,9	-1,87	-0,72	-2,94	-1,21	0,91

Tabelle 3: Übersicht über absolute Abweichung der Maxima von erwarteter I-Wellen Latenz 4,5 ms

Um den Einfluss der Abweichung vom Stimulus der Intervention bei 1,5 ms bzw. 4,5 ms auf das Ansprechen in Form einer LTP- oder LTD-ähnlichen Plastizität zu zeigen, wurden die MEP-Veränderungen mit dem Absolutwert sowie dem Betrag der zeitlichen Dissoziation zwischen Peak und Stimulus in Korrelation zueinander gesetzt.

Hierbei ergibt sich für das Interstimulusintervall von 1,5 ms eine lineare Korrelation für den Betrag der Abweichung des tatsächlichen Peaks von 1,5 ms ($p = 0,015$; $r = -0,810$):

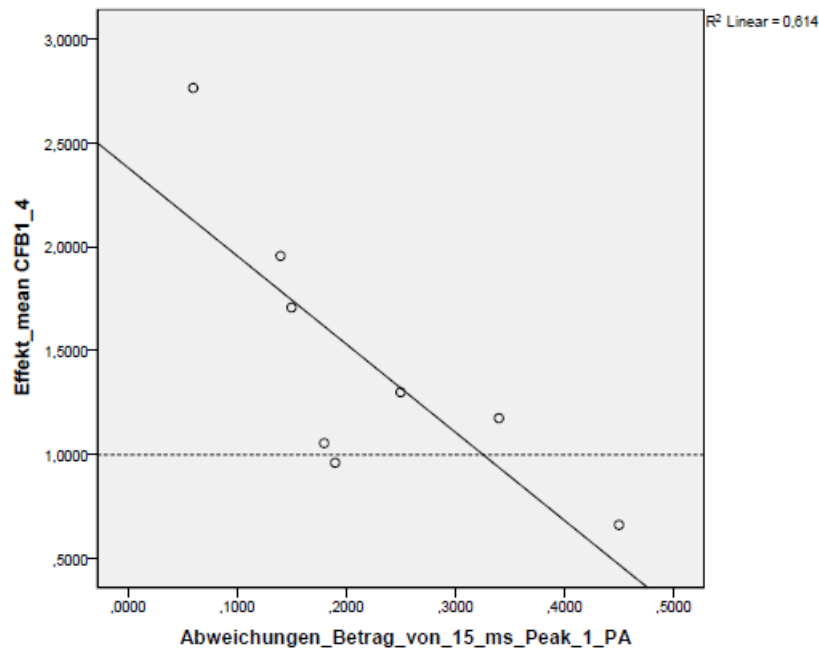


Abbildung 31: Korrelation Betrag der Abweichung von 1,5 ms

Für die Absolutwerte zeigt sich eine Gaus'sche Verteilung, die mit Hilfe einer Gauss one-point fit Kurve dargestellt werden kann. So ist beim Interstimulusintervall 1,5 ms vor allem die Nähe zum Peak der Studienteilnehmer entscheiden.

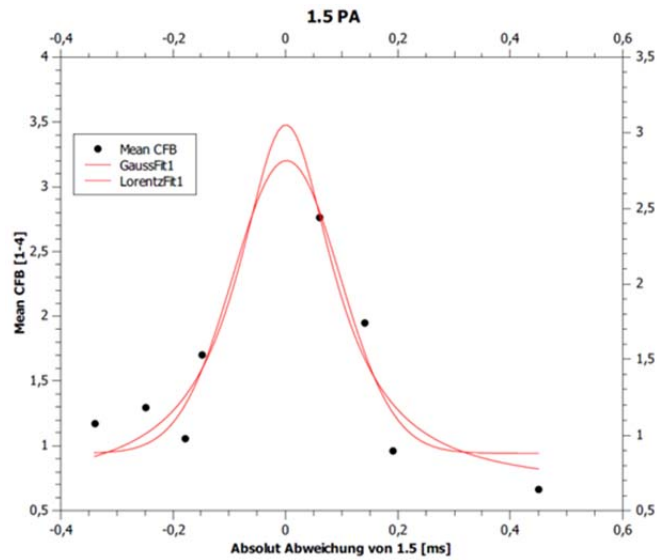


Abbildung 32: Verteilung der Absolutwerte für 1,5 ms und Protokollansprechen

Für das Interstimulusintervall von 4,5 ms zeigt sich für den Betrag der Abweichung des tatsächlichen Peaks von 4,5 ms eine gegenläufige Korrelation ($p = 0,0$; $r = 0,967$). Hier ist das Ansprechen auf das Interventionsprotokoll in Form eines MEP-Amplitudenanstiegs umso größer, je weiter der tatsächliche Peak auf den Stimulus bei 4,5 ms folgt.

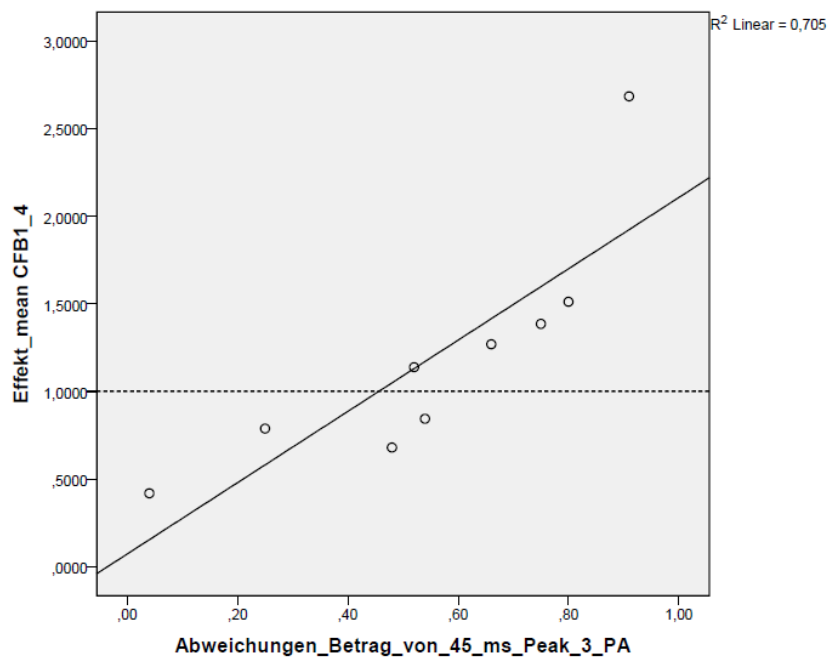
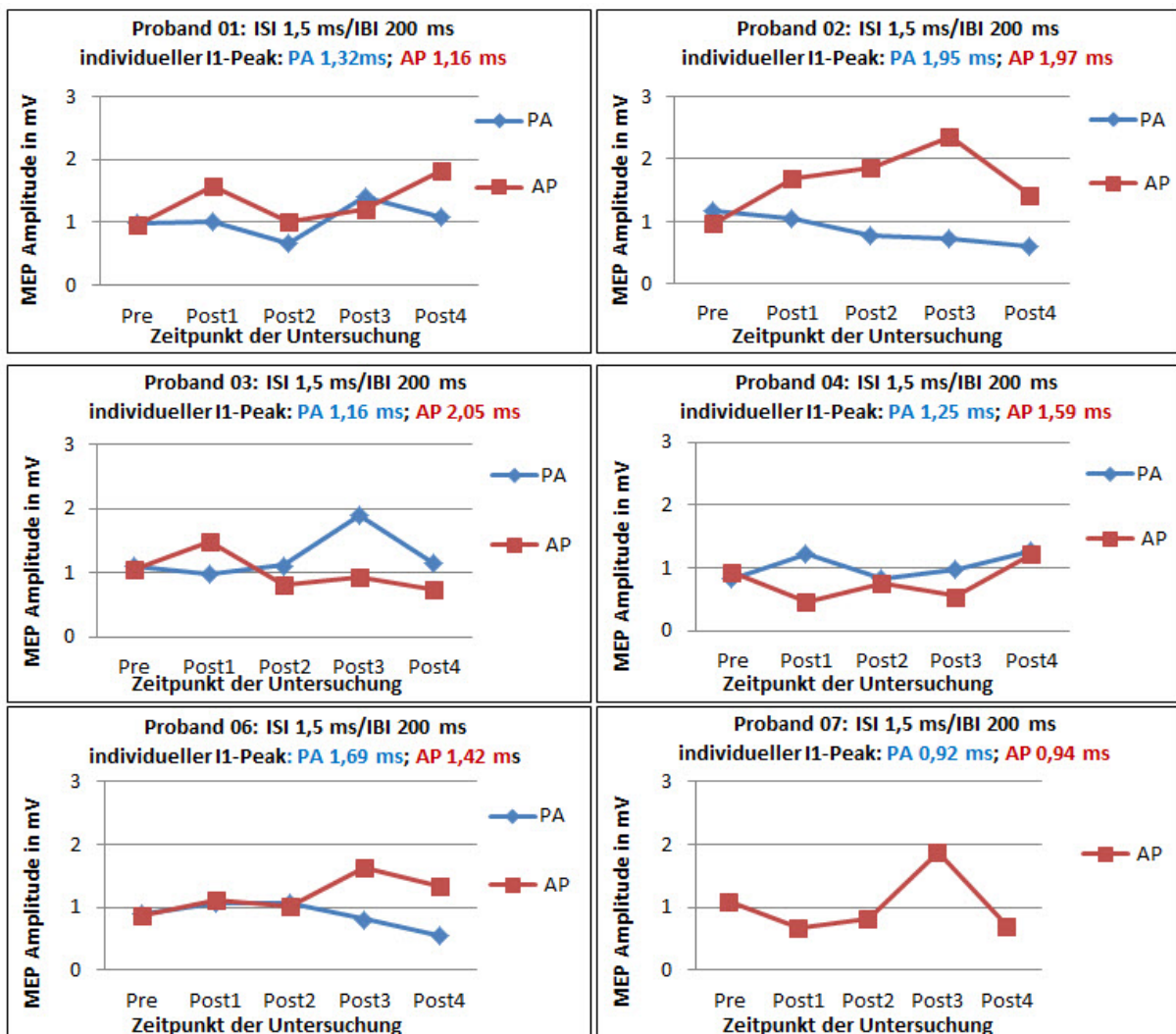


Abbildung 33: Korrelation Betrag der Abweichung von 4,5 ms

**Übersicht über die individuelle Entwicklung der MEP-Amplituden im Rahmen der
Stimulationsprotokolle in Zusammenschau mit den individuellen Ergebnissen der I-Wellen
Latenzvermessung**

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen das individuelle Ergebnis der 14 Probanden, die sowohl an den Interventionsprotokollen als auch an der I-Wellen Latenzvermessung teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Intervention und Evaluation in derselben Stromflussrichtung für beide Interstimulusintervalle. Zur besseren Übersicht ist dies in den Grafiken mit PA, für Intervention und Evaluation in PA-Stromflussrichtung, sowie AP, für Intervention und Evaluation in AP-Stromflussrichtung, abgekürzt. Bei zwei der gezeigten Probanden (Proband 07 und 13) konnten nicht alle Interventionsprotokolle durchgeführt werden (siehe auch Probandenübersicht im Anhang S.94). Auf Grund der besseren Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Fehlerindikatoren verzichtet.

Übersicht individuelle Ergebnisse für das Protokoll ISI 1,5 ms/IBI 200 ms und den I1-Peak



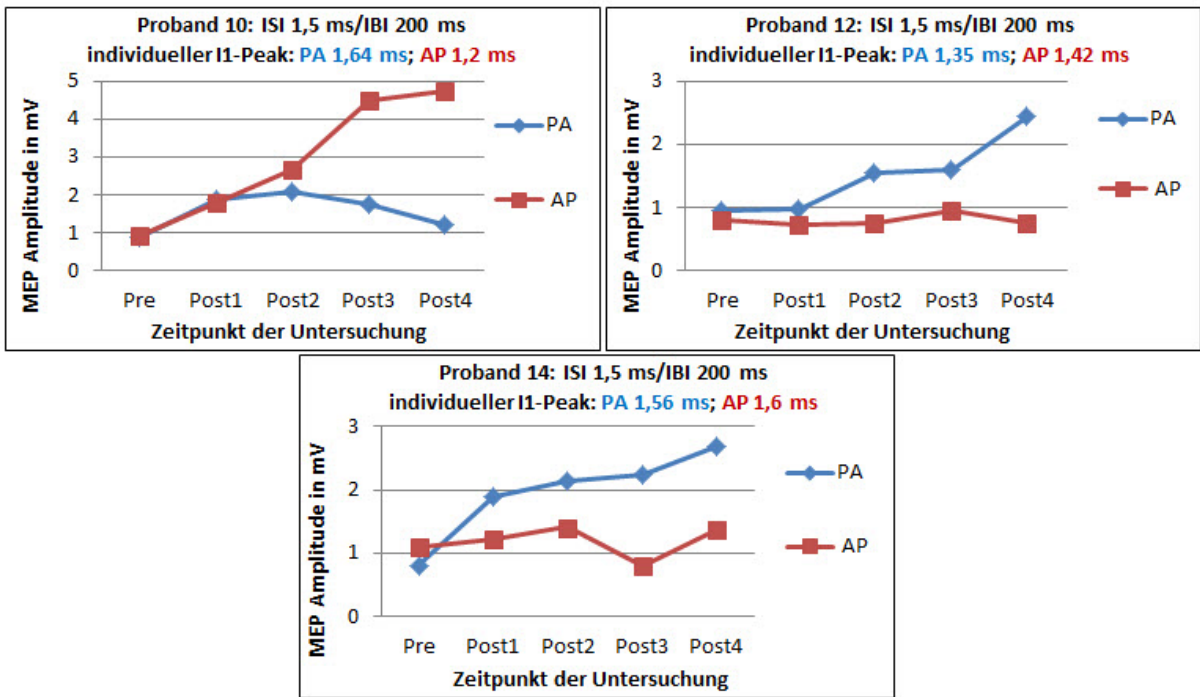
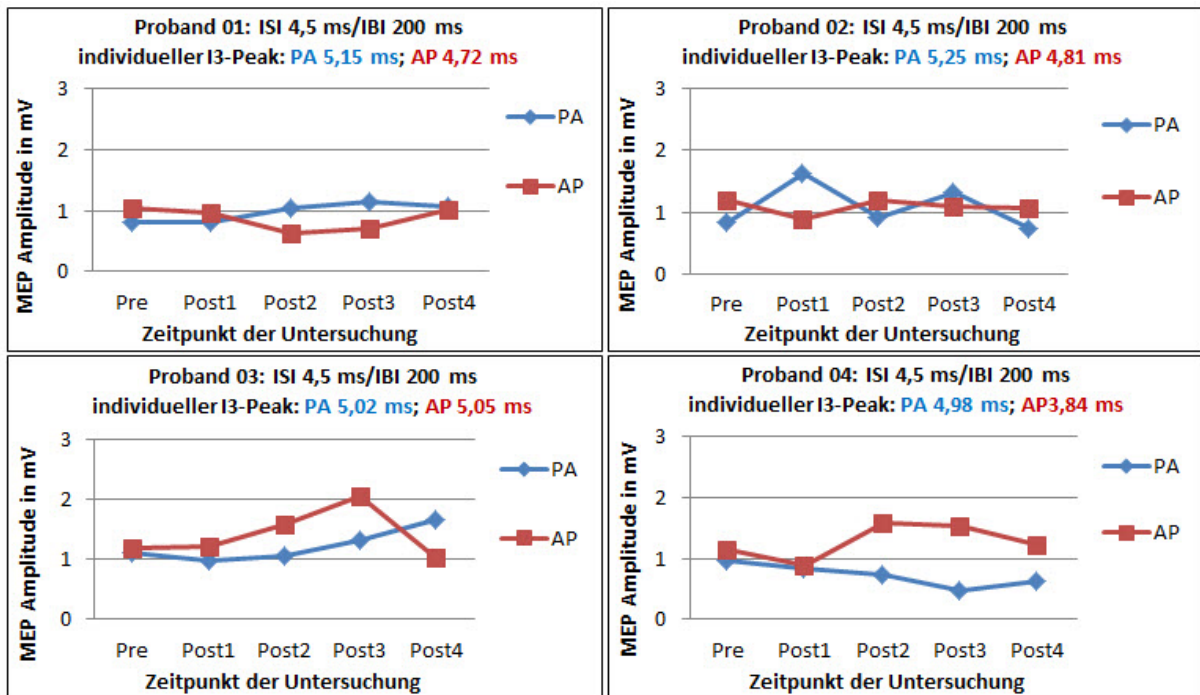


Abbildung 34: individuelle Ergebnisse der Stimulationsprotokolle mit ISI 1,5 ms in PA- und AP-Stromflussrichtung sowie individuelle I1-Peaks

Wie in der Korrelation gesehen, zeigen Probanden, deren individueller I1-Wellen Peak nahe am ISI von 1,5 ms liegt ein gutes Ansprechen in Form einer MEP-Amplituden Fazilitierung auf das Stimulationsprotokoll. Proband 07 konnte nur an der Intervention in AP-Stromflussrichtung teilnehmen.

Übersicht individuelle Ergebnisse für das Protokoll ISI 4,5 ms/IBI 200 ms und den I3-Peak



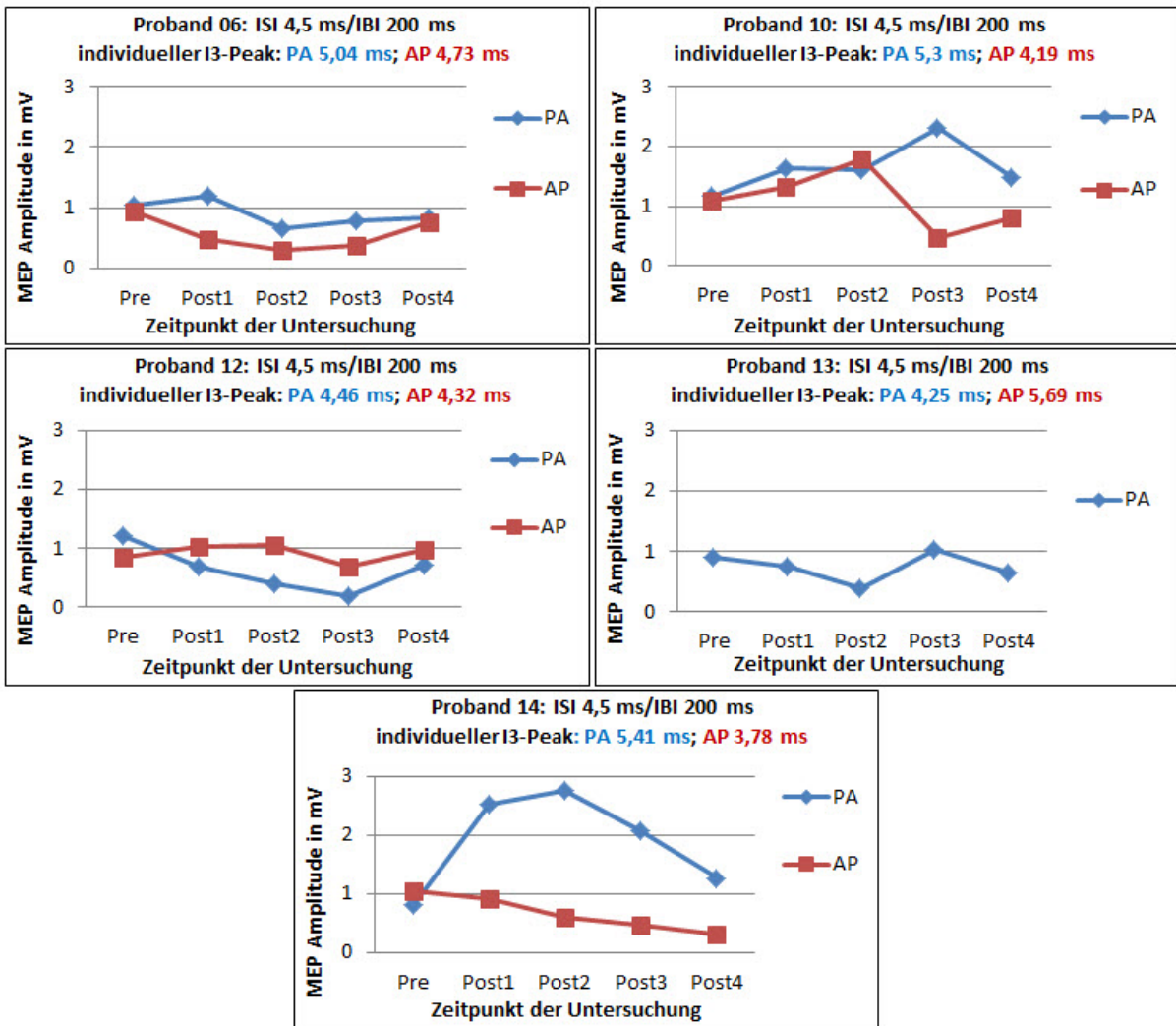


Abbildung 35: individuelle Ergebnisse der Stimulationsprotokolle mit ISI 4,5 ms in PA- und AP-Stromflussrichtung sowie individuelle I3-Peaks

Wie in der Korrelation gesehen, zeigen Probanden, deren individueller I3-Wellen Peak mit größerem Abstand zum ISI von 4,5 ms liegt ein Ansprechen in Form einer MEP-Amplituden Anstiegs auf das Stimulationsprotokoll. Proband 13 konnte nur an der Intervention in PA-Stromflussrichtung teilnehmen.

5. Diskussion

Der Effekt der hochrepetitiven Thetaburst-Stimulation mit gepaarten Pulsen in I1 (Interstimulusintervall 1,5 ms) und I3-Wellen (Interstimulusintervall 4,5 ms) Latenz zeigt eine Abhängigkeit von der individuellen I-Wellen Latenz und der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn.

Für die Intervention in AP-Stromflussrichtung zeigte sich für das Interstimulusintervall 1,5 ms der Trend eines MEP-Amplitudenanstieges, für das 4,5 ms Intervall eine Amplitudenreduktion für beide Stromflussrichtungen.

Während für die umgekehrte PA-Stromflussrichtung in der Intervention mit dem Interstimulusintervall von 1,5 ms ebenfalls eine Tendenz zur MEP-Fazilitierung besteht, ist das Ansprechen auf das 4,5 ms für die Evaluation in PA (MEP-Amplitudenanstieg) und AP (MEP-Amplitudenabfall) gegenläufig. In posterior-anteriorer Richtung ist der Effekt der LTP-ähnlichen Plastizität am größten, je näher der zweite Stimulus an der individuellen I1-Wellen Latenz ist und je weiter weg er von der individuellen I3-Wellen Latenz ist. Hierbei scheint die zeitliche Synchronität mit den frühen I-Wellen für die Richtung des Effekts im Sinne eines MEP-Amplituden Anstieges bei enger zeitlicher Nähe des individuellen I1-Wellen Peaks zum Interstimulusintervall verantwortlich zu sein.

Hochfrequente Paired pulse Stimulation in I-Wellen Latenz

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurden hochfrequente gepaarte TMS-Protokolle in I-Wellen Latenz mit einem Interstimulusintervall von 1,5 ms und 4,5 ms bei einem Interburstintervall von 200 ms in Form mit 720 Pulspaaren in Form einer einfachen, biphasischen Sinusvollwelle appliziert. Jung und Kollegen konnten bei ihrer qTBS-Stimulation in I-Wellen Periodizität bidirektionale Effekte für die Stromflussrichtung im Gehirn zwischen PA und AP zeigen (Jung et al., 2016). Ziel war es mit den gewählten Interstimulusintervallen in I-Wellen Latenz den Einfluss der I1- und I3-Welle auf die Induktion neuronaler Plastizität zu untersuchen. Als Besonderheit zu vorangegangenen Studien über den Einfluss der I-Wellen durch Paired Pulse TMS (Cash et al., 2013, Sewerin et al., 2011, Thickbroom et al., 2006) sind neben der hochfrequenten Applikation der TMS-Pulse, das lange Nachuntersuchungsintervall von 60 Minuten sowie die Untersuchung des Beitrags der I3-Welle hervorzuheben.

Für das Interventionsprotokoll ISI 1,5 ms/IBI 200 ms zeigte sich insgesamt für die Intervention in beide Stromflussrichtungen ein Trend zur Fazilitierung der MEP-Amplituden sowohl in der AP als auch PA-Nachuntersuchung, der jedoch nicht signifikant war. Bei genauerer Analyse des individuellen Ansprechens kam es für die PA-Stromflussrichtung mit 67% zu einer Entwicklung einer LTP-ähnlichen Fazilitierung und nur zu 33% zu einer LTD-ähnlichen Amplitudenabnahme. In umgekehrter Stromflussrichtung überwog mit 55% die LTD-ähnliche Depression. Bei Berechnung der Korrelation zwischen individueller I-Wellen Latenz und dem gewählten Interstimulusintervall von 1,5 ms ergab sich ein linearer Zusammenhang für ein Ansprechen in Form einer LTP-ähnlichen Plastizität. Je genauer die Abstimmung von individueller I-Wellen Latenz mit dem Interstimulusintervall war, desto besser konnte ein Ansprechen auf dieses Stimulationsprotokoll als MEP-Amplitudenanstieg erzielt werden.

Für das Interstimulusintervall von 4,5 ms zeigte sich für die PA-Stromflussrichtung in der grafischen Auswertung die tendenzielle Entwicklung einer LTP-ähnlichen Plastizität für die Nachuntersuchung in derselben Stromflussrichtung, während dies in AP-Stromflussrichtung nur bei 40% der Probanden der Fall war. In der Korrelation ergab sich ein negativer Zusammenhang mit besserem Ansprechen in Form einer MEP-Amplitudenzunahme durch große zeitliche Latenz zwischen Stimulus und individuellen I-Wellen Peak.

Die Effekte unserer Stimulationsprotokolle sind abhängig von der zeitlichen Synchronität des Magnetstimulus zu den I-Wellen. Einen entscheidenden Einfluss auf die Induktion neuronaler Plastizität durch hochfrequente Paired pulse Stimulation in I-Wellen Latenz hat also die hohe Synchronität zwischen der individuellen I-Wellen Latenz und dem Interstimulusintervall.

I-Wellen Latenzen

I-Wellen beruhen auf einer repetitiven hochfrequenten Entladung von kortikospinalen Nervenfasern durch Einzelpulsstimulation des motorischen Kortex (Ziemann and Rothwell, 2000). Sie treten mit einer Periodizität von etwa 1,5 ms auf (Day et al., 1989). Bei der Vermessung der I-Wellen Latenz konnten wir im Mittel, die in der Literatur aus epiduralen Ableitungen und Transkranieller Magnetstimulation beschrieben I-Wellen Latenzen, mit Intervallen von 1,5 ms, 3 ms und 4,5 ms, (Hallett, 2007, Sakai et al., 1997) nicht exakt bestätigen. Es zeigte sich, dass es individuell zu Abweichungen von diesen Latenzen kommt. Für unsere Probanden ergaben sich im Mittel für die Stromflussrichtung AP I-Wellen Latenzen von 1,49 ms, 2,91 ms und 4,69 ms; für die Stromflussrichtung PA 1,43 ms, 3,03 ms und 4,97 ms. Hierauf kann vermutlich das unterschiedliche, bidirektionale Ansprechen auf die Stimulationsprotokolle mit einem festen Stimulusintervall von 1,5

ms oder 4,5 ms zurückgeführt werden. Eine ähnliche Variabilität der I-Wellen Latenz zeigte sich auch in einer von Ziemann et. al 1998 durchgeführten Studie. Auf einen ersten Magnetstimulus folgte ein zweiter mit unterschiedlicher Latenz von 0,5 ms bis 5,2 ms in Schritten von 0,1 ms. Während die Intensität des ersten Impulses eine MEP-Amplitude von 1 mV erzielen sollte, löste der zweite Impuls, mit 90% der RMT alleine appliziert, kein MEP aus. Innerhalb bestimmter Intervalle zwischen ersten und zweiten Stimulus konnte auch hier eine Fazilitierung der MEPs gezeigt werden. Diese Verstärkung zeigte sich für die Intervalle von 1,2 ms bis 1,3 ms, 2,5 ms bis 2,8 ms sowie 4,2 ms bis 4,6 ms und damit auch nahe, aber nicht exakt an den epidural abgeleiteten I-Wellen Latenzen (Ziemann et al., 1998b). Dies war auch in anderen Studien bei nicht-invasiver Vermessung der I-Wellen der Fall (Cash et al., 2009, Delvendahl et al., 2014). Burke und Kollegen konnten mittels epiduralen Ableitungen bei anästhesierten Patienten zeigen, dass die durch Transkranielle Elektrische Stimulation induzierten I-Wellen zwar eine hohe Variabilität ihrer Amplitude, nicht aber bezüglich ihrer Latenz, aufweisen. Bei wachen Probanden und magnetischem, statt elektrischem Stimulus, könnte diese Variabilität jedoch möglicherweise höher ausfallen (Burke et al., 1995). Eine individuelle Anpassung der I-Wellen Latenz für eine iTMS wurde 2011 von der Arbeitsgruppe Sewerin et al. durchgeführt (Sewerin et al., 2011). Sie verglichen das Ansprechen auf eine konventionelle iTMS (ISI 1,5 ms) mit einem individuell angepassten Pulsintervall für die I1-Welle (zwischen 1,2 ms und 1,7 ms). Sie konnten, ähnlich unserer Ergebnisse, ein unterschiedliches Ansprechen sowohl in Form von LTP- als auch LTD-ähnlicher Plastizität auf die konventionelle iTMS zeigen. Knapp ein Drittel der Probanden zeigte, anstelle der erwarteten LTP-ähnlichen, LTD-ähnliche Effekte. Nach Anpassung des Interstimulusintervalls an die individuelle I-Wellen Latenz war der fazilitierende Effekt auf die MEP-Amplitude stärker und nur noch 1 einzelner Proband zeigte einen MEP-Amplituden Abfall. Sie untermauern damit die Hypothese, dass die optimale Synchronisation von Stimulation und I-Wellen von entscheidender Bedeutung ist (Sewerin et al., 2011). Dass auch die I3-Welle von entscheidender Bedeutung für die Ausbildung neuronaler Plastizität ist, konnten Long und Kollegen hervorheben (Long et al., 2017). Ihr Stimulationsprotokoll mit gepaarten Pulsen in I3-Wellen Latenz mit 4,3 ms zeigte, im Vergleich zu einem Kontrollprotokoll mit einem Interstimulusintervall von 3,5 ms, nicht nur eine verbesserte neuronale Plastizität in Form eines Anstiegs der MEP-Amplituden sondern auch ein verbessertes motorisches Output der Zielstruktur Hand. Besondere Bedeutung kommt ihren Ergebnissen insbesondere zu, da dies sowohl auf die gesunden Studienteilnehmer als auch auf Probanden mit Rückenmarksschädigung zutraf (Long et al., 2017).

Somit sind sowohl die I1 als auch die I3-Welle wichtige Zielstrukturen für die Induktion neuronaler Plastizität mittels nicht-invasiver Transkranieller Magnetstimulation beim Menschen. Um eine genauere Aussage über den Effekt unseres hochfrequenten Doppelpuls-Stimulationsprotokolls und

seinen Einfluss auf die Induktion von Plastizität in Bezug auf die I-Wellen machen zu können, wäre auch hier eine Anpassung an die individuelle I1- und I3-Wellen Latenz sinnvoll.

Spike-Timing Dependent Plasticity Mechanismen

Je näher die zeitliche Koinzidenz zwischen Stimulus und individueller I-Welle desto effektiver ist das Ansprechen auf die TMS-Stimulation (Sewerin et al., 2011, Cash et al., 2013). Als ursächlicher Mechanismus kommt hierfür die Spike-Timing Dependent Plasticity in Frage. Unter Spike-Timing Dependent Plasticity versteht man die vom Zeitpunkt der Potentialentstehung abhängige Plastizität, bei der die zeitliche Beziehung der prä- und postsynaptischen Aktionspotentiale von entscheidender Bedeutung ist (Bi and Poo, 1998, Siebner and Ziemann, 2007, S. 521). Diese zeitliche Beziehung wurde bereits 1983 von Levy und Steward an Ratten erforscht. Sie konnten zeigen, dass ein kontralateraler neuronaler Stimulus zu seiner Potenzierung führt, wenn er gleichzeitig oder kurz vor einem ipsilateralen Stimulus aktiviert wird. Eine umgekehrte Versuchsdurchführung zeigte im Gegensatz dazu eine Depression (Levy and Steward, 1983). Auch an Hippocampus-Neuronen von Ratten konnte der Einflussfaktor Zeit des eintreffenden Stimulus in Abhängigkeit der synaptischen Aktivierung dargestellt werden. Bi et al. variierten hierfür das Zeitintervall zwischen synaptischer und postsynaptischer Stimulation. Ein postsynaptischer Stimulus in einem Zeitfenster von 20 ms nach der synaptischen Aktivierung führte zu einer LTP-ähnlichen Plastizität, eine Stimulation 20 ms vor Aktivierung der Synapse zeigte umgekehrt eine LTD-ähnliche Antwort. Eine Stimulation außerhalb dieses 40 ms Intervalls konnte keine Veränderung der synaptischen Modifikation erzielen (Bi and Poo, 1998). Damit bestätigten sie die Wichtigkeit der zeitlichen Abfolge von prä- und postsynaptischen Aktionspotentialen innerhalb eines kurzen Zeitfensters im Bereich 10 ms (Markram et al., 1997). Auch für verschiedene PAS-Stimulationsprotokolle konnte die Bedeutung der Spike-Timing Dependent Plasticity für die Ausbildung von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität gezeigt werden. Treffen peripherer Nervenstimulus und transkranieller Magnetstimulus nahezu synchron am Motorkortex ein, zeigte sich ein Anstieg der neuronalen Erregbarkeit (Stefan et al., 2000). Kommt es zu einer asynchronen Aktivierung über den TMS-Impuls bevor der periphere Nervenstimulus am Kortex ankommt, zeigt sich eine gegenteilige LTD-ähnliche Depression (Wolters et al., 2003). Auf neuronaler Ebene gesprochen kommt eine Langzeitpotenzierung zustande, wenn das präsynaptische Neuron das postsynaptische erregt und die synaptische Verbindung dadurch gestärkt wird. Bei umgekehrter Reihenfolge der Aktionspotentiale wird die synaptische Verbindung geschwächt, eine Langzeitdepression entsteht (Conde et al., 2013). Auf zellulärer Ebene ist der Einfluss des NMDA-Rezeptors als Mechanismus für die Plastizitätsinduktion von großer Bedeutung (Caporale and Dan, 2008, Malenka and Bear, 2004). Durch Gabe von Dextromethorphan, einem NMDA-Rezeptor-

Antagonist konnte die Ausbildung von neuronaler Plastizität verhindert werden (Wolters et al., 2003, Stefan et al., 2002).

Welche Bedeutung die Synchronität bzw. die zeitliche Abfolge der Stimuli bei der Transkraniellen Magnetstimulation in I-Wellen-Latenz im Rahmen der High Fidelity Spike-Timing Dependent Plasticity als wichtigen Mechanismus für Plastizität hat, zeigt sich in einer 2013 veröffentlichten Studie (Cash et al., 2013). Unter der Annahme, dass eine Stimulation der I1-Welle mit einer Latenz von 1,5 ms zu einer Fazilitierung der Muskelantwort führt, applizierten sie alle 5 Sekunden über 15 Minuten 180 gepaarte TMS-Pulse mit einem Interstimulusintervall von 1,5 ms. Nach diesem Stimulationsprotokoll konnten sie eine Veränderung in Form LTP-ähnlicher Effekte für 15 Minuten erzielen. Eine Verlängerung des Interstimulusintervalls auf 2 ms und damit außerhalb der I-Wellen-Latenz führte umgekehrt zu einer Reduktion der MEP-Amplitude für 15 Minuten. Somit konnten sie ihre Hypothese, dass eine Stimulation in I-Wellen Latenz eine Fazilitierung, ein Verfehlen der I-Welle eine Verminderung der neuronalen Erregbarkeit hervorruft, bestätigen (Cash et al., 2013). Dies zeigt sich auch in unseren Ergebnissen. Bei der Korrelation zwischen Stimulus und individuellem I-Wellen Peak weisen unsere Probanden ein besseres Ansprechen in Form einer LTP-ähnlichen Plastizität auf, je enger die zeitliche Beziehung zwischen Stimulation und I1-Welle ist. Diese These wurde auch von Sewerin und Kollegen gefestigt (Sewerin et al., 2011). Bei der von ihnen durchgeführten Paired pulse TMS mit 0,2 Hz und einem Interstimulusintervall von 1,5 ms (120 gepaarte Pulse) zeigte ca. ein Drittel der Probanden nicht den erwarteten LTP-ähnlichen MEP-Amplitudenanstieg sondern einen Amplitudenabfall. Nach Adjustierung des Interstimulusintervall an die individuelle I-Wellen Latenz der Studienteilnehmer (zwischen 1,2 ms und 1,7 ms) zeigten sich stärkere Effekte der TMS und nur ein einzelner Proband erreichte keine MEP-Fazilitierung (Sewerin et al., 2011). Neuronale Plastizität bei ultraschneller Pulsabfolge ist damit abhängig von einer hohen Zielgenauigkeit und Treffsicherheit in Bezug auf die I-Wellen (High Fidelity Spike-Timing Dependent Plasticity) (Cash et al., 2013, Sewerin et al., 2011) und TMS in I-Wellen-Periodizität ein mögliches Modell für die Induktion von Spike-Timing Dependent Plasticity (Thickbroom, 2007). Auch für die späten I-Wellen ist die Stimulation in I-Wellen Latenz von Bedeutung und die I3-Welle eine wichtige Zielstruktur für die Induktion neuronaler Plastizität (Long et al., 2017). Long et. al verglichen ihr Stimulationsprotokoll mit 180 gepaarten Pulsen über 30 Minuten (entspricht einem Interburstintervall von 0,1 Hz) und einem Interstimulusintervall in I3-Wellen Latenz mit 4,3 ms mit einem Kontrollprotokoll, bei dem das Interstimulusintervall auf 3,5 ms verkürzt wurde. Für die Stimulation in AP-Stromflussrichtung konnten sie damit nicht nur einen Anstieg der MEP-Amplituden sondern auch eine Verbesserung der willkürlichen motorischen Leistung für 30 bis 60 Minuten hervorrufen. Für das Kontrollprotokoll außerhalb der I-Wellen Latenz war dies nicht der Fall. Besondere Relevanz kommt dieser Studie zu, da die Plastizitätseffekte nicht nur bei gesunden sondern auch bei Probanden mit

Rückenmarksschädigung möglich waren und dies in Zukunft ein potentieller nicht-invasiver therapeutischer Ansatz zur Unterstützung der motorischen Wiederherstellung nach inkompletter Rückenmarksschädigung sein könnte (Long et al., 2017).

Eine mögliche Erklärung für unsere Effekte in Form von sowohl LTP- als auch LTD-ähnlicher Plastizität im Vergleich zu der von Cash et al. 2013 durchgeführten Messreihe, sind die höhere Stimulationsfrequenz sowie die unterschiedliche Auswahl der Pulsconfiguration. Durch die schnelle Applikation der TMS-Impulse in I-Wellen Latenz soll eine optimale transsynaptische Erregung durch einen maximalen postsynaptischer Calcium-Einstrom erzielt werden (Cash et al., 2009, Jung et al., 2016). Vermutlich konnte dieser Effekt jedoch durch die asynchrone Pulsapplikation der Stimulation mit einem festen Interstimulusintervall in Bezug auf die individuelle Abweichung I-Wellen Latenz der Probanden nicht erreicht werden. In der hier gezeigten Studie wurde die Vermessung der I-Wellen Latenz mit monophasischen Pulsen, die Paired pulse Stimulation in I-Wellen Latenz jedoch im Unterschied zu Cash et al. mit biphasischen Pulsen in Form einer einfachen Sinuswelle durchgeführt. Hier zeigen monophasische Pulse eine höhere Selektivität in Bezug auf die Generierung von I-Wellen. Biphasische Pulse erregen leichter verschiedene Neuronenpopulationen. So ist es möglich, dass neben der präferentiellen Aktivierung der I1-Welle in PA und der I3-Welle in AP-Stromflussrichtung auch jeweils die anderen I-Wellen angesprochen werden (Jung et al., 2016).

Einfluss von Stromflussrichtung und Stimulationsform

Welche deszendierenden kortikospinalen Wellen (frühe oder späte I-Wellen) vornehmlich entstehen ist entscheidend abhängig von der Art und der Richtung der Stimulation. Während eine elektrische Stimulation primär D-Wellen hervorruft, führt die TMS vorwiegend zur Aktivierung von indirekten (I-) absteigenden Wellen. Entscheidend ist hierfür vor allem die Stromflussrichtung im Gehirn. Ein latero-medialer Stromfluss ist in der Lage sowohl D- als auch I-Wellen zu induzieren (Di Lazzaro et al., 1998a). Eine PA-Stromflussrichtung führt vor allem zur Aktivierung von I1-Wellen, bei höherer Stimulationsintensität auch späte I-Wellen und sehr hoher Intensität auch D-Wellen, während die AP-Stromflussrichtung vor allem I3-Wellen hervorruft (Di Lazzaro et al., 2001b, Di Lazzaro et al., 2003a, Di Lazzaro et al., 2001a). Um den Einfluss der Stromflussrichtung zu untersuchen, wurden die Interventionsprotokolle und die Evaluation in dieser Studie sowohl in PA als auch AP-Stromflussrichtung durchgeführt. Während sich für das Interstimulusintervall von 1,5 ms für beide Stromflussrichtungen eine Fazilitierung der MEP-Amplituden auch in der doppelten Evaluation zeigte, war dies für das Protokoll mit ISI 4,5 ms nur für die Intervention und Evaluation in gleichsinniger PA-Stromflussrichtung der Fall. Für die Intervention sowie die Evaluationen in AP-Stromflussrichtung

ergab sich in der grafischen Auswertung eine Depression der Amplituden. Für diese unterschiedliche Generierung der I-Wellen durch die verschiedenen Stromflussrichtungen werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Da eine zerebrale Inhibition durch gepaarte kortikale TMS ein unterschiedliches Ansprechen der frühen I1 und späten I3-Welle zeigt, lässt sich vermuten, dass verschiedene kortikale Strukturen an der Entstehung beteiligt sind. Ein Erklärungsansatz ist die Entstehung von I1-Wellen durch eine Stimulation der Somata der Pyramidenzellen und von späten I-Wellen durch Stimulation der Dendriten (Di Lazzaro et al., 1998c). Diese Theorie konnten Rusu und Kollegen mit einem Modell einer Pyramidenzelle weiterführen. Sie veränderten die Anzahl und Länge der Dendriten und erzielten damit eine unterschiedliche Generierung der späten I-Wellen. So schlussfolgerten auch sie, dass eine distale Erregung an den Dendriten zu späten, eine proximale Erregung nahe dem Soma zu frühen I-Wellen führt (Rusu et al., 2014). Eine Depolarisation unterschiedlicher Areale der Zellmembran führt also zu unterschiedlichen I-Wellen. Hierfür spricht auch die unterschiedliche Latenz einer D-Welle hervorgerufen durch AP-Stimulation im Vergleich zur elektrischen Stimulation, was eine Aktivierung der Pyramidenzelle näher am Zellkörper vermuten lässt (Di Lazzaro et al., 2003a). Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass die Veränderung der Stromflussrichtung im Gehirn zu einer Erregung unterschiedlicher Subpopulationen an Interneuronen führt (Di Lazzaro et al., 2001b, Sakai et al., 1997). So konnten Di Lazzaro und Kollegen zeigen, dass bei gepaarter TMS mit kurzen Interstimulusintervallen von 1, 1,2 und 1,4 ms epidural eine höhere Dichte an deszendierenden Wellen abgeleitet werden kann als durch die einzelnen Stimuli allein. Sie vermuteten eine synaptische Erregung einer Neuronensubpopulation durch den ersten Stimulus, die eine anschließende Fazilitierung durch den folgenden zweiten Stimulus ermöglicht (Di Lazzaro et al., 1999). In Zusammenschau der verschiedenen I-Wellen Eigenschaften nach TMS liegt es nahe, dass die Entstehung und Modulation der I-Wellen am ehesten im Motorcortex durch eine Aktivierung präsynaptischer neuronaler Strukturen der kortikospinalen Neuronen ihren Ursprung hat (Di Lazzaro et al., 2012, Ziemann and Rothwell, 2000).

Die Effekte einer TMS-Stimulation in I-Wellen Periodizität konnten bereits für verschiedene Stimulationsprotokolle gezeigt werden (Huang et al., 2009). So führte eine Doppelpuls TMS-Stimulation in I3-Wellen Latenz mit einem Interstimulusintervall von 4,3 ms zu einer Fazilitierung der MEP-Amplituden und einem verbessertem motorischen Output für 30 bis 60 Minuten (Long et al., 2017). Auch für das Interstimulusintervall von 1,5 ms und damit in I1-Wellen Latenz konnten gute Erfolge bei der Induktion neuronaler Plastizität erzielt werden. Während der von Thickbroom et al. mittels Paired pulse Stimulation mit einem Interstimulusintervall von 1,5 ms und einer Frequenz von 0,2 Hz (IBI 5s) induzierte MEP-Amplitudenanstieg für etwa 10 Minuten anhielt (Thickbroom et al., 2006), erzielte eine Kombination von 4 Pulsen mit demselben Interstimulusintervall sowie einer Wiederholung der Pulssalven von ebenfalls 5 s eine Veränderung für über 75 Minuten (Hamada et

al., 2007b). Da durch die Quattropuls-Stimulation keine Veränderung der Hirnstamm-MEPs erreicht wurde findet diese Form der Plastizitätsinduktion auf der Ebene des motorischen Kortex statt (Hamada et al., 2007b). Hamada und Kollegen führten verschiedene Erklärungsansätze als Ursache für die Veränderung der neuronalen Plastizität durch die QPS-Stimulation ins Feld (Hamada et al., 2007b): Zum einen vermuteten sie eine gesteigerte Erregbarkeit an der postsynaptischen Membran der kortikospinalen Neuronen. Solche veränderten Stromflüsse an Zellmembranen durch konditionierende Stimulation konnten bereits an Neuronen von Katzen gezeigt werden (Woody et al., 1991). Gegen diese Erklärung spricht jedoch, dass die motorischen Schwellen nach der Stimulation unverändert blieben. Zum anderen ist auch eine Verstärkung der synaptischen Effektivität möglich, so dass mehr Neuronen durch die Stimulation erregt werden können. Die synaptische Effektivität wird möglicherweise aber auch durch eine Abnahme der Einflüsse von inhibitorischen Interneuronen gesteigert. Als letzten Erklärungsansatz führen sie die bereits von Di Lazzaro et al. geäußerte Vermutung, dass auch weitere neuronale Schaltkreise als zur Generierung der I-Wellen in die Plastizitätsinduktion involviert sein können, auf (Hamada et al., 2007b, Di Lazzaro et al., 2007). Auch eine hochfrequente Stimulation bei gleichem ISI von 1,5 ms durch Verkürzung des IBI auf 200 ms im Rahmen der qTBS-Stimulation durch Jung und Kollegen konnte eine anhaltende Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit über 60 Minuten erzielen (Jung et al., 2016). Sie konnten zudem zeigen, dass die Stromflussrichtung für ihr Stimulationsprotokoll in I-Wellen Periodizität die Richtung des Effekts der neuronalen Plastizität entscheidend beeinflusst. Für die AP-Stromflussrichtung ergab sich durch qTBS-Stimulation eine MEP-Amplituden Fazilitierung, eine Depression für die PA-Stromflussrichtung. Auch sie schlussfolgerten, dass neben der der High Fidelity Spike-Timing Dependent Plasticity die Aktivierung verschiedener neuronaler Netzwerke ursächlich für diese Ergebnisse der qTBS-Stimulation sein könnte (Jung et al., 2016). Als Fazit bleibt die höhere Anzahl der repetitiven Stimuli bei der QPS und qTBS-Stimulation im Vergleich zu einer Paired pulse Stimulation effektiver für die Entwicklung neuronaler Plastizitätsmechanismen, auch wenn die genaue Erklärung hierfür offen bleibt.

Ziel der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie war es, die Effekte der Doppelpuls-TMS in I-Wellen Periodizität mit der hochfrequenten Stimulationsabfolge der qTBS zu kombinieren. Gerade die Applikation mit ultraschneller Abfolge der Doppelpulse bei einem Interburstintervall von 200 ms hebt diese Arbeit von vorangegangenen Studien mit ppTMS ab (Cash et al., 2013, Long et al., 2017, Sewerin et al., 2011) und sollte die Effektivität der Induktion neuronaler Plastizität steigern. Dass die individuelle I-Wellen Latenz auch bei einer Paired pulse Stimulation mit hochfrequenter Pulsabfolge in Latenz der frühen und späten I-Wellen eine so entscheidende Rolle spielt, war nicht abzusehen und unterstreicht die Bedeutung einer zukünftigen individuellen Anpassung des Interstimulusintervalls.

Neuronaler Ursprung der I-Wellen und dessen Einfluss auf TMS-Stimulation

Während der Ursprung der I1-Wellen am ehesten über eine monosynaptische Verbindung zur Pyramidenbahn zu erklären ist (Di Lazzaro et al., 2005), werden die späten I-Wellen wohl durch komplexere oligosynaptische neuronale Schaltkreise generiert (Di Lazzaro et al., 2008). Vermutlich entstehen sie durch eine Erregung der Dendriten von Pyramidenzellen und werden sowohl von exzitatorischen als auch inhibitorischen Eingängen an den distalen Synapsen der kortikospinalen Neuronen beeinflusst (Rusu et al., 2014). Ihre präferentielle Aktivierung durch AP-Stromflussrichtung und ihr unterschiedliches Ansprechen auf verschiedene TMS-Protokolle im Vergleich zur I1-Welle legt ebenfalls nahe, dass ihr Ursprung in anderen kortikalen Stromkreisen zu finden ist, als der, der I1-Welle (Di Lazzaro et al., 2012). Dieses unterschiedliche Ansprechen auf verschiedene plastizitäts-induzierende TMS-Protokolle konnte durch epidurale Ableitungen der deszendierenden kortikospinalen Wellen gezeigt werden. So führen eine 5 Hz rTMS sowie eine intermittierende TBS als MEP-fazilitierende Protokolle zu einem Anstieg der Amplitude der späten I-Wellen ohne Veränderung der I1-Welle. Auch für inhibitorische Stimulationsprotokolle konnten Unterschiede gezeigt werden. Einer 1 Hz rTMS folgte eine Reduktion der späten I-Wellen, dazu im Gegensatz einer kontinuierlichen TBS eine Depression der I1-Welle (Di Lazzaro et al., 2010). Für die Theorie der verschiedenen kortikalen Entstehungsorte spricht auch die unterschiedliche Sensitivität der frühen und späten I-Wellen auf die neuronale GABA-Aktivität (Paulus et al., 2008). Hamada et. al. konnten wichtige Hinweise über den Einfluss der späten I3-Wellen zur Ausbildung neuronaler Plastizität liefern (Hamada et al., 2013). Sie quantifizierten die individuelle Höhe der I1 bzw. I3-Wellen Rekrutierung über eine Messung der MEP-Latenz im Vergleich zur D-Welle. Ihre Hypothese sah vor, dass Probanden, bei denen TMS-Impulse vor allem frühe I-Wellen hervorrufen, ein gutes Ansprechen auf cTBS-Protokolle in Form einer LTD-ähnlichen Plastizität zeigen. Bei höherer individueller Aktivierung der späten I-Wellen sollte ein iTBS ein besseres Ansprechen hervorrufen. Das Ansprechen auf die Plastizitätsprotokolle war hochvariabel zwischen den einzelnen Probanden, jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen vermehrter individueller Aktivierung der späten I-Wellen und den Ansprechen auf die TMS hergestellt werden. Diese Probanden zeigten das erwartete Ergebnis einer LTD-ähnlichen Plastizität nach einem cTBS-Protokoll bzw. eine LTP-ähnliche nach einem iTBS-Protokoll. Im Gegensatz hierzu wurde ein umgekehrtes Ansprechen bei vermehrter individueller Aktivität der frühen I-Wellen beobachtet. Von großer Bedeutung für die Ausbildung von Plastizität durch die TMS ist also, ob es zu einer Rekrutierung der frühen oder späten I-Wellen kommt (Hamada et al., 2013). Mit Hilfe einer mathematischen Herangehensweise auf Grundlage der Analyse von MEP-Veränderungen nach gepaarter cTBS-Stimulation versuchten Heidegger und Kollegen das individuelle Ansprechen in Form von LTD- oder LTP-ähnlicher Plastizität der Probanden vorauszusagen. Dies könnte sich als mögliches Einschlusskriterium in künftigen Studien als nützlich

erweisen um die interindividuelle Variabilität auf eine TMS-Stimulation besser abschätzen zu können (Heidegger et al., 2017). Welche Bedeutung die späten I-Wellen haben, konnten auch Thickbroom und Kollegen zeigen. Ihre Aktivierung durch paired-pulse TMS wurde von einer überproportionalen Rekrutierung von Motorneuronen begleitet und sie sind damit entscheidend für die resultierende Muskelantwort (Thickbroom, 2011). Für unser Stimulationsprotokoll mit einem Interstimulusintervall von 4,5 ms zeigte sich in der Korrelation für die individuelle Abweichung ein stärkeres Ansprechen bei größerer Abweichung zwischen Stimulus und individuellen I-Wellen Peak, so dass hier vielleicht zusätzlich zu den I-Wellen andere neuronale Schaltkreise involviert und aktiviert werden. Im Gegensatz zur monosynaptischen Aktivierung der I1-Welle kann es bei der polysynaptischen Aktivierung der I3-Welle vermehrt zu Interferenzen durch unsere Stimulation kommen, die den Effekt der TMS mit beeinflussen.

Auf welcher neuronalen Ebene sich die Plastizitätsinduktion abspielt, konnten Hamada und Kollegen zeigen (Hamada et al., 2007a). Mit ihrem Stimulationsprotokoll, einer Paired pulse TMS mit einem Interstimulusintervall von ebenfalls 1,5 ms konnten sie einen Anstieg der MEPs aus dem Motorkortex zeigen. Hirnstamm-MEPs blieben von ihrer Intervention unbeeinflusst. Somit schlussfolgerten sie, die Entstehung der MEP-Fazilitierung müsse auf der Ebene des motorischen Kortex stattfinden (Hamada et al., 2007a). Sie bestätigten damit die Ergebnisse von Thickbroom et. al. aus dem Vorjahr, die für eine Stimulation in I-Wellen Periodizität mit 0,2 Hz (iTMS) ebenfalls eine Zunahme der kortikalen Erregbarkeit am ehesten durch verstärkte synaptische Effizienz nachweisen konnten. Die Zunahme der MEP-Amplitude zeigte sich bereits innerhalb der 30 minütigen Stimulation, in der insgesamt 360 Pulse appliziert wurden, und hielt für 10 Minuten in der Nachuntersuchung an. Indem sie keine Veränderung der F-Welle bei elektrischer Stimulation des Nervus ulnaris, als Maß für eine veränderte spinale Erregbarkeit, durch ihr Interventionsprotokoll zeigen konnten, vermuteten auch sie einen kortikalen Ursprung der neuronalen Plastizität (Thickbroom et al., 2006). Epidurale Ableitung der I-Wellen für ein iTMS-Protokoll zeigten bei deutlicher Größenzunahme der MEP-Amplituden jedoch nur eine geringe Zunahme der kortikospinalen deszendierenden Wellen (Di Lazzaro et al., 2007). Dies steht im Kontrast zu anderen Stimulationsprotokollen. So zeigte eine Thetaburst-Stimulation eine gleichgesinnte Reduktion von MEP- und I1-Wellen Amplitude (Di Lazzaro et al., 2005), eine repetitive TMS bei MEP-Amplitudenzunahme eine zusätzliche Rekrutierung von I-Wellen (Di Lazzaro et al., 2002a). Für diese Diskrepanz der Amplitudenzunahme von MEP und I-Wellen für die iTMS hielten Lazzaro und Kollegen es für wahrscheinlich, dass zusätzliche, stärker gestreute, deszendierende Erregungen einen Beitrag zur MEP-Zunahme leisten, die nicht mit den epiduralen Ableitungen erfasst werden. So können neben den I-Wellen auch zusätzliche neuronale Schaltkreise zur Plastizitätsinduktion für TMS in I-Wellen-Latenz beitragen (Di Lazzaro et al., 2007).

Mögliche Limitationen

Als Limitierung dieser Studie ist die Verwendung der verschiedenen Stimulatoren für die Interventionsprotokolle und für die Vermessung der I-Wellen Latenz zu nennen. Damit erfolgte die Latenzvermessung mit monophasischen Pulsen, die Stimulation der Interventionsprotokolle mit biphasischen Pulsen. Die individuellen I-Wellen Peaks in der Untersuchung mittels monophasischen Pulsen können sich hier schlechter darstellen, als bei biphasischen Pulsen. Aus technischen Gründen war es jedoch leider nicht möglich, die beiden Messreihen mit demselben Stimulator-Modell durchzuführen.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit vorangegangenen Studien (Delvendahl et al., 2014) wurde außerdem ein relativ schwaches SICF-Protokoll mit gleicher Stimulationsintensität des ersten und zweiten Pulses zur Vermessung der I-Wellen Latenzen gewählt. Hierfür wurde die Intensität auf 105% der RMT festgelegt (Delvendahl et al., 2014).

Ein möglicher Faktor, der die Induktion LTP- oder LTD-ähnlicher neuronaler Plastizität in der vorliegenden Studie beeinflusst, könnte die Anzahl Prästimuli sein. Ab einem Wert von ca. 200 Stück kommt es zu metaplastischen Effekten, die die nachfolgenden plastizitätsinduzierenden Protokolle beeinflussen (Delvendahl et al., 2010). Die Induktion neuronaler Plastizität gelingt nicht mehr oder nur in abgeschwächter Form. Um dies zu verhindern legten Delvendahl et al. die Anzahl der Vorstimuli zur Hotspotsuche, Schwellen- und Zielbereichsbestimmung auf 200 Stimuli fest (Delvendahl et al., 2010). Bei unseren Messungen konnte diese Grenze aus Studiendesign und technischen Gründen unter Wahrung der Reproduzierbarkeit bzw. Vollständigkeit meist nicht eingehalten werden und so wurde diese Grenze auf 300 Vorstimuli erweitert. Um diesen Einfluss genauer zu betrachten, wurde für die Ergebnisse dieser Studie die Korrelation mittels des Pearson Korrelationskoeffizienten bei parametrischen Test zwischen den Vorstimuli und der mittleren Abweichung der MEPs vom Ausgangswert für alle Stimulationsprotokolle berechnet. Hierbei ergab sich jedoch kein eindeutig signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Prästimuli und dem Effekt der TMS-Intervention.

6. Fazit

Die Ausbildung neuronaler Plastizität bei hochfrequenter Paired pulse TMS scheint in hohem Maße vom synchronen Eintreffen von Stimulus und den Peaks kortikospinaler Oszillationen, den sogenannten I-Wellen, im Rahmen des Modells der High Fidelity Spike-Timing Dependent Plasticity abzuhängen. Dieses Ergebnis ist konklusiv mit Ergebnissen der niederfrequenten Doppelpuls Stimulation und konnte hier erstmals für eine hochfrequente Transkranielle Magnetstimulation im Frequenzbereich der Thetaburst Stimulation gezeigt werden. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer individualisierten nicht-invasiven Hirnstimulation mittels hochfrequenter TMS, um möglicherweise die plastizitätsinduzierenden Effekte, zum Beispiel für die nicht-invasive Hirnstimulation im Rahmen der Frührehabilitation nach Schlaganfall, zur Behandlung der therapierefraktären Depression oder zur Therapie-unterstützenden Neuromodulation bei Kindern beispielsweise mit unilateraler Cerebralparese zu verbessern. Um eine möglichst genaue Aussage über die Bedeutung der individualisierten I-Wellen Stimulation zu erhalten, wäre es sinnvoll, die Stimulationsintervalle den individuellen I-Wellen Latenzen der Probanden anzupassen. Dies könnte in der Zukunft die Effektivität der plastizitätsinduzierenden TMS, insbesondere auch für den therapeutischen Einsatz, aber auch in der Grundlagenforschung entscheidend verbessern und die interindividuelle Variabilität potentiell senken

7. Zusammenfassung

In epiduralen Ableitungen konnte das Auftreten von deszendierenden kortikospinalen Wellen, den I-Wellen, als Ausdruck synchronisierter neuronaler Aktionspotentiale gezeigt werden. Sie weisen eine feste zeitliche Latenz und ein unterschiedliches Verhalten bei PA- bzw. AP-Stromflussrichtung auf. Verschiedene nicht-invasive TMS-Stimulationsprotokolle in I-Wellen Periodizität konnten diese deszendierenden kortikospinalen Wellen als wichtige Zielstruktur für die Induktion neuronaler Plastizität beim Menschen identifizieren. Ziel der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie war es die Effekte der Doppelpuls-TMS in I-Wellen Periodizität mit der hochfrequenten Stimulationsabfolge zu kombinieren und damit die Bedeutung der I-Wellen für die Induktion neuronaler Plastizität weiter zu untersuchen. In einem ersten Experiment wurden Stimulationsprotokolle von gepaarten biphasischen Pulsen (ppTMS) mit Interstimulusintervallen in der erwarteten I-Wellen Latenz von 1,5 ms und 4,5 ms sowohl in PA- als auch AP-Stromflussrichtung appliziert. Dabei wurde eine hochfrequente Pulsabfolge mit einem Interburstintervall von 200 ms zwischen den insgesamt 720 Pulspaaren gewählt. Die Stimulationsintensität betrug 90% der aktiven motorischen Schwelle. Vor und bis 60 Minuten nach Intervention wurden motorisch-evozierte Potentiale erhoben um Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit darzustellen. In einem zweiten Experiment wurde mittels SICF durch Variation des Interstimulusintervalls 0 ms (Einzelpuls) bis zu 6 ms die individuelle I-Wellen Latenz der einzelnen Probanden bestimmt. Der Effekt der hochfrequenten rTMS mit gepaarten Pulsen in I1 und I3-Wellen Latenz ist abhängig von der individuellen I-Wellen Latenz und der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn. Das Ansprechen auf die Stimulationsprotokolle war bei den 14 teilnehmenden Probanden im Alter zwischen 21 bis 38 Jahren jedoch individuell verschieden, so dass unsere Ergebnisse eine breite Streuung aufwiesen. Die Vermessung der individuellen I-Wellen Latenzen zeigte eine Abweichung von den erwarteten Latenzen für die I1-Welle bei 1,5 ms und die I3-Welle bei 4,5 ms. Dies kann eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse auf die Stimulationsprotokolle sein. Eine genauere Aussage über den Zusammenhang zwischen Plastizitätsausbildung und Abweichung von den erwarteten I-Wellen sollte durch Korrelation der Ergebnisse erreicht werden. Hier zeigte sich für die I1-Welle die zeitliche Übereinstimmung zwischen I1-Welle und Stimulation von entscheidender Bedeutung. In posterior-anteriorer Richtung ist der Effekt der LTP-ähnlichen Plastizität am größten, je näher der zweite Stimulus an der individuellen I1-Wellen Latenz ist. Somit ist unsere Stimulation in I-Wellen-Periodizität von 1,5 ms ein mögliches Modell für die Induktion von Spike-Timing Dependent Plasticity. Für die Korrelation zwischen Stimulusintervall 4,5 ms und individueller I3-Welle Latenz zeigte sich ein gegenläufiges Ergebnis. Hier war die zeitliche Dissoziation die entscheidende Komponente für die Ausbildung von LTP- oder LTD-

ähnlicher Plastizität, so dass hier neben den I-Wellen wahrscheinlich weitere neuronale Schaltkreise in die Plastizitätsinduktion einfließen. Die Effekte unserer Stimulationsprotokolle sind abhängig von der Nähe des Magnetstimulus zu den I-Wellen. Einen entscheidenden Einfluss auf die Induktion neuronaler Plastizität durch hochfrequente Paired pulse Stimulation in I-Wellen Latenz hat also die hohe Synchronität zwischen der individuellen I-Wellen Latenz und dem Interstimulusintervall. Somit sind sowohl die I1 als auch die I3-Welle wichtige Zielstrukturen für die Induktion neuronaler Plastizität mittels nicht-invasiver Transkranieller Magnetstimulation beim Menschen. Um eine genauere Aussage über den Effekt unseres hochfrequenten Stimulationsprotokolls und seinen Einfluss auf die Induktion von Plastizität in Bezug auf die I-Wellen machen zu können, wäre auch hier eine Anpassung an die individuelle I1- und I3-Wellen Latenz sinnvoll.

8. Literaturverzeichnis

- AMASSIAN, V. E., STEWART, M., QUIRK, G. J. & ROSENTHAL, J. L. 1987. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*, 20, 74-93.
- ARAI, N., OKABE, S., FURUBAYASHI, T., MOCHIZUKI, H., IWATA, N. K., HANAJIMA, R., TERAOKA, Y. & UGAWA, Y. 2007. Differences in after-effect between monophasic and biphasic high-frequency rTMS of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 118, 2227-33.
- ARTOLA, A., BROCHER, S. & SINGER, W. 1990. Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature*, 347, 69-72.
- AWISZUS, F. 2003. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 13-23.
- BARKER, A. T. 1991. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 8, 26-37.
- BARKER, A. T., JALINOU, R. & FREESTON, I. L. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-7.
- BASSER, P. J. 1994. Focal magnetic stimulation of an axon. *IEEE Trans Biomed Eng*, 41, 601-6.
- BI, G. Q. & POO, M. M. 1998. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 18, 10464-72.
- BLISS, T. V. & COLLINGRIDGE, G. L. 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31-9.
- BLISS, T. V. & COOKE, S. F. 2011. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics (Sao Paulo)*, 66 Suppl 1, 3-17.
- BUCHNER, H. 2014. *Praxisbuch Evozierte Potenziale: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung*, Thieme.
- BURKE, D., HICKS, R., STEPHEN, J., WOODFORTH, I. & CRAWFORD, M. 1995. Trial-to-trial variability of corticospinal volleys in human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 97, 231-7.
- CAPORALE, N. & DAN, Y. 2008. Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu Rev Neurosci*, 31, 25-46.
- CASH, R. F., BENWELL, N. M., MURRAY, K., MASTAGLIA, F. L. & THICKBROOM, G. W. 2009. Neuromodulation by paired-pulse TMS at an I-wave interval facilitates multiple I-waves. *Exp Brain Res*, 193, 1-7.
- CASH, R. F., MASTAGLIA, F. L. & THICKBROOM, G. W. 2013. Evidence for high-fidelity timing-dependent synaptic plasticity of human motor cortex. *J Neurophysiol*, 109, 106-12.
- CHEERAN, B., TALELLI, P., MORI, F., KOCH, G., SUPPA, A., EDWARDS, M., HOULDEN, H., BHATIA, K., GREENWOOD, R. & ROTHWELL, J. C. 2008. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol*, 586, 5717-25.
- CHEN, R., CLASSEN, J., GERLOFF, C., CELNIK, P., WASSERMANN, E. M., HALLETT, M. & COHEN, L. G. 1997. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48, 1398-403.
- CHEN, R., CROS, D., CURRA, A., DI LAZZARO, V., LEFAUCHEUR, J. P., MAGISTRIS, M. R., MILLS, K., ROSLER, K. M., TRIGGS, W. J., UGAWA, Y. & ZIEMANN, U. 2008. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 119, 504-32.
- CICINELLI, P., TRAVERSA, R., BASSI, A., SCIVOLETTO, G. & ROSSINI, P. M. 1997. Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve*, 20, 535-42.
- CIRILLO, J. & PEREZ, M. A. 2015. Subcortical contribution to late TMS-induced I-waves in intact humans. *Front Integr Neurosci*, 9, 38.

- COHEN, L. G., ZIEMANN, U., CHEN, R., CLASSEN, J., HALLETT, M., GERLOFF, C. & BUTEFISCH, C. 1998. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 15, 305-24.
- CONDE, V., VOLLMANN, H., TAUBERT, M., SEHM, B., COHEN, L. G., VILLRINGER, A. & RAGERT, P. 2013. Reversed timing-dependent associative plasticity in the human brain through interhemispheric interactions. *J Neurophysiol*, 109, 2260-71.
- COOKE, S. F. & BLISS, T. V. 2006. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129, 1659-73.
- DAY, B. L., DRESSLER, D., MAERTENS DE NOORDHOUT, A., MARSDEN, C. D., NAKASHIMA, K., ROTHWELL, J. C. & THOMPSON, P. D. 1989. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol*, 412, 449-73.
- DELVENDAHL, I., JUNG, N. H., KUHNKE, N. G., ZIEMANN, U. & MALL, V. 2012. Plasticity of motor threshold and motor-evoked potential amplitude--a model of intrinsic and synaptic plasticity in human motor cortex? *Brain Stimul*, 5, 586-93.
- DELVENDAHL, I., JUNG, N. H., MAINBERGER, F., KUHNKE, N. G., CRONJAEGER, M. & MALL, V. 2010. Occlusion of bidirectional plasticity by preceding low-frequency stimulation in the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 121, 594-602.
- DELVENDAHL, I., LINDEMANN, H., JUNG, N. H., PECHMANN, A., SIEBNER, H. R. & MALL, V. 2014. Influence of waveform and current direction on short-interval intracortical facilitation: a paired-pulse TMS study. *Brain Stimul*, 7, 49-58.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., BERARDELLI, A., MAZZONE, P., INSOLA, A., PILATO, F., SATURNO, E., DILEONE, M., TONALI, P. A. & ROTHWELL, J. C. 2002a. Direct demonstration of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the excitability of the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 144, 549-53.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., MAZZONE, P., INSOLA, A., PILATO, F., SATURNO, E., ACCURSO, A., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 2001a. Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. *Exp Brain Res*, 141, 121-7.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., MEGLIO, M., CIONI, B., TAMBURRINI, G., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 2000. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 111, 794-9.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PILATO, F., MAZZONE, P., INSOLA, A., RANIERI, F. & TONALI, P. A. 2003a. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res*, 25, 143-50.
- 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, 255-66.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PILATO, F., SATURNO, E., INSOLA, A., MAZZONE, P., TONALI, P. A. & ROTHWELL, J. C. 2002b. Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape. *Clinical Neurophysiology*, 113, 114-119.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PROFICE, P., SATURNO, E., PILATO, F., INSOLA, A., MAZZONE, P., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 1998a. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 109, 397-401.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., SATURNO, E., PILATO, F., INSOLA, A., MAZZONE, P., PROFICE, P., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 2001b. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 138, 268-73.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., TONALI, P. A., MAZZONE, P., INSOLA, A., PILATO, F., SATURNO, E., DILEONE, M. & ROTHWELL, J. C. 2003b. Direct demonstration of reduction of the output of the human motor cortex induced by a fatiguing muscle contraction. *Exp Brain Res*, 149, 535-8.

- DI LAZZARO, V., PILATO, F., DILEONE, M., PROFICE, P., OLIVIERO, A., MAZZONE, P., INSOLA, A., RANIERI, F., MEGLIO, M., TONALI, P. A. & ROTHWELL, J. C. 2008. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, 586, 3871-9.
- DI LAZZARO, V., PILATO, F., SATURNO, E., OLIVIERO, A., DILEONE, M., MAZZONE, P., INSOLA, A., TONALI, P. A., RANIERI, F., HUANG, Y. Z. & ROTHWELL, J. C. 2005. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol*, 565, 945-50.
- DI LAZZARO, V., PROFICE, P., PILATO, F., DILEONE, M., OLIVIERO, A. & ZIEMANN, U. 2010. The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clin Neurophysiol*, 121, 464-73.
- DI LAZZARO, V., PROFICE, P., RANIERI, F., CAPONE, F., DILEONE, M., OLIVIERO, A. & PILATO, F. 2012. I-wave origin and modulation. *Brain Stimul*, 5, 512-25.
- DI LAZZARO, V., RESTUCCIA, D., OLIVIERO, A., PROFICE, P., FERRARA, L., INSOLA, A., MAZZONE, P., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 1998b. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol*, 508 (Pt 2), 625-33.
- DI LAZZARO, V., RESTUCCIA, D., OLIVIERO, A., PROFICE, P., FERRARA, L., INSOLA, A., MAZZONE, P., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 1998c. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res*, 119, 265-8.
- DI LAZZARO, V., ROTHWELL, J. C., OLIVIERO, A., PROFICE, P., INSOLA, A., MAZZONE, P. & TONALI, P. 1999. Intracortical origin of the short latency facilitation produced by pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 129, 494-499.
- DI LAZZARO, V., THICKBROOM, G. W., PILATO, F., PROFICE, P., DILEONE, M., MAZZONE, P., INSOLA, A., RANIERI, F., TONALI, P. A. & ROTHWELL, J. C. 2007. Direct demonstration of the effects of repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation at I-wave periodicity. *Clin Neurophysiol*, 118, 1193-7.
- FITZGERALD, P. B., BROWN, T. L., DASKALAKIS, Z. J., CHEN, R. & KULKARNI, J. 2002. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol*, 113, 1136-41.
- FITZGERALD, P. B., FOUNTAIN, S. & DASKALAKIS, Z. J. 2006. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*, 117, 2584-96.
- GROPPA, S., OLIVIERO, A., EISEN, A., QUARTARONE, A., COHEN, L. G., MALL, V., KAELIN-LANG, A., MIMA, T., ROSSI, S., THICKBROOM, G. W., ROSSINI, P. M., ZIEMANN, U., VALLS-SOLE, J. & SIEBNER, H. R. 2012. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 123, 858-82.
- HALLETT, M. 2007. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55, 187-99.
- HAMADA, M., HANAJIMA, R., TERAQ, Y., ARAI, N., FURUBAYASHI, T., INOMATA-TERADA, S., YUGETA, A., MATSUMOTO, H., SHIROTA, Y. & UGAWA, Y. 2007a. Origin of facilitation in repetitive, 1.5ms interval, paired pulse transcranial magnetic stimulation (rPPS) of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 118, 1596-601.
- HAMADA, M., HANAJIMA, R., TERAQ, Y., ARAI, N., FURUBAYASHI, T., INOMATA-TERADA, S., YUGETA, A., MATSUMOTO, H., SHIROTA, Y. & UGAWA, Y. 2007b. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 118, 2672-82.
- HAMADA, M., MURASE, N., HASAN, A., BALARATNAM, M. & ROTHWELL, J. C. 2013. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cereb Cortex*, 23, 1593-605.
- HAMADA, M., TERAQ, Y., HANAJIMA, R., SHIROTA, Y., NAKATANI-ENOMOTO, S., FURUBAYASHI, T., MATSUMOTO, H. & UGAWA, Y. 2008. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, 586, 3927-47.
- HEIDEGGER, T., HANSEN-GOOS, O., BATLAEVA, O., ANNAK, O., ZIEMANN, U. & LÖTSCH, J. 2017. A Data-Driven Approach to Responder Subgroup Identification after Paired Continuous Theta Burst Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11.

- HESS, C. W., MILLS, K. R. & MURRAY, N. M. 1987. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol*, 388, 397-419.
- HESS, G. & DONOGHUE, J. P. 1996. Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 56, 397-405.
- HOVEY, C. A. J. R. 2006. The Guide to Magnetic Stimulation. *The Magstim Company Limited*.
- HUANG, Y.-Z., EDWARDS, M. J., ROUNIS, E., BHATIA, K. P. & ROTHWELL, J. C. 2005. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*, 45, 201-206.
- HUANG, Y. Z., CHEN, R. S., ROTHWELL, J. C. & WEN, H. Y. 2007. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol*, 118, 1028-32.
- HUANG, Y. Z., LU, M. K., ANTAL, A., CLASSEN, J., NITSCHKE, M., ZIEMANN, U., RIDDING, M., HAMADA, M., UGAWA, Y., JABERZADEH, S., SUPPA, A., PAULUS, W. & ROTHWELL, J. 2017. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol*, 128, 2318-2329.
- HUANG, Y. Z., SOMMER, M., THICKBROOM, G., HAMADA, M., PASCUAL-LEONNE, A., PAULUS, W., CLASSEN, J., PETERCHEV, A. V., ZANGEN, A. & UGAWA, Y. 2009. Consensus: New methodologies for brain stimulation. *Brain Stimul*, 2, 2-13.
- JALINOUS, R. 1991. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 8, 10-25.
- JUNG, N. H., DELVENDAHL, I., KUHNKE, N. G., HAUSCHKE, D., STOLLE, S. & MALL, V. 2010. Navigated transcranial magnetic stimulation does not decrease the variability of motor-evoked potentials. *Brain Stimul*, 3, 87-94.
- JUNG, N. H., DELVENDAHL, I., PECHMANN, A., GLEICH, B., GATTINGER, N., SIEBNER, H. R. & MALL, V. 2012. Transcranial magnetic stimulation with a half-sine wave pulse elicits direction-specific effects in human motor cortex. *BMC Neurosci*, 13, 139.
- JUNG, N. H., GLEICH, B., GATTINGER, N., HOESS, C., HAUG, C., SIEBNER, H. R. & MALL, V. 2016. Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation using Ultra-High Frequency Bursts - A New Protocol to Induce Changes in Cortico-Spinal Excitability in Human Motor Cortex. *PLoS One*, 11, e0168410.
- KAMMER, T., BECK, S., THIELSCHER, A., LAUBIS-HERRMANN, U. & TOPKA, H. 2001. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol*, 112, 250-8.
- KAMMER, T. & THIELSCHER, A. 2003. Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde*, 22, 168.
- KANDEL, E. R. 2000. *Principles of neural science*, New York [u.a.], McGraw-Hill.
- KANEKO, K., KAWAI, S., FUCHIGAMI, Y., SHIRAIISHI, G. & ITO, T. 1996. Effect of stimulus intensity and voluntary contraction on corticospinal potentials following transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*, 139, 131-6.
- KIDGELL, D. J., MASON, J., FRAZER, A. & PEARCE, A. J. 2016. I-wave periodicity transcranial magnetic stimulation (iTMS) on corticospinal excitability. A systematic review of the literature. *Neuroscience*, 322, 262-72.
- KOBAYASHI, M. & PASCUAL-LEONE, A. 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, 2, 145-56.
- LEVY, W. B. & STEWARD, O. 1983. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience*, 8, 791-7.
- LISMAN, J. 1989. A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86, 9574-8.
- LONG, J., FEDERICO, P. & PEREZ, M. A. 2017. A novel cortical target to enhance hand motor output in humans with spinal cord injury. *Brain*, 140, 1619-1632.
- MAINBERGER, F., ZENKER, M., JUNG, N. H., DELVENDAHL, I., BRANDT, A., FREUDENBERG, L., HEINEN, F. & MALL, V. 2013. Impaired motor cortex plasticity in patients with Noonan syndrome. *Clin Neurophysiol*, 124, 2439-44.
- MALENKA, R. C. & BEAR, M. F. 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 44, 5-21.

- MARKRAM, H., LUBKE, J., FROTSCHER, M. & SAKMANN, B. 1997. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275, 213-5.
- MERTON, P. A. & MORTON, H. B. 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285, 227.
- MILLS, K. R. & NITHI, K. A. 1997. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*, 20, 570-6.
- MISHORY, A., MOLNAR, C., KOOLA, J., LI, X., KOZEL, F. A., MYRICK, H., STROUD, Z., NAHAS, Z. & GEORGE, M. S. 2004. The maximum-likelihood strategy for determining transcranial magnetic stimulation motor threshold, using parameter estimation by sequential testing is faster than conventional methods with similar precision. *J ect*, 20, 160-5.
- 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, 45-8.
- NIEHAUS, L., MEYER, B. U. & WEYH, T. 2000. Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation. *Clin Neurophysiol*, 111, 75-80.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLE, J., WASSERMANN, E. M. & HALLETT, M. 1994. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 (Pt 4), 847-58.
- PATTON, H. D. & AMASSIAN, V. E. 1954. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol*, 17, 345-63.
- PAULUS, W. 2005. Toward establishing a therapeutic window for rTMS by theta burst stimulation. *Neuron*, 45, 181-3.
- PAULUS, W., CLASSEN, J., COHEN, L. G., LARGE, C. H., DI LAZZARO, V., NITSCHKE, M., PASCUAL-LEONE, A., ROSENOW, F., ROTHWELL, J. C. & ZIEMANN, U. 2008. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*, 1, 151-63.
- PECHMANN, A., DELVENDAHL, I., BERGMANN, T. O., RITTER, C., HARTWIGSEN, G., GLEICH, B., GATTINGER, N., MALL, V. & SIEBNER, H. R. 2012. The number of full-sine cycles per pulse influences the efficacy of multicycle transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*, 5, 148-54.
- PENFIELD, W. & BOLDREY, E. 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60, 389-443.
- QUARTARONE, A., BAGNATO, S., RIZZO, V., MORGANTE, F., SANT'ANGELO, A., BATTAGLIA, F., MESSINA, C., SIEBNER, H. R. & GIRLANDA, P. 2005. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 161, 114-24.
- RAVNBERG, M., BLINKENBERG, M. & DAHL, K. 1991. Standardization of facilitation of compound muscle action potentials evoked by magnetic stimulation of the cortex. Results in healthy volunteers and in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81, 195-201.
- ROSLER, K. M., HESS, C. W., HECKMANN, R. & LUDIN, H. P. 1989. Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett*, 100, 347-52.
- ROSSI, S., HALLETT, M., ROSSINI, P. M., PASCUAL-LEONE, A. & SAFETY OF, T. M. S. C. G. 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120, 2008-39.
- 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. & ET AL. 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.
- ROTH, B. J. 1994. Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng*, 22, 253-305.
- ROTH, B. J. & BASSER, P. J. 1990. A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Trans Biomed Eng*, 37, 588-97.
- ROTHWELL, J. C. 1997. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*, 74, 113-22.
- ROTHWELL, J. C., HALLETT, M., BERARDELLI, A., EISEN, A., ROSSINI, P. & PAULUS, W. 1999. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 97-103.
- ROZOV, A. V., VALIULLINA, F. F. & BOLSHAKOV, A. P. 2017. Mechanisms of Long-Term Plasticity of Hippocampal GABAergic Synapses. *Biochemistry (Mosc)*, 82, 257-263.
- RUSU, C. V., MURAKAMI, M., ZIEMANN, U. & TRIESCH, J. 2014. A model of TMS-induced I-waves in motor cortex. *Brain Stimul*, 7, 401-14.
- SAKAI, K., UGAWA, Y., TERAU, Y., HANAJIMA, R., FURUBAYASHI, T. & KANAZAWA, I. 1997. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res*, 113, 24-32.
- SALVADOR, R., SILVA, S., BASSER, P. J. & MIRANDA, P. C. 2011. Determining which mechanisms lead to activation in the motor cortex: a modeling study of transcranial magnetic stimulation using realistic stimulus waveforms and sulcal geometry. *Clin Neurophysiol*, 122, 748-58.
- SEWERIN, S., TAUBERT, M., VOLLMANN, H., CONDE, V., VILLRINGER, A. & RAGERT, P. 2011. Enhancing the effect of repetitive I-wave paired-pulse TMS (iTMS) by adjusting for the individual I-wave periodicity. *BMC Neurosci*, 12, 45.
- SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. 2007. *Das TMS-Buch, Das Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, Heidelberg, Springer.
- SOMMER, M., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2002. Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *Neuroreport*, 13, 809-11.
- SOMMER, M., NORDEN, C., SCHMACK, L., ROTHKEGEL, H., LANG, N. & PAULUS, W. 2013. Opposite optimal current flow directions for induction of neuroplasticity and excitation threshold in the human motor cortex. *Brain Stimul*, 6, 363-70.
- STEFAN, K., KUNESCH, E., BENECKE, R., COHEN, L. G. & CLASSEN, J. 2002. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*, 543, 699-708.
- STEFAN, K., KUNESCH, E., COHEN, L. G., BENECKE, R. & CLASSEN, J. 2000. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, 123 Pt 3, 572-84.
- STEFAN, K., WYCISLO, M. & CLASSEN, J. 2004. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol*, 92, 66-72.
- THICKBROOM, G. W. 2007. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Exp Brain Res*, 180, 583-93.
- THICKBROOM, G. W. 2011. A model of the contribution of late I-waves to alpha-motoneuronal activation: implications for paired-pulse TMS. *Brain Stimul*, 4, 77-83.
- THICKBROOM, G. W., BYRNES, M. L., EDWARDS, D. J. & MASTAGLIA, F. L. 2006. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity. *Clin Neurophysiol*, 117, 61-6.
- TOUGE, T., GERSCHLAGER, W., BROWN, P. & ROTHWELL, J. C. 2001. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol*, 112, 2138-45.
- TOYODA, H., ZHAO, M. G. & ZHUO, M. 2006. NMDA receptor-dependent long-term depression in the anterior cingulate cortex. *Rev Neurosci*, 17, 403-13.
- WEBER, M. & EISEN, A. A. 2002. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle Nerve*, 25, 160-75.

- WOLTERS, A., SANDBRINK, F., SCHLOTTMANN, A., KUNESCH, E., STEFAN, K., COHEN, L. G., BENECKE, R. & CLASSEN, J. 2003. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 89, 2339-45.
- WOODY, C. D., GRUEN, E. & BIRT, D. 1991. Changes in membrane currents during Pavlovian conditioning of single cortical neurons. *Brain Res*, 539, 76-84.
- ZIEMANN, U., CORWELL, B. & COHEN, L. G. 1998a. Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci*, 18, 1115-23.
- ZIEMANN, U., ILIC, T. V., PAULI, C., MEINTZSCHEL, F. & RUGE, D. 2004. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*, 24, 1666-72.
- 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, 127-35.
- 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, 367-78.
- ZIEMANN, U., MUELLBACHER, W., HALLETT, M. & COHEN, L. G. 2001. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*, 124, 1171-81.
- ZIEMANN, U., PAULUS, W., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A., BYBLOW, W. D., BERARDELLI, A., SIEBNER, H. R., CLASSEN, J., COHEN, L. G. & ROTHWELL, J. C. 2008. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul*, 1, 164-82.
- ZIEMANN, U. & ROTHWELL, J. C. 2000. I-waves in motor cortex. *J Clin Neurophysiol*, 17, 397-405.
- ZIEMANN, U., TERGAU, F., WASSERMANN, E. M., WISCHER, S., HILDEBRANDT, J. & PAULUS, W. 1998b. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, 511 (Pt 1), 181-90.

9. Anhang

9.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der gegenläufigen Stromflussrichtung in Spule (Beispiel einer Rundspule) und Gehirn (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).....	9
Abbildung 2: Entstehung einer Depolarisation durch ein elektrisches Gradientenfeld (Siebner and Ziemann, 2007, S. 22).....	9
Abbildung 3: Rundspule und die Verteilung ihres elektrisch induzierten Felds (Siebner and Ziemann, 2007, S. 631) sowie ein Röntgenbild einer Rundspule (Kammer and Thielscher, 2003)	11
Abbildung 4: Doppelspule und die Verteilung ihres elektrisch induzierten Felds (Siebner and Ziemann, 2007, S. 631) sowie ein Röntgenbild einer Doppelspule (Kammer and Thielscher, 2003)	12
Abbildung 5: Darstellung von Spulenstrom, induzierter Spannung und Membranpotential bei monophasischen Pulsen (Kammer and Thielscher, 2003)	12
Abbildung 6: Darstellung von Spulenstrom, induzierter Spannung und Membranpotential bei biphasischen Pulsen (Kammer and Thielscher, 2003).....	13
Abbildung 7: Übersicht plastizitätsinduzierende nicht-invasive Stimulationsformen	16
Abbildung 8: Übersicht über die verschiedenen Stimulationsformen der rTMS (Siebner and Ziemann, 2007, S. 500).....	17
Abbildung 9: Verschiedene Applikationsmuster der Thetaburst-Stimulation (Huang et al., 2005)	18
Abbildung 10: Schematische Darstellung der qTBS Pulsabfolge (Jung et al., 2016)	19
Abbildung 11: Übersicht über präferentielle I- und D-Wellen Aktivierung bei verschiedenen TMS-Stromflussrichtungen (Di Lazzaro et al., 2003a).....	22
Abbildung 12: Darstellung der I-Wellen Facilitierung und MEP-Amplituden Anstieg nach ITMS (Cash et al., 2009).....	25
Abbildung 13: Bidirektionale Effekte für die qTBS in I-Wellen Latenz abhängig von der Stromflussrichtung (Jung et al., 2016).....	26
Abbildung 14: Überblick über die Versuchsanordnung	29
Abbildung 15: Magnetstimulator Quattro MAG 2266 für die Durchführung der Interventionsprotokolle	30
Abbildung 16: Aufbau der Stimulatoren zur I-Wave-Latenzvermessung (gepaarte Stimulation, Short-intercortical facilitation, unten zwei Einzelstimulatoren Magstim 200 mit BiStim-Modul oben)	31
Abbildung 17: Übersicht zur Stromflussrichtung in Spule und Gehirn	32
Abbildung 18: Spule von MAG und More (Verwendung Interventionsprotokolle), AP/PA-Switch zur Stromflussumkehr, Spule von Magstim (Verwendung Latenzvermessung I-Wellen) (von links nach rechts).....	32
Abbildung 19: Positionierung der Ableitungselektroden für den Zielmuskel APB und den Kontrollmuskel ADM	34
Abbildung 20: Digitimer mit Stimulationselektrode zur Aufmerksamkeitskontrolle.....	35
Abbildung 21: Manometer zur Bestimmung der Willkürmotorik mit Zangengriff.....	37
Abbildung 22: Übersicht über die verschiedenen Stimulationsprotokolle	39
Abbildung 23: Schematische Darstellung des experimentellen Ablaufs.....	40

Abbildung 24: Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200ms in PA & AP	44
Abbildung 25: Vergleich der Protokolle ISI 4,5 ms/IBI 200 ms in PA & AP	45
Abbildung 26: Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200 ms mit Intervention in PA & Evaluation in beide Stromflussrichtungen	46
Abbildung 27: Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200 ms mit Intervention in AP & Evaluation in beide Stromflussrichtungen	47
Abbildung 28: Vergleich der Protokolle ISI 4,5 ms/IBI 200 ms mit Intervention in PA & Evaluation in beide Stromflussrichtungen	48
Abbildung 29: Vergleich der Protokolle ISI 4,5 ms/IBI 200 ms mit Intervention in AP & Evaluation in beide Stromflussrichtungen	49
Abbildung 30: Relative MEP Amplituden durch Paired pulse TMS zur Bestimmung der I-Wellen Latenz	50
Abbildung 31: Korrelation Betrag der Abweichung von 1,5 ms	52
Abbildung 32: Verteilung der Absolutwerte für 1,5 ms und Protokollansprechen.....	53
Abbildung 33: Korrelation Betrag der Abweichung von 4,5 ms	53
Abbildung 34: individuelle Ergebnisse der Stimulationsprotokolle mit ISI 1,5 ms in PA- und AP- Stromflussrichtung sowie individuelle I1-Peaks	55
Abbildung 35: individuelle Ergebnisse der Stimulationsprotokolle mit ISI 4,5 ms in PA- und AP- Stromflussrichtung sowie individuelle I3-Peaks.....	56
Tabelle 1: Übersicht der Maxima nach der Gaus'schen-Multipeak Anpassung	51
Tabelle 2: Übersicht über absolute Abweichung der Maxima von erwarteter I-Wellen Latenz 1,5 ms	51
Tabelle 3: Übersicht über absolute Abweichung der Maxima von erwarteter I-Wellen Latenz 4,5 ms	51

9.2. Anlagen

9.2.1. Einverständniserklärung



Lehrstuhl für Sozialpädiatrie der TU München

Kinderzentrum München gGmbH

Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. med. Volker Mall

Heiglhofstraße 63

81377 München

Tel.: 089 71009-233

Studienarzt: Hr. Dr. med. N. Jung

Probanden-Information und Einverständniserklärung

Einfluss der Stromflussrichtung und Pulsconfiguration auf die Evaluation und Induktion kortikaler Plastizität mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation beim Menschen - Pilotstudie

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir freuen uns, dass Sie Interesse haben, an der von uns vorgesehenen Studie teilzunehmen und wir möchten Sie fragen, ob Sie hierzu bereit sind.

Geplant ist dabei die Untersuchung mittels der sogenannten Transkraniellen Magnetstimulation (TMS). Mit Hilfe dieser Untersuchung lässt sich die nervale Erregbarkeit des motorischen Nervensystems darstellen. Des weiteren ist eine genetische Untersuchung in diesem Zusammenhang geplant. Bitte beachten Sie, dass Sie über die Durchführung der genetischen Untersuchung eine eigene Probandeninformation und Einwilligung erhalten.

Beschreibung und Ziel der Studie

Die TMS-Untersuchung dient dazu, die nervalen Strukturen des Gehirns zu beurteilen. Die Stromflussrichtung und Pulsform der Magnetstimulation beeinflusst dabei die durch TMS messbare nervale Erregbarkeit. Durch die Untersuchung sind auch Veränderungen der nervalen Erregbarkeit nachweisbar. Die so genannte 4-fach oder 8-fach Stimulation (Quattropuls/Octopulsstimulation) ist

ein Verfahren, mit welchem sich diese Erregbarkeit für eine kurze Zeit (ca. 1 Stunde) beeinflussen lässt.

Das Ziel der Studie ist es, den Einfluss der Stromflussrichtung und der Pulsbeschaffenheit (Pulsconfiguration) auf die Beeinflussung der nervalen Erregbarkeit (Induktion kortikaler Plastizität) mittels 4-fach oder 8-fach Stimulation (Quattro- und Octopuls-Stimulation) beim Menschen zu untersuchen.

Mögliche Risiken der TMS

Mit einem magnetischen Impuls wird die Nervenleitung vom Schädel zu den kleinen Handmuskeln untersucht. Nebenwirkungen dieser Untersuchungsmethode sind nicht bekannt. Theoretisch lässt sich ein epileptischer Anfall hierdurch auslösen. Mit der hier verwendeten Stimulationstechnik ist dies jedoch noch nicht aufgetreten und anhand neuester Erkenntnisse auch nicht zu erwarten. Es ist nur bei Personen eventuell zu beobachten, die zu epileptischen Anfällen neigen. Ausschlusskriterium für die Untersuchung sind ein bekanntes Anfallsleiden (Epilepsie), Metallteile im Kopf, Schwangerschaft oder ein Herzschrittmacher.

Möglicher Nutzen für Sie selber

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie außer einer modernen Untersuchung ihrer Nerven- (kortiko-spinalen) Bahnen, die auf die Muskeln Ihrer Hand projizieren voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Bei Interessen an Technik und/oder Medizin erklären wir Ihnen gerne technische und weitere medizinische Details zu der Untersuchung. Die Ergebnisse der Studie können möglicherweise dazu beitragen, die Grundlagen der Funktionsweise des Nervensystems zu verstehen und dadurch die Behandlung von Krankheiten zukünftig verbessern.

Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Vor Aufnahme in die Studie werden Sie zu Ihren Vorerkrankungen und Ihrem aktuellen Gesundheitsstatus befragt. Dazu gehört insbesondere die Frage nach Nerven- (neurologischen) Erkrankungen. Bestehen keine gesundheitlichen Risiken und zeigen Sie sich nach einer ausführlichen Aufklärung mit der Teilnahme einverstanden, werden die Untersuchungen mittels TMS durchgeführt.

Vertraulichkeit und Datenschutz

Während der Studie werden Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in einem Protokoll zu Dokumentationszwecken niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden ausschließlich in pseudonymisierter Form gespeichert und größter Sorgfalt ausgewertet. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Die gesetzlichen Bestimmungen enthalten nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Probandeninformation abgedruckt ist.

Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine Kosten. Für Ihre Teilnahme erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 10,00 €/Stunde.

Ihr Recht, Fragen zu stellen und sich von der Studie zurückzuziehen

Sie können jederzeit Fragen zum Ablauf und bekannten Risiken der Studie stellen. Falls Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt, der für die Studie verantwortlich ist (Dr. N. Jung, Kontaktangaben siehe unten). Sie können auch jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen. Die zukünftige Behandlung von Ihnen wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt.

Freiwillige Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Falls Sie eine Teilnahme an dieser Studie verweigern, haben Sie keinerlei Nachteile oder Einbußen von Ansprüchen zu befürchten. Eine evtl. Behandlung von Ihnen wird durch die Entscheidung in keiner Weise beeinträchtigt. Sie können auch jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre bereits geleistete Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen.

Für Ihre Teilnahme erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung (s.o.) entsprechend der benötigten Zeit.

Weitere Informationen

Für diese Studie liegt die Zustimmung einer unabhängigen Ethik-Kommission vor. Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Falls Sie zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie Fragen oder irgendwelche studienbezogenen Beschwerden haben, wenden Sie sich bitte an folgenden Ansprechpartner:

Dr. med. Nikolai Jung

Tel.: 089/71009-105

E-Mail: nikolai.jung@tum.de

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Einwilligungserklärung

Studie:

Einfluss der Stromflussrichtung und Pulsconfiguration auf die Evaluation und Induktion kortikaler Plastizität mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation beim Menschen.

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....

Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die Studie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandeninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Probanden oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Fragen zu möglichen Risiken der Untersuchung mittels der Transkraniellen Magnetstimulation und zu Ihrem Gesundheitszustand von dem die Studie durchführenden Arzt an Sie:

Ist eine Anfallserkrankung (Epilepsie) bei Ihnen bekannt oder hatten Sie jemals einen Krampfanfall? Ja Nein

Hatten Sie jemals einen Schwächeanfall bzw. einen Bewusstseinsverlust (Synkope)? Ja Nein

Hatten Sie jemals eine Kopfverletzung (z.B. mit Bewusstseinsverlust oder Gehirnerschütterung)?

Haben Sie Probleme mit dem Gehör oder ein Ohrgeräusch (Tinnitus)? Ja Nein

Haben Sie Hörhilfen (z.B. Hörgerät, Cochlea-Implantate)?

Sind Sie schwanger oder könnten Sie schwanger sein? Ja Nein

Haben Sie Metallimplantate im Kopf oder anderswo im Körper? Ja Nein

Falls ja, wo und welcher Art? _____ Ja Nein

Haben Sie implantierte Geräte für Ihr Nervensystem (z.B. einen Neurostimulator)? Ja Nein

Haben Sie einen Herzschrittmacher?

Wurde bei Ihnen bereits eine TMS Untersuchung durchgeführt? Falls ja, gab es dabei Probleme? Ja Nein

Wurde bei Ihnen bereits eine Kernspintomographie durchgeführt? Ja Nein

Falls ja, gab es dabei auffällige Befunde? Ja Nein

Sind Sie Raucher? Ja Nein

Haben Sie vor der Untersuchung Coffein (z.B. Kaffee, Cola etc.) konsumiert? Ja Nein

Falls ja, wie lange ist dies her? _____ Ja Nein

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

Falls ja, welche? _____

Ja Nein

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Ja Nein

Ja Nein

Mir ist bekannt, dass **ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen** meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), **ohne** dass mir daraus **Nachteile** entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei der Technischen Universität München aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:

a) an wissenschaftliche Mitarbeiter, zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,

b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die Ethikkommission der Technischen Universität München.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte Personen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen. Vertraglich vereinbarte Fristen bestehen nicht.

5. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....

Name

über meine Teilnahme an der Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Probanden-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....

Name des Probanden in Druckbuchstaben

.....

Datum Unterschrift des **Probanden**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden eingeholt.

.....

Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....

Datum Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferärztin**

9.2.2. Edinburgh Handedness Inventory

Bitte kreuzen Sie an, welche Hand Sie bei folgenden Aktivitäten benutzen. Nur wenn Sie beide Hände etwa gleich häufig benutzen, wählen Sie bitte "**Beide**".

Wenn Sie für eine bestimmte Tätigkeit niemals die andere Hand benutzen, wählen Sie bitte "**Nein**".

Wenn Sie...	Welche Hand benutzen Sie?	Benutzen Sie jemals die andere Hand?
...schreiben:	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
...malen:	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
...etwas werfen:	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
...eine Schere benutzen:	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
...sich die Zähne putzen:	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
...ein Messer benutzen (ohne Gabel):	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
...einen Löffel benutzen:	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
...einen Besen benutzen (obere Hand am Stiel):	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
...ein Streichholz anzünden:	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
...eine Schachtel öffnen (Hand am Deckel):	<input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

Vielen Dank für Ihre Antworten!

9.2.3. Case Report Form (CRF) für Stimulation in I-Wellen Latenz

Technische Universität München

Lehrstuhl für Sozialpädiatrie

Einfluss der Stromflussrichtung und Pulskonfiguration auf die Evaluation und Induktion kortikaler Plastizität mittels Transkranieller Magnetstimulation beim Menschen.

QPS I-wave ISI: 1,5 ms oder 4,5 ms; IBI: 200 ms; Paired- und Triple-Pulse Stimulation

Studienkoordination: Dr. med. Nikolai Jung

Leiter der klinischen Prüfung: Prof Dr. med. Volker Mall

CRF Datum: 02. 05. 2012

Probandendaten

Vorname: _____		Nachname: _____	
Initialen: ____		Probanden-Nummer: _____	
Alter	_____ Jahre	Geburtsdatum	____.____.____ (TT MM JJJJ)
Größe	_____ cm	Gewicht	_____ kg
Geschlecht	<input type="radio"/> weiblich <input type="radio"/> männlich	Händigkeit	<input type="radio"/> rechts <input type="radio"/> links
Untersuchungsdatum:	____.____.____		
Untersucher:	_____		
Muskel: APB links/rechts		Navigation: nein	
Verstärkung: 1500		Bandpass: 20-2000 Hz	

TMS-Voruntersuchung

Uhrzeit:

Stimulianzahl Hotspotsuche 1 Vollwelle AP		_____
Stimulianzahl Hotspotsuche 1 Vollwelle PA		_____
Hotspot Differenz		_____
Stimulator Eval. (Magstim 200, P160, QuattroMag, QuattroBurst)		_____
Pulskonfiguration (Sinuswelle, Halbsinuswelle, doppelte Sinuswelle)		_____
Pulspolarität (positive, negative, beide initiale Halbwelle(n))		_____
Ableitung ADM durchgeführt?		Ja <input type="radio"/>
Motorische Schwelle (relaxiert) AP	(%)	_____
Motorische Schwelle (aktiv / 5-10% Willkürkontraktion) AP	(%)	_____
Motorische Schwelle (relaxiert) PA	(%)	_____
Motorische Schwelle (aktiv / 5-10% Willkürkontraktion) PA	(%)	_____
Zielbereich 1mV – 800-1200 μ V AP	(%)	_____
Zielbereich 0,4mV – 200-600 μ V AP	(%)	_____
Zielbereich 1mV – 800-1200 μ V PA	(%)	_____
Zielbereich 0,4mV – 200-600 μ V PA	(%)	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV AP	_____	<input type="radio"/>
20 MEP Trials mit SI 0,4mV AP	_____	<input type="radio"/>
20 MEP Trials mit SI 1mV PA	_____	<input type="radio"/>
20 MEP Trials mit SI 0,4mV PA	_____	<input type="radio"/>
Stimulianzahl	gesamt	_____

QPS I-wave-Stimulation

Uhrzeit:

Pulsbreite		160 μs
Stimulator (QuattroBurst, QuattroMag)		_____
Pulskonfiguration (Sinuswelle, Halbsinuswelle, doppelte Sinuswelle)		_____
Pulspolarität (positive, negative initiale Halbwelle)		_____
Interstimulusintervall (2 Stimuli / 3 Stimuli)		1,5 ms oder 4,5 ms
Inter- paired -Pulsintervall / Inter- triple -Pulsintervall		200 ms
90 % AMT Quattropuls [%]		_____
Quattropulsschwelle [%]		_____
Stimulationsintensität (Quattropuls)	%	_____
720 / 1080 / 1440 Stimuli		<input type="radio"/>
360 / 480 / 720 Paired- / Triple-Pulse		<input type="radio"/>
Ende der Stimulation (Stimulationsdauer)		_____
Aufmerksamkeitskontrolle		<input type="radio"/>
Sensorische Schwelle / Stimulationsintensität (mA)		___/___
Fehleranzahl bei Aufmerksamkeitskontrolle		_____

MEP-Aufzeichnung POST

MEP POST 1 (2-5 min)	Uhrzeit	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV AP	_____	<input type="radio"/>
20 MEP Trials mit SI 0,4mV AP	_____	<input type="radio"/>

Motorische Schwelle (relaxiert) AP	%	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV PA	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV PA	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert) PA	%	_____
PAUSE __ min		
MEP POST 2 (15 min)	Uhrzeit	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV AP	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV AP	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert) AP	%	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV PA	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV PA	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert) PA	%	_____
PAUSE __ min		
MEP POST 3 (30 min)	Uhrzeit	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV AP	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV AP	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert) AP	%	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV PA	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV PA	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert) PA	%	_____

PAUSE __ min		
MEP POST 4 (60 min)	Uhrzeit	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV AP	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV AP	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert) AP	%	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV PA	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV PA	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert) PA	%	_____

Bemerkungen

9.2.4. Case Report Form (CRF) für die Erhebung der I-Wellen Latenz

Probandendaten

Vorname: _____		Nachname: _____	
Initialen: ____		Probanden-Nummer: _____	
Alter	_____ Jahre	Geburtsdatum	____.____.____ (TT MM JJJ)
Größe	_____ cm	Gewicht	_____ kg
Geschlecht	<input type="radio"/> weiblich	Händigkeit	<input type="radio"/> rechts
	<input type="radio"/> männlich		<input type="radio"/> links
Untersuchungsdatum:			
Untersucher:			
Dokumentation:			
Magnetstimulator:		Magstim 200	

TMS-Voruntersuchung

Beginn: Ende:

Abgeleiteter Muskel: M.abductor pollicis brevis	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> links	
Verstärkereinstellung Verstärkung	1500	<input type="radio"/>	
Verstärkereinstellung Hoch- und Tiefpassfilter	20 / 2000	<input type="radio"/>	
Navigation	nein	<input type="radio"/>	
Hotspot-Suche	0,25 Hz	<input type="radio"/>	
Schwellen-Bestimmung (AP)	Threshold-Hunter	<input type="radio"/>	
Schwellen-Bestimmung (PA)	Threshold-Hunter	<input type="radio"/>	
Motorische Schwelle (AP) (relaxiert)	A1 (%)	_____	
Motorische Schwelle (PA) (relaxiert)	A2 (%)	_____	
Stimulationsintensität AP (105% MT)	B1 (%)	_____	
Stimulationsintensität PA (105% MT)	B2 (%)	_____	
20 MEP prä	AP	[Proband]_ap_prae_[Intens].cfs	<input type="radio"/>
20 MEP prä	PA	[Proband]_pa_prae_[Intens].cfs	<input type="radio"/>

Versuchsprotoll PP

Beginn: Ende:

MEP	Richtung	Dateiname	durchgeführt
MEP: ISI 0,0 – 6,0 ms	AP/AP	[Proband]_ap_ap_SICF_[Intens].cfs	<input type="radio"/>
MEP: ISI 0,0 – 6,0 ms	PA/PA	[Proband]_pa_pa_SICF_[Intens].cfs	<input type="radio"/>

TMS Nachuntersuchung

Beginn: Ende:

20 MEP post	AP	[Proband]_ap_post_[Intens].cfs	<input type="radio"/>
20 MEP post	PA	[Proband]_pa_post_[Intens].cfs	<input type="radio"/>
Motorische Schwelle AP (relaxiert)		%	

Motorische Schwelle PA (relaxiert)	%	
---	---	--

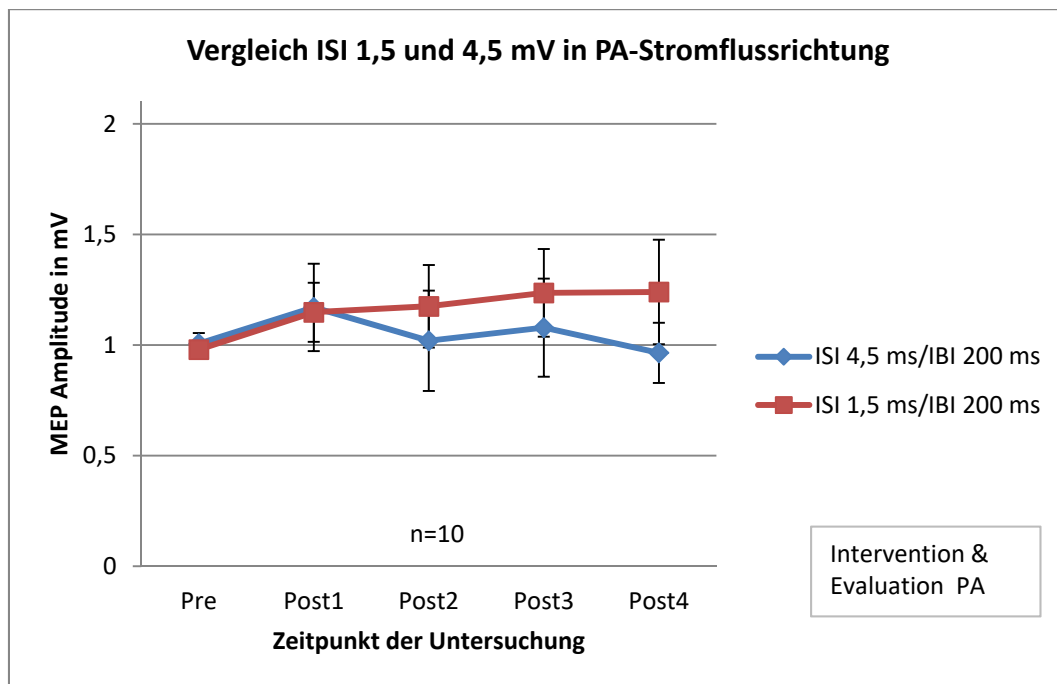
Stimulanzahl

PRÄ:	_____	Bemerkungen
Paired-Pulse Protokoll (AP/AP, PA/PA)	_____	
POST:	_____	
Stimuli total	_____	

9.2.5. Übersicht über die Studienteilnehmer

Probanden-ID	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Raucher	Dauermedikation	Protokolle
01	m	38	rechts	Nein	keine	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA Latenzvermessung
02	w	23	links	Nein	Hormonelle Kontrazeption	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA Latenzvermessung
03	m	27	rechts	Nein	keine	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA Latenzvermessung
04	w	24	rechts	Nein	Hormonelle Kontrazeption	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA Latenzvermessung
05	w	24	rechts	Nein	keine	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA
06	w	23	rechts	Nein	L-Thyroxin 50µg	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA Latenzvermessung
07	w	21	rechts	Nein	keine	1,5_200 AP Latenzvermessung
08	m	23	rechts	Nein	keine	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA
09	m	25	links	Ja	keine	1,5_200 PA
10	w	25	rechts	Nein	Hormonelle Kontrazeption	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA Latenzvermessung
11	m	22	rechts	Nein	keine	1,5_200 PA
12	w	26	rechts	Nein	keine	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA Latenzvermessung
13	w	38	rechts	Nein	keine	4,5_200 PA Latenzvermessung
14	m	28	rechts	Nein	keine	1,5_200 AP & PA 4,5_200 AP & PA Latenzvermessung

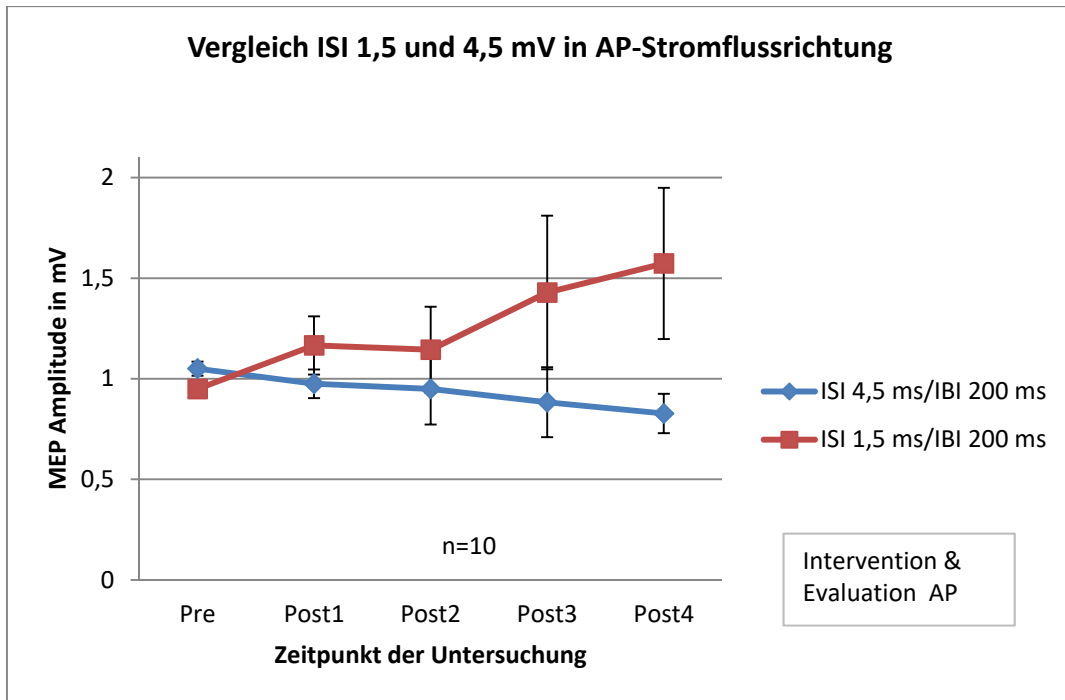
9.2.6. Vergleich der beiden Protokolle ISI 1,5 ms und ISI 4,5 ms bei gleicher Stromflussrichtung



Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200 ms & ISI 4,5 ms/IBI 200 ms in PA

Es zeigt sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit PROTOKOLL und ZEIT als Innersubjektfaktoren kein signifikanter Einfluss des Faktors Protokoll ($F_{[1,9]} = 1,288$; $p = 0,286$) und ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit ($F_{[4,36]} = 0,427$; $p = 0,788$), sowie keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT*PROTOKOLL: $F_{[4,36]} = 0,748$; $p = 0,566$) für die Intervention und Evaluation bei einem Interstimulusintervall von 1,5 ms und 4,5 ms in PA-Stromflussrichtung.

Grafisch zeigen sich ein MEP-Amplitudenanstieg für das Interstimulusintervall von 1,5 ms über allen Nachuntersuchungszeitpunkten sowie ein Anstieg bei ISI 4,5 ms für die Post 1 bis Post 3-Zeitpunkte.



Vergleich der Protokolle ISI 1,5 ms/IBI 200 ms & ISI 4,5 ms/IBI 200 ms in AP

Es zeigt sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit PROTOKOLL und ZEIT als Innersubjektfaktoren kein signifikanter Einfluss des Faktors Protokoll ($F_{[1,9]} = 2,257$; $p = 0,167$) und ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Faktors Zeit ($F_{[4,36]} = 0,685$; $p = 0,607$), sowie nach Durchführung einer Greenhouse-Geisser Korrektur keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT*PROTOKOLL: $F_{[1,650;14,854]} = 2,160$; $p = 0,155$) für die Intervention und Evaluation bei einem Interstimulusintervall von 1,5 ms und 4,5 ms in AP-Stromflussrichtung.

In der grafischen Auswertung zeigt sich ein gegenläufiger Trend für das Interstimulusintervall 1,5 ms zu 4,5 ms in AP-Stromflussrichtung. Während das Protokoll mit ISI 1,5 ms einen Amplitudenanstieg ohne Signifikanz aufweist, fällt die MEP-Amplitude grafisch beim Protokoll mit ISI 4,5 ms ab.

9.3. Lebenslauf

Julia Fritsch

Geboren am 10. August 1988 in München

Ausbildung und Studium

1999 - 2008	Theresia-Gerhardinger-Gymnasium am Anger in München, Abschluss mit dem Abitur
2009 - 2011	Beginn des Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU) und Technischen Universität München (TUM) Erfolgreicher Abschluss des vorklinischen Studienabschnittes mit dem Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im September 2011
2011 - 2016	Klinischer Studienabschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU)
April 2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (schriftlicher Teil)
Mai/Juni 2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (mündlicher Teil)

Praktisches Jahr

Mai - September 2015	Wahltertial Anästhesie und operative Intensivmedizin im Helios Amper Klinikum Dachau
September - Dezember 2015	Innere Medizin im Klinikum Großhadern
Dezember 2015 - April 2016	Chirurgie im Klinikum Fürstfeldbruck

Famulaturen und Praktika

Seit Januar 2007	Ehrenamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst beim Malteser Hilfsdienst in Gröbenzell
August - September 2008	Lehrgang Unfallrettung- und Krankentransport (RDH) am Lehrinstitut für präklinische Rettungsmedizin in München

September 2008	Rettungssanitäter-Praktikum in den Bereichen der Notaufnahme, Anästhesie und Intensivstation am Klinikum Fürstenfeldbruck
März - Mai 2009	Pflegepraktikum im Bereich der Unfall- und Wiederherstellungschirurgie im Klinikum Dritter Orden in München
Juni 2009	Abschlusslehrgang zur Rettungssanitäterin am Medical Rescue College in Wolfratshausen
Februar - März 2012	Famulatur im Bereich der Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin im Klinikum Fürstenfeldbruck
August - September 2012	Famulatur in der Hämatologie und Onkologie des Klinikums Großhadern
Februar - März 2013	Famulatur in der internistischen Praxis Dres. Marx und Heid mit hausärztlicher Versorgung in München-Lochhausen
Februar - März 2014	Famulatur in der Anästhesiologie im Klinikum Dachau

Beruflicher Werdegang

Seit 01. August 2016	Assistenzärztin für Anästhesie und operative Intensivmedizin im Helios Amper Klinikum Dachau
----------------------	--

9.4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Volker Mall für die Möglichkeit diese Doktorarbeit durchzuführen. Zudem möchte ich mich besonders herzlich bei Dr. Nikolai Jung für seine Unterstützung bei der Durchführung der Messungen, Auswertung der Daten und Interpretation der Ergebnisse bedanken. Ein weiteres Dankeschön geht an Dr. Bernhard Gleich und sein Team vom IMETUM für die Entwicklung und den Bau der Magnetstimulatoren und die Unterstützung bei allen technischen Fragen.